

Anatomie et cytologie pathologiques

Rôle clé dans le diagnostic,
l'évaluation pronostique et le traitement



Réussir ses ECNi

Le cours officiel
+ entraînements types corrigés

+ banque d'images

+ recommandations en ligne

3^e édition

Coordination :
Pr D. Wendum

Anatomie et cytologie pathologiques

Rôle clé dans le diagnostic, l'évaluation
pronostique et le traitement

3E ÉDITION

Collège Français des pathologistes

Elsevier Masson

Table des matières

Couverture

Page de titre

Page de copyright

Comité de rédaction

Comité de rédaction de la 1^{re} édition

Préface

Abréviations

I: Connaissances

I: Notions générales concernant les examens d'anatomie et de cytologie pathologiques intervenant dans la juste prescription

Chapitre 1: Item 290 – UE 9 – Le médecin préleveur de cellules et/ou 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

I Généralités

II Examen extemporané

III Biologie moléculaire non morphologique

Annexe 1.1 – Différentes techniques particulières en dehors de la fixation formolée/inclusion en paraffine et coloration d'HE appliquées dans les items traités dans l'ouvrage

Chapitre 2: Anatomie et cytologie pathologiques et cancérologie

I Généralités

II Données minimales

III Double lecture systématisée

Annexe 2.1 – Terminologie fréquemment utilisée dans les comptes rendus de pathologie tumorale

II: Pathologie digestive

Chapitre 3: Foie

I Prérequis : histologie du foie

II Généralités

III Hépatite B chronique

IV Hépatite C chronique

I Tumeurs bénignes

II Tumeurs primitives malignes

III Tumeurs secondaires (métastases)

I Définition

II Étiologies

III Diagnostic de cirrhose

IV Apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic étiologique de la cirrhose

I Généralités

II Diagnostic d'hémochromatose

III Biopsie hépatique

Chapitre 4: Tube digestif

I Prérequis : histologie de la paroi colique et rectale

II Adénocarcinome colorectal

I Prérequis : histologie de la paroi gastrique

II Adénocarcinome gastrique

III Lymphomes gastriques primitifs

IV Tumeurs stromales gastriques (GIST)

V Tumeurs neuroendocrines gastriques

VI Polypes gastriques

I Prérequis

II Tumeurs de l'œsophage : types histologiques, lésions précancéreuses

III Diagnostic d'une tumeur de l'œsophage

IV Anatomie pathologique et exérèse à but thérapeutique

I Physiopathologie des lésions

II Indications de l'endoscopie œsogastroduodénale dans un contexte de RGO

III Endobrachyœsophage

IV Principes de traitement et surveillance

I Prérequis : histologie de la paroi gastrique

II Gastrites chroniques

III Ulcère gastrique et duodénal

I Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : généralités

II Lésions de la maladie de Crohn

III Lésions de la rectocolite hémorragique (RCH)

IV Suivi (Crohn/RCH)

I Prérequis : histologie de la paroi duodénale

II Maladie cœliaque

III MICI

IV Colites microscopiques

V Giardiose (Iambliase)

VI Maladie de Whipple

I Prérequis

II Physiopathologie de l'appendicite

III Diagnostic

IV Tumeurs de l'appendice

Chapitre 5: Pancréas

I Prérequis

II Adénocarcinome du pancréas

III Tumeurs neuroendocrines du pancréas

IV Tumeurs pancréatiques kystiques

I Définition

II Localisations

III Classification des tumeurs neuroendocrines de l'appareil digestif (OMS 2010)

III: Pathologie gynécologique

Chapitre 6: Item 297 – UE 9 – Tumeurs du col utérin

I Prérequis

II Cancer du col de l'utérus

Chapitre 7: Item 297 – UE 9 – Tumeurs du corps utérin

I Prérequis

II Cancer de l'endomètre

III Tumeurs conjonctives de l'utérus

Chapitre 8: Item 303 – UE 9 – Tumeurs de l'ovaire

I Prérequis

II Types histologiques des tumeurs de l'ovaire

III Diagnostic d'une tumeur ovarienne/d'un kyste de l'ovaire

I Fréquence, épidémiologie

II Types histologiques

III Facteurs de risque, carcinogenèse, modalités d'extension

IV Diagnostic

Chapitre 9: Item 309 – UE 9 – Tumeurs du sein

I Prérequis

II Fréquence, épidémiologie

III Types histologiques (OMS 2012)

IV Lésions avec augmentation du risque relatif de cancer du sein

V Diagnostic de cancer du sein ou des lésions du tissu palléal

VI Traitement du cancer du sein

VII Chirurgie et examen anatomopathologique

VIII Autres traitements – Facteurs prédictifs anatomopathologiques, pronostiques, et thérapeutiques

IV: Pathologie urologique

Chapitre 10: Item 307 – UE 9 – Tumeurs de la prostate

I Prérequis

II Épidémiologie

III Types histologiques

IV Histoire naturelle

V Diagnostic

VI Facteurs pronostiques avec valeur prédictive indépendante

VII Principes de la prise en charge

Chapitre 11: Item 308 – UE 9 – Tumeurs du rein

I Épidémiologie

II Types histologiques principaux

III Oncogenèse du carcinome rénal à cellules claires – Voie de dissémination

IV Diagnostic

V Principes de la prise en charge

Chapitre 12: Item 310 – UE 9 – Tumeurs du testicule

I Prérequis

II Épidémiologie

III Types histologiques principaux

IV Histoire naturelle

V Diagnostic

VI Principes de la prise en charge

VII Pronostic

Chapitre 13: Item 311 – UE 9 – Tumeurs vésicales

I Prérequis : histologie de la paroi vésicale

II Épidémiologie

III Types histologiques principaux

IV Classifications et pronostic

V Diagnostic

VI Bilan d'extension et traitement

V: Néphrologie – Amylose – Maladie de Horton et vascularites

Chapitre 14: Item 258 – UE 8 – Néphropathie glomérulaire

I Prérequis

II Introduction

III Prise en charge technique anatomopathologique des biopsies rénales

IV Lésions élémentaires

V Principales glomérulopathies classées selon leur mode de présentation clinique

Chapitre 15: Item 317 – UE 9 – Atteinte rénale au cours du myélome

I Néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse

II Amylose AL

III Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MIDD) ou maladie de Randall

IV Syndrome de Fanconi associé au myélome

Chapitre 16: Item 190 – UE 7 – Atteinte rénale au cours du lupus

Chapitre 17: Item 217 – UE 7 – Amylose

I Définition

II Nature et caractéristiques de la substance amyloïde

III Diagnostic

Chapitre 18: Item 260 – UE 8 – Néphropathie vasculaire

I Généralités

II Néphroangiosclérose « bénigne »

III Microangiopathie thrombotique

IV Maladie des emboles de cristaux de cholestérol

V Périartérite noueuse

Chapitre 19: Artérite à cellules géantes – Vascularites systémiques

I Généralités

II Artérite à cellules géantes

III Maladie de Takayasu

I Vascularites intéressant des vaisseaux de moyen calibre

II Vascularites des petits vaisseaux

VI: Pathologie thoracique – Pneumologie

Chapitre 20: Item 155 – UE 6 – Tuberculose de l'adulte et de l'enfant

I Prérequis

II Histoire naturelle de la tuberculose et lésions tissulaires

III Diagnostic et prélèvements

Chapitre 21: Item 206 – UE 7 – Pneumopathie interstitielle diffuse

I Généralités – Définitions

II Examens cytologiques et histologiques diagnostiques ou d'orientation diagnostique

III Aspects cytologiques et histologiques des pneumopathies interstitielles diffuses

Chapitre 22: Item 207 – UE 7 – Sarcoïdose

I Prérequis

II Définition

III Lésion élémentaire histologique

IV Prélèvements pour mise en évidence des granulomes

V Diagnostics différentiels en pathologie

Chapitre 23: Item 306 – UE 9 – Tumeurs du poumon, primitives et secondaires

I Prérequis

II Tumeurs primitives du poumon

III Tumeurs secondaires du poumon (métastases)

Chapitre 24: Item 203 – UE 7 – Opacités et masses intrathoraciques chez l'enfant et chez l'adulte

I Masses et nodules pulmonaires

II Opacités médiastinales

Chapitre 25: Tumeurs primitives de la plèvre – Mésothéliome malin

I Prérequis

II Mésothéliome malin

VII: Tête et cou

Chapitre 26: Item 295 – UE 9 – Tumeurs de la cavité buccale, nasosinusiennes et du cavum, et des voies aérodigestives supérieures

I Types histologiques des tumeurs de la cavité buccale et des voies aérodigestives supérieures (VADS)

II Prélèvements à visée diagnostique

III Prélèvements à visée thérapeutique (pièce opératoire)

Chapitre 27: Item 239 – UE 8 – Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens

I Prérequis : histologie de la glande thyroïdienne

II Cancers de la thyroïde

III Diagnostic d'un nodule thyroïdien

IV Autres lésions thyroïdiennes

Chapitre 28: Item 88 – UE 4 – Pathologie des glandes salivaires

I Prérequis

II Pathologie tumorale des glandes salivaires

III Orientation diagnostique devant une augmentation de volume des glandes salivaires – Place de l'anatomie pathologique

VIII: Dermatologie

Chapitre 29: Item 188 – UE 7 – Dermatoses bulleuses auto-immunes

I Prérequis

II Notions cliniques

III Principes des méthodes diagnostiques

IV Aspects anatomopathologiques des dermatoses bulleuses

Chapitre 30: Item 190 – UE 7 – Lupus érythémateux disséminé

I Généralités – Physiopathologie

II Lupus et anatomie pathologique

Chapitre 31: Item 299 – UE 9 – Tumeurs cutanées, épithéliales

I Prérequis

II Fréquence et épidémiologie

III Types histologiques

IV Carcinome basocellulaire

V Carcinome épidermoïde cutané et lésions précancéreuses

Chapitre 32: Item 299 – UE 9 – Tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques

I Prérequis

II Fréquence et épidémiologie du mélanome

III Lésions précancéreuses et facteurs de risque de mélanome

IV Nævus

V Sous-types histologiques des mélanomes

VI Diagnostic d'une tumeur cutanée pigmentée

VII Prise en charge thérapeutique

IX: Hématologie

Chapitre 33: Item 315 – UE 9 – Leucémies lymphoïdes chroniques

- I Définition et nosologie
- II Épidémiologie
- III Présentations et manifestations cliniques
- IV Diagnostic
- V Syndrome de Richter
- VI Diagnostics différentiels

Chapitre 34: Item 316 – UE 9 – Lymphomes malins

- I Définition d'un lymphome malin
- II Fréquence – Épidémiologie des lymphomes
- III Principes de classification de l'OMS 2017 des tumeurs du système hématopoïétique
- IV Diagnostic d'un lymphome

Chapitre 35: Item 317 – UE 9 – Myélome multiple des os

- I Définition
- II Physiopathologie
- III Présentation clinique
- IV Diagnostic
- V Diagnostics différentiels du myélome
- VI Atteinte spécifique du myélome : atteinte rénale

Chapitre 36: Item 216 – UE 7 – Adénopathie superficielle

- I Prérequis
- II Démarche diagnostique devant une adénopathie superficielle
- III Intérêt et valeur des différents prélèvements ganglionnaires pour examen anatomopathologique

Chapitre 37: Item 272 – UE 8 – Splénomégalie

- I Prérequis
- II Principales étiologies de splénomégalie
- III Place de l'anatomopathologie dans le diagnostic d'une splénomégalie

X: Divers – Cancérologie

Chapitre 38: Item 296 – UE 9 – Tumeurs intracrâniennes

- I Prérequis : rappels histologiques
- II Types histologiques des tumeurs du système nerveux central
- III Circonstances de découverte
- IV Métastases cérébrales
- V Spécificités des tumeurs intracrâniennes chez l'enfant

Chapitre 39: Item 294 – UE 9 – Principaux cancers de l'enfant

- I Épidémiologie
- II Oncogenèse
- III Types histologiques en fonction de l'âge
- IV Diagnostic
- V Principales tumeurs

Chapitre 40: Item 304 – UE 9 – Tumeurs des os primitives et secondaires

- I Généralités
- II Tumeurs osseuses primitives
- III Tumeurs osseuses secondaires

II: Entraînement

Chapitre 41: Dossiers progressifs

- DP 1
- DP 2
- DP 3
- DP 4
- DP 5
- DP 6
- DP 7
- DP 8
- DP 9
- DP 10
- DP 11
- DP 12

II Types histologiques des tumeurs du système nerveux central	DP 4
III Circonstances de découverte	DP 5
IV Métastases cérébrales	DP 6
V Spécificités des tumeurs intracrâniennes chez l'enfant	DP 7
Chapitre 39: Item 294 – UE 9 – Principaux cancers de l'enfant	DP 8
I Épidémiologie	DP 9
II Oncogenèse	DP 10
III Types histologiques en fonction de l'âge	DP 11
IV Diagnostic	DP 12
V Principales tumeurs	DP 13
Chapitre 40: Item 304 – UE 9 – Tumeurs des os primitives et secondaires	DP 1
I Généralités	DP 2
II Tumeurs osseuses primitives	DP 3
III Tumeurs osseuses secondaires	DP 4
II: Entraînement	DP 5
Chapitre 41: Dossiers progressifs	DP 6
DP 1	DP 7
DP 2	DP 8
DP 3	DP 9
	DP 10
	DP 11
DP 12	QI 18
DP 13	QI 19
Chapitre 42: Questions isolées	QI 20
QI 1	QI 21
QI 2	QI 22
QI 3	QI 23
QI 4	QI 24
QI 5	QI 25
QI 6	QI 26
QI 7	QI 27
QI 8	QI 28
QI 9	QI 29
QI 10	QI 30
QI 11	QI 31
QI 12	QI 32
QI 13	QI 33
QI 14	QI 34
QI 15	QI 35
QI 16	QI 36
QI 17	QI 37
	QI 38

QI 39
QI 40
QI 41
QI 42
QI 43
QI 44
QI 45
QI 46
QI 47
QI 48
QI 49
QI 50
QI 51
QI 52
QI 53
QI 54
QI 55
QI 56
QI 57
QI 58
QI 59

QI 81
QI 82
QI 83
QI 84
QI 85
QI 86
QI 87
QI 88
QI 89
QI 90
QI 91
QI 92
QI 93
QI 94
QI 95
QI 96
QI 97
QI 98
QI 99
QI 100
QI 101

QI 60
QI 61
QI 62
QI 63
QI 64
QI 65
QI 66
QI 67
QI 68
QI 69
QI 70
QI 71
QI 72
QI 73
QI 74
QI 75
QI 76
QI 77
QI 78
QI 79
QI 80

QI 102
QI 103
QI 104
QI 105
QI 106
QI 107
QI 108
QI 109
QI 110
QI 111
QI 112
QI 113
QI 114
QI 115
QI 116
QI 117
QI 118
QI 119
QI 120
QI 121
QI 122

QI 123
QI 124
QI 125
QI 126
QI 127
QI 128
QI 129
QI 130
QI 131
QI 132
QI 133
QI 134
QI 135
QI 136
QI 137
QI 138
QI 139
QI 140
QI 141
QI 142
QI 143

QI 15
QI 16
QI 17
QI 18
QI 19
QI 20
QI 21
QI 22
QI 23
QI 24
QI 25
QI 26
QI 27
QI 28
QI 29
QI 30
QI 31
QI 32
QI 33
QI 34
QI 35

QI 144
QI 145
QI 146
QI 147
QI 148
QI 149
QI 150
QI 1
QI 2
QI 3
QI 4
QI 5
QI 6
QI 7
QI 8
QI 9
QI 10
QI 11
QI 12
QI 13
QI 14

QI 36
QI 37
QI 38
QI 39
QI 40
QI 41
QI 42
QI 43
QI 44
QI 45
QI 46
QI 47
QI 48
QI 49
QI 50
QI 51
QI 52
QI 53
QI 54
QI 55
QI 56

QI 57
QI 58
QI 59
QI 60
QI 61
QI 62
QI 63
QI 64
QI 65
QI 66
QI 67
QI 68
QI 69
QI 70
QI 71
QI 72
QI 73
QI 74
QI 75
QI 76
QI 77

QI 78
QI 79
QI 80
QI 81
QI 82
QI 83
QI 84
QI 85
QI 86
QI 87
QI 88
QI 89
QI 90
QI 91
QI 92
QI 93
QI 94
QI 95
QI 96
QI 97
QI 98

Préface

Pr. Serge Guyétant, Président du Collège français des Pathologistes (CoPath.)

Cette nouvelle édition du référentiel d'Anatomie Pathologique dédié à la préparation de l'ECN est le fruit d'un travail réalisé par de nombreux enseignants de la discipline et coordonné par le Pr. Dominique Wendum sous l'égide du Collège français des pathologistes. La lecture de la table des matières de ce référentiel permet d'emblée de mesurer l'importance de l'anatomie pathologique dans tous les domaines de la médecine et pour tous les futurs médecins, quelle que soit la spécialité à laquelle ils se destinent. Ainsi, le lecteur appréciera que ce référentiel, une fois abordées les notions essentielles liées à la prise en charge des prélèvements cellulaires et tissulaires, décrit, explique et illustre la part anatomo-pathologique des nombreux items de l'ECN où ces notions sont cruciales, constituant de ce fait un document transversal et transdisciplinaire essentiel pour la préparation de cet examen. L'utilité diagnostique des techniques morphologiques et non morphologiques disponibles en anatomie pathologique est également soulignée pour les principales pathologies.

Chacun des chapitres a été rédigé par un ou plusieurs enseignants pathologistes spécialistes du domaine, avec un constant souci de cohérence avec les autres référentiels de spécialité, de précision mais aussi de concision, sans jamais perdre de vue l'objectif essentiel qu'est la préparation de l'ECN. Dans cette nouvelle édition, une attention particulière a été accordée à cet objectif en proposant de nombreuses illustrations et tableaux, ainsi que des synthèses sur chaque sujet sous la forme de « points clés ».

Au-delà de la préparation de l'ECN, cet ouvrage collégial constitue un document de référence parfaitement actualisé dans lequel les internes et médecins de toutes spécialités pourront trouver des informations anatomo-pathologiques essentielles pour leur pratique quotidienne. Le Collège des pathologistes est heureux et fier de cette nouvelle édition, qui constitue par sa transversalité un trait d'union anatomo-pathologique indispensable entre les référentiels des différentes spécialités.

Comité de rédaction

Pr Dominique Wendum, Sorbonne Université, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Paris

Pr Yves Allory, université Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Institut Curie, Saint-Cloud

Dr Jérémy Augustin, Sorbonne Université, AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Pr Cécile Badoual, université Paris-Descartes, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Dr Geneviève Belleannée, hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux

Dr Franck Bielle, Sorbonne Université, AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr David Buob, Sorbonne Université, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

Dr Aurélie Cazes, université Paris-Diderot, AP-HP, hôpital Bichat, Paris

Pr Christiane Copie-Bergman, université Paris-Est Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Pr Aurore Coulomb, Sorbonne Université, hôpital Armand-Trousseau, Paris

Dr Marie Crahes, université Paris-Descartes, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Dr Jérôme Cros, université Paris-Diderot, AP-HP, hôpital Beaujon, Clichy

Dr Thomas Denize, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Dr Catherine Genestie, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Dr Laure Gibault, Université Paris-Descartes, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Dr Muriel Hourseau, Université Paris-Diderot, AP-HP, hôpital Bichat, Paris

Dr Raymond Karkouche, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Magali Lacroix-Triki, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Dr Frédérique Larousserie, université Paris-Descartes, AP-HP, hôpital Cochin, Paris

Dr Charles Lépine, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Dr Audrey Lupo, université Paris-Descartes, AP-HP, hôpital Cochin, Paris

Dr Julien Morocho, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

Dr Marine Nervo, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Pr Nicolas Ortonne, université Paris-Est Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Marie-Hélène Plouhinec, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Pr Emmanuelle Uro-Coste, université Toulouse III, Institut universitaire du cancer, Toulouse-Oncopôle, Toulouse

Pr Dominique Wendum, Sorbonne Université, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris

Dr Claude Bachmeyer, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

Pr Françoise Barthes, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Pr Laurent Beaugerie, Sorbonne Université, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris

Dr Hélène Boutroux, Sorbonne Université, hôpital Armand-Trousseau, Paris

Pr Olivier Chazouillères, Sorbonne Université, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris

Pr Jean-François Fléjou, Sorbonne Université, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris

Pr Gilles Grateau, Sorbonne Université, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

Dr Stéphane Hans, université Paris-Descartes, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Dr Alexandre Hertig, Sorbonne Université, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

Dr Fabien Le Bras, université Paris-Est, Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Alexandra Masson-Lecomte, université Denis-Diderot, hôpital Saint-Louis, Paris

Pr Philippe Morice, université Paris Sud, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Dr Saskia Oro, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Pr François Paye, Sorbonne Université, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris

Dr Pierre Sujobert, université Paris-Est, Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Delphine Wermert, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Dr Ouidad Zehou, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Coordonnateur

Auteurs

Relecteurs

Comité de rédaction de la 1^{re} édition

Pr Dominique Wendum, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris

Dr Anne-Flore Albertini, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Pr Yves Allory, université Paris-Est Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Pr Cécile Badoual, université Paris-Descartes, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Dr David Buob, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

Pr Christiane Copie-Bergman, université Paris-Est Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Jérôme Cros, université Paris-Diderot, AP-HP, hôpital Beaujon, Clichy

Dr Jacqueline Fontugne, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris I

Dr Catherine Genestie, AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Raymond Karkouche, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Frédérique Larousserie, université Paris-Descartes, AP-HP, hôpital Cochin, Paris

Dr Cécile Le Naourès, CHRU Côte de Nacre, Caen

Dr Sophie Michalak, université d'Angers, centre hospitalier universitaire d'Angers

Dr Julien Moroch, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Nicolas Ortonne, université Paris-Est Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Marie-Thérèse Paoletti, université Paris-Est, Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Jérémie Sandrini, centre hospitalier Le Mans

Pr Dominique Wendum, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris

Dr Claude Bachmeyer, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

Dr Françoise Barthes, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Pr Laurent Beaugerie, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris

Dr David Biau, AP-HP, hôpital Cochin, Paris

Pr Olivier Chazouillères, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris

Dr Sylvie Fasola, AP-HP, hôpital Trousseau, Paris

Pr Jean-François Fléjou, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris

Pr Gilles Grateau, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

Dr Stéphane Hans, université Paris-Descartes, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Dr Alexandre Hertig, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

Dr Fabien Le Bras, université Paris-Est, Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Pr Jean-Pierre Lefranc, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Alexandra Masson-Lecomte, université Paris-Est Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Saskia Oro, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Pr François Paye, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, AP-HP, hôpital St-Antoine, Paris

Dr Damien Petit, université d'Angers, centre hospitalier universitaire d'Angers

Pr Laurent Salomon, université Paris-Est, Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Pierre Sujobert, université Paris-Est, Créteil, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Dr Delphine Wermert, AP-HP, hôpital Européen-Georges-Pompidou, Paris

Coordonnateur

Auteurs

Relecteurs

Abréviations

Ac anticorps

ACR *American College of Radiology*

ACUP *adenocarcinoma of unknown primary* (adénocarcinome de primitif inconnu)

ADN acide désoxyribonucléique

AEG altération de l'état général

AGC *atypical glandular cell* (atypie des cellules glandulaires)

AINS anti-inflammatoire non stéroïdien

AIS *adenocarcinoma in situ* (adénocarcinome *in situ*)

AJCC *American Joint Committee on Cancer*

ANCA *anti-neutrophil cytoplasmic antibody* (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires)

ARN acide ribonucléique

ASAT aspartate aminotransférase

ASC-H *atypical squamous cell cannot exclude HSIL* (atypie des cellules malpighiennes sans pouvoir exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade)

ASC-US *atypical squamous cell of unknown significance* (atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée)

AVC accident vasculaire cérébral

BAAR bacille acido-alcool-résistant

BAT biopsie de l'artère temporale

BK bacille de Koch

BPAG *bullous pemphigoid antigen*

CBNPC cancer bronchique non à petites cellules

CBP cholangite biliaire primitive

CBPC cancer bronchique à petites cellules

CCIS carcinome canalaire *in situ*

CCK cholangiocarcinome

CCR cancer colorectal

CECOS Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains

CHC carcinome hépatocellulaire
CIN *cervical intraepithelial neoplasia*
CIS carcinome *in situ*
CISH *chromogenic in situ hybridization*
CK cytokératine
CLIS carcinome lobulaire *in situ*
CMV cytomégalovirus
CNGOF Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CSP cholangite sclérosante primitive
DC cellule dendritique
DIU dispositif intra-utérin
DPC duodéno pancréatectomie céphalique
EBO endobrachyœsophage
EBUS *endobronchial ultrasound* (échoendoscopie bronchique)
EBV Epstein-Barr virus
ECL *enterochromaffin like*
EDTA éthylènediaminetétraacétique
EE grade Elston et Ellis
EFR exploration fonctionnelle respiratoire
EGF *epidermal growth factor*
EGFR *epidermal growth factor receptor*
FCU frottis cervico-utérin
FDG fluorodésoxyglucose
FFIP fixé au formol et inclus dans la paraffine
FIGO Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
FISH *fluorescence in situ hybridization* (hybridation *in situ* fluorescente)
FITC *fluorescein isothiocyanate*
FIVA Fonds d'indemnisation aux victimes de l'amiante
FMF fièvre méditerranéenne familiale
FNCLCC Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
GEM glomérulonéphrite extramembraneuse
GIST *gastrointestinal stromal tumor* (tumeur stromale gastrointestinale)
GN glomérulonéphrite
GNRP glomérulonéphrite rapidement progressive
HAS Haute Autorité de santé

HBP hypertrophie bénigne de la prostate

HCA hyperplasie épithéliale canalaire atypique

HCG *human chorionic gonadotropin* (hormone chorionique gonadotrophique)

HE hémateïne-éosine

HES hémateïne-éosine-safran

HIA hémorragie intra-alvéolaire

HLA hyperplasie lobulaire atypique

HNF hyperplasie nodulaire focale

HNPCC *hereditary non polyposis colorectal cancer*

HP *Helicobacter pylori*

HPV *human papilloma virus*

HSF hyalinose segmentaire et focale

HSIL *high grade squamous intra-epithelial lesion* (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade)

HSV *Herpes simplex virus*

HTA hypertension artérielle

IF immunofluorescence

Ig immunoglobuline

INCa Institut national du cancer

InVS Institut de veille sanitaire

IPP inhibiteur de la pompe à protons

IRM imagerie par résonance magnétique

ISN *International Society of Nephrology*

ISS *International Staging System*

ISUP *International Society of Urological Pathology*

LAFP Laboratoire Amiante, Fibres et Particules

LAL leucémie aiguë lymphoblastique

LAM leucémie aiguë myéloïde

LBA lavage bronchoalvéolaire

LCS liquide cébrospinal

LDH lactate déshydrogénase

LED lupus érythémateux disséminé

LEPI laboratoire d'étude des particules inhalées

LH lymphome de Hodgkin

LLC leucémie lymphoïde chronique

LNH lymphome non hodgkinien

LSIL *low grade squamous intra-epithelial lesion* (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade)

MALT *mucosa-associated lymphoid tissue* (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)

MAT microangiopathie thrombotique

MBAI maladie bulleuse auto-immune

MBG membrane basale glomérulaire

MBL lymphocytose B monoclonale

MGG May-Grünwald-Giemsa (coloration de)

MGUS *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (gammopathie monoclonale de signification indéterminée)

MIBG méta-iodobenzylguanidine

MICI maladie inflammatoire chronique intestinale

MIDD *monoclonal immunoglobulin deposition disease* (maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales)

MMR *mismatch repair*

MO microscopie optique

MPNST *malignant peripheral nerve sheath tumor* (tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques)

MPO myéloperoxidase

MSI *microsatellite instability* (instabilité des microsatellites)

MTBC *Mycobacterium tuberculosis complex*

NASH *nonalcoholic steatohepatitis* (steatohépatite non alcoolique)

NCM néphropathie à cylindres myélomateux

NEM néoplasie endocrinienne multiple

NOS *not otherwise specified*

NSE *neurone specific enolase*

OMS Organisation mondiale de la santé

PAF polypose adénomateuse familiale

PAM polyangéite microscopique

PAN périartérite noueuse

PanIN *pancreatic intraepithelial neoplasia* (néoplasie intra-épithéliale pancréatique)

PAS *periodic acid schiff*

PB pemphigoïde bulleuse

PBH ponction-biopsie hépatique

PBR ponction-biopsie rénale

PCR *polymerase chain reaction*

PDGFR *platelet-derived growth factor receptors*

PFGK polype fundique glandulokystique

PIC pneumopathie interstitielle commune

PID pneumopathie interstitielle diffuse

PIT primo-infection tuberculeuse

PN polynucléaire

PNET *peripheral neuroectodermic tumor* (tumeur neuroectodermique périphérique)

PP polypeptide pancréatique

PPR pseudo-polyarthrite rhizomélique

PR purpura rhumatoïde

PSA *prostate specific antigen* (antigène prostatique spécifique)

RCH rectocolite hémorragique

RCP réunion de concertation pluridisciplinaire

RGO reflux gastro-œsophagien

RO récepteur aux œstrogènes

RP récepteur à la progestérone

RPS *Renal Pathology Society*

RR risque relatif

SAA sérum amyloïde A

SAI sans autre indication

SGS syndrome de Gougerot-Sjögren

SHU syndrome hémolytique et urémique

SNLGM syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes

SNP système nerveux périphérique

SSM *superficial spreading melanoma* (mélanome superficiel extensif)

SUV *standardized uptake value*

TCR *T cell receptor*

TDM tomodensitométrie

TEP tomographie par émission de positons

TIPMP tumeur intracanaulaire papillaire et mucineuse du pancréas

TI-RADS *Thyroid Imaging Reporting and Data System*

TMRO tumeur maligne rare ovarienne

TTF *thyroid transcription factor*

TVNIM tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle

UCNT *undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type*

UICC *Union for International Cancer Control*

UTDL unité terminale ducto-lobulaire

VADS voie aérodigestive supérieure

VEGF *vascular endothelial growth factor*

VHB virus de l'hépatite B

VHC virus de l'hépatite C

VHL von Hippel-Lindau

VIH virus de l'immunodéficience humaine

VRS virus respiratoire syncytial

Connaissances

Notions générales concernant les examens d'anatomie et de cytologie pathologiques intervenant dans la juste prescription

CHAPITRE 1

Item 290 – UE 9 – Le médecin préleveur de cellules et/ou 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

Dominique Wendum

- I. Généralités
- II. Examen extemporané
- III. Biologie moléculaire non morphologique

Objectifs pédagogiques du CoPath

- Connaître les modalités de transmission de ces prélèvements au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques.
- Connaître les principes de base de réalisation des techniques morphologiques suivantes : cytologie, histologie, immunohistochimie, hybridation *in situ*.
- Connaître les principes permettant de réaliser des techniques de biologie moléculaire non morphologique sur les prélèvements tissulaires/cellulaires, ainsi que leurs principales indications.
- Connaître les principales indications de l'examen extemporané, son principe de réalisation et ses limites.
- Connaître les exigences nécessaires pour l'utilisation des prélèvements dans des travaux de recherche.

I Généralités

A Prélèvements

Différents prélèvements peuvent faire l'objet d'une analyse anatomocytopathologique :

- liquides, frottis ;
- produits de ponctions à l'aiguille ;
- biopsies ;
- pièces opératoires...

On distingue les prélèvements ramenant :

- uniquement des cellules (examen **cytologique**) ;
- des cellules et du tissu de soutien (examen **histologique ou histopathologique**).

Ces prélèvements sont faits le plus souvent par des médecins, en suivant les recommandations de bonne pratique et en respectant les contre-indications.

L'obtention de tissu se faisant toujours par des techniques plus ou moins invasives, les prélèvements sont précieux, et il faut savoir quel sera l'apport de l'analyse anatomopathologique pour la prise en charge du patient ainsi que la valeur du résultat donné.

Quasiment tout tissu prélevé va faire l'objet d'un examen anatomopathologique, parfois à titre systématique (ex. : une chirurgie pour rupture splénique après accident de la voie publique peut faire découvrir une pathologie splénique sous-jacente méconnue jusque-là).

Cellules et tissus peuvent aussi faire l'objet d'autres analyses effectuées dans d'autres laboratoires (lavage bronchoalvéolaire avec envoi aussi en parasito-mycologie par exemple).

Lorsqu'un prélèvement cellulaire et/ou tissulaire est effectué/prescrit, il faut toujours **préciser quel type d'analyse est souhaité sur le prélèvement** (exemple : biopsie avec examen anatomopathologique, lavage bronchoalvéolaire avec analyse anatomopathologique + bactério-parasito- et mycologique) et adresser le prélèvement au(x) laboratoire(s) adéquat(s).

B Modalités de transmission et d'envoi des prélèvements en anatomie et cytologie pathologiques

L'obtention de tissu se faisant toujours par des techniques plus ou moins invasives, les prélèvements sont précieux.

Une transmission des prélèvements faite de manière incorrecte peut avoir des conséquences graves sur le résultat de l'analyse et donc pour le patient.

Les prélèvements sont adressés avec :

- l'identification du patient sur le contenant ;
- et une feuille de demande.

Sur la feuille de demande d'examen anatomopathologique doivent figurer :

- les identifiants du patient ;
- l'adresse du patient et/ou du service de consultation ou d'hospitalisation ;
- le nom du médecin préleveur et ses coordonnées ;
- le caractère urgent éventuel de la demande ;
- la nature du prélèvement ;
- le siège du ou des échantillons ;
- la date et l'heure du prélèvement ;
- les renseignements cliniques pertinents ;

- les recherches particulières demandées.

Le prélèvement peut être fixé par le préleveur pour empêcher l'autolyse du tissu, le plus souvent par immersion dans du formol dilué (10 % v/v), tamponné.

En l'absence de fixation, il faut adresser le prélèvement le plus rapidement possible au laboratoire pour éviter l'autolyse et/ou la dessiccation du prélèvement.

Il existe des cas où il faut adresser un prélèvement sans fixateur (dit « à l'état frais »). Ces cas sont les suivants :

- demande d'examen extemporané (*cf. infra*) ;
- demande de recherche de graisses dans le tissu (car l'inclusion en paraffine dissout les graisses) ;
- demande d'un examen en immunofluorescence directe (biopsie cutanée [*cf. chapitre 29*], rénale [*cf. chapitre 14*], typage d'amylose par exemple [*cf. chapitre 17*]) ;
- tumeur pédiatrique (*cf. chapitre 39*), suspicion de lymphome (*cf. chapitres 34 et 36*), sarcome (congélation de tissu tumoral frais [non fixé] à but sanitaire avec conservation à - 80 °C [cryopréservation] – recommandations INCa 2011).

C Techniques de base en anatomie et cytologie pathologiques

1 Pour la cytologie

- Fixation/mise sur support (lame).
- Coloration.

Mise sur support : les cellules peuvent être directement étalées sur lames, soit par cyto centrifugation soit par étalement (frottis).

La fixation des cellules peut se faire par dessiccation rapide (à l'air), ou par immersion dans un alcool, ou par pulvérisation d'une laque de type laque pour cheveux secondairement hydrosoluble.

L'étalement en monocouche consiste à recueillir les cellules qui seront mises dans un liquide de préservation par le préleveur. Au laboratoire, les cellules sont remises en suspension, concentrées et transférées sur lames en une couche.

Les lames sont ensuite colorées et examinées.

La technique est rapide.

Les examens cytologiques ne donnent en général qu'une orientation diagnostique ++.

2 Pour l'histologie

- Fixation (en général par formol dilué [10 % v/v], tamponné).
- Éventuellement dissection avec échantillonnage pour les pièces volumineuses (= macroscopie, ce qui rajoute un jour de délai à la technique).
- Inclusion en paraffine (imprégnation puis enrobage), obtention du bloc de paraffine.
- Coupe du bloc (épaisseur des coupes 3 ou 4 microns) et étalement de la coupe sur une lame (= lame blanche).
- Déparaffinage, coloration de la coupe, mise en place d'une lamelle protectrice (montage).

La coloration standard en histologie, appliquée sur la quasi-totalité des tissus fixés au formol et inclus en paraffine est l'HE (H : hématoxyline ou hémateïne ou hémalum, E : éosine) avec parfois adjonction de safran (HES).

D'autres colorations dites « spéciales » à la recherche de substances particulières peuvent être faites en fonction des pathologies ([annexe 1.1](#)).

N.B. : l'inclusion en paraffine nécessite une déshydratation du tissu par des alcools puis son passage dans du xylène

qui dissout les graisses.

Cette technique prend habituellement une journée (rajouter un jour supplémentaire en cas de macroscopie avec dissection). Les progrès techniques tendent à diminuer ces délais et permettent pour certains examens urgents de disposer du résultat le jour même du prélèvement.

Prise en charge d'une pièce opératoire non fixée dans le laboratoire d'anatomie pathologique



Prise en charge d'une biopsie fixée dans le laboratoire d'anatomie pathologique



Il y a parfois nécessité d'avoir le résultat anatomopathologique très rapidement (en quelques minutes) pour une décision quasi immédiate. Un examen extemporané pourra alors être demandé en connaissant bien ses limites (*cf. infra*).

Examen extemporané



3 Immunohistochimie, immunocytochimie

Ces techniques permettent d'identifier et de localiser des protéines sur une préparation histologique ou cytologique grâce à ses propriétés antigéniques.

Elles s'effectuent sur des coupes tissulaires non colorées étalées sur une lame (dites lames « blanches ») après déparaffinage.

Si l'antigène recherché est présent sur la coupe de tissu, l'anticorps spécifique se fixera dessus, et le point précis où se trouve le complexe antigène-anticorps apparaîtra au microscope, soit sous forme d'une zone fluorescente, soit sous forme d'une zone colorée (méthode histoenzymatique).

La méthode est dite directe si l'anticorps spécifique est couplé directement à un fluorochrome ou une enzyme, indirecte si l'anticorps spécifique est révélé par un deuxième anticorps couplé à un fluorochrome ou une enzyme.

- **Immunofluorescencedirecte** : on fait réagir la lame avec un anticorps purifié spécifique, couplé directement à une molécule de fluorochrome. 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.
- **Dans les méthodes immunoenzymatiques indirectes** : l'anticorps spécifique primaire est déposé sur le tissu, puis il est révélé par un deuxième anticorps couplé à une enzyme à laquelle on fournit son substrat. Le produit coloré de la réaction enzymatique apparaît au niveau du site des complexes antigène-anticorps (Ag-Ac).

4 Hybridation *in situ*

Le principe de cette technique est d'identifier une séquence d'acide nucléique, ARN ou ADN, présent dans des cellules d'une préparation histologique (coupes après fixation et inclusion en paraffine ou coupes congelées) ou d'une cytologie.

Les sondes nucléiques sont couplées à des traceurs, fluorochromes (*fluorescence in situ hybridization* [FISH]) ou enzymes (*chromogenic in situ hybridization* [CISH]). La visualisation au microscope de l'acide nucléique recherché, auquel s'est fixée la sonde, utilise donc des méthodes identiques à celles utilisées pour l'immunohistochimie.

D Interprétation des images, comptes rendus d'anatomie et cytologie pathologiques

Les lames sont examinées au microscope par un médecin anatomopathologiste et d'autres techniques éventuellement réalisées (colorations spéciales, immunohistochimie, biologie moléculaire...).

L'analyse anatomocytopathologique se base sur l'interprétation d'images, souvent en fonction du contexte clinique. Le résultat est exprimé et diffusé sous forme de compte rendu écrit.

La terminologie utilisée dans les comptes rendus d'anatomie pathologique est une terminologie médicale dont il faut connaître la signification exacte (cf. [annexe 2.1](#)).

Pour les principales pathologies tumorales, l'INCa (Institut national du cancer) et la Société française de pathologie ont défini les informations essentielles à la prise en charge des malades, et devant figurer sur un compte rendu. Ces informations sont appelées « données minimales » et sont définies dans un référentiel



E Archives, recherche

Les lames et les blocs des tissus inclus en paraffine sont conservés au laboratoire suivant la réglementation.

Sur le bloc conservé, il est possible de faire secondairement (jusqu'à plusieurs années après) :

- des études complémentaires à but sanitaire (mise en évidence de protéines par immunohistochimie, analyse de biologie moléculaire après extraction de l'ADN du tissu, etc., pour prescrire un médicament par exemple) ;
- des travaux de recherche (en suivant les règles en vigueur concernant l'information/consentement du patient, la confidentialité des données et la traçabilité).

Les travaux de recherche peuvent également être faits sur les prélèvements congelés conservés.

F Deuxième avis/double lecture par un réseau national

Certaines pathologies sont de diagnostic difficile (tumeurs rares, images d'interprétation équivoque, nécessité d'adjoindre des techniques spécialisées d'immunohistochimie ou biologie moléculaire...).

Le pathologiste responsable de l'examen peut donc être amené à prendre l'avis d'un deuxième pathologiste (expert).

Pour les lymphomes, sarcomes, mésothéliomes et les tumeurs neuroendocrines rares, l'INCa a mis en place une double lecture systématisée par des réseaux nationaux de référence anatomopathologiques.

II Examen extemporané

A Définition

Il s'agit d'un examen anatomopathologique réalisé le plus souvent en cours d'intervention chirurgicale dans le but de fournir un résultat en général en moins de 30 minutes.

L'examen extemporané ne doit être demandé que si la réponse a une incidence sur la conduite de l'acte en cours ++.

B Applications

Les **applications** les plus fréquentes ont pour but de :

- déterminer la nature tumorale ou non d'une lésion ;
- déterminer la nature bénigne ou maligne d'une tumeur ;
- évaluer des limites de résection en cas de pathologie tumorale ;
- évaluer l'atteinte du ganglion sentinelle (cancer du sein) ;
- s'assurer qu'un prélèvement a bien intéressé un territoire lésionnel représentatif de la maladie et a ramené suffisamment de matériel analysable.

C Techniques

Le prélèvement doit être adressé immédiatement, sans fixateur ni sérum physiologique (= à l'état frais).

Le plus souvent, l'examen extemporané est histologique ; il est effectué sur le tissu durci par une congélation (-20 °C environ) et coupé avec un *microtome à congélation* (microtome dans une enceinte réfrigérée) et coloration rapide de la coupe. Cette technique permet un résultat en général en moins de 30 minutes.



N.B. : plus rarement, on peut faire un examen extemporané par méthode cytologique (cytoponctions, liquides, appositions...).

Examen extemporané



D Limites

L'avis extemporané ne représente pas une réponse définitive. Les coupes obtenues n'ont pas la qualité d'une coupe après inclusion en paraffine (fig. 1.1 et 1.2).

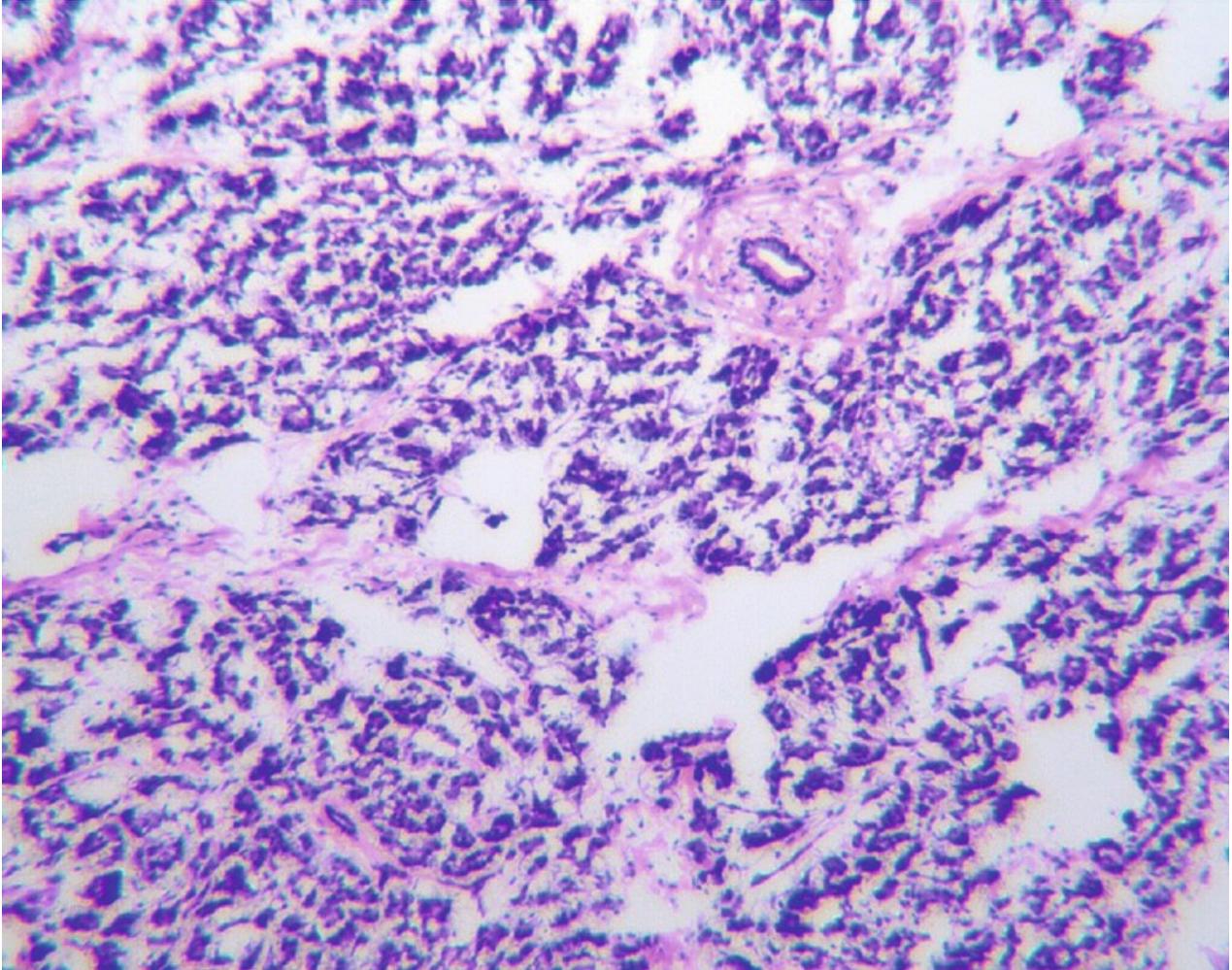


FIG. 1.1 Lame d'examen extemporané de recoupe pancréatique (coupe au cryostat).

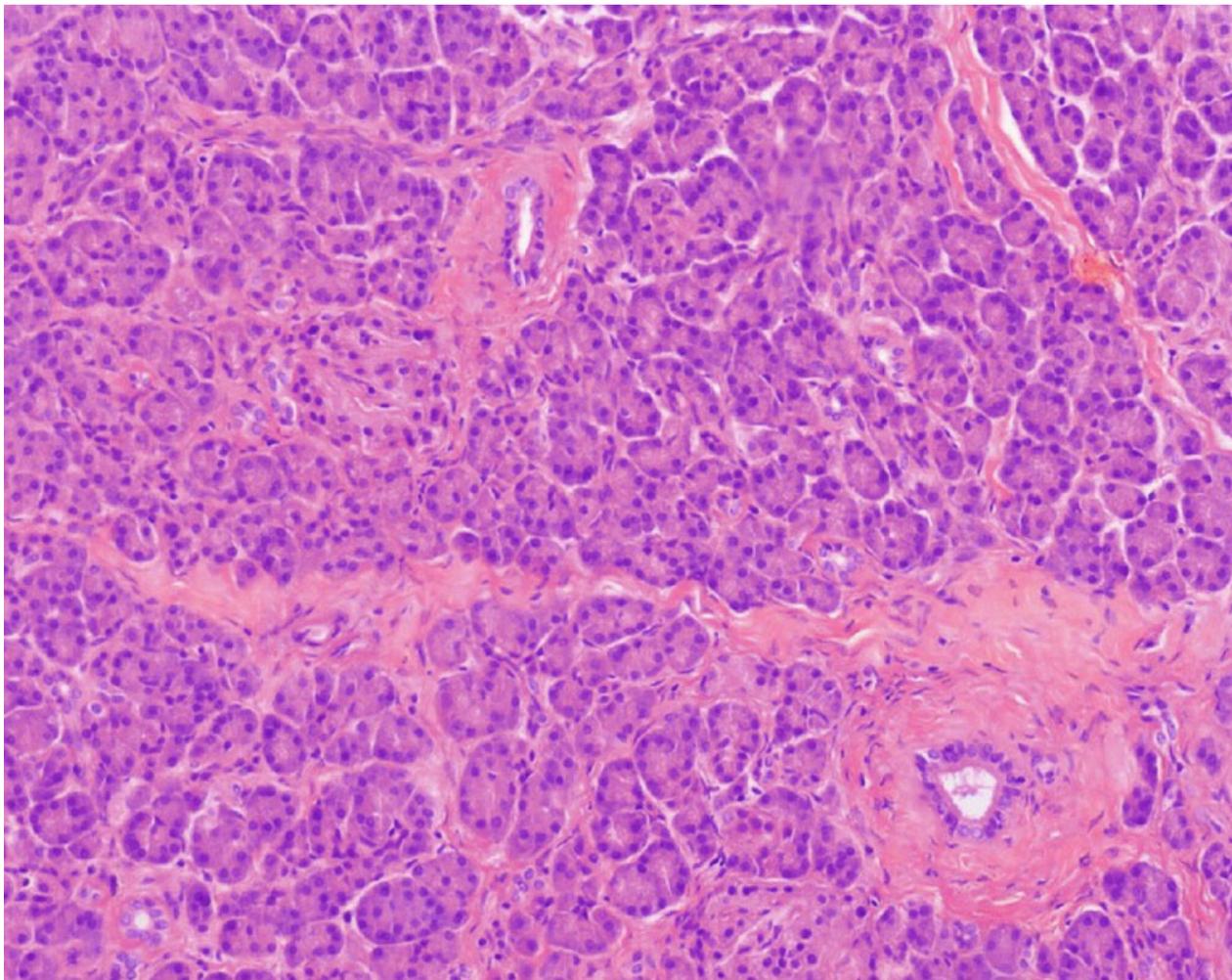


FIG. 1.2 Contrôle de l'examen extemporané après inclusion en paraffine permettant une analyse morphologique plus précise.

Les résultats sont moins précis et moins fiables que ceux d'un examen anatomocytopathologique conventionnel, et doivent toujours être vérifiés par inclusion en paraffine du tissu restant.

La congélation à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ abîme le tissu. Si le prélèvement soumis à examen extemporané est exigü et unique, la congélation peut l'altérer irrémédiablement et interdire un diagnostic plus précis ultérieur, après reprise en paraffine.

Les prélèvements calcifiés ne peuvent pas faire l'objet d'un examen extemporané par coupe au cryostat (impossibilité de réaliser les coupes).

L'examen extemporané allonge les délais opératoires.

III Biologie moléculaire non morphologique

Les prélèvements cellulaires et tissulaires peuvent être utilisés pour des analyses de biologie moléculaire non morphologique (recherche de clonalité, de perte d'hétérozygotie, de mutations, de réarrangements, etc.).

Ces analyses sont parfois cruciales pour le diagnostic de certaines pathologies tumorales (lymphomes, sarcomes...), l'établissement d'un pronostic (ex. : recherche d'amplification de N-Myc dans les neuroblastomes) ou pour la thérapeutique (ex. : recherche de mutations d'EGFR dans les adénocarcinomes pulmonaires permettant la prescription de molécules à activité d'anti-EGFR).

Les principales indications de ces techniques sont développées dans les chapitres correspondants aux pathologies.

Les techniques de biologie moléculaire non morphologique sont au mieux réalisées sur des prélèvements congelés à l'azote liquide et conservés à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, d'où la recommandation de l'INCa de congeler des fragments tissulaires tumoraux, non fixés, en cas de tumeur pédiatrique, suspicion de lymphome, ou sarcome.

Les analyses de biologie moléculaire non morphologique peuvent aussi être effectuées sur des prélèvements fixés au formol tamponné. Cependant, l'ADN extrait à partir de tissu fixé et inclus en paraffine est fragmenté. Son amplification par *polymerase chain reaction* (PCR) peut de ce fait s'avérer plus difficile. Le risque d'échec de la technique est plus important qu'avec du matériel provenant de prélèvements congelés (cryopréservation à -80°C).

Toutes ces analyses (sur cellules isolées, tissu frais, congelé ou fixé) doivent impérativement être effectuées après un **contrôle morphologique du prélèvement analysé** pour s'assurer de la nature effectivement tumorale du prélèvement et de sa qualité (pourcentage de cellules tumorales présentes, nécrose).

Points clés

- Quasiment tout tissu prélevé va faire l'objet d'un examen anatomopathologique, parfois uniquement à titre systématique. Mais les cellules et tissus peuvent aussi faire l'objet d'autres analyses (bactériologiques, parasitologiques, etc.).
- La technique histologique prend habituellement une journée (rajouter un jour en cas de dissection et échantillonnage).
- L'analyse anatomocytologique se base sur l'interprétation d'images, souvent en fonction du contexte clinique.
- Pour les principales pathologies tumorales, l'INCa et la Société française de pathologie ont défini les informations essentielles à la prise en charge des malades et devant figurer sur un compte rendu (données minimales).
- Pour les lymphomes, sarcomes, mésothéliomes et les tumeurs neuroendocrines rares, l'INCa a mis en place une double lecture systématisée par des réseaux nationaux de référence anatomopathologiques.
- Sur le bloc tissulaire conservé au laboratoire, il est possible de faire secondairement des études complémentaires à but sanitaire, 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).
- Il existe des cas où un prélèvement non fixé doit être adressé au laboratoire :
 - demande d'examen extemporané ;
 - demande de recherche de graisses dans le tissu ;
 - demande d'un examen en immunofluorescence directe ;
 - tumeur pédiatrique, suspicion de lymphome, sarcome (congélation de tissu tumoral non fixé avec cryopréservation à -80°C , à but sanitaire – recommandations INCa 2011).
- Les 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.
- La définition, les applications, principes et limites de l'examen extemporané doivent être connus.

Annexe 1.1 – Différentes techniques particulières en dehors de la fixation formolée/inclusion en paraffine et coloration d'HE appliquées dans les items traités dans l'ouvrage

Item	Pathologies	Technique complémentaire	But	Type de matériel
Item 163	Hépatopathies	Coloration de rouge Sirius, trichrome de Masson...	Coloration de la fibrose pour évaluation précise	Coupe de tissu FFIP

Item 276	Cirrhoses	Coloration de rouge Sirius, trichrome de Masson...	Coloration de la fibrose pour évaluation précise	Coupe de tissu FFIP
Item 215	Pathologies du fer	Coloration de Perls	Coloration de l'hémosidérine pour recherche d'une surcharge	Coupe de tissu FFIP
Item 298	Cancers du côlon et du rectum	Immunohistochimie	Recherche d'arguments en faveur d'une instabilité des microsatellites	Coupe de tissu FFIP
		Biologie moléculaire non morphologique	Recherche d'une instabilité des microsatellites	ADN tumoral extrait à partir du tissu FFIP
		Biologie moléculaire non morphologique	Recherche de marqueurs moléculaires (mutations, amplifications, autres...) prédictifs de réponse à un traitement	ADN tumoral extrait à partir du tissu FFIP
Item 300	Cancers de l'estomac	Immunohistochimie	Recherche d'une surexpression de la protéine HER2	Coupe de tissu FFIP
		Hybridation <i>in situ</i> fluorescente (FISH)	Recherche amplification du gène HER2	Coupe de tissu FFIP
Item 300	Tumeurs stromales digestives (GIST)	Prélèvement tissulaire non fixé pour congélation et cryopréservation (recommandation INCa, sarcome)		
		Immunohistochimie (obligatoire, CD117 [KIT] ou DOG-1)	Diagnostic	Coupe de tissu FFIP
		Relecture systématique par réseau national		
		Biologie moléculaire non morphologique (KIT, PDGFRA...)	Diagnostic et prédiction de réponse à un traitement	ADN tumoral extrait de tissu FFIP ou congelé
Item 302	Adénocarcinomes de l'œsophage	Immunohistochimie	Recherche d'une surexpression de la protéine HER2	Coupe de tissu FFIP
		Hybridation <i>in situ</i> fluorescente (FISH)	Recherche d'une amplification du gène HER2	Coupe de tissu FFIP
Item 269	Gastrites	Coloration spéciale ou immunohistochimie	Recherche d' <i>Helicobacter</i>	Coupe de tissu FFIP
Item 305	Tumeurs	Immunohistochimie	Diagnostic	Coupe de tissu

	neuroendocrines du pancréas	obligatoire (synaptophysine, CD56, chromogranine A)		FFIP
		Relecture systématique par réseau national		
		Immunohistochimie (Ki67)	Pronostic (index de prolifération)	Coupe de tissu FFIP
Item 297	Lésions précancéreuses du col de l'utérus	Coloration de Papanicolaou	Dépistage	Frottis (conventionnel ou monocouche)
		Biologie moléculaire : détection d'HPV oncogènes	Diagnostic/traitement	Frottis (technique monocouche uniquement)
Item 297	Cancers de l'utérus	Immunohistochimie	Recherche d'arguments en faveur d'une instabilité des microsatellites	Coupe de tissu FFIP
		Biologie moléculaire non morphologique (PCR)	Recherche d'une instabilité des microsatellites	ADN tumoral extrait à partir du tissu FFIP
Item 309	Cancers du sein	Immunohistochimie	Recherche d'une surexpression de la protéine HER2	Coupe de tissu FFIP
		Hybridation <i>in situ</i> fluorescente (FISH)	Recherche d'une amplification du gène HER2	Coupe de tissu FFIP
		Immunohistochimie (récepteurs aux œstrogènes (RO) et à la progestérone (RP))	Recherche d'une expression des récepteurs hormonaux	Coupe de tissu FFIP
		Immunohistochimie (Ki67)	Pronostic (index de prolifération)	Coupe de tissu FFIP
Item 258	Néphropathies glomérulaires	Colorations spéciales (trichrome de Masson, PAS, imprégnation argentique)	Diagnostic	Coupe de tissu FFIP
		Immunofluorescence directe (Ig, complément...)	Diagnostic	Coupe de tissu congelé (prélèvement non fixé)
Item 217	Amyloses	Coloration de rouge Congo	Diagnostic (mise en évidence de substance amyloïde)	Coupe de tissu FFIP
		Immunohistochimie	Typage de la substance amyloïde	Coupe de tissu FFIP

		Immunofluorescence directe	Typage de la substance amyloïde	Coupe de tissu congelé (prélèvement non fixé)
Item 155	Tuberculose	Coloration de Ziehl-Neelsen	Recherche de mycobactéries	Coupe de tissu FFIP
Item 206	LBA	Colorations de MGG (May-Grunwald-Giemsa) et Papanicolaou	Coloration standard	Lame de cytologie
		Coloration de Ziehl-Neelsen	Recherche de mycobactéries	Lame de cytologie
		Coloration de Perls	Score de Golde	Lame de cytologie
		Immunocytochimie (CD4, CD8)	Rapport CD4/CD8	Lame de cytologie
		Immunocytochimie (CD1a)	Recherche d'histiocytes langerhansiens	Lame de cytologie
		Coloration de Gomori-Grocott	Recherche de champignons	Lame de cytologie
Item 306	Cancers à petites cellules du poumon	Immunohistochimie obligatoire (synaptophysine, CD56, chromogranine A)	Diagnostic	Coupe de tissu FFIP
	Cancers non à petites cellules métastatiques (adénocarcinomes)	Biologie moléculaire non morphologique (mutations EGFR)	Traitement	ADN tumoral extrait de tissu FFIP ou congelé
		Hybridation <i>in situ</i> (réarrangements de ALK et ROS1)	Traitement	Coupe de tissu FFIP
	Cancers non à petites cellules métastatiques	Immunohistochimie (PD-L1)	Traitement (immunothérapie)	Coupe de tissu FFIP
	Mésothéliomes	Immunohistochimie (obligatoire)	Diagnostic	Coupe de tissu FFIP
Relecture systématique par réseau national				
Item 295	ORL ; carcinomes épidermoïdes	Immunohistochimie (p16, argument indirect)	Pronostic (recherche d'HPV)	Coupe de tissu FFIP
		Hybridation <i>in situ</i>	Pronostic (recherche d'HPV)	Coupe de tissu FFIP
		PCR	Pronostic (recherche d'HPV)	ADN tumoral extrait de tissu

				FFIP ou congelé
	Cavum : carcinome nasopharyngé peu différencié non kératinisant (ex-UCNT)	Immunohistochimie ou hybridation <i>in situ</i>	Diagnostic (recherche d'EBV)	Coupe de tissu FFIP
Item 188	Dermatoses bulleuses auto-immunes	Immunofluorescence directe (Ig, complément)	Diagnostic	Coupe de tissu congelé (prélèvement non fixé en peau péribulleuse)
Item 299	Mélanomes métastatiques	Immunohistochimie	Traitement (recherche de la mutation BRAF V600E)	Coupe de tissu FFIP
		Biologie moléculaire non morphologique	Traitement (recherche de mutations BRAF)	ADN tumoral extrait à partir du tissu FFIP
Item 316	Lymphomes malins	Prélèvement tissulaire non fixé pour congélation et cryopréservation (recommandation INCa)		
		Immunohistochimie (obligatoire)	Diagnostic	Coupe de tissu FFIP
		Hybridation <i>in situ</i> fluorescente (FISH) (parfois)		Coupe de tissu FFIP
		Biologie moléculaire non morphologique (parfois)		ADN tumoral extrait de tissu FFIP ou congelé
		Relecture systématique par réseau national		
Item 294	Principaux cancers de l'enfant	Prélèvement tissulaire non fixé pour congélation et cryopréservation (recommandation INCa)		
Item 304	Tumeurs des os (sarcomes)	Prélèvement tissulaire non fixé pour congélation et cryopréservation (recommandation INCa)		
		Relecture systématique par réseau national		

CHAPITRE 2

Anatomie et cytologie pathologiques et cancérologie

Dominique Wendum

- I. Généralités
- II. Données minimales
- III. Double lecture systématisée

Objectifs pédagogiques du CoPath

-  Connaître les principaux facteurs pronostiques anatomopathologiques en cancérologie qui sont précisés dans les comptes rendus.
-  Connaître la terminologie anatomopathologique fréquemment utilisée dans les comptes rendus.
-  Connaître les tumeurs pour lesquelles il existe une double lecture systématisée.

I Généralités

En pathologie tumorale, l'examen anatomocytopathologique fait souvent partie des examens clés pour :

- le dépistage (ex. : frottis cervico-utérin pour le cancer du col) ;
- le diagnostic (concerne quasiment tous les cancers « solides ») ;
- la détermination du stade d'extension d'une tumeur maligne sur pièce opératoire (TNM anatomopathologie = pTNM) ;
- l'évaluation du pronostic ;
- la recherche de cibles thérapeutiques spécifiques (thérapies ciblées ; ex. : amplification de HER2 pour les cancers du sein ou de l'estomac...).

Les médecins anatomopathologistes participent de ce fait activement aux réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) organisées pour déterminer le traitement le plus adapté à chaque patient.

II Données minimales

Pour les principales localisations tumorales primitives, l'INCa et la Société française de pathologie ont défini les

informations essentielles à la prise en charge des malades devant figurer sur un compte rendu d'anatomie pathologique.

Ces informations, appelées « données minimales », sont définies dans un référentiel régulièrement mis à jour.



De manière générale, sur une pièce de résection à but curatif d'un cancer, il sera précisé :

- le type histologique de la tumeur (suivant la classification de l'OMS [Organisation mondiale de la santé] en vigueur) ;
- les facteurs histopronostiques* propres à chaque type de cancer ;
- l'extension, en précisant les points nécessaires pour établir le stade d'extension suivant la classification pTNM ;
- le stade** pTNM (préciser l'année d'édition du TNM appliqué) ;
- la qualité de l'exérèse chirurgicale***.

Parfois il y a aussi une évaluation :

- de lésions de tissu non tumoral (présence de lésions tissulaires précancéreuses ou liées à un traitement préopératoire ?) ;
- de la réponse à un traitement antitumoral préopératoire (néoadjuvant) sous forme le plus souvent d'un grade de régression ;
- de facteurs prédictifs de réponse ou non-réponse à certains traitements****.

* Facteurs histopronostiques

Les **facteurs histopronostiques** correspondent à des aspects histologiques démontrés comme influençant de manière significative le pronostic de la maladie. Ils sont différents pour chaque pathologie tumorale.

Exemples :

- présence d'un contingent non séminomateux pour un cancer du testicule ;
- carcinome peu différencié en cas de cancer du côlon ;
- grade d'Elston et Ellis pour le cancer du sein (tenant compte de l'architecture, des anomalies cytologiques et des mitoses) ;
- score de Gleason pour le cancer de prostate (tenant compte uniquement de l'architecture) ;
- index de marquage de Ki67 pour les tumeurs neuroendocrines digestives...
- etc.

** Stade d'un cancer

Le **stade d'un cancer** correspond à son extension dans l'organe et l'organisme :

- T traduit l'extension de la tumeur dans l'organe ;
- N traduit la présence ou non de métastases ganglionnaires locorégionales (N pour *node* signifiant ganglion en anglais) ;
- M traduit la présence ou non de métastases à distance.

Chaque organe a un TNM propre. Il existe une mise à jour des stades TNM avec parfois des modifications des définitions. Il faut donc toujours donner l'année d'édition du TNM utilisé.

Le pTNM est le TNM établi sur les données anatomopathologiques.

*** Qualité de l'exérèse chirurgicale

La **qualité de l'exérèse chirurgicale** s'évalue en précisant l'état des limites de résection (envahies ou non envahies) et parfois la marge.

La marge est la distance minimale entre la tumeur et la limite de résection ou tranche de section chirurgicale. La marge s'exprime en millimètres.

En RCP, avec ces données anatomopathologiques et les données macroscopiques peropératoires, il sera défini le reliquat tumoral après exérèse chirurgicale, selon la codification suivante :

- R0 : absence de reliquat tumoral : exérèse complète avec limites saines ;
- R1 : présence d'un reliquat tumoral microscopique : l'exérèse est au ras de la tumeur avec atteinte microscopique des limites ;
- R2 : présence d'un reliquat tumoral macroscopique : de la tumeur visible a été laissée en place lors du geste opératoire.

**** Facteurs prédictifs de réponse ou non-réponse à certains traitements

L'évaluation de facteurs prédictifs de réponse ou non-réponse à certains traitements est parfois appelée le « théranostic » (pronostic de réponse à la thérapeutique).

Ce domaine est en évolution constante et permet de prescrire des traitements en fonction du phénotype individuel de chaque tumeur (« médecine personnalisée » avec prescription de « thérapies ciblées »).

Exemples :

- expression des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein (hormonothérapie ?) ;
- surexpression du récepteur HER2 dans le cancer du sein (trastuzumab ?) ;
- absence de mutation du gène KRAS dans le cancer du côlon (cétuximab ?) ;
- présence d'une mutation d'EGFR dans les adénocarcinomes du poumon (erlotinib ou géfitinib ?) ;
- etc.

III Double lecture systématisée

Pour les lymphomes, sarcomes, les mésothéliomes et les tumeurs neuroendocrines rares, l'INCa a mis en place une double lecture systématisée par des réseaux de référence anatomopathologiques nationaux.

Points clés

- En pathologie tumorale, l'examen anatomocytopathologique fait très souvent partie des examens clés pour le dépistage, le diagnostic, la détermination du stade d'extension d'une tumeur maligne (pTNM), l'évaluation du pronostic et le choix du traitement.
- De manière générale, sur une pièce de résection à but curatif d'un cancer, il sera précisé :
 - le type histologique de la tumeur (suivant la classification de l'OMS en vigueur) ;
 - les facteurs histopronostiques propres à chaque type de cancer ;
 - l'extension, en précisant les points nécessaires pour établir le stade d'extension suivant la classification pTNM ;
 - le stade pTNM (en précisant l'année d'édition du TNM appliqué) ;
 - la qualité de l'exérèse chirurgicale.
- Parfois, il y a aussi une évaluation :
 - du tissu non tumoral (présence de lésions tissulaires précancéreuses, lésions secondaires à un traitement préopératoire [néoadjuvant] ?) ;
 - de la réponse à un traitement antitumoral néoadjuvant sous forme d'un grade de régression ;
 - de facteurs prédictifs de réponse ou non-réponse à certains traitements.
- Pour les lymphomes, sarcomes, les mésothéliomes et les tumeurs neuroendocrines rares, l'INCa a mis en place une double lecture systématisée par des réseaux de référence anatomopathologiques nationaux.
- La terminologie utilisée dans les comptes rendus d'anatomie pathologique est une terminologie médicale dont il faut connaître la signification exacte.

Annexe 2.1 – Terminologie fréquemment utilisée dans les comptes rendus de pathologie tumorale

La terminologie utilisée dans les comptes rendus d'anatomie pathologique est une terminologie médicale dont il faut connaître la signification exacte.

Terminologie générale

- **Cancer** : tumeur maligne.
- **Différenciation** : pour un cancer, définit le degré de ressemblance du tissu tumoral cancéreux avec le tissu reproduit.
- **Dysplasie** : deux significations possibles :
 - dysplasie (épithéliale acquise) : altérations morphologiques témoignant de l'existence d'un processus néoplasique à un stade précoce, non invasif. C'est donc une prolifération cellulaire épithéliale, anormale qui échappe aux mécanismes de régulation de l'organisme (néoplasie), mais qui n'envahit pas les tissus (pas de franchissement de la membrane basale). Dans certaines terminologies, le terme de *dysplasie épithéliale* peut être remplacé par celui de *denéoplasie intra-épithéliale* qui lui est alors synonyme.

La dysplasie acquise résulte d'anomalies génétiques qui altèrent le contrôle de la prolifération et la maturation cellulaire. Les dysplasies ne sont décrites que dans les épithéliums (col utérin, tube digestif, voies aériennes, glande mammaire, voies urinaires...) et sont des lésions précancéreuses car les cellules dysplasiques peuvent, inconstamment et dans un délai très variable se transformer en cellules cancéreuses par accumulation d'autres anomalies génétiques. Morphologiquement, la dysplasie épithéliale se traduit par :

 - des anomalies architecturales dans l'épithélium (retard de différenciation, désordre architectural...),
 - des anomalies cytologiques des cellules de l'épithélium (mitoses, anomalies nucléaires...),
 - l'absence d'invasion (membrane basale intacte).

En fonction de l'importance des anomalies morphologiques, on classe la dysplasie en bas grade ou haut grade (parfois en trois catégories : légère/modérée/sévère). La dysplasie sévère (haut grade) est très proche du cancer ;

- dysplasie (*dys/anomalie ; platein/construire*) : peut également désigner toute lésion résultant d'une anomalie du développement d'un tissu, d'un organe ou d'une partie de l'organisme. Il s'agit alors d'une dysplasie constitutionnelle et non acquise (dysplasie rénale par exemple).
- **Hamartome** : formation tissulaire définie comme « un mélange anormal des cellules normalement présentes dans l'organe où elles se développent ».
- **Hyperplasie** : augmentation de la masse d'un organe ou d'une portion d'organe due à une *augmentation anormale du nombre des cellules* qui le composent. L'hyperplasie reste contrôlée par les mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire (processus réversible, non tumoral).
- **Métaplasie** : anomalie tissulaire acquise résultant de la *transformation* d'un tissu normal en un autre tissu normal, de structure et de fonction différentes. C'est souvent le résultat d'un mécanisme d'adaptation tissulaire. Il s'agit d'une lésion non tumorale mais qui peut le devenir (séquence métaplasie/dysplasie/cancer). L'adjectif qui qualifie la métaplasie indique le résultat de la transformation (ex. : métaplasie malpighienne de l'épithélium bronchique secondaire au tabagisme).
- **Néoplasie** : prolifération cellulaire anormale autonome (qui échappe aux mécanismes de régulation de l'organisme), synonyme de tumeur. Attention : néoplasie ne signifie pas « cancer » ; il y a des tumeurs (néoplasies) bénignes et malignes.
- **Néoplasie intra-épithéliale** : prolifération cellulaire épithéliale anormale qui échappe aux mécanismes de régulation de l'organisme (néoplasie), mais qui n'envahit pas les tissus (pas de franchissement de la membrane basale). Cf. « Dysplasie épithéliale acquise » (synonyme).
- **Polype** : toute *formation en saillie* à la surface d'une *muqueuse* bordant un organe creux. Ce terme ne préjuge pas de la nature de la lésion qui sera précisée par l'examen histologique. Il existe des polypes adénomateux, hyperplasiques, hamartomateux, inflammatoires, cancérisés, etc.
- **Tumeur** : synonyme de néoplasie. Prolifération cellulaire anormale autonome (qui échappe aux mécanismes de régulation de l'organisme).

Principaux types de tumeurs

La classification des tumeurs se base principalement sur le tissu reproduit (phénotype des cellules tumorales) et sur le caractère bénin ou malin de la tumeur.

- **Adénome** : tumeur épithéliale glandulaire bénigne.
- **Carcinome** : tumeur épithéliale maligne. On peut adjoindre un autre adjectif qui précisera sa différenciation (ex. : adénocarcinome [tumeur épithéliale maligne glandulaire], carcinome hépatocellulaire [avec différenciation hépatocytaire], urothélial, neuroendocrine, etc.).
- **Carcinome *in situ*** : prolifération de cellules épithéliales « cancéreuses » à un stade initial de son développement, qui ne franchit pas la membrane basale de l'épithélium et n'envahit pas le tissu conjonctif. Synonyme de cancer intra-épithélial, cancer non invasif, au stade 0. Pour certains, le concept de « carcinome *in situ* » est un oxymore¹. En effet, un cancer se définit par son pouvoir d'invasion et de métastase, absent dans le cancer *in situ*. Actuellement, on a donc tendance à utiliser le terme de « dysplasie de haut grade » ou « néoplasie intra-épithéliale de haut grade » plutôt que celui de carcinome *in situ*. Pour éviter les malentendus, dans les comptes rendus, il y aura souvent les deux termes (ex. : « présence d'un foyer de dysplasie de haut grade/carcinome *in situ* »).
- **Carcinome invasif** : carcinome ayant franchi la membrane basale et envahissant le tissu conjonctif.
- **Mélanome** : prolifération tumorale maligne de mélanocytes.
- **Papillome** : tumeur bénigne *épithéliale* développée au niveau d'un épithélium de *revêtement malpighien* ou *urothélial (paramalpighien)* et comportant, entre autres lésions élémentaires, une accentuation des papilles conjonctives (d'où son nom).
- **Sarcome** : tumeur maligne conjonctive. On peut adjoindre un préfixe qui précise la différenciation (ex. : angiosarcome = vasculaire, léiomyosarcome = musculaire lisse, ostéo-, chondro-, fibro-, etc.).

N.B. : les synoviosarcomes n'ont pas du tout une différenciation synoviale, mais le terme a été gardé car il s'agit d'une entité clairement définie.

¹ Mise en relation de deux mots opposés antonymes. Exemples : tintement silencieux, se dépêcher lentement, etc.

II

Pathologie digestive

CHAPITRE 3

Foie

Jérémy Augustin; Dominique Wendum
Relecture : Olivier Chazouillères

Item 163 – UE 6 – Hépatites virales

Item 301 – UE 9 – Tumeurs du foie primitives et secondaires

Item 276 – UE 8 – Cirrhose et complications

Item 215 – UE 7 – Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant

Item 163 – UE 6 – Hépatites virales

I. Prérequis : histologie du foie

II. Généralités

III. Hépatite B chronique

IV. Hépatite C chronique

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principales lésions histologiques des hépatites virales et le score METAVIR.

Connaître l'utilité et les limites de la biopsie hépatique au cours des hépatites virales chroniques.

I Prérequis : histologie du foie

Histologiquement, le parenchyme hépatique est constitué de lobules, schématiquement hexagonaux, avec un espace porte à chaque sommet. Les lobules sont centrés par une veine centrolobulaire.

L'espace porte ([fig. 3.1](#)) est constitué d'un tissu conjonctif contenant :

- une branche de la veine porte ;
- une branche de l'artère hépatique ;
- un ou plusieurs canaux biliaires interlobulaires.

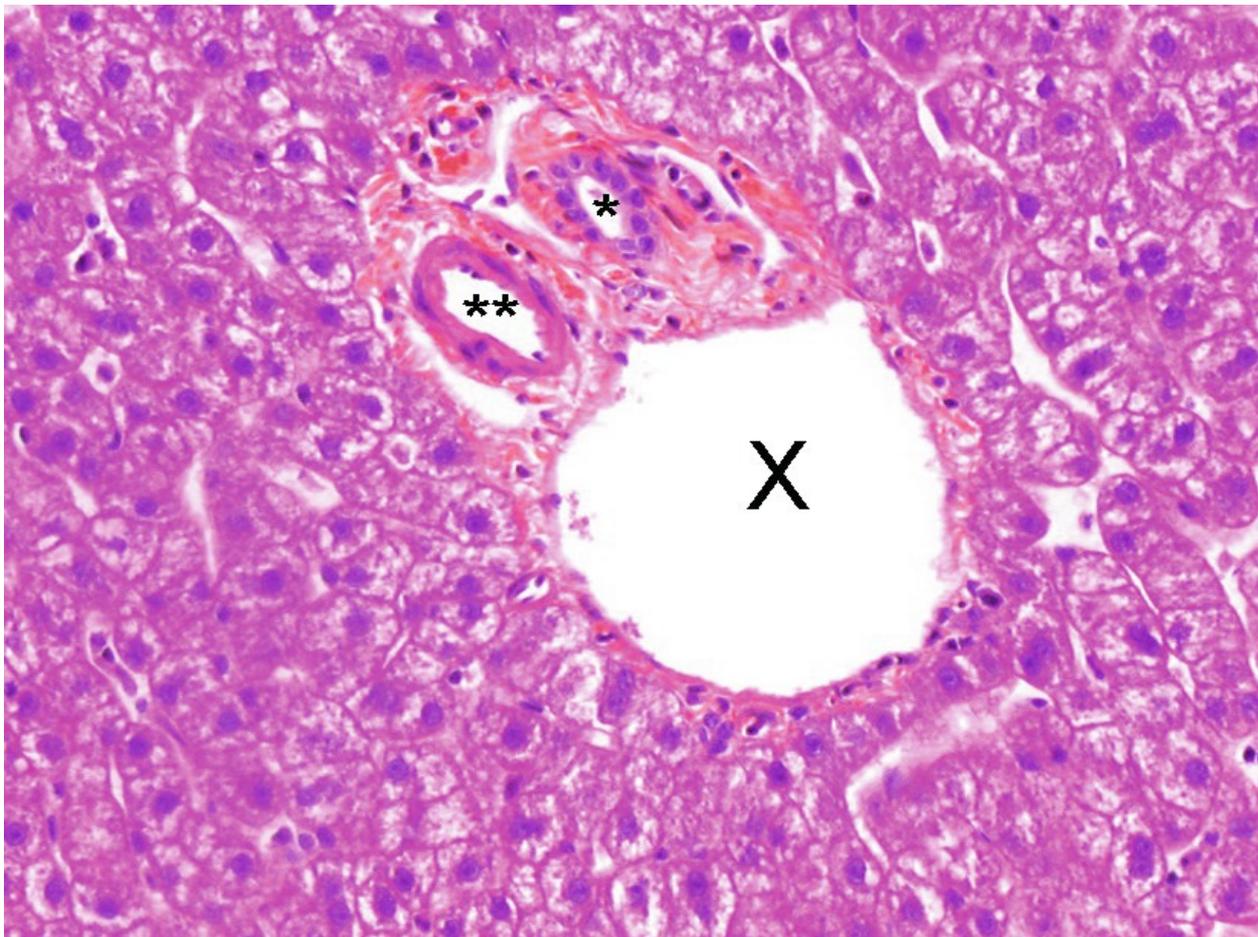


FIG. 3.1 Histologie normale du foie.

L'espace porte contient une branche de la veine porte (X), de l'artère hépatique (**), et un canal biliaire (*). Les hépatocytes apparaissent roses avec un noyau central.

La première rangée d'hépatocytes bordant un espace porte est appelée la lame bordante hépatocytaire.

Les hépatocytes sont disposés en travées séparées par les sinusoides. Les sinusoides sont bordées de cellules endothéliales et de cellules de Kupffer (histiocytes tissulaires).

Les sinusoides drainent le sang provenant de l'espace porte vers les veines centrolobulaires (qui se drainent vers les veines sus-hépatiques).

II Généralités

Le diagnostic d'hépatite virale **aiguë** est clinique et biologique : il n'y a pas d'indication de la ponction-biopsie hépatique (PBH) en cas d'hépatite aiguë, sauf cas exceptionnels (ex. : suspicion d'hépatite auto-immune).

La PBH peut être indiquée en cas d'hépatite virale **chronique** (B, B + delta). Elle a actuellement une place très restreinte en cas d'hépatite chronique C (hépatite C avec autre pathologie hépatique associée ou discordance des marqueurs non invasifs de fibrose par exemple).

A Ponction-biopsie hépatique (PBH) et hépatites chroniques virales : les lésions élémentaires

- L'infiltrat inflammatoire portal est plutôt lymphocytaire.
- L'activité histologique qui comprend :
 - l'hépatite d'interface (appelée aussi nécrose périportale ou nécrose parcellaire) : c'est la destruction de la lame bordante hépatocytaire par des cellules inflammatoires (fig. 3.2) ;

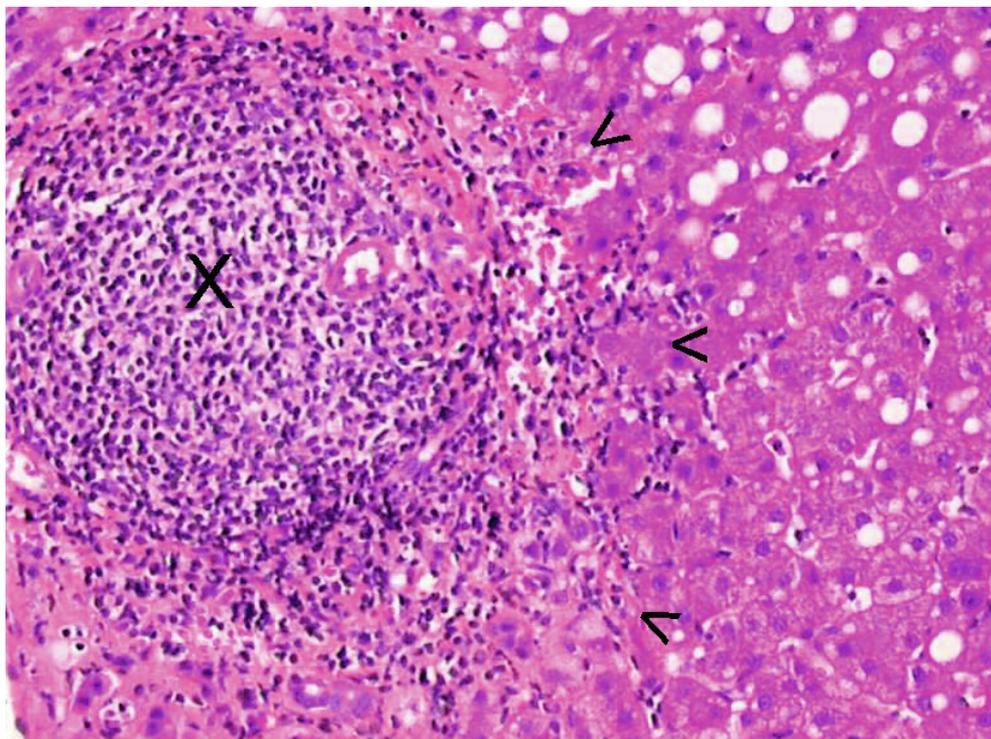


FIG. 3.2 Hépatite d'interface (nécrose parcellaire) : l'espace porte (X) est très inflammatoire avec de nombreux lymphocytes qui débordent de l'espace porte et s'insinuent entre les hépatocytes de la lame bordante (flèches).

– l'inflammation et nécrose lobulaire (fig. 3.3), dont on précise l'étendue :

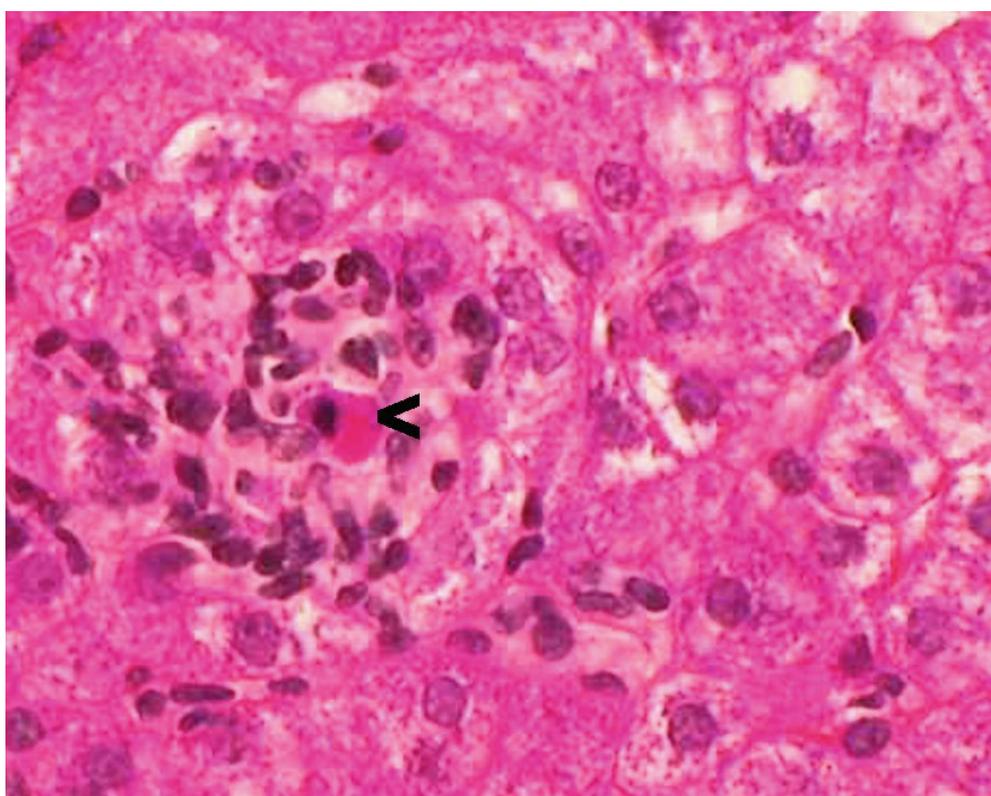


FIG. 3.3 Inflammation et nécrose intralobulaire avec un corps acidophile (flèche), hépatocyte en apoptose entouré de cellules inflammatoires mononucléées.

– nécrose focale : nécrose d'un ou de quelques hépatocytes (corps acidophiles = hépatocytes en apoptose),

- nécrose confluyente : nécrose d'un grand groupe d'hépatocytes voisins,
 - nécrose en pont : zone de nécrose hépatocytaire allant d'un vaisseau à un autre (souvent d'une veine centrolobulaire à un espace porte).
- N.B. : l'activité histologique n'est pas strictement corrélée à l'activité sérique des transaminases.

- La fibrose : elle est à point de départ portal puis s'étend plus ou moins dans le lobule pour former des septa ou des ponts fibreux. Au maximum, elle réalise une cirrhose :
 - pont fibreux : fibrose reliant deux structures vasculaires entre elles (deux espaces portes, ou un espace porte et une veine centrolobulaire ou deux veines centrolobulaires) (fig. 3.4) ;

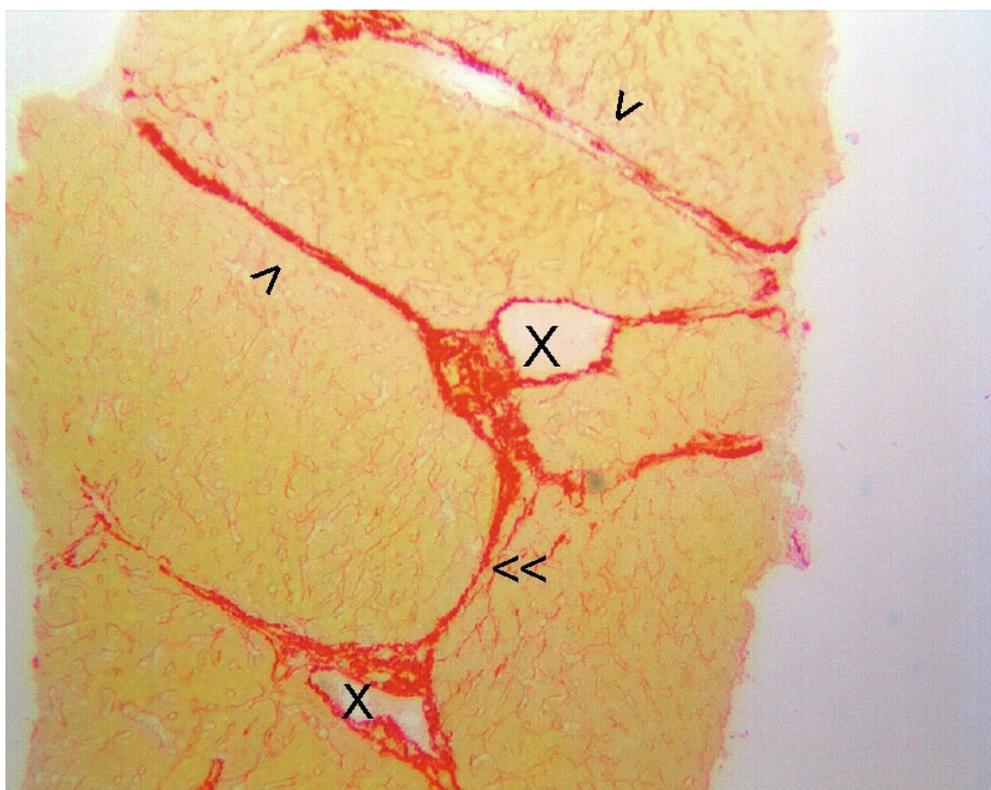


FIG. 3.4 Fibrose en pont (double flèche) et septa fibreux (flèches).
Le pont fibreux relie deux espaces portes (repérés par une croix, X). La coloration est le rouge Sirius (coloration spéciale de fibrose, la fibrose apparaît en rouge sur un fond jaune).

- septa : travée de fibrose traversant la biopsie (a la même valeur qu'un pont pour l'établissement d'un score de fibrose histologique) ;
- cirrhose : destruction de l'architecture par de la fibrose mutilante délimitant des nodules d'hépatocytes.

L'évaluation de la fibrose nécessite la réalisation de colorations spéciales (trichrome de Masson ou rouge Sirius).

B Buts de la PBH au cours des hépatites virales chroniques

La PBH permet :

- une évaluation semi-quantitative de l'activité nécrotico-inflammatoire ;
- une évaluation semi-quantitative et qualitative de la fibrose ;
- d'obtenir certaines informations concernant l'étiologie de l'hépatite et de rechercher des signes évocateurs d'une pathologie associée (stéatohépatite + hépatite virale ou hépatite virale + hémochromatose...).

Les évaluations semi-quantitatives de l'activité et de la fibrose sont exprimées par un score (score METAVIR le plus

souvent).

Ces différents éléments sont importants pour :

- **évaluer le pronostic** (lié principalement à la fibrose ++, mais aussi à l'activité et l'existence d'autres lésions associées) ;
- **aider à l'indication** thérapeutique pour les hépatites chroniques B. En effet, pour l'hépatite chronique C, il y a en France depuis 2016 un accès dit universel au traitement c'est-à-dire sans restriction liée au stade de fibrose hépatique.



N.B. : on considère que la biopsie, petit échantillon de foie (1/50 000^e), représente l'ensemble du foie (= principe du sondage). La représentativité éventuelle de l'ensemble du foie par la biopsie est dépendante de sa qualité (taille, largeur, fragmentation éventuelle). La taille de la biopsie doit figurer sur le compte rendu.

C Score METAVIR

Ce score a été conçu pour les hépatites chroniques virales C mais s'applique aussi aux hépatites virales B.

Il est semi-quantitatif et qualitatif ([tableau 3.1](#)).

Tableau 3.1

Score METAVIR.

Activité (grade)	Fibrose (stade)
A0 : sans activité	F0 : sans fibrose
A1 : activité minimale	F1 : fibrose portale sans septa
A2 : activité modérée	F2 : fibrose portale et quelques septa
A3 : activité sévère	F3 : fibrose septale sans cirrhose
	F4 : cirrhose

Une fibrose est parfois dite « significative » à partir d'un stade F2, et « avancée » pour les stades F3 et F4.

III Hépatite B chronique

Le diagnostic positif d'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est biologique, et défini par un antigène HBs positif de plus de six mois.

L'indication de la PBH doit être portée par un médecin spécialiste. En effet, l'indication du traitement prend en compte trois paramètres : le niveau des transaminases, le niveau de répllication du VHB et l'atteinte du parenchyme hépatique qui est appréciée par la *ponction-biopsie hépatique* (PBH) ou dans certains cas par des tests non invasifs.

En cas de réalisation d'une biopsie, le compte rendu d'anatomie pathologique devra toujours préciser :

- la taille de la biopsie (qualité/représentativité du prélèvement) ;
- l'importance de l'activité (évaluation semi-quantitative par le score METAVIR) ;
- l'importance de la fibrose (évaluation semi-quantitative et qualitative par le score METAVIR) ;
- la présence de signes histologiques éventuels en faveur d'une autre hépatopathie ajoutée.

Particularités histologiques de l'hépatite chronique virale B

Il existe parfois des hépatocytes avec un aspect en « verre dépoli » : il s'agit d'un aspect particulier lié à l'accumulation d'antigène HBs dans le réticulum des hépatocytes, et qui est visible en histologie. On peut confirmer la présence d'antigène HBs par une immunohistochimie ([fig. 3.5](#) et [3.6](#)).

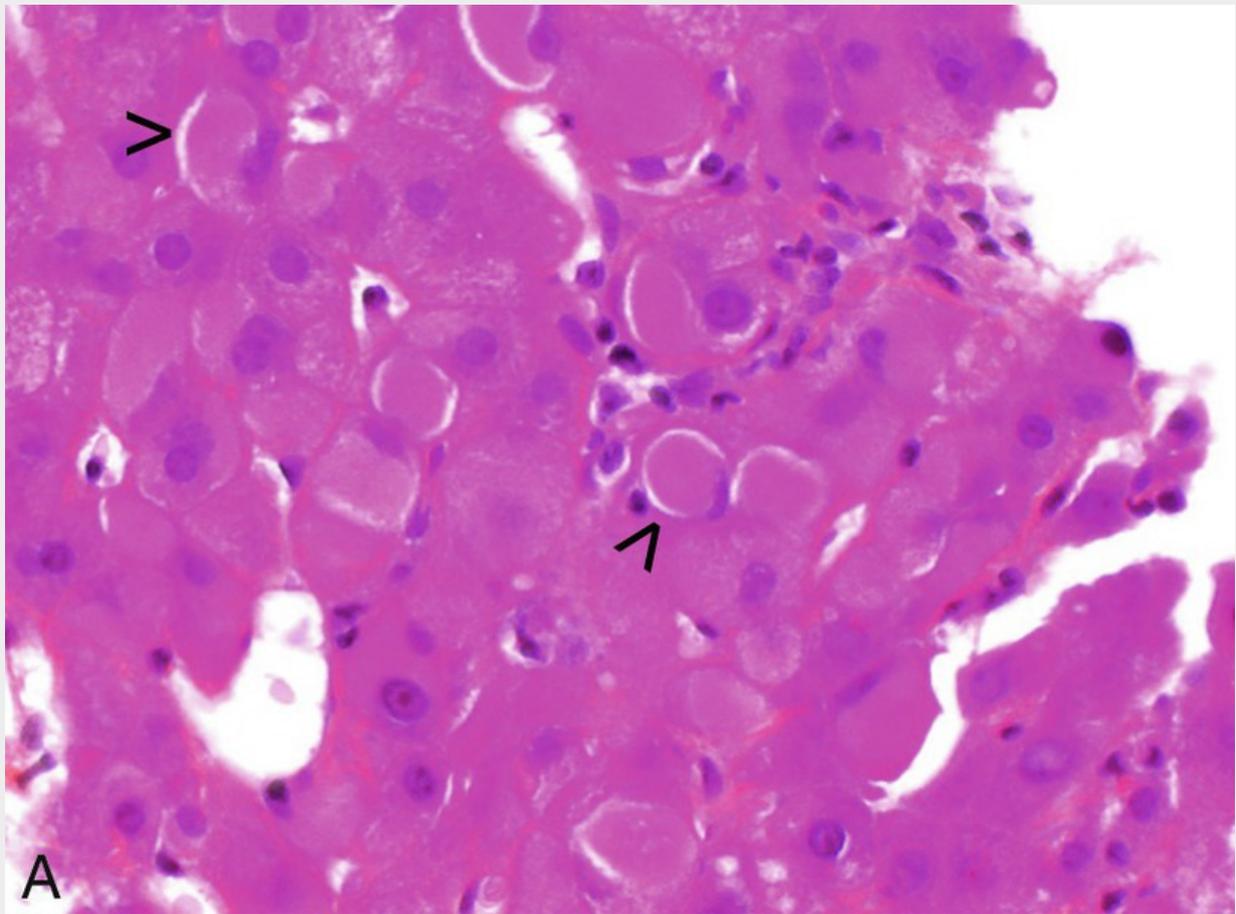


FIG. 3.5 Inclusions en verre dépoli intrahépatocytaires (flèches) liées à l'accumulation d'antigène HBs dans le réticulum endoplasmique hépatocytaire.

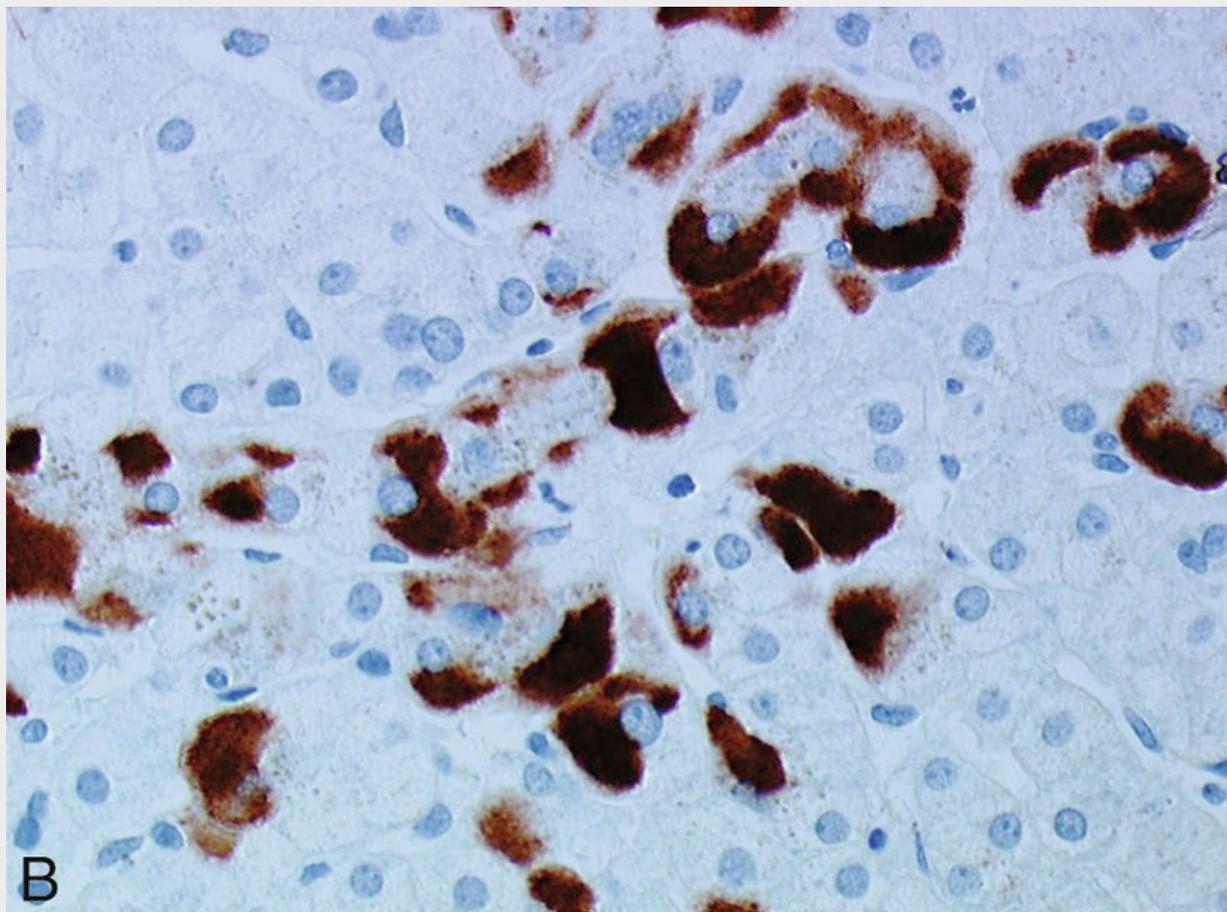


FIG. 3.6 Immunomarquage des inclusions avec un anticorps anti-HBs qui apparaissent en marron.

IV Hépatite C chronique

Le diagnostic positif est biologique : sérologie de l'hépatite C positive (Ac anti-VHC) associée à une positivité de la recherche d'ARN du VHC par *polymerase chain reaction* (PCR) détectable pendant plus de 6 mois.

Dans l'hépatite C, l'évaluation du degré de fibrose peut être faite par des méthodes non invasives en l'absence de comorbidités. La place de la biopsie est actuellement très restreinte dans ce contexte. De plus, il y a en France depuis 2016 un accès dit universel au traitement c'est-à-dire sans restriction liée au stade de fibrose hépatique.

En cas de réalisation d'une biopsie, le compte rendu d'anatomie pathologique devra toujours préciser comme pour les hépatites chroniques B :

- la taille de la biopsie (qualité/représentativité du prélèvement) ;
- l'importance de l'activité (évaluation semi-quantitative par le score METAVIR) ;
- l'importance de la fibrose (évaluation semi-quantitative et qualitative par le score METAVIR) ;
- la présence de signes histologiques éventuels en faveur d'une autre hépatopathie ajoutée.

Points clés

- La PBH peut être indiquée en cas d'hépatite virale **chronique** mais est beaucoup moins réalisée depuis le développement des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose.
- La représentativité éventuelle de l'ensemble du foie par la biopsie est dépendante de sa qualité (taille, largeur, fragmentation éventuelle).
- L'analyse histologique comporte :

- une évaluation semi-quantitative de l'activité nécrotico-inflammatoire ;
 - une évaluation semi-quantitative et qualitative de la fibrose ;
 - des informations concernant l'étiologie de l'hépatite et la recherche de signes évocateurs d'une pathologie associée (stéatohépatite + hépatite virale/hépatite virale + hémochromatose...).
- Les évaluations semi-quantitatives de l'activité et de la fibrose sont exprimées par un score (score METAVIR le plus souvent).
 - Ces différents éléments sont importants pour évaluer le pronostic lié principalement au degré de fibrose.

Item 301 – UE 9 – Tumeurs du foie primitives et secondaires

- I. Tumeurs bénignes
- II. Tumeurs primitives malignes
- III. Tumeurs secondaires (métastases)

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs bénignes et malignes.

Connaître la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Tumeurs bénignes

Les lésions hépatiques bénignes sont des lésions très fréquentes et très souvent de découverte fortuite.

Parmi ces lésions, certaines ne sont pas des tumeurs (dans le sens de prolifération cellulaire autonome) mais sont quand même incluses dans ce chapitre car posant le problème clinique d'une anomalie focale du foie.

On distinguera les lésions dont le diagnostic formel repose sur l'imagerie, qui sont les plus fréquentes, des lésions dont le diagnostic de certitude est anatomopathologique, la détection reposant bien sûr dans tous les cas sur l'imagerie.

A Lésions bénignes dont le diagnostic est fait par l'imagerie

1 Kyste biliaire

- Lésion fréquente (environ 5 % de la population).
- Nature de la lésion, aspect : kyste dont la paroi fibreuse est tapissée par des cellules de type biliaire et contenant du liquide clair sécrété par ces cellules. Il ne communique pas avec les voies biliaires (fig. 3.7).



FIG. 3.7 Kyste biliaire simple (macroscopie) : kyste hépatique sans végétations.



N.B : il ne contient pas de bile car la bile est fabriquée principalement par les hépatocytes puis est transportée dans les voies biliaires.

- Le diagnostic est radiologique (le plus souvent échographie).
- Évolution : les complications sont rares et peuvent être l'hémorragie intrakystique, l'infection, ou la compression de structures avoisinantes intra- ou extrahépatiques en cas de kyste très volumineux.
- Traitement : aucun en l'absence de complication, pas de surveillance. En cas de chirurgie, les prélèvements (paroi du kyste) doivent faire l'objet d'un examen anatomopathologique pour confirmation diagnostique.

2 Hémangiome (angiome)

- Lésion bénigne fréquente (environ 5 % de la population), prédominance féminine.
- Nature de la lésion, aspect : tumeur vasculaire bénigne (probablement plutôt d'origine malformative) faite de cavités de taille variable remplies de sang et bordées par une couche de cellules endothéliales sans signes de malignité (fig. 3.8).

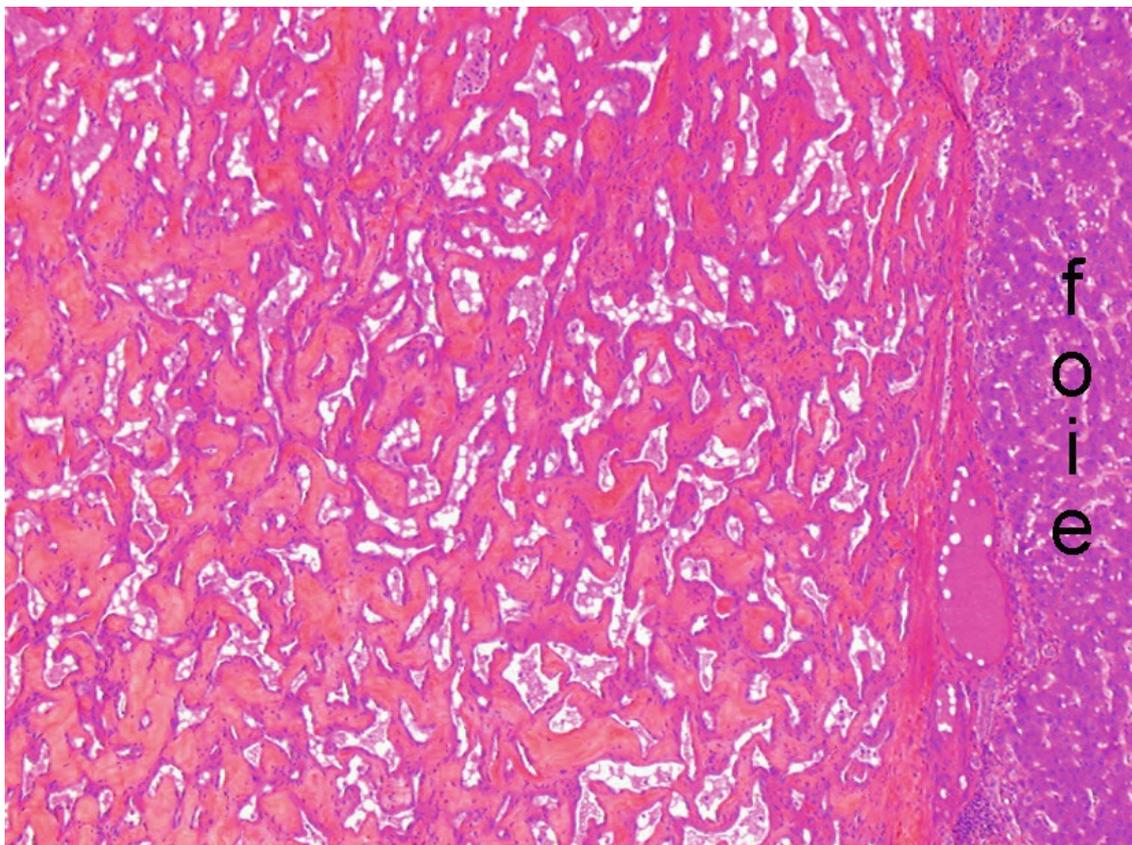


FIG. 3.8 Angiome (microscopie) : cavités de taille variable remplies de sang et bordées par une couche de cellules endothéliales.

- Le diagnostic est radiologique (échographie ++, voire IRM si doute).
- Évolution : en général lésion stable, asymptomatique. La lésion peut se fibroser. Très rarement, elle peut augmenter de volume. Les complications sont très rares et concernent surtout les lésions très volumineuses (hémorragies, thromboses intralésionnelles).

La ponction-biopsie hépatique (PBH) pour examen anatomopathologique est inutile et **contre-indiquée** (risque hémorragique).

- Traitement : aucun en l'absence de complication, pas de surveillance. Dans les cas compliqués, la résection chirurgicale peut être discutée (avec envoi de la pièce en anatomie pathologique).

3 Hyperplasie nodulaire focale (HNF)

- Lésion intéressant environ 1 % de la population avec prédominance féminine (entre 20 et 50 ans), non associée à la prise d'œstrogénostatifs, souvent de découverte fortuite.
- Nature de la lésion : lésion hyperplasique (polyclonale), secondaire à des anomalies vasculaires focales (thromboses veineuses associées à une hyperartérialisation).
- Aspect anatomopathologique :
 - macroscopie : lésion bien limitée homogène sans nécrose ni hémorragie avec une cicatrice fibreuse centrale (très fréquente mais pas toujours présente) (fig. 3.9) ;

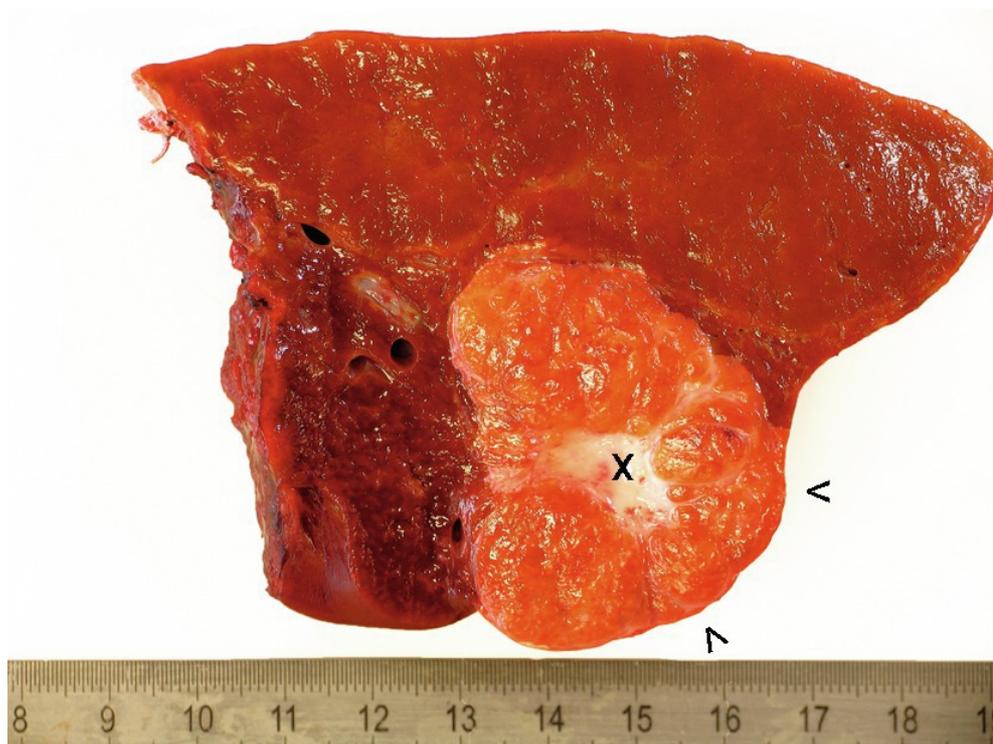


FIG. 3.9 Hyperplasie nodulaire focale (macroscopie) : lésion bien limitée homogène sans nécrose ni hémorragie avec une cicatrice fibreuse centrale (X).

– histologie : elle est constituée de travées de fibrose avec des vaisseaux à paroi épaisse (hyperartérialisation), d'hépatocytes sans atypies et de ductules. Ce sont les principaux critères du diagnostic histologique.

- Le diagnostic est affirmé par l'imagerie lorsque l'aspect est typique (cinétique vasculaire typique/présence d'une cicatrice fibreuse centrale).

Lorsque le diagnostic est incertain, un examen histologique est discuté et proposé (ponction-biopsie dans la lésion et dans le foie non lésionnel ou biopsie sous coelioscopie pour certains).

- Évolution : pas de dégénérescence, complications très rares (hémorragies, douleurs).
- Traitement : en général aucun, pas de surveillance nécessaire. L'exérèse chirurgicale peut être discutée en cas de doute diagnostique persistant même après biopsie ou en cas de symptomatologie.

B Lésions bénignes dont le diagnostic de certitude est fait par l'histologie

1 Adénome hépatocellulaire

- C'est une tumeur rare (fréquence réelle mal connue) intéressant la femme entre 20 et 50 ans avec un rôle favorisant des contraceptifs oraux.
- Nature de la lésion : lésion tumorale hépatocytaire bénigne (prolifération monoclonale d'hépatocytes).
- Aspect anatomopathologique :
 - macroscopie : lésion bien limitée sans capsule souvent hétérogène (nécrose, hémorragie), pas de cicatrice centrale (fig. 3.10) ;

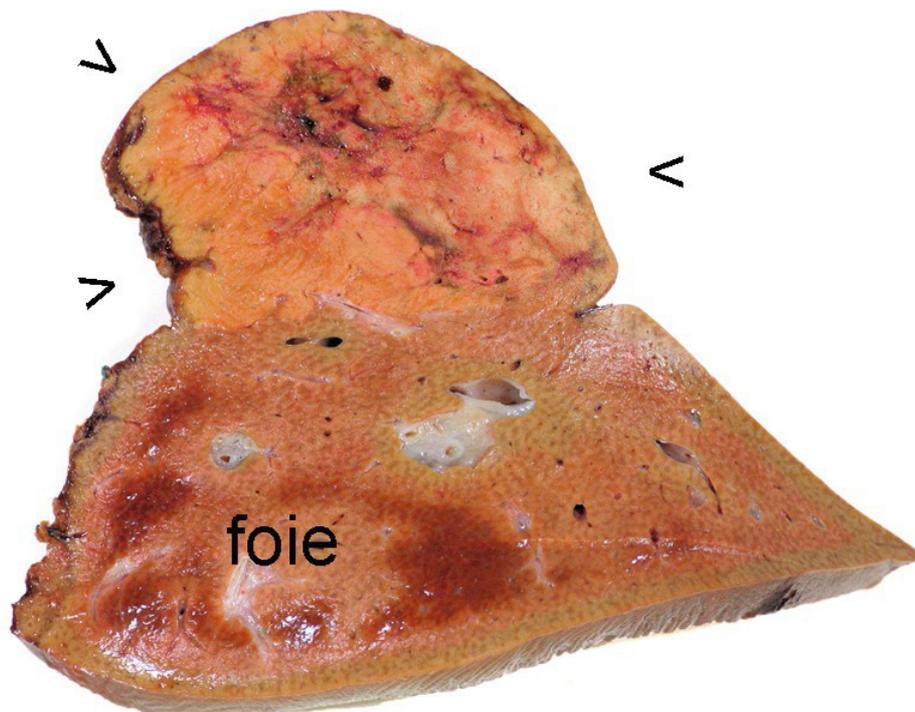


FIG. 3.10 Adénome hépatocellulaire (macroscopie) : lésion bien limitée sans capsule hétérogène (hémorragie), pas de cicatrice centrale.

– histologie : prolifération d'hépatocytes sans signes de malignité + petits vaisseaux (fig. 3.11).

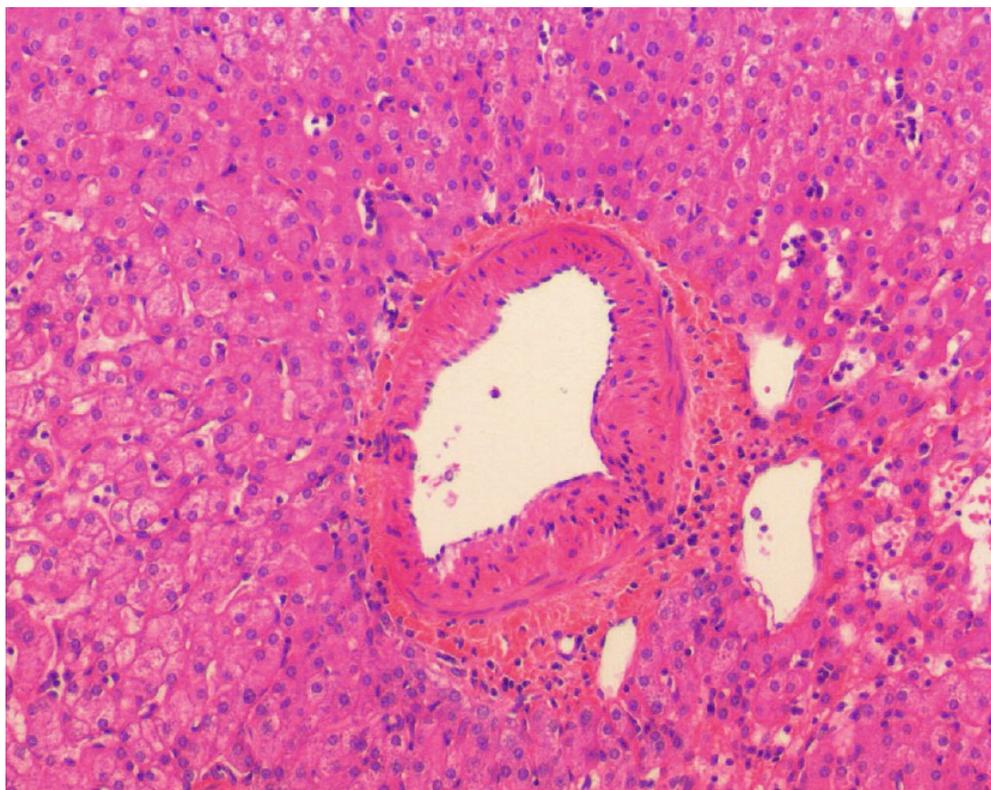


FIG. 3.11 Adénome hépatocellulaire (microscopie) : prolifération d'hépatocytes sans signes de malignité + vaisseaux.

Il existe parfois des aspects évocateurs de certains sous-types d'adénomes hépatocytaires (ex. : adénomes avec stéatose, adénomes avec dilatations vasculaires, etc.).

- **Diagnostic** : il est suspecté radiologiquement mais il nécessite une confirmation histologique par ponction-biopsie de la tumeur et du parenchyme hépatique non tumoral avec examen anatomopathologique. Le diagnostic peut être difficile (diagnostic différentiel en histologie avec HNF ou carcinome hépatocellulaire bien différencié). Les caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et moléculaires du tissu prélevé peuvent permettre de distinguer divers sous-types d'adénome dont le pronostic est différent. Les décisions thérapeutiques peuvent également dépendre du sous-type de l'adénome car les risques de saignements et/ou de transformation maligne sont différents.
- **Évolution** : c'est une lésion tumorale bénigne avec un risque de dégénérescence en carcinome hépatocellulaire et un risque hémorragique (hémopéritoine). Ces deux risques de complications dépendent de la taille de la lésion et deviennent importants au-delà de 5 cm.
- **Traitement** : il est au mieux discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il faut un arrêt de la contraception orale. De manière générale pour les lésions supérieures à 5 cm une exérèse chirurgicale avec envoi de la pièce en anatomopathologie sera discutée. Chez l'homme, une résection de la lésion est souvent proposée en raison du risque élevé de transformation maligne.

2 Adénome biliaire

- Lésion rare, de petite taille, toujours asymptomatique, découverte fortuitement à l'occasion d'une intervention chirurgicale.
- **Nature** : lésion tumorale bénigne. La prolifération est faite de petits canaux biliaires à épithélium cubique régulier.
- **Macroscopie** : nodule sous-capsulaire, blanchâtre en général, inférieur à 1 cm, induré.
- **Examen histologique** souvent demandé en extemporané pour un diagnostic différentiel avec une tumeur maligne (métastase ?).

II Tumeurs primitives malignes



N.B. : parmi les tumeurs malignes du foie, les tumeurs secondaires (métastases) sont les plus fréquentes.

A Carcinome hépatocellulaire (CHC)

1 Épidémiologie

- Cancer primitif du foie le plus fréquent (> 80 %) ([fig. 3.12](#)).



FIG. 3.12 Carcinome hépatocellulaire (macroscopie) : tumeur bien limitée hétérogène sur un foie avec cirrhose macronodulaire.

- Survient en Occident dans environ 90 % des cas sur un foie cirrhotique ou avec fibrose avancée.

2 Histologie

Le CHC correspond à une tumeur épithéliale maligne de différenciation hépatocytaire. Au sens large, c'est un adénocarcinome glandulaire car les cellules tumorales hépatocytaires fabriquent et exportent des substances (bile, albumine, etc.) (fig. 3.13).

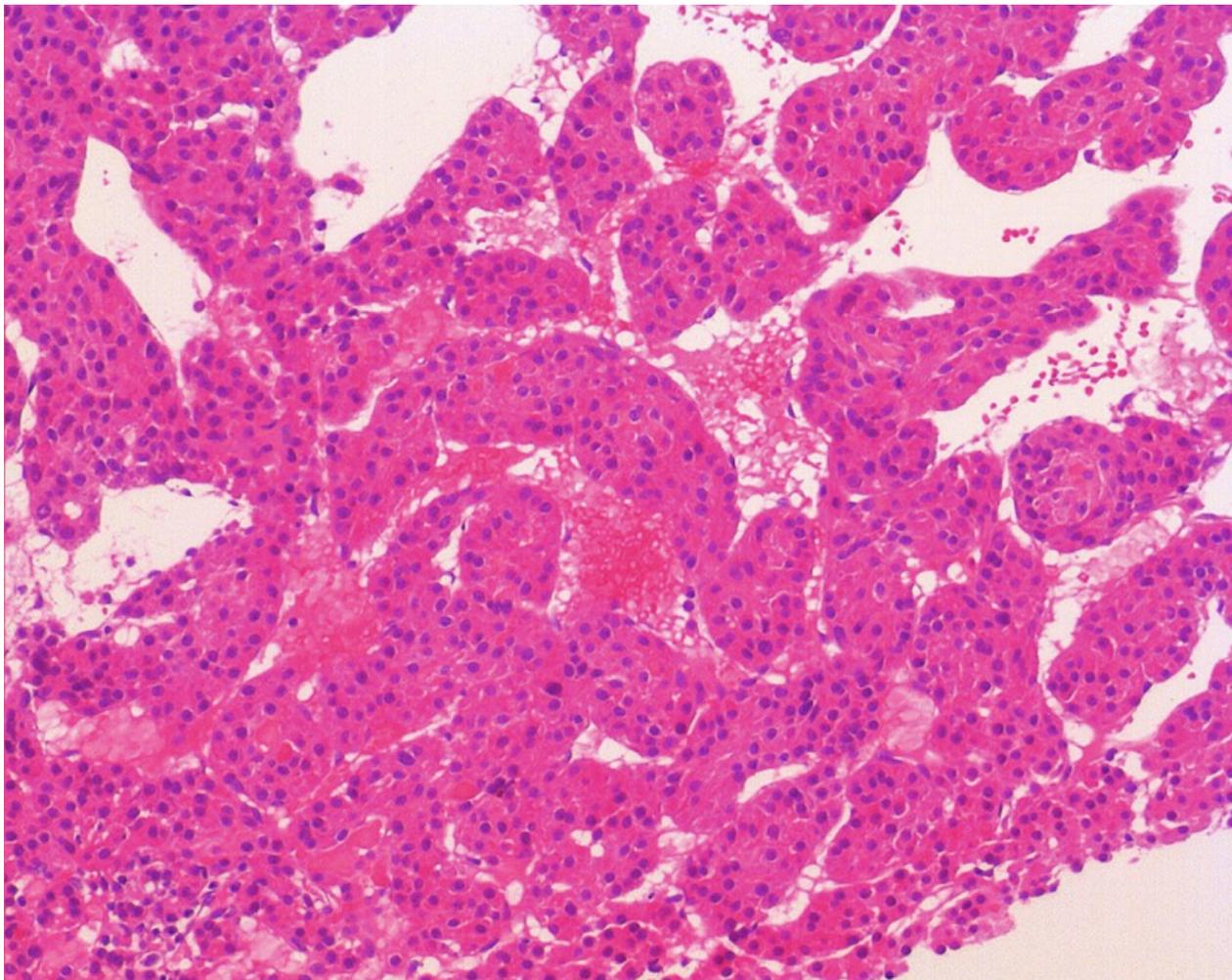


FIG. 3.13 Carcinome hépatocellulaire (microscopie) : prolifération d'hépatocytes atypiques organisés en travées très larges séparées par des sinusoides.

Il existe plusieurs variantes dont deux sont à connaître :

- le carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire. Il survient chez le sujet jeune, habituellement sur un foie non cirrhotique, il a des anomalies moléculaires spécifiques (présence d'un transcrite de fusion spécifique DNAJB1-PRKACA) et serait de meilleur pronostic ;
- l'hépatocholangiocarcinome. La tumeur présente deux composantes intriquées : une composante de carcinome hépatocellulaire et une composante de cholangiocarcinome. Les modalités de traitement de ce type de tumeur ne sont pas clairement codifiées mais ces tumeurs seraient plus proches de cholangiocarcinomes.

3 Lésions précancéreuses, modalités d'extension

La cirrhose est une lésion précancéreuse justifiant le dépistage du CHC chez tous patients cirrhotiques (échographie/6 mois).

Le CHC survient dans 90 % des cas sur un foie cirrhotique ou avec fibrose avancée (en Occident).

L'incidence de survenue annuelle de CHC sur une cirrhose est de 1 à 5 % et dépend entre autres de l'étiologie de la cirrhose.

Une des voies de développement du CHC est : cirrhose > macronodule de régénération > macronodule dysplasique de bas grade > macronodule dysplasique de haut grade > CHC.

Au niveau du foie cirrhotique, il existe des lésions cellulaires associées à un très fort risque de survenue de CHC,

comme la dysplasie hépatocytaire (appelée parfois aussi « modifications hépatocytaires » car il ne s'agit pas véritablement d'une dysplasie) ou la présence de foyers dépourvus en fer dans les cirrhoses sur hémochromatose.

L'adénome hépatocellulaire peut dégénérer en CHC.

Lorsque le CHC se développe sur foie non cirrhotique, le foie n'est pas forcément sain : il peut exister une hépatite chronique B ou une stéatohépatite avec un peu de fibrose mais sans cirrhose par exemple.

L'extension du CHC se fait principalement par voie vasculaire portale avec développement de nodules filles (ou nodules satellites autour de la tumeur principale) correspondant à des métastases intrahépatiques de la tumeur ou avec envahissement du gros tronc veineux (veine porte ++).

La dissémination par voie lymphatique est rare. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique en cas de chirurgie. Les métastases viscérales peuvent être pulmonaires, surrénaliennes, osseuses, etc.

4 Diagnostic

Il faut distinguer dès le départ si le foie est cirrhotique ou non.

En cas de foie non cirrhotique, la biopsie est obligatoire pour faire le diagnostic de CHC.

En cas de cirrhose, le diagnostic de CHC peut être retenu pour des nodules de diamètre supérieur à 1 cm si, lors de l'exploration par une technique d'imagerie en coupe avec injection de produit de contraste et acquisition en quatre phases (scanner ou IRM), l'aspect est typique de CHC (nodule hypervascularisé à la phase artérielle avec « washout » à la phase portale ou à la phase tardive).

L'utilisation des critères non invasifs doit se faire dans des conditions techniques et d'interprétation rigoureuses, notamment des examens d'imagerie, ce qui nécessite d'être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

En cas d'imagerie atypique ou en l'absence de cirrhose, la ponction-biopsie hépatique échoguidée sur la tumeur et sur le foie non tumoral avec examen anatomopathologique est indispensable.

L'analyse histologique permettra d'affirmer le diagnostic de CHC et donnera aussi des éléments pronostiques qui peuvent être pris en compte pour la stratégie thérapeutique ultérieure.

L'évaluation du foie non tumoral est essentielle en cas d'absence de diagnostic de cirrhose (hépatopathie sous-jacente ? Stéatose ?).

En pratique, il est important de noter qu'une biopsie « négative » n'élimine pas le diagnostic de CHC.

5 Principes de traitement et anatomopathologie

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec le patient, après concertation avec le médecin traitant, sur la base de l'avis rendu en RCP.

Elle dépend des caractéristiques tumorales (taille, nombre, localisation, invasion vasculaire...), mais aussi de l'état du parenchyme non tumoral et de la gravité de l'hépatopathie éventuelle.

a Traitements à visée curative

Ce sont :

- la transplantation hépatique ;
- l'exérèse chirurgicale ;
- la destruction percutanée.

Les indications de ces traitements seront dans tous les cas discutées en RCP de tumeurs primitives du foie.

b Principaux facteurs pronostiques anatomopathologiques

Les principaux facteurs pronostiques anatomopathologiques du CHC sont :

- sa taille ;
- le nombre de tumeurs (tumeurs multiples, nodules satellites) ;
- la différenciation ;
- l'expression de la cytokératine 19 par les cellules tumorales ;
- la présence d'embolies vasculaires (macroscopiques/microscopiques).

L'examen anatomopathologique d'une pièce opératoire doit obligatoirement renseigner les éléments suivants (données minimales de l'INCa, 2011) :

- type histologique : suivant la classification de l'OMS en vigueur ;
- grade histopronostique (grade OMS) : bien différencié/moyennement différencié/peu différencié ;
- extension tumorale ;
- tranches de section chirurgicales hépatiques, vasculaires et biliaires : saines/envahies (si saines : préciser marges [en mm]).

Autres facteurs pronostiques et prédictifs :

- invasion vasculaire (non/oui).
Si oui : branche majeure veineuse portale ou hépatique (non/oui) ;
- infiltration périnerveuse (non/oui) ;
- évaluation de la régression tumorale (en cas de traitement néoadjuvant) ;
- critères permettant de déterminer le pT/pN.

B Cholangiocarcinome

C'est la deuxième tumeur primitive du foie en fréquence (environ 10 %).

1 Types histologiques

Le cholangiocarcinome correspond à une tumeur épithéliale maligne à différenciation biliaire, il s'agit aussi d'un adénocarcinome.

2 Types anatomiques

On différencie le :

- cholangiocarcinome intrahépatique (10 %) ;
- cholangiocarcinome périhilaire ou tumeur de Klatskin (50 %) ;
- cholangiocarcinome distal de la voie biliaire principale (extrahépatique) (40 %).

Il existe trois formes macroscopiques qui ont une valeur pronostique :

- type massif : tumeur bien limitée, masse nodulaire (plutôt pour les cholangiocarcinomes intrahépatiques) (fig. 3.14) ;



FIG. 3.14 Cholangiocarcinome intrahépatique de type massif (macroscopie) : lésion blanchâtre, le foie non tumoral est non cirrhotique.

- type infiltrant péricanalaire : s'étend le long des canaux biliaires, mal limité (plutôt pour les cholangiocarcinomes périhilaires) ;
- type intracanalair : tumeur au sein de la lumière des canaux biliaires (« papillomatose »).

Histologiquement, les cholangiocarcinomes sont classés en fonction de leur grade de différenciation : bien/moyennement/peu différencié (fig. 3.15).

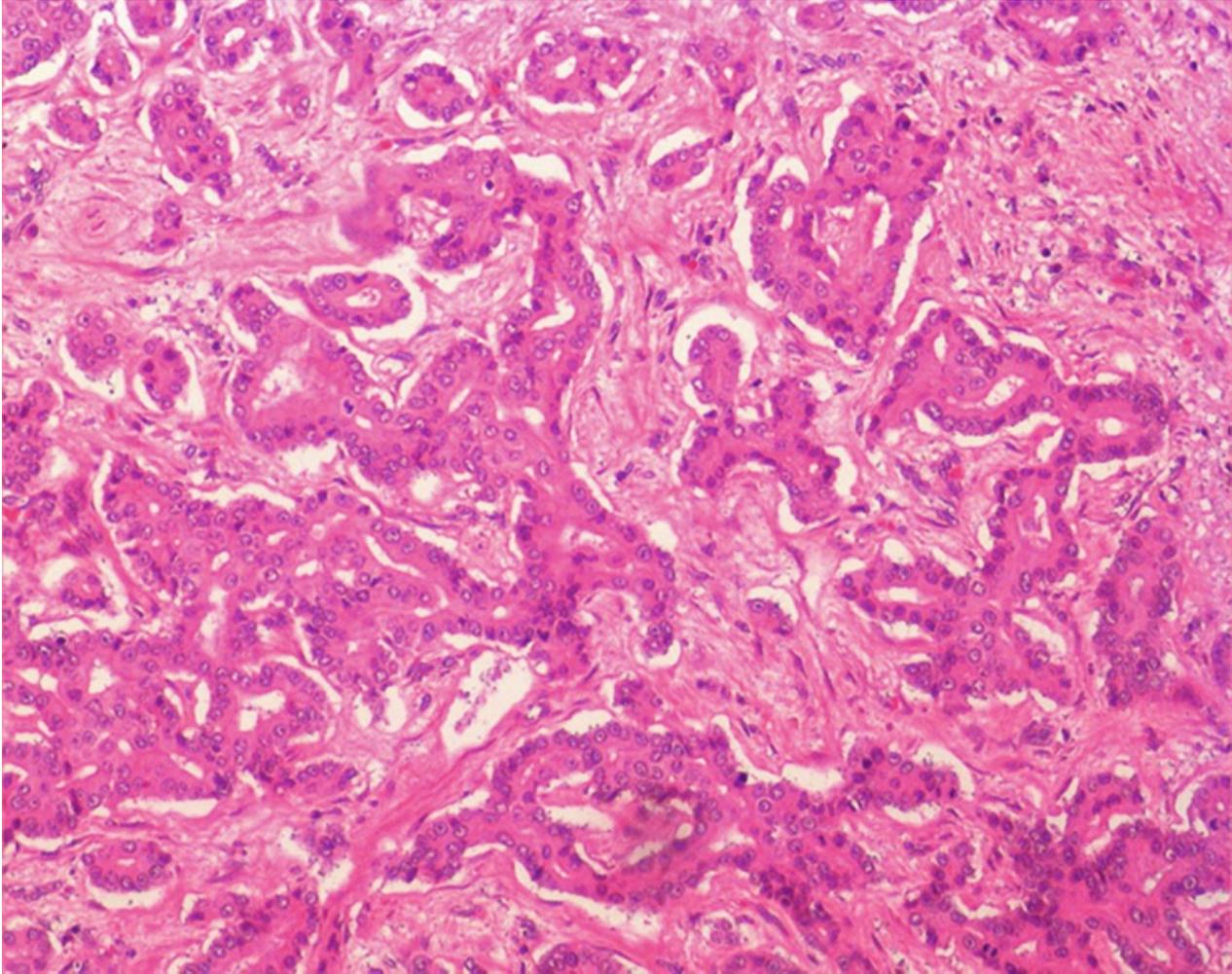


FIG. 3.15 Cholangiocarcinome bien différencié (microscopie) : tubes irréguliers, atypies cellulaires modérées.

3 Facteurs de risque, lésions précancéreuses, extension

Les principaux facteurs de risque de cholangiocarcinome sont :

- cholangite sclérosante primitive (risque de survenue : 1,5 % par an) ;
- lithiase biliaire intrahépatique ;
- malformations biliaires (kyste du cholédoque) ;
- cirrhose ;
- parasitoses intrabiliaires.

Les lésions précancéreuses sont :

- la dysplasie de l'épithélium biliaire (néoplasie intra-épithéliale biliaire) ;
- la néoplasie papillaire intracanalalaire.

Le cholangiocarcinome est une tumeur très lymphophile (extension ganglionnaire très fréquente).

4 Diagnostic

La preuve histologique doit être obtenue avant traitement palliatif (tumeur non résécable) ou néoadjuvant +++.

En cas de tumeur périphérique, accessible, le diagnostic se fait par biopsies dirigées de la tumeur avec examen anatomopathologique.

En revanche, les cholangiocarcinomes hilaires ou de la voie biliaire principale sont moins accessibles : la preuve

histologique ou cytologique du cancer avant chirurgie est difficile à obtenir (ponction par échoendoscopie ou prélèvements endobiliaires (brossage, biopsies...)).

En cas de chirurgie, la confirmation histologique se fera alors sur la pièce de résection.

III Tumeurs secondaires (métastases)

Les métastases hépatiques sont les tumeurs malignes du foie les plus fréquentes.

Les cancers primitifs le plus souvent en cause sont :

- les adénocarcinomes digestifs : côlon +++, estomac, pancréas ;
- les cancers du sein, du poumon ;
- le mélanome.

Les métastases peuvent être :

- **synchrones**, lorsqu'elles sont d'emblée présentes lors du diagnostic du primitif ;
- **métachrones**, lorsqu'elles apparaissent dans un deuxième temps.

Dans un contexte de cancer connu, le diagnostic positif de métastase hépatique est en général radiologique, avec la découverte de nodules hépatiques d'aspect typique. Le caractère multiple des lésions est en faveur du diagnostic.

La preuve histologique de la lésion n'est pas nécessaire dans un contexte de cancer primitif connu, histologiquement prouvé, évolutif ou récent (< 5 ans), avec une imagerie typique.

Une biopsie de métastase peut être indiquée dans les cas suivants :

- aspect inhabituel des métastases ;
- pas de cancer primitif connu ou retrouvé ;
- antécédent de cancer primitif ancien ;
- plusieurs antécédents de cancers différents (antécédent de cancer du sein et du côlon, par exemple) ;
- recherche d'une cible thérapeutique spécifique si elle ne peut être faite sur la lésion primitive (récepteurs hormonaux, HER2, mutations KRAS, etc.).

En effet, le traitement est dépendant :

- du type histologique (mélanome, adénocarcinome, tumeur endocrine, etc.) ;
- du site primitif (adénocarcinomes métastatiques coliques ou pancréatiques, mammaires, etc.) ;
- des éventuelles caractéristiques moléculaires de la tumeur (adénocarcinome du côlon avec ou sans mutation KRAS ?).

Dans certains cas, les métastases peuvent faire l'objet d'une résection chirurgicale.

Sur les pièces de résection chirurgicale, l'examen anatomopathologique précisera :

- le nombre et la taille des lésions ;
- le type histologique avec sa différenciation (qui peut se modifier par rapport à la tumeur d'origine) ;
- l'extension ;
- la réponse au traitement préopératoire (régression tumorale) ;
- la qualité de l'exérèse avec mesure de la marge ;
- la présence d'éventuelles lésions du parenchyme hépatique non tumoral induites par les traitements préopératoires (toxicité des chimiothérapies).

Points clés

Tumeurs bénignes

- Le kyste biliaire et l'hémangiome sont des lésions hépatiques très fréquentes et leur diagnostic est radiologique.
- L'hyperplasie nodulaire focale est une lésion non tumorale sans risque de dégénérescence cancéreuse dont le diagnostic est le plus souvent fait en imagerie.
- L'adénome hépatocellulaire est une lésion tumorale bénigne qui peut dégénérer ou saigner. Il existe différents sous-types d'adénomes hépatocytaires de pronostic différent.

Tumeurs malignes

- En cas de cirrhose, le diagnostic de carcinome hépatocellulaire peut être affirmé sur certains critères stricts d'imagerie. En cas d'imagerie atypique, ou en l'absence de cirrhose, la ponction-biopsie hépatique échoguidée sur la tumeur et sur le foie non tumoral avec examen anatomopathologique est indispensable.
- Pour les métastases hépatiques, la preuve histologique de la lésion n'est pas nécessaire dans un 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 276 – UE 8 – Cirrhose et complications

I. Définition

II. Étiologies

III. Diagnostic de cirrhose

IV. Apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic étiologique de la cirrhose

Objectifs pédagogiques du CoPath

Connaître la définition de cirrhose.

Connaître la place et les limites de la biopsie hépatiques pour le diagnostic de cirrhose.

Connaître l'apport de l'anatomie pathologique dans le diagnostic étiologique des cirrhoses.

I Définition

La définition de la cirrhose est histologique.

C'est un **processus diffus** défini par une **fibrose mutilante** (c'est-à-dire détruisant l'architecture lobulaire normale du foie), délimitant des **nodules hépatocytaires de structure anormale** appelés nodules de « régénération ».

On distingue les cirrhoses micronodulaires où la majorité des nodules cirrhotiques sont inférieurs à 3 mm, et les cirrhoses macronodulaires où la majorité des nodules cirrhotiques sont supérieurs 3 mm (fig. 3.16 et 3.17).

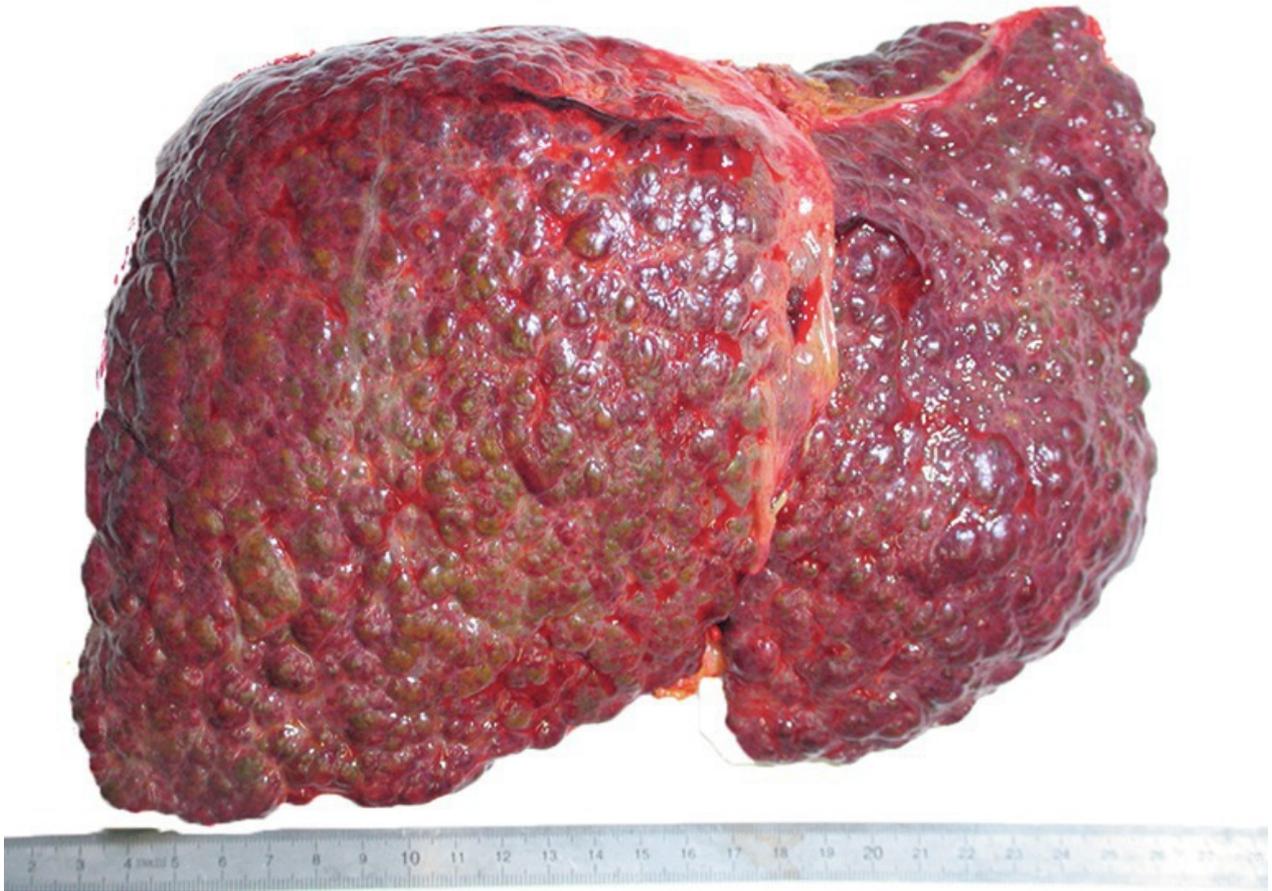


FIG. 3.16 Macroscopie : foie avec cirrhose macronodulaire.

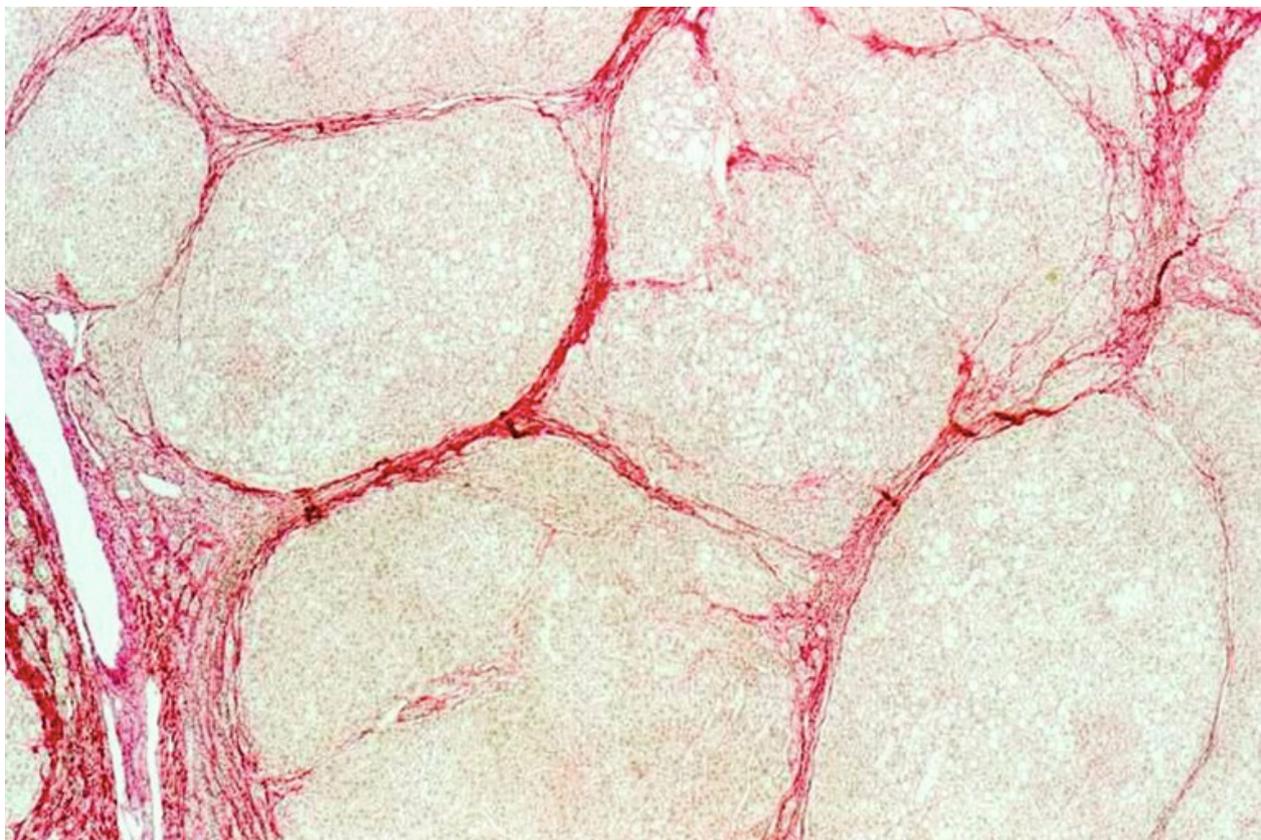


FIG. 3.17 Microscopie : cirrhose avec nodules limités par de la fibrose (coloration de rouge Sirius, la fibrose apparaît en rouge).

Il existe aussi des cirrhoses mixtes (micro-/macronodulaires).

Le seul intérêt de cette classification est la mesure des performances diagnostiques des différents tests diagnostiques pour ces types de cirrhoses, le diagnostic de cirrhose macronodulaire étant en général plus difficile, quelle que soit la technique, car il y a moins de tissu fibreux en excès.

Physiopathologie : toute agression chronique du foie peut aboutir à une cirrhose en cas d'évolution prolongée (plus de dix ans en général).

Après une agression tissulaire, la réparation comportera une régénération hépatocytaire, mais aussi possiblement une cicatrisation (= remplacement du tissu détruit par de la fibrose). Cette fibrose va au bout d'un certain temps devenir mutilante c'est-à-dire modifier l'architecture du tissu. L'aboutissement de ce processus permanent de « destruction/réparation avec fibrose » est la cirrhose.

II Étiologies

La cirrhose est l'évolution ultime possible de toute hépatopathie chronique.

Les hépatopathies chroniques les plus fréquentes en France sont :

- les hépatopathies alcooliques ;
- les hépatites virales chroniques (virus de l'hépatite C, virus de l'hépatite B ± delta) ;
- les stéatohépatites non alcooliques ;
- l'hémochromatose.

D'autres causes sont plus rares :

- toxiques autres que l'alcool (médicaments, toxiques « professionnels »...);
- hépatite auto-immune ;
- maladies des voies biliaires (cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive ou secondaire) ;

- autres maladies métaboliques : maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine...

III Diagnostic de cirrhose

Bien que la définition d'une cirrhose soit histologique, il n'est pas toujours nécessaire d'avoir une preuve histologique pour poser le diagnostic.

S'il existe des arguments épidémiologiques, cliniques, biologiques, morphologiques (échographie hépatique, endoscopie) concordants, la PBH n'est pas nécessaire au diagnostic de certitude.

Cependant, de nombreuses cirrhoses sont compensées et asymptomatiques.

Il est important de faire le diagnostic pour une prise en charge adaptée dont un des objectifs est de dépister les complications pour les traiter à un stade précoce (dépistage du carcinome hépatocellulaire, recherche de varices œsophagiennes...).

A Tests diagnostiques non invasifs

En cas de suspicion de cirrhose compensée, des tests dits « non invasifs » peuvent être faits en première intention.

Le principe de ces tests repose :

- soit sur des dosages sanguins (prise de sang pour Fibrotest®, FibroMètre®, Hépascore®...). Les résultats de ces tests sont parfois exprimés en « équivalents METAVIR » (cf. *supra* [item 163 – Hépatites virales](#)) ;
- soit sur une estimation physique de la dureté du foie (élastométrie impulsionnelle ultrasonore = FibroScan®) et les résultats sont exprimés en kilopascals (valeur normale de l'ordre de 5 kPa ; une valeur de plus de 13–15 kPa suggère fortement le diagnostic de cirrhose).

Les recommandations de la HAS (2008) permettent de poser un diagnostic de cirrhose.

- En cas d'hépatite chronique C isolée, non traitée et sans comorbidité, utiliser :
 - en 1^{re} intention : un test non invasif (Fibrotest®, FibroMètre®, Hépascore® ou FibroScan®) ;
 - en 2^e intention : un second test non invasif et/ou la PBH.
- En cas de co-infection VIH-VHC, utiliser :
 - en 1^{re} intention : FibroScan® ;
 - en 2^e intention : la PBH.

En dehors de ces deux situations, les tests non invasifs ne sont pas aussi strictement validés que dans l'hépatite C à ce jour, mais sont largement utilisés en pratique quotidienne, notamment l'élastométrie.

B Ponction-biopsie hépatique (PBH)

Le diagnostic histologique repose sur la mise en évidence de bandes de fibrose, d'épaisseur variable, formant des nodules avec destruction de l'architecture lobulaire normale ([fig. 3.18](#)).

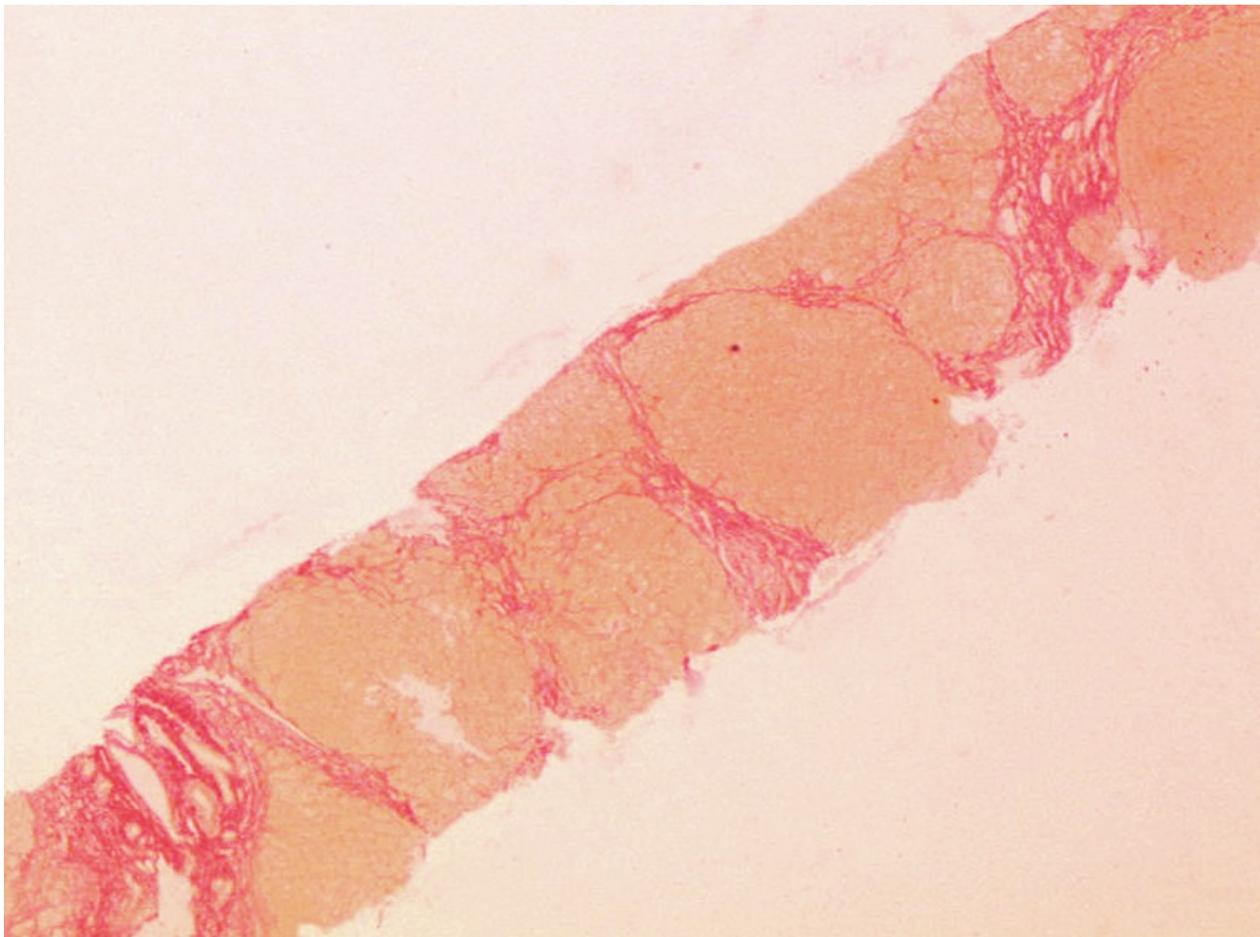


FIG. 3.18 Ponction-biopsie hépatique avec aspect de cirrhose (coloration de rouge Sirius).

Il n'y a pratiquement pas de faux positifs (spécificité du diagnostic histologique de 99 %).

La réalisation de colorations spécifiques de la fibrose (trichrome de Masson ou rouge Sirius) améliore les performances diagnostiques de la biopsie.

Inconvénients :

- la réalisation d'une PBH présente des risques de complications ;
- il existe des faux négatifs (sensibilité de l'histologie pour le diagnostic de cirrhose d'environ 80 %).

Ces faux négatifs sont en général liés à :

- la qualité du matériel prélevé (biopsie de trop petite taille ou trop fragmentée ne permettant pas de voir la destruction de l'architecture et la nodulation) ;
- la nature de la cirrhose : les cirrhoses macronodulaires sont de diagnostic difficile puisque les nodules cirrhotiques sont de grande taille et pourront ne pas être visualisables sur une biopsie qui fait environ 1 mm de large.



N.B. : en cas de contre-indication à la PBH transpariétale, une PBH transveineuse peut être faite.

IV Apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic étiologique de la cirrhose

L'apport de l'anatomie pathologique est tout à fait relatif :

- le diagnostic étiologique est en général déjà fait (notion d'éthylisme, hépatite virale chronique connue par exemple) ;
- les lésions tissulaires sont rarement spécifiques : elles orientent plutôt vers certains groupes de pathologies ;
- les lésions élémentaires tissulaires en faveur d'une étiologie peuvent disparaître au cours de l'évolution de la maladie, ou par le traitement de la cause (sevrage alcoolique ou traitement antiviral, saignées en cas d'hémochromatose faisant disparaître la surcharge en fer...), alors que la cirrhose est déjà constituée.

La biopsie hépatique garde cependant une place importante dans le diagnostic d'hépatite alcoolique aiguë et d'hépatite auto-immune.

On peut voir des signes histologiques confortant le diagnostic étiologique ou pouvant faire suggérer des pathologies associées (virus + alcool, alcool + hémochromatose, etc.).

Dans les paragraphes suivants sont décrites les lésions fréquemment associées à certaines étiologies ([tableau 3.2](#)).

Tableau 3.2

Lésions anatomopathologiques pouvant orienter le diagnostic étiologique d'une hépatopathie.

Étiologie	Principaux signes d'orientation histologique
Virale	VHB : hépatocytes en verre dépoli, Ag HBs + en immunohistochimie VHC : stéatose + nodules lymphoïdes
Alcoolique	Stéatose, hépatite alcoolique, stéatohépatite
Syndrome dysmétabolique	Stéatohépatite
Hémochromatose	Surcharge hémossidérinique sur la coloration de Perls à prédominance hépatocytaire plus importante dans les régions périportales
Cholangite biliaire primitive	Cholangite destructrice, ductopénie
Cholangite sclérosante primitive	Cholangite fibreuse oblitérante, ductopénie
Auto-immune	Activité nécrotico-inflammatoire importante sous forme d'hépatite d'interface diffuse, aspect de « rosettes » hépatocytaires, empériplète, plasmocytes nombreux

A Consommation excessive d'alcool

- Stéatose macrovacuolaire isolée : accumulation de graisses (triglycérides principalement) dans le cytoplasme des hépatocytes ([fig. 3.19](#)).

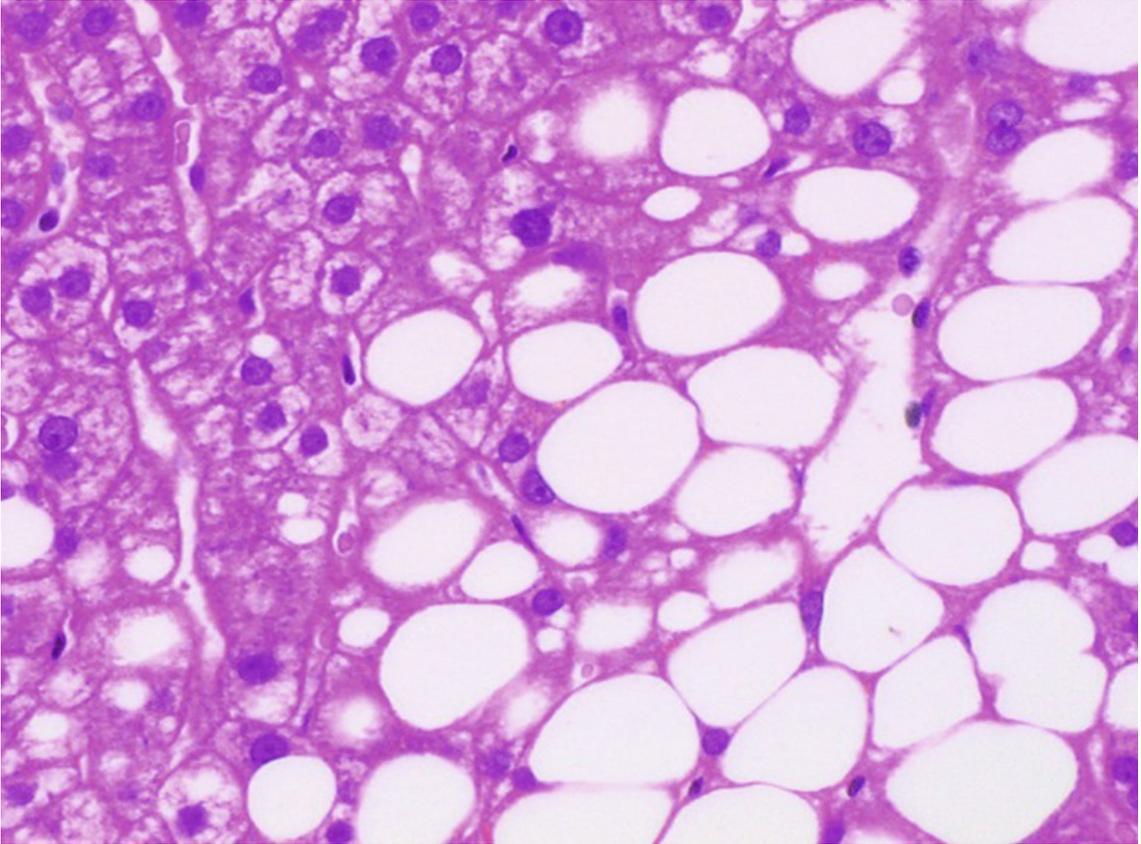


FIG. 3.19 Stéatose macrovacuolaire (vacuoles optiquement vides, intracytoplasmiques hépatocytaires).

- Hépatite alcoolique aiguë (fig. 3.20) associant :

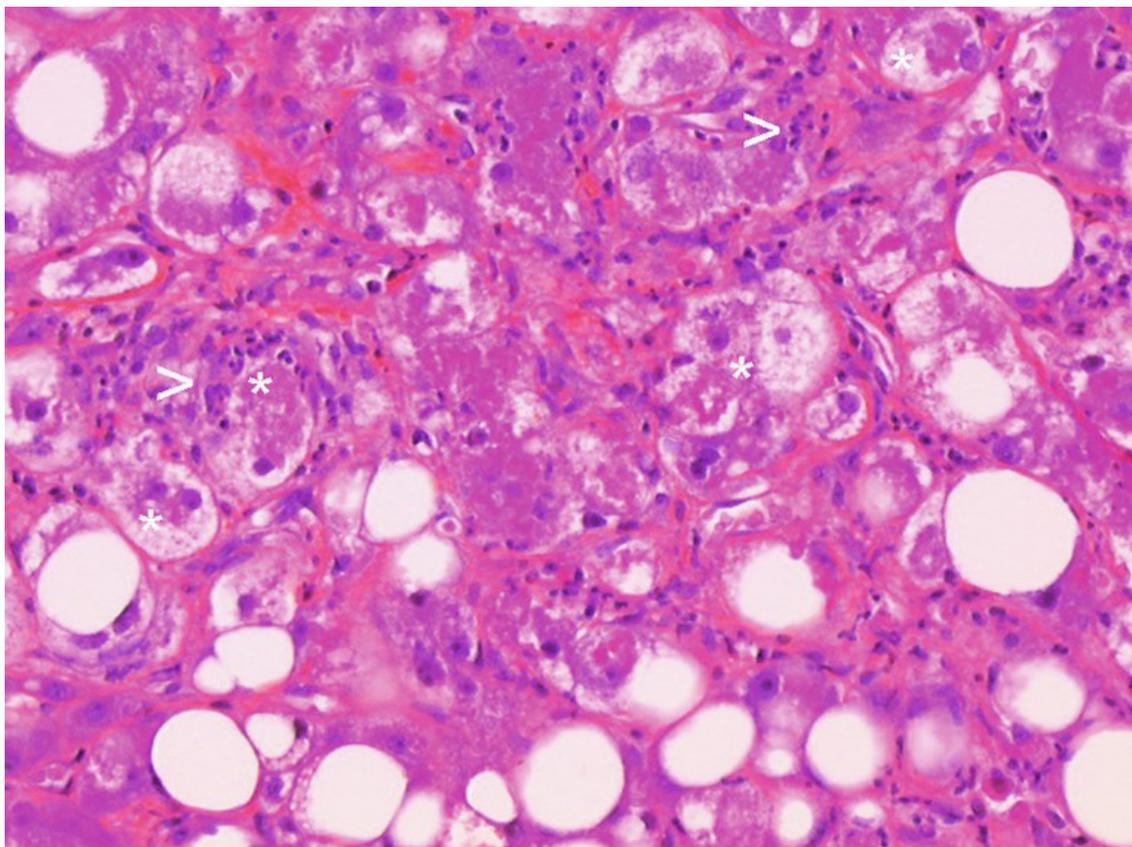


FIG. 3.20 Hépatite alcoolique aiguë avec des hépatocytes ballonnés contenant dans leur cytoplasme un corps de Mallory (*) et présence d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles (flèches).

- ballonisation hépatocytaire/nécrose hépatocytaire ;
- corps de Mallory (agrégats de filaments de cytokératine dans le cytoplasme) ;
- infiltrats inflammatoires avec des polynucléaires neutrophiles au sein des travées hépatocytaires ;
- fibrose périsinusoïdale/péricellulaire.

N.B. : en cas de suspicion d'hépatite alcoolique grave (score de Maddrey > 32), une biopsie hépatique est recommandée pour confirmation diagnostique et mise sous traitement (corticothérapie).

Ces lésions sont très souvent accompagnées de fibrose.

Stéatohépatite associant :

- stéatose ;
- ballonisation hépatocytaire ;
- infiltrats inflammatoires au sein des travées hépatocytaires.

Il existe un risque évolutif vers la fibrose puis la cirrhose en cas d'hépatite alcoolique ou de stéatohépatite.

B Hépatites virales chroniques B (± D) ou C

Cf. *supra* item 163 – Hépatites virales.

C Stéatohépatite non alcoolique (NASH)

Par définition, la NASH correspond à des lésions histologiques de stéatohépatite sans consommation d'alcool. C'est donc un diagnostic anatomoclinique. La cause la plus fréquente de NASH est le syndrome dysmétabolique.

La stéatohépatite associe :

- stéatose ;
- ballonnisation hépatocytaire ;
- infiltrats inflammatoires lobulaires.

Il existe un risque évolutif vers la fibrose puis la cirrhose.

Bien que le diagnostic strict soit basé sur l'histologie hépatique, la biopsie hépatique (en dehors d'essais thérapeutiques) n'est en pratique proposée qu'en cas de discordance de résultats des méthodes non invasives de fibrose ou de suspicion de fibrose sévère ou de cirrhose.

D Hémochromatose

Cf. *infra* item 215 – Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant.

E Cholangite biliaire primitive (CBP)

Attention : cette maladie était appelée auparavant « cirrhose biliaire primitive ».

Contexte : le diagnostic est suspecté sur des arguments cliniques et biologiques (femme de plus de 40 ans, cholestase et présence d'Ac anti-mitochondries de type M2 > 1/40 ou d'anticorps anti-noyaux particuliers).

La lésion histologique évocatrice est la cholangite destructrice lymphocytaire (fig. 3.21) ou granulomateuse. Cela correspond à une inflammation et une destruction des canaux biliaires situés dans les espaces portes. Cette lésion n'est visible sur une biopsie que dans environ 30 % des cas.

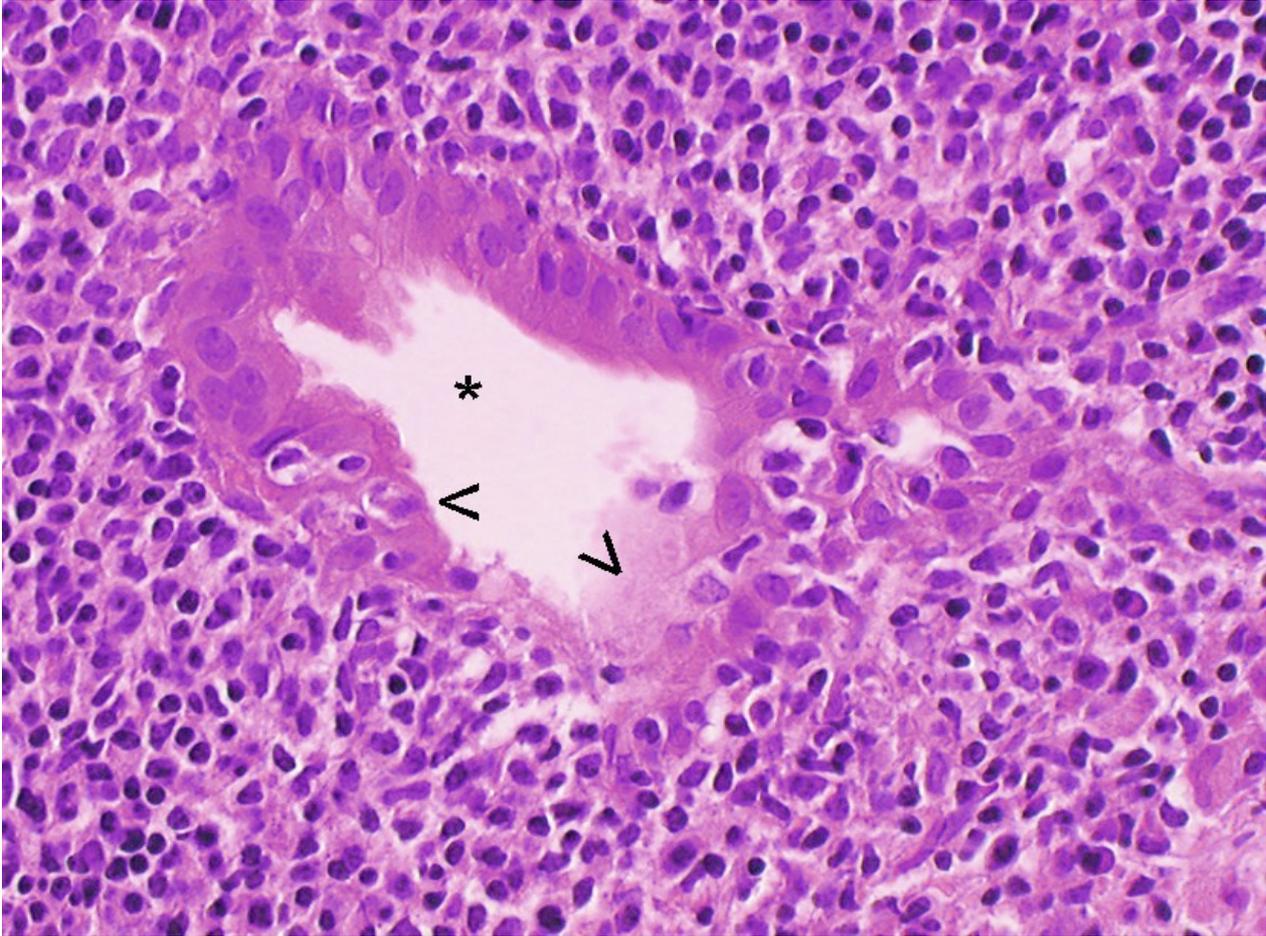


FIG. 3.21 Cholangite biliaire primitive avec cholangite lymphocytaire destructrice.
La lumière du canal biliaire est repérée par une étoile. L'épithélium biliaire est infiltré par des lymphocytes et détruit (flèches).

Les lésions peuvent évoluer vers :

- une disparition des canaux biliaires (ductopénie) ;
- l'apparition d'une fibrose, voire d'une cirrhose.

F Cholangite sclérosante primitive (CSP)

Contexte : la cholangite sclérosante primitive atteint typiquement l'homme vers 40 ans, elle est associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin dans 60 à 80 % des cas.

La lésion histologique caractéristique est la cholangite fibreuse oblitérante (fig. 3.22). Elle correspond à de la fibrose concentrique autour du canal biliaire s'accompagnant de lésions de l'épithélium biliaire avec sténose ou disparition de la lumière du canal. Cette lésion n'est visible sur une biopsie que dans environ 30 % des cas.

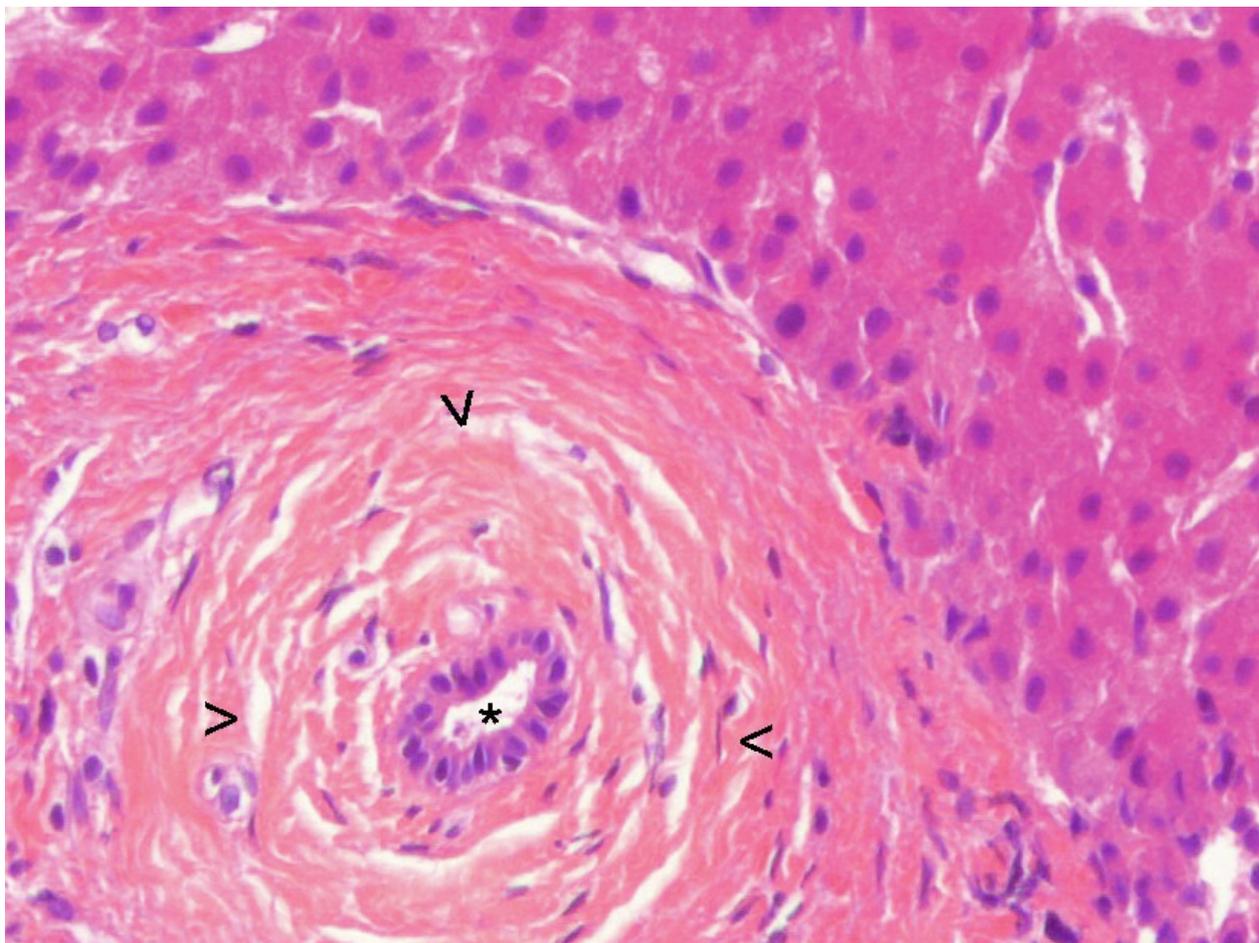


FIG. 3.22 Cholangite sclérosante primitive, cholangite fibreuse oblitérante : la lumière du canal biliaire est repérée par une étoile. L'épithélium biliaire est entouré par un épais manchon fibreux (flèches).

Le diagnostic est habituellement fait sur l'aspect cholangiographique : sténoses multiples ± dilatations des voies biliaires à la cholangio-IRM mais il existe certaines formes ne touchant que les « petits » canaux biliaires visualisés uniquement par la biopsie hépatique.

Les lésions peuvent évoluer vers :

- une disparition des canaux biliaires (ductopénie) ;
- l'apparition d'une fibrose du foie, voire d'une cirrhose.

G Hépatite auto-immune

Contexte : prédominance féminine, contexte de maladies auto-immunes. Autoanticorps anti-noyaux et anti-muscle lisse dans l'HAI de type 1, anti-LKM1 dans l'HAI de type 2.

Les lésions histologiques évocatrices d'hépatite auto-immune sont principalement (fig. 3.23) :

- une activité marquée surtout périportale (hépatite d'interface diffuse) ;
- un infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes ;
- la présence de « rosettes » (correspondant à un groupe d'hépatocytes autour d'un canalicule biliaire dilaté) ;
- la présence d'empériplèse correspondant à la présence d'un lymphocyte dans le cytoplasme d'un hépatocyte.

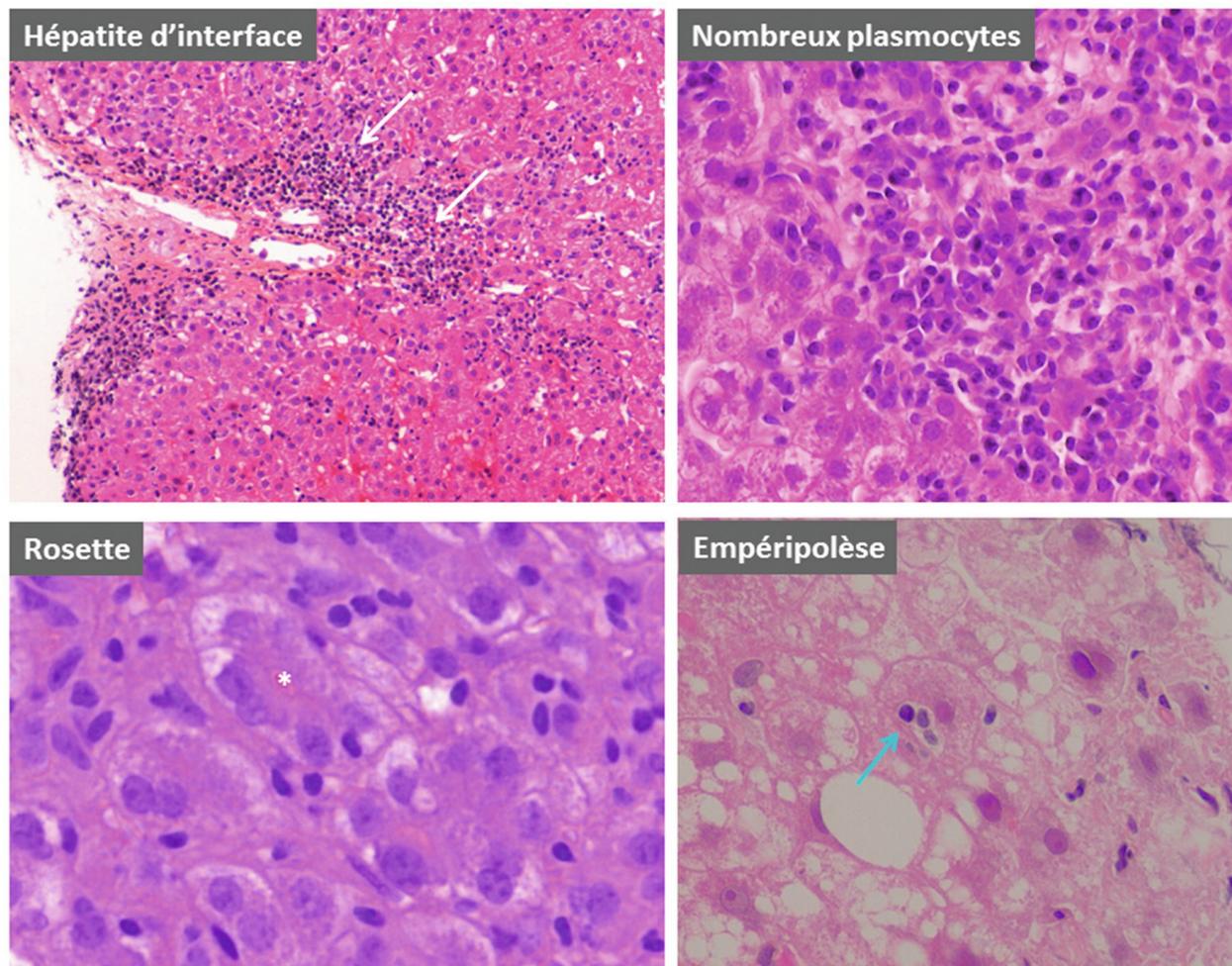


FIG. 3.23 Aspects histologiques évocateurs d'hépatite auto-immune : l'hépatite d'interface diffuse (flèches blanches), nombreux plasmocytes, « rosettes » (groupe d'hépatocytes autour d'un canalicule biliaire dilaté indiqué par une étoile), empéripolèse (présence d'un lymphocyte indiqué par une flèche bleue situé dans le cytoplasme d'un hépatocyte).

Points clés

- Définition de cirrhose : **processus diffus** caractérisé par une **fibrose mutilante** détruisant l'architecture normale du foie et isolant des **nodules hépatocytaires de structure anormale**.
- Le diagnostic histologique n'est pas toujours nécessaire.
- La biopsie hépatique pour le diagnostic de cirrhose est très spécifique (proche de 100 %) : il n'existe quasiment pas de faux positifs, mais il existe des faux négatifs (sensibilité de l'ordre de 80 %).
- Certains signes histologiques peuvent orienter le diagnostic étiologique d'une hépatopathie.
- En cas de suspicion d'hépatite alcoolique grave (score de Maddrey > 32), une biopsie hépatique est recommandée pour confirmation diagnostique.

Item 215 – UE 7 – Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant

I. Généralités

II. Diagnostic d'hémochromatose

III. Biopsie hépatique

Objectif pédagogique du CoPath

Connaître les indications et les buts de la biopsie hépatique au cours de l'hémochromatose génétique.

I Généralités

Les hémochromatoses sont des surcharges chroniques en fer d'origine génétique.

L'hémochromatose la plus fréquente est l'hémochromatose par mutation du gène HFE (mutation homozygote C282Y appelée aussi hémochromatose de type 1).

Il s'agit d'une maladie génétique fréquente (0,2 à 0,8 % de la population générale) à transmission autosomique récessive et pénétrance incomplète (tous les homozygotes ne développent pas une surcharge en fer).

On oppose aux hémochromatoses les surcharges secondaires (anomalies de l'érythropoïèse, apports par transfusion, toute maladie chronique au stade cirrrose, hépatosidérose dysmétabolique...).

La surcharge en fer est progressive au cours du temps, d'abord sans conséquences cliniques, puis elle devient symptomatique et peut engager le pronostic vital. Elle touche préférentiellement le foie, le cœur, le pancréas, la peau, les gonades, etc., et est à l'origine d'une symptomatologie très variée.

On définit cinq stades de l'hémochromatose (tableau 3.3).

Tableau 3.3**Stades de l'hémochromatose.**

	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Clinique	Asymptomatique		Symptômes pouvant affecter la qualité de vie		Symptômes compromettant le pronostic vital
Ferritinémie	N		> 200 µg/l (♀), > 300 µg/l (♂)		
CS-Tf	< 45 %	> 45 %			

II Diagnostic d'hémochromatose

Le diagnostic d'hémochromatose repose sur le génotypage (recherche de la mutation C282Y à l'état homozygote sur le gène HFE, après information et recueil du consentement écrit du patient).

L'évaluation de la surcharge en fer est surtout biologique (coefficient de saturation de la transferrine [CS-Tf], ferritinémie).

L'évaluation de la surcharge en fer dans le foie peut être faite par IRM.

À partir d'un stade 2, il est nécessaire de rechercher une atteinte extrahépatique.

III Biopsie hépatique

La biopsie hépatique sert à rechercher les complications hépatiques de la surcharge en fer, principalement la fibrose. Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique n'ont pas encore été validées dans l'hémochromatose.

Une ferritinémie inférieure à 1 000 µg/l avec ASAT normales et une absence d'hépatomégalie sont prédictives de

l'absence de fibrose avancée.

La biopsie hépatique est indiquée pour rechercher une éventuelle fibrose importante, donc seulement si la ferritinémie est supérieure à 1 000 µg/l ou s'il existe une augmentation des ASAT ou s'il existe une hépatomégalie ou un cofacteur de maladie hépatique (alcool, virus, syndrome métabolique...).

Il faut toujours faire, en plus d'une coloration standard, une coloration de la fibrose (trichrome de Masson ou rouge Sirius) et une coloration du fer (Perls) pour une évaluation optimale des lésions.

La ponction-biopsie hépatique :

- confirme et quantifie la surcharge en fer (coloration de Perls obligatoire, car fer peu visible sur la coloration standard) :
 - **évaluation topographique** : dépôts de fer intrahépatocytaires, prédominant dans les hépatocytes périportaux (surcharge d'apport par la veine porte) et allant décroissant vers la zone centrolobulaire. Cette surcharge est homogène sur tous les lobules. Si la surcharge est importante, on retrouve des dépôts dans les cellules de Küpffer et les cellules biliaires (fig. 3.24),

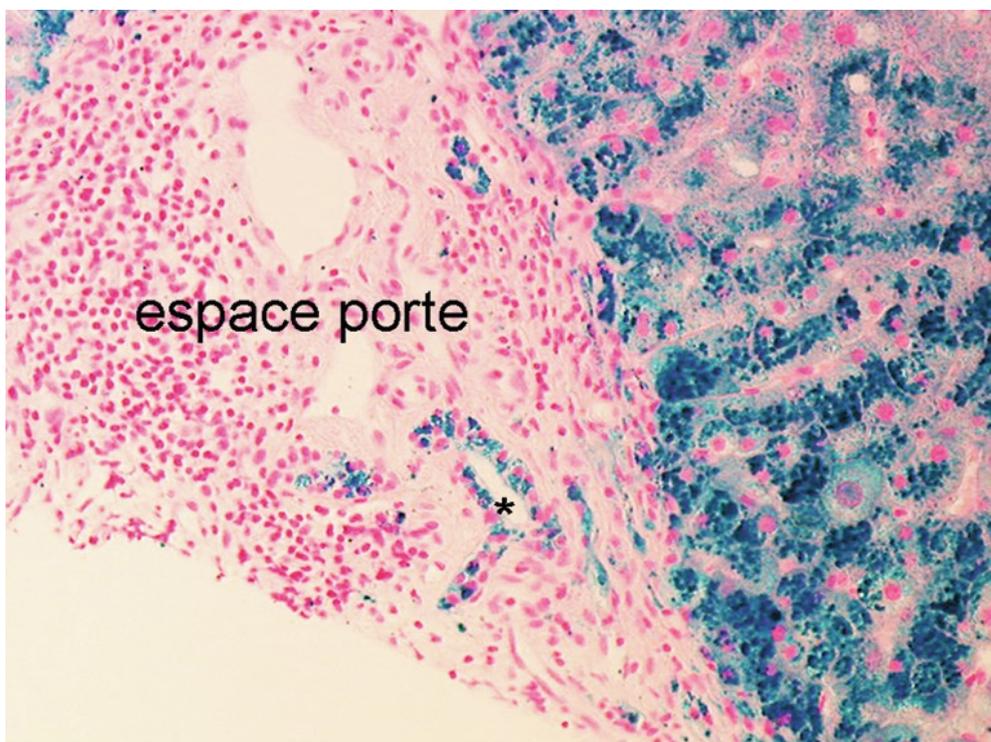


FIG. 3.24 Microscopie : surcharge hémossidérinique sévère (en bleu) avec présence d'hémossidérine dans les hépatocytes et cellules biliaires (*) (coloration de Perls).

- **évaluation quantitative** (facteur pronostique, différents systèmes semi-quantitatifs existent) ;
- permet d'évaluer le degré de fibrose : coloration de la fibrose obligatoire (fibrose périportale/présence de quelques septa/nombreux septa/cirrhose) ;
- en cas de cirrhose, recherche de foyers ou de **nodules pauvres en fer** (amas d'hépatocytes dépourvus de fer ou avec une surcharge en fer moindre que le foie adjacent), prédictifs de survenue d'un CHC (fig. 3.25) ;

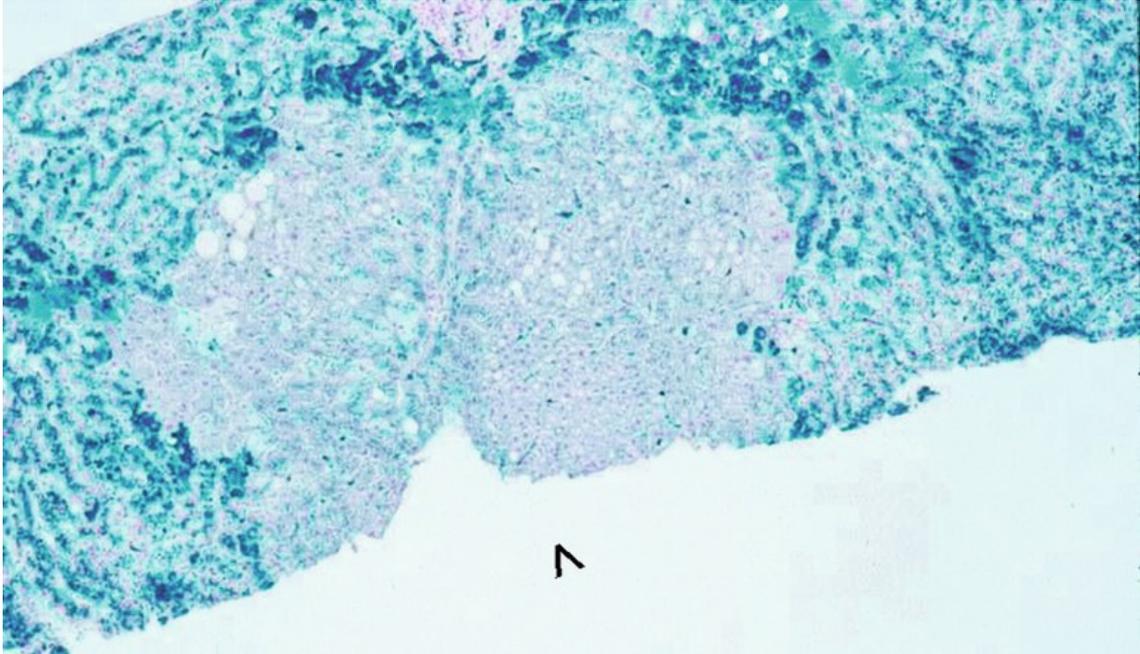


FIG. 3.25 Foyer pauvre en fer (flèche) au sein d'un parenchyme avec surcharge hémossidérinique sévère (coloration de Perls).

- en cas de cofacteur de maladie hépatique, évalue les lésions liées au cofacteur (stéatose, etc.).

Points clés

- L'hémochromatose la plus fréquente est l'hémochromatose liée à la mutation C282Y du gène HFE (chromosome 6) à l'état homozygote.
- Le diagnostic d'hémochromatose est principalement génétique par **recherche de la mutation après information et consentement écrit du patient (conseil génétique)**.
- La biopsie hépatique est indiquée pour rechercher une éventuelle fibrose importante/cirrhose, c'est-à-dire si la ferritinémie est supérieure à 1 000 $\mu\text{g/l}$, ou s'il existe une augmentation des ASAT, ou s'il existe une hépatomégalie ou un cofacteur de maladie hépatique.
- Lorsqu'elle est indiquée, sur la PBH on évalue la surcharge en fer (coloration de Perls), la fibrose (coloration de la fibrose) et on recherche des nodules pauvres en fer.

CHAPITRE 4

Tube digestif

Item 298 – UE 9 – Tumeurs du côlon et du rectum

Item 300 – UE 9 – Tumeurs de l'estomac

Item 302 – UE 9 – Tumeurs de l'œsophage

Item 268 – UE 8 – Reflux gastro-œsophagien chez le nourrisson, chez l'enfant et chez l'adulte. Hernie hiatale

Item 269 – UE 8 – Ulcère gastroduodéal, gastrites

Item 279 – UE 8 – Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez l'adulte et l'enfant

Item 282 – UE 8 – Diarrhée chronique chez l'adulte et l'enfant

Item 351 – UE 11 – Appendicite de l'enfant et de l'adulte

Item 298 – UE 9 – Tumeurs du côlon et du rectum

Dominique Wendum

Relecture : Laurent Beaugerie

I. Prérequis : histologie de la paroi colique et rectale

II. Adénocarcinome colorectal

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs bénignes et malignes.

Connaître les principales lésions tissulaires précancéreuses.

Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic, l'évaluation du pronostic et la thérapeutique des tumeurs.

I Prérequis : histologie de la paroi colique et rectale

La paroi colique et rectale est constituée de quatre couches (fig. 4.1) :

- la muqueuse (épithélium + chorion + musculaire muqueuse) (fig. 4.2) ;
- la sous-muqueuse ;
- la musculeuse ;
- la sous-séreuse (côlon) ou le mésorectum (rectum).

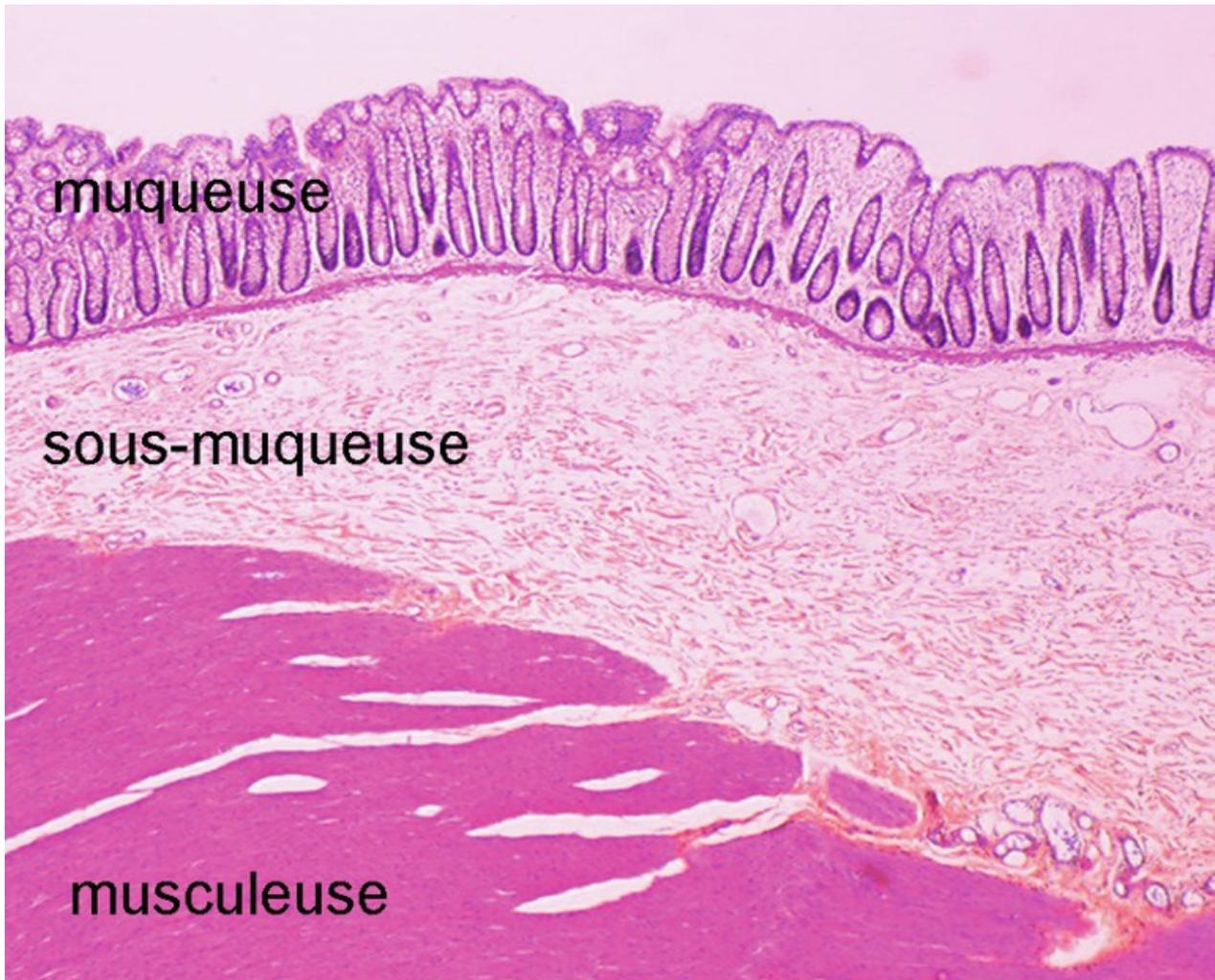


FIG. 4.1. Histologie élémentaire de la paroi colique.

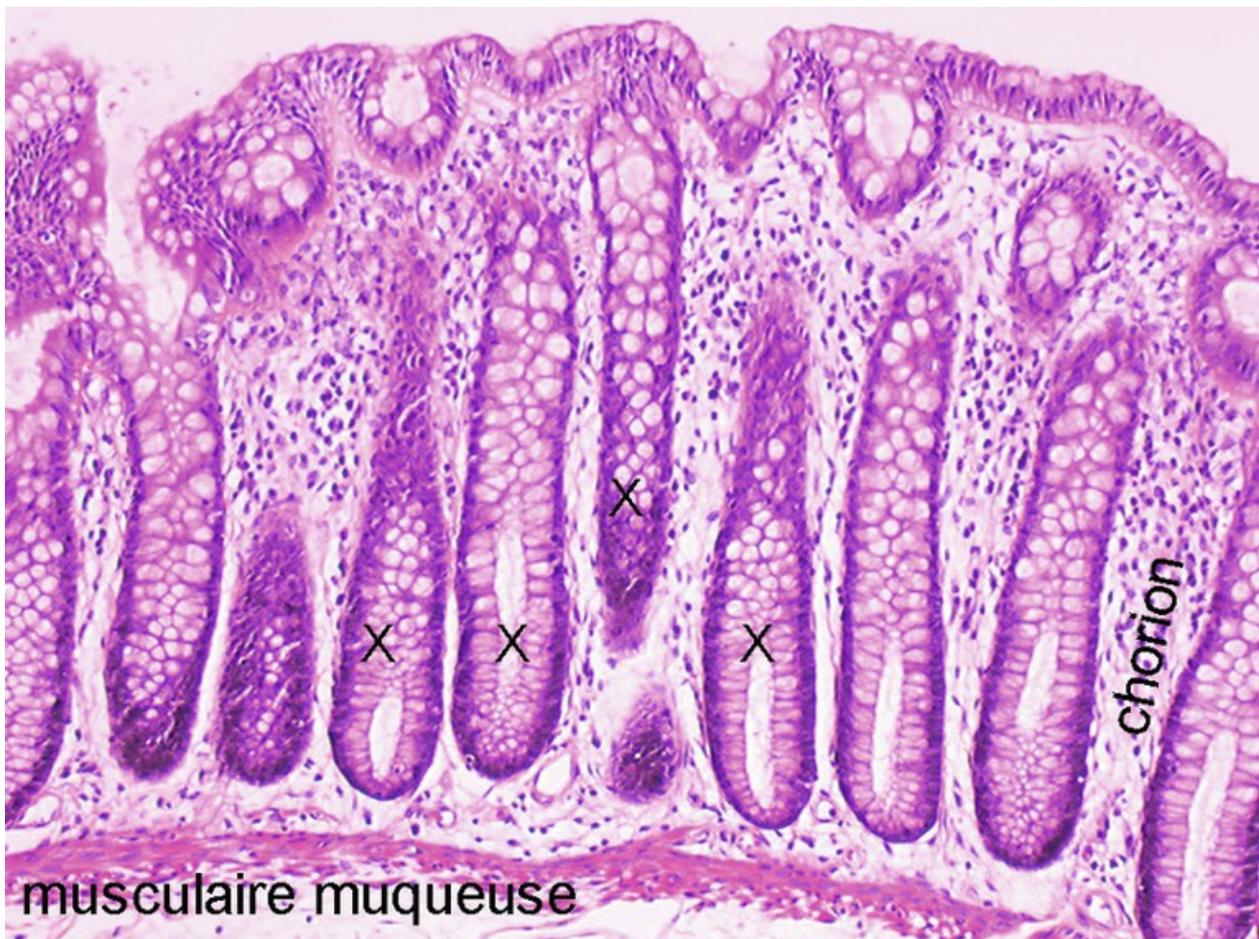


FIG. 4.2. Aspect histologique de la muqueuse colique normale (X = glandes de Lieberkühn).

Leurs caractéristiques sont les suivantes :

- muqueuse : le côlon n'a pas de villosités mais uniquement des cryptes ou glandes dites « de Lieberkühn » (cellules caliciformes, majoritaires + entérocytes) ;
- sous-muqueuse : tissu conjonctif vascularisé, réseau de nerfs sympathiques ;
- musculuse : elle comprend une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe, constituées de cellules musculaires lisses. Entre ces deux couches, on observe un plexus nerveux, le plexus myentérique (d'Auerbach), responsable de l'innervation végétative du tube digestif ;
- la sous-séreuse ou le mésorectum :
 - au niveau du côlon, la sous-séreuse correspond à un tissu adipeux et vascularisé, bordé par la séreuse (péritoine) en périphérie,
 - au niveau du moyen et du bas rectum, il n'existe pas à proprement parler de séreuse (pas de péritoine). Le tissu adipeux périrectal au-delà de la musculuse est nommé mésorectum.

II Adénocarcinome colorectal

A Épidémiologie

On dénombre environ 43 000 nouveaux cas diagnostiqués par an en France (2015), et 17 000 décès.

Le cancer colorectal (CCR) est le 3^e cancer le plus fréquent en France, après le cancer du sein et celui de la prostate : on estime que 5 % de la population française aura un cancer du côlon ou du rectum. C'est le deuxième cancer le plus mortel (tout sexe confondu) après le cancer du poumon. Le taux de survie global actuel est de l'ordre de 60 % 5 ans après le diagnostic.

L'incidence du cancer du côlon sporadique augmente avec l'âge (âge moyen d'environ 70 ans).

Il existe trois niveaux de risque de CCR permettant de guider la stratégie de dépistage ([tableau 4.1](#)).

Tableau 4.1.**Les trois niveaux de risque de CCR.**

Risque moyen	Risque élevé	Risque très élevé
Population générale > 50 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédent personnel d'adénome ou de CCR – Antécédent familial au 1^{er} degré d'adénome ou de CCR ou deux parents ou plus du 2^e degré qui ont eu un cancer colorectal – Maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI = Crohn ou RCH) étendue et évoluant depuis plus de 8 ans, soit associée à une cholangite sclérosante (<i>cf. item 279</i>) – Acromégalie 	Syndrome de Lynch Polypose adénomateuse familiale

Les modalités de dépistage sont différentes dans ces trois groupes : test immunochimique fécal biennal entre 50 et 75 ans à la recherche d'un saignement occulte pour le risque moyen, coloscopies itératives pour les risques élevé et très élevé.

B Types histologiques

Plus de 95 % des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes.

Le plus fréquent est l'adénocarcinome lieberkühnien +++ (*fig. 4.3*).

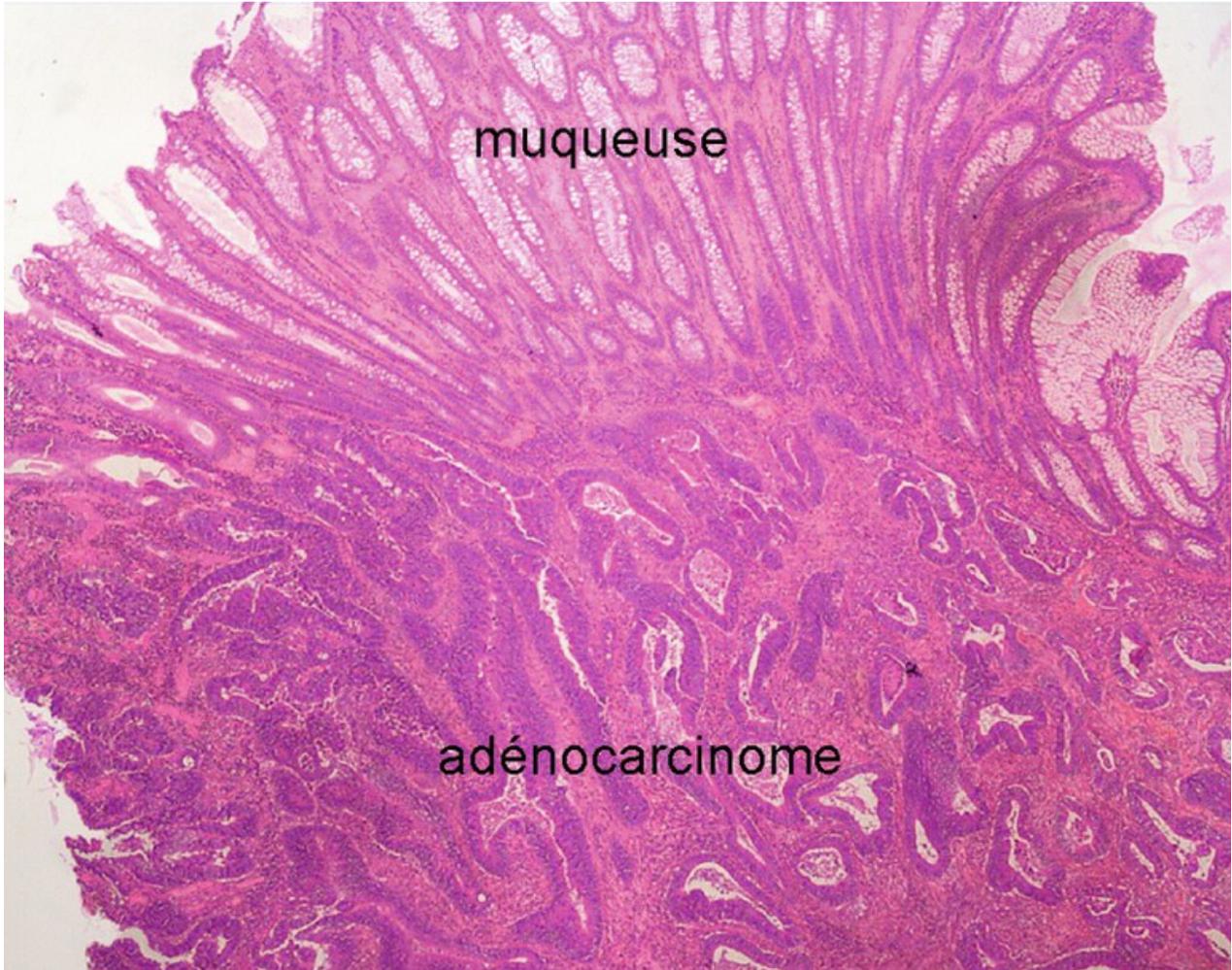


FIG. 4.3. Microscopie : adénocarcinome lieberkühnen avec infiltration de la sous-muqueuse.

Il est classé en fonction de sa différenciation (c'est-à-dire de sa ressemblance avec le tissu normal, évaluée ici en fonction du pourcentage de structures glandulaires dans la tumeur) et peut être :

- bien différencié ;
- moyennement différencié ;
- peu différencié.

Plus rarement, il s'agit de

- un adénocarcinome colloïde (mucineux) : larges flaques de mucus dans plus de 50 % de la tumeur (fig. 4.4) ;

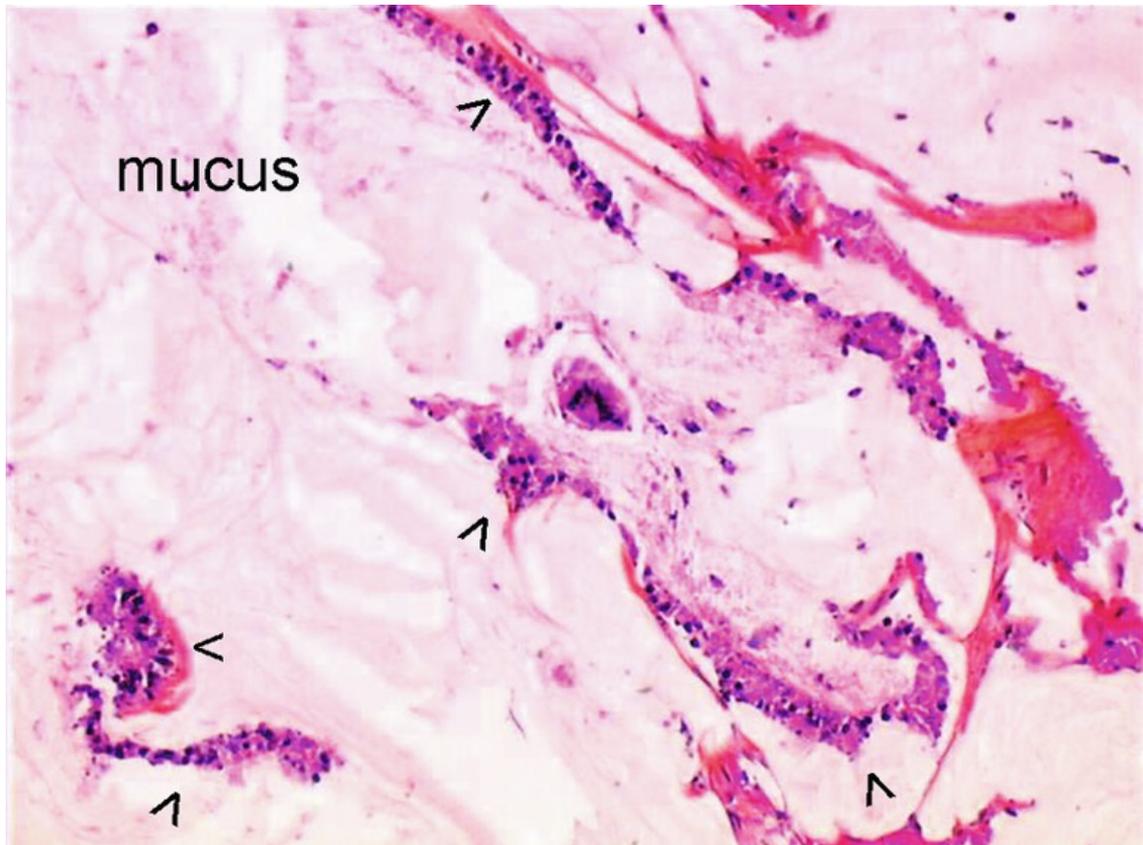


FIG. 4.4. Microscopie : adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) avec quelques lambeaux de cellules tumorales (flèches) flottant dans des flaques de mucus.

- un carcinome médullaire : cellules très cohésives à limites cytoplasmiques imprécises et sans structure glandulaire.
N.B. : ce sous-type n'a aucun rapport avec le carcinome médullaire de la thyroïde malgré la même dénomination. Ce type de cancer présente en général une instabilité des microsatellites (*cf. infra*) ;
- un adénocarcinome à cellules en bague à chaton...

C Lésions précancéreuses, cancérogénèse

On distingue les cancers colorectaux sporadiques des cancers familiaux liés à une prédisposition génétique.

1 Principaux syndromes de prédisposition génétique au CCR

a Polypose adénomateuse familiale (PAF)

Polypose adénomateuse familiale (*fig. 4.5*) :

- 1 % des CCR, mutation germinale du gène APC (transmission autosomique dominante, pénétrance complète) ;
- développement de multiples polypes adénomateux colorectaux (> 100 polypes) avec un risque de 100 % de développer un CCR (cancer avec instabilité chromosomique).



FIG. 4.5. Macroscopie : polypose colique (polypose adénomateuse).

Il est important de noter qu'environ 20 % des mutations du gène APC surviennent *de novo* (sans histoire familiale connue), résultant d'une mutation acquise lors de la gamétogenèse chez l'un des parents.

Autres manifestations tumorales :

- adénomes duodénaux surtout péri-ampullaires pouvant se transformer en cancer ;
- polypes glandulokystiques gastriques (ne dégénérant en général pas ; cf. *infra* § Item 300 – Tumeurs de l'estomac) ;
- tumeur desmoïde : prolifération tumorale de myofibroblastes (le plus souvent dans la paroi abdominale ou dans le mésentère). Cette tumeur est très infiltrante mais ne donne pas de métastase. C'est une tumeur dite à malignité locale qui peut entraîner le décès.

b Polypose associée à MUTYH (MAP)

- Mutation biallélique du gène MUTYH (transmission autosomique récessive, pénétrance quasi complète).
- Polypes multiples du côlon (souvent polypose atténuée, entre 5 et 100 polypes), mais aussi du duodénum et de l'estomac.
- Liée à la mutation du gène MUTYH, gène de réparation de l'ADN appartenant au système de réparation BER (*base excision repair*), impliqué dans le processus de réparation des lésions oxydatives de l'ADN.
- Le risque cumulé de cancer semble de l'ordre de 10 à 50 %.

c Syndrome de Lynch

- 2 à 5 % des CCR, mutation d'un des gènes « mismatch repair » (MMR) (le plus souvent MLH1, MSH2, plus rarement PMS2 ou MSH6), entraînant une instabilité de microsatellites (cf. *infra*).

- Risque très élevé de développer un CCR (40 à 70 % de risque cumulé de cancer colorectal pour les hommes et 20 à 50 % pour les femmes), âge moyen de survenue 45–50 ans.
- Histologiquement, les adénocarcinomes liés à une mutation d'un gène MMR présentent souvent des caractéristiques morphologiques particulières (mucineux ou médullaires).
- Autres localisations tumorales : endomètre, voies urinaires, intestin grêle, estomac, ovaires, cholangiocarcinome.

d Polyposes hamartomateuses

Très rares, elles sont caractérisées par la présence de polypes hamartomateux (*cf.* annexe 2.1) du tractus gastro-intestinal avec un risque de développer un CCR. Ces syndromes sont parfois associés au développement d'autres cancers.

Syndrome de Peutz-Jeghers

- Mutation du gène LKB1/STK11.
- Lésions cutanées pigmentées typiques (lentiginose péri-orificielle).
- Risque de cancer associé : ovaire, pancréas, grêle...

Polypose juvénile familiale

- Mutation du gène SMAD4 ou du gène BMPR1A.
- Multiples polypes hamartomateux du côlon, du rectum, de l'estomac et de l'intestin grêle avec risque de développer un cancer dans ces organes.

Maladie de Cowden (ou syndrome des hamartomes multiples)

- Mutation du gène PTEN.
- Polypes hamartomateux gastro-intestinaux, mais aussi de la peau, de la thyroïde.
- Risque de développer un cancer colique, également de la thyroïde, du sein et de l'endomètre.

2 Deux principales voies de cancérogenèse

Il existe principalement deux types de cancers colorectaux en fonction de leurs anomalies génétiques :

- les cancers avec instabilité chromosomique (environ 85 % des cancers) ;
- les cancers avec instabilité des microsatellites (15 % des cancers, appelés aussi cancers MSI+).

Les cancers avec instabilité des microsatellites sont des cancers liés à une déficience du système de réparation des mésappariements (MMR) qui contrôle la fidélité de la réplication de l'ADN. La conséquence directe de ce défaut fonctionnel est l'accumulation de mutations dans les cellules tumorales, particulièrement au niveau de séquences répétées de 1 à 5 nucléotides appelées séquences microsatellites.

Deux protéines du système de réparation de l'ADN sont très fréquemment impliquées dans la genèse des tumeurs MSI+ : hMLH1, hMSH2. Il y aura dans les cellules tumorales une perte d'expression protéique de hMLH1 ou de hMSH2 responsable de l'instabilité génétique au niveau des séquences microsatellites.

Les cancers MSI+ peuvent être sporadiques (10 à 15 % des cancers) ou familiaux (2 à 5 % des cancers [syndrome de Lynch]).

Les cancers développés sur PAF sont des cancers avec instabilité chromosomique.

3 Principale lésion tissulaire précancéreuse : l'adénome

Pour les deux types de cancers colorectaux (instabilité chromosomique/instabilité des microsatellites), il est actuellement admis que la plupart des cancers se développent à partir d'une lésion tumorale précancéreuse : l'adénome.

Il existe une séquence de transformation muqueuse normale → adénome → adénocarcinome par accumulation

d'altérations génétiques impliquant des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur.

Macroscopiquement, l'adénome correspond à un **polype** (sessile ou pédiculé), faisant saillie dans la lumière colique (fig. 4.6). Plus rarement, il s'agit d'un adénome **plan** défini par une lésion adénomateuse inférieure à deux fois la hauteur de la muqueuse normale, et correspondant macroscopiquement à une zone rugueuse ou érythémateuse difficilement visible en endoscopie.

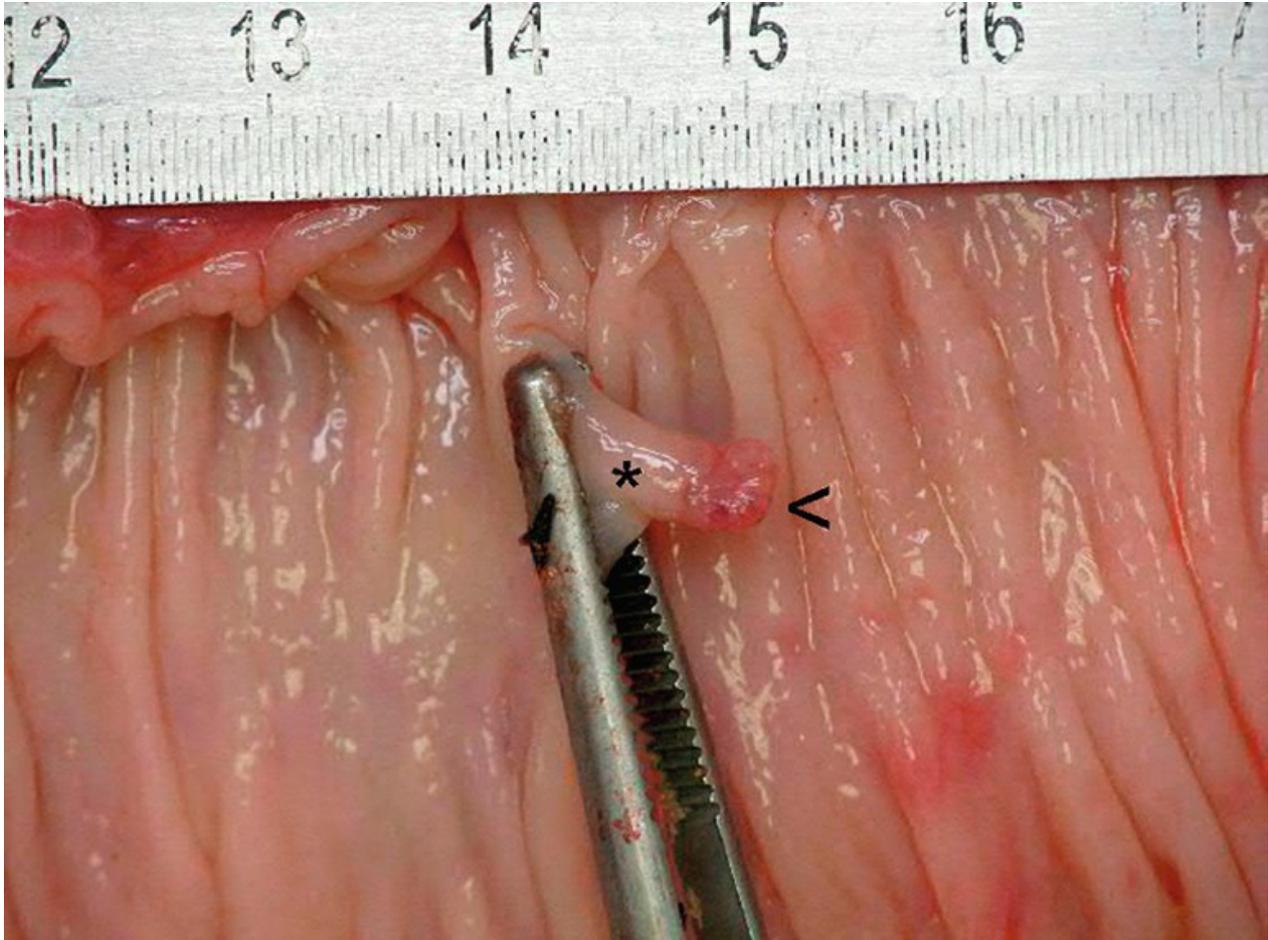


FIG. 4.6. Macroscopie : polype pédiculé du côlon (* : pied du polype ; flèche : tête du polype).

L'adénome est une tumeur épithéliale glandulaire bénigne.

On distingue les adénomes « sans autre précision » (fig. 4.7) des adénomes festonnés (polypes/adénomes sessiles festonnés) et les adénomes festonnés traditionnels (fig. 4.8).



FIG. 4.7. Microscopie : adénome colique (flèche : lésion ; double flèche : muqueuse colique normale).

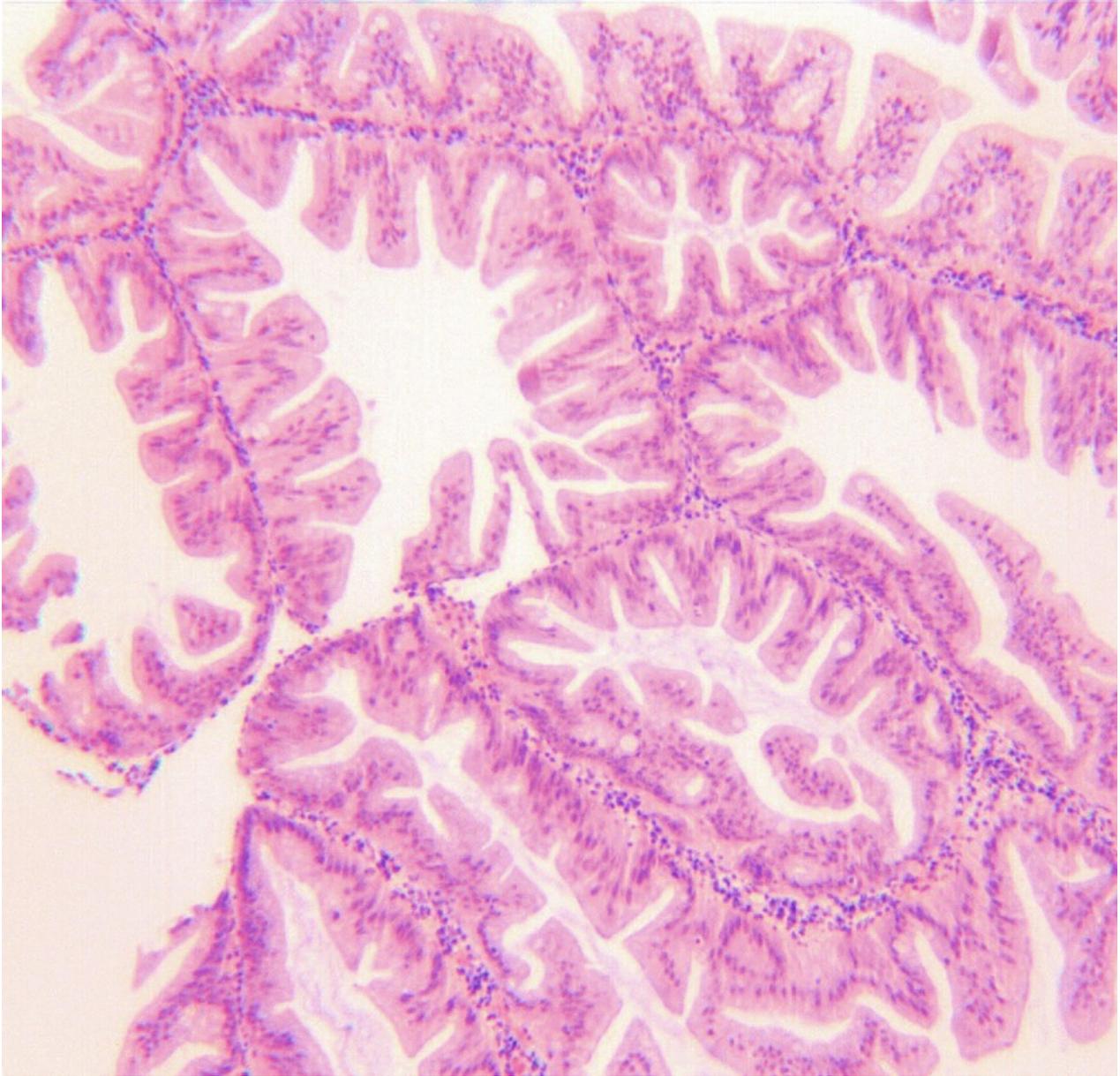


FIG. 4.8. Adénome festonné traditionnel : le caractère festonné correspond à un aspect dentelé des cryptes.

Les adénomes sont classés en fonction de leur :

- aspect endoscopique (sessiles, pédiculés, plans) ;
- architecture microscopique (tubuleux : plus de 80 % de tubes ; tubulovilleux, vilieux : plus de 80 % de villosités) ; certains adénomes ont une architecture festonnée (dentelée), ils sont classés à part ;
- degré de dysplasie (bas grade, haut grade, en fonction du degré d'anomalies cytonucléaires et architecturales).

Tous les adénomes ne se cancérisent pas inéluctablement. On estime que seuls 10 % des adénomes atteignent 1 cm ou plus. Globalement seulement 1/4 des adénomes de plus de 1 cm deviendront des cancers.

La transformation d'un adénome en adénocarcinome se fait dans un délai estimé de 10 à 20 ans, délai qui peut être plus court en cas d'adénome sessile festonné (MSI+).

Le risque de transformation des adénomes en cancer est augmenté en fonction :

- du degré de dysplasie (haut grade) ;

- de la taille du polype adénomateux (> 1 cm), risque quasi nul de cancer sur un polype adénomateux inférieur à 1 cm ;
- de l'architecture (villeuse ou adénome plan).

À l'endoscopie, tout polype doit être résectué (lorsque c'est possible), et envoyé en anatomopathologie. L'examen anatomopathologique précisera :

- le type histologique du polype (adénome, adénome festonné, polype hyperplasique, hamartome...) ;
- en cas d'adénome : l'architecture, le degré de dysplasie, la présence ou non d'un foyer d'adénocarcinome associé.

Si un polype adénomateux présente un foyer d'adénocarcinome invasif (dépassant la musculaire muqueuse, c'est-à-dire atteignant au moins la sous-muqueuse), on parle de **polype dégénéré ou transformé**.



N.B : à la différence des autres organes, au niveau colorectal, un cancer infiltrant uniquement la muqueuse ne sera pas dit infiltrant mais *in situ* (alors que la membrane basale est franchie). C'est parce qu'au niveau du côlon et du rectum, contrairement aux autres organes, le risque de dissémination d'un cancer strictement intramuqueux est nul : il est donc **assimilé** à un cancer *in situ* dans la classification TNM (Tis).

Les polypes adénomateux peuvent dégénérer. Leur exérèse est donc un traitement préventif du cancer.

Si la lésion vue en endoscopie a de fortes chances de comporter un foyer de cancer (lésion > 1 cm, architecture villeuse ou plane), l'exérèse du polype doit permettre au pathologiste de préciser les critères pronostiques pour pouvoir décider ensuite d'une éventuelle colectomie complémentaire.

Ces critères sont :

- le type histologique de cancer, le degré de différenciation ;
- la présence ou non d'emboles vasculolymphatiques ;
- le degré de bourgeonnement tumoral au niveau du front d'invasion (« budding » = cellules tumorales isolées ou en petits amas) ;
- la profondeur d'invasion du cancer dans la sous-muqueuse ;
- la qualité de l'exérèse avec mesure des marges.

En cas de polype pédiculé, il faut donc que le pied du polype soit repéré.

En cas de mucosectomie, celle-ci doit être épinglée sur un support (fig. 4.9).

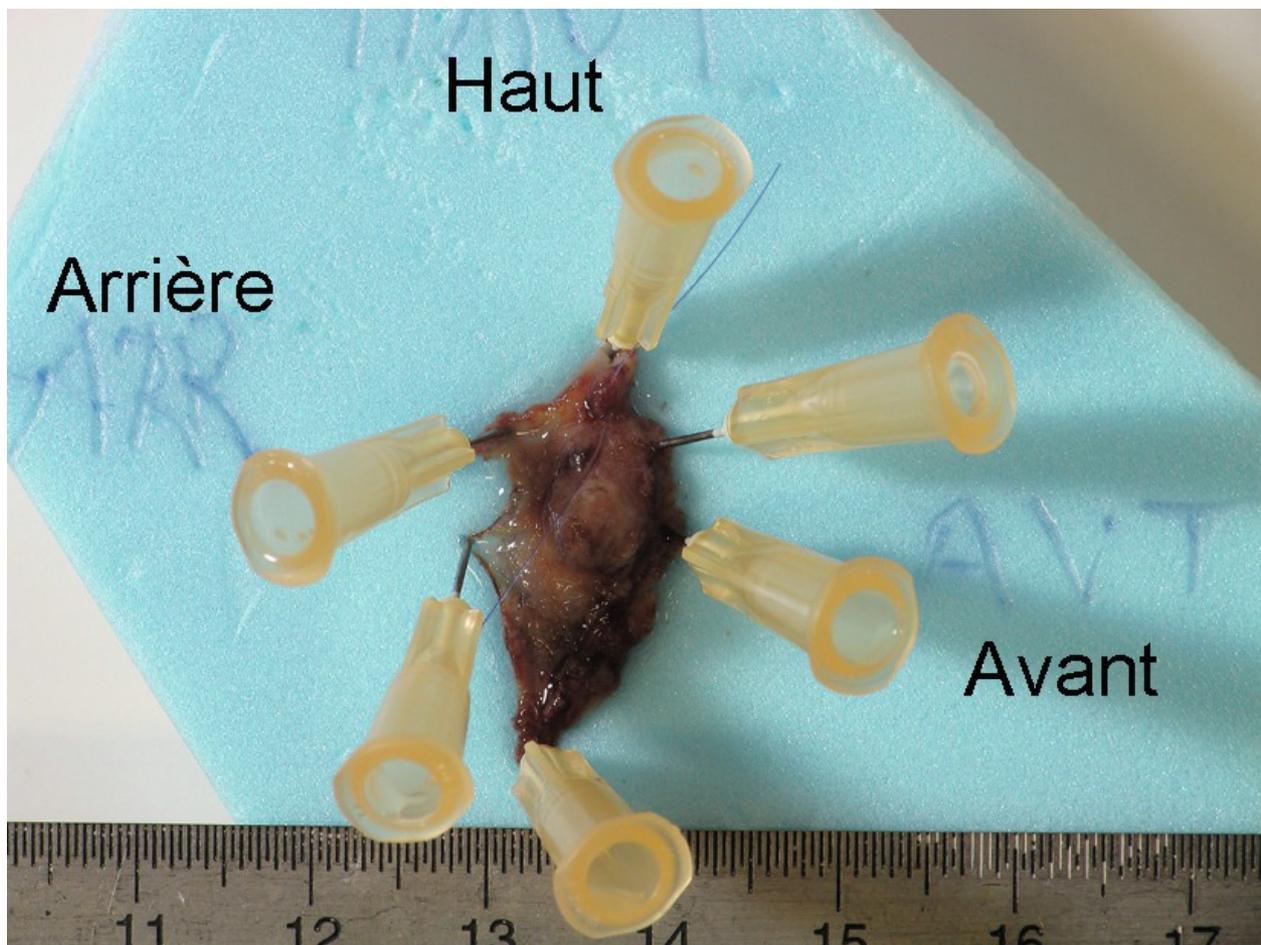


FIG. 4.9. Mucosectomie épinglée et orientée.

4 Autres types de polypes

Tous les polypes colorectaux ne sont pas adénomateux.

Leur dénomination est fonction de leur composition tissulaire.

Les principaux types de polypes colorectaux non adénomateux sont :

- les polypes hyperplasiques ;
- les polypes hamartomateux (rares) ;
- les « pseudo-polypes » au cours des colites.

N.B. : les polypes dits hyperplasiques prédominent dans le côlon distal et le rectum. Ils font partie des polypes festonnés mais ils n'ont pas de risque de dégénérescence, contrairement aux polypes/adénomes sessiles festonnés et aux adénomes festonnés traditionnels.

Les polypes hamartomateux sont rares (polypes juvéniles, polypes de type Peutz-Jeghers) et peuvent se voir de manière sporadique en dehors de toute polypose hamartomateuse. Il existe un risque de dégénérescence.

Les « pseudo-polypes » (*cf. infra*) sont des polypes constitués d'une zone de muqueuse en régénération, entre deux zones ulcérées, réalisant donc une saillie dans la lumière colique.

D Diagnostic de cancer colorectal

Le diagnostic est histologique et se fait par coloscopie **avec biopsies multiples de la lésion et analyse anatomopathologique.**

Le compte rendu anatomopathologique affirmera le diagnostic de cancer et précisera le type histologique.

En effet, toutes les tumeurs colorectales ne sont pas obligatoirement des adénocarcinomes. Bien que cela soit rare, il peut s'agir d'autres types histologiques dont le traitement sera différent de celui d'un adénocarcinome (ex. :

lymphome, sarcome, tumeur neuroendocrine).

E Principes du traitement et anatomopathologie

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le traitement repose souvent sur l'exérèse chirurgicale carcinologique et l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

1 Exérèse

En cas de tumeur résécable, le traitement à visée curative des adénocarcinomes du côlon et du haut rectum repose sur l'exérèse chirurgicale carcinologique, permettant des marges de 5 cm de part et d'autre de la tumeur, ainsi que l'exérèse du mésocôlon contenant les ganglions lymphatiques (12 ganglions minimum) (fig. 4.10).

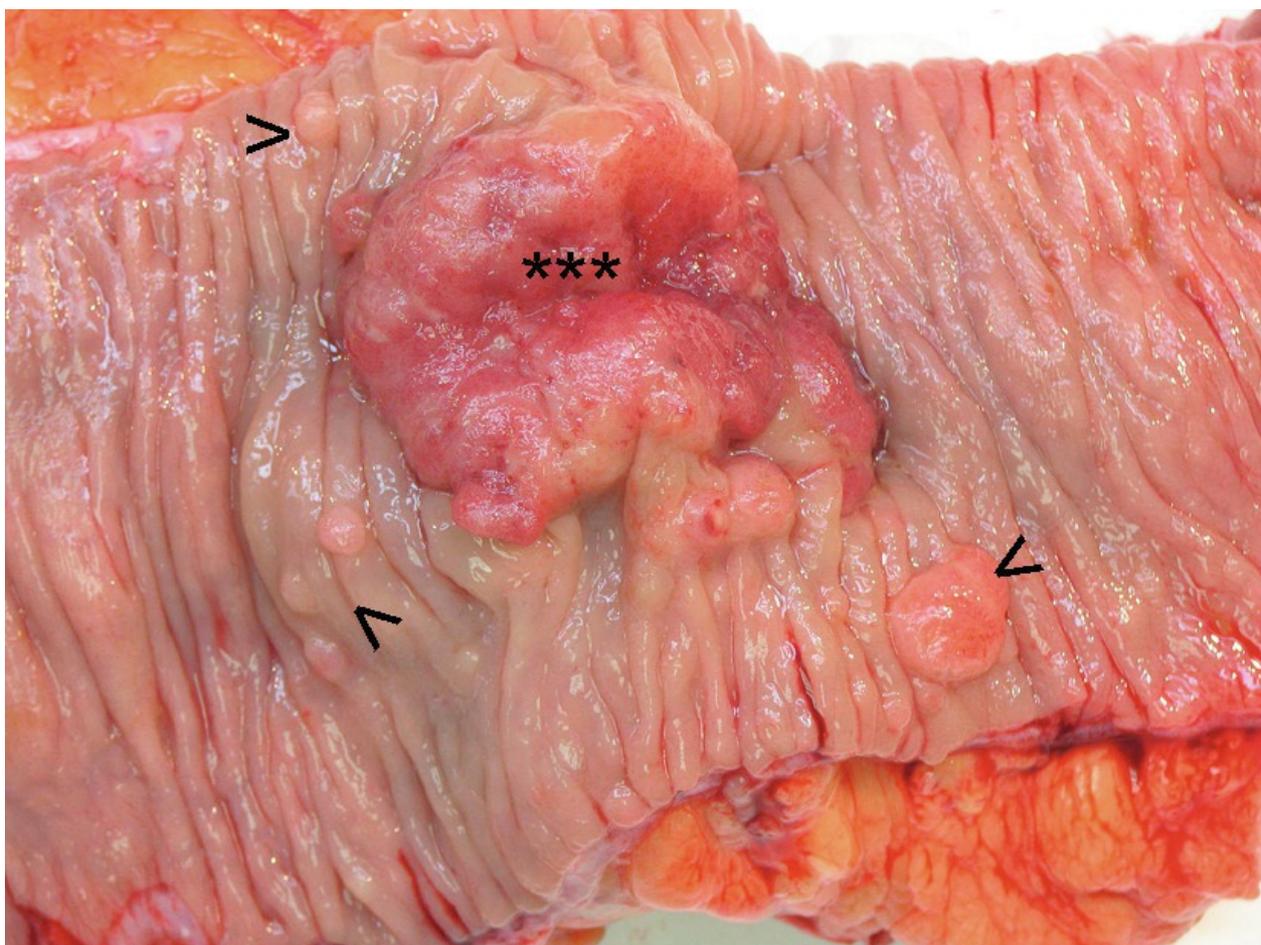


FIG. 4.10. Macroscopie : cancer du côlon (*) avec présence de quelques polypes (flèches).**

Pour les tumeurs du rectum, le choix entre intervention conservatrice (proctectomie avec anastomose colorectale ou colo-anale) ou amputation du rectum et de l'anus (amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive) repose sur le siège de la tumeur. Une radiochimiothérapie préopératoire (traitement néoadjuvant) est indiquée pour les cancers du moyen et bas rectum localement avancés (tumeurs T3 ou T4 et/ou N+).

2 Examen anatomopathologique de la pièce opératoire

L'examen anatomopathologique contribue également à la prise en charge en évaluant le pronostic et en définissant des critères importants pour la prescription d'un éventuel traitement complémentaire postopératoire.

Une chimiothérapie adjuvante sera proposée en cas cancer du côlon stade III (présence de métastase ganglionnaire identifiée à l'analyse anatomopathologique). Le curage doit avoir intéressé au moins 12 ganglions.

L'examen anatomopathologique doit obligatoirement préciser les éléments suivants (items minimaux définis avec l'INCa, 2011) :

- le type histologique de la tumeur (suivant la classification de l'OMS en vigueur) avec son grade de différenciation ;
- les éléments permettant de donner le pTNM de la tumeur :
 - critères relatifs à la tumeur :
 - degré d'infiltration de la paroi colorectale (ou du mésorectum) et des organes adjacents,
 - présence d'une perforation en zone tumorale,
 - présence de dépôts tumoraux dans le méso,
 - critères relatifs aux ganglions : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions prélevés,
 - présence ou non d'engainements périnerveux ou d'emboles vasculaires,
 - qualité de l'exérèse (limites proximales et distales saines : oui/non),
 - pour les cancers du rectum : la marge circonférentielle, c'est-à-dire la distance entre la tumeur et la limite d'exérèse chirurgicale latérale dans le mésorectum permettant d'évaluer la qualité de l'exérèse (R0 ou R1),
 - en cas de traitement néoadjuvant : la réponse au traitement (régression tumorale).

3 Recherche d'une instabilité des microsatellites

La recherche d'une instabilité des microsatellites doit être effectuée :

- chez les patients de moins de 60 ans ;
- quel que soit l'âge, chez les patients ayant un antécédent familial au 1^{er} degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch.

Cette recherche a pour objectif d'orienter éventuellement le patient vers une consultation d'oncogénétique, à la recherche d'un syndrome de Lynch.

Par ailleurs, les tumeurs MSI + sont globalement associées à un meilleur pronostic par rapport aux tumeurs avec instabilité chromosomique. Il existe un impact du phénotype MSI sur la réponse à certains traitements (réponses différentes en fonction du type de chimiothérapie, sensibilité à l'immunothérapie).

La recherche de phénotype MSI d'un cancer colorectal peut se faire par :

- immunohistochimie : par la mise en évidence d'une perte d'expression d'une ou plusieurs protéines MMR (principalement MLH1 ou MSH2) dans les cellules tumorales (fig. 4.11) ;

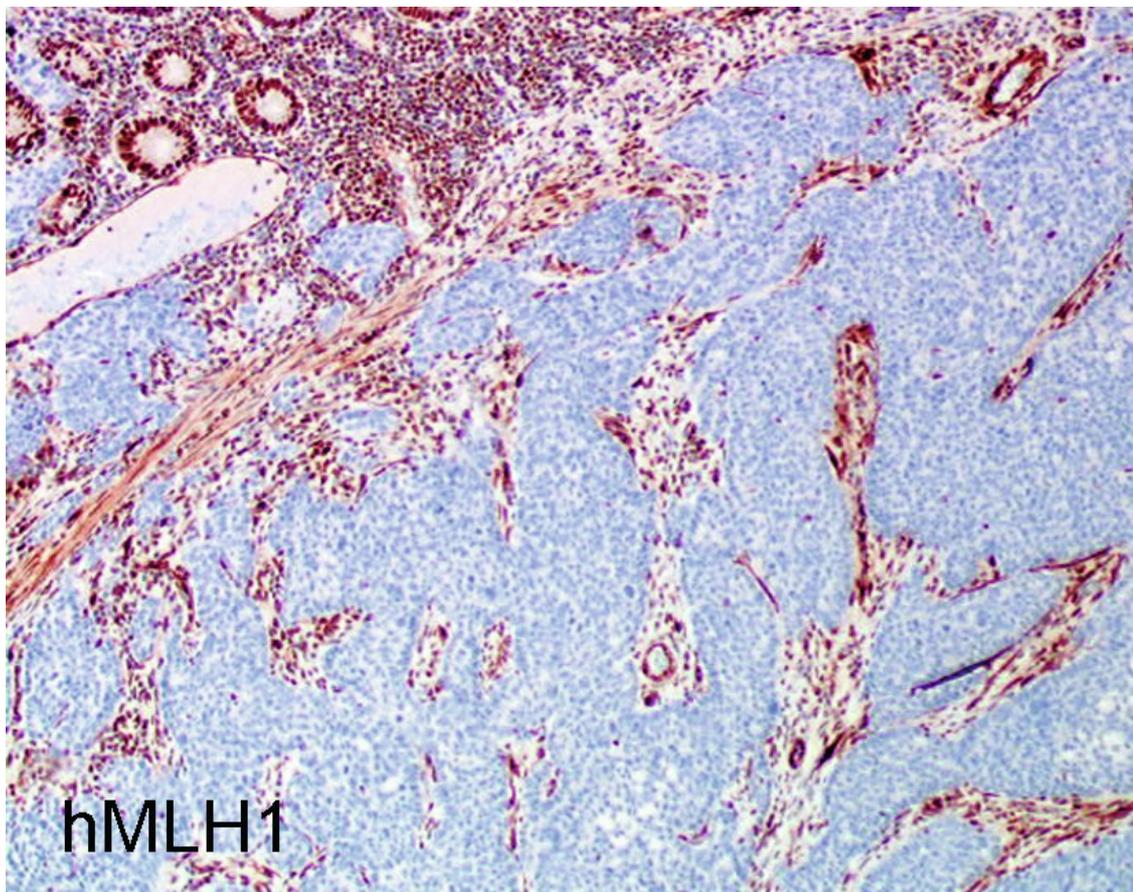


FIG. 4.11. Immunomarquage de hMLH1 avec perte d'expression au niveau des cellules tumorales, orientant vers l'existence d'une instabilité des microsatellites.

- PCR à partir de l'ADN tumoral extrait du tissu fixé et inclus en paraffine restant dans les blocs tissulaires faits lors de l'exérèse de la tumeur et archivés au laboratoire d'anatomie pathologique.

Une recherche de marqueurs prédictifs de réponse (ou non-réponse) à certains traitements peut aussi être faite à partir de l'ADN tumoral extrait du tissu fixé et inclus en paraffine (ex. : recherche d'une mutation du gène KRAS, prédictif de résistance aux anti-EGFR).

4 Biologie moléculaire

En dehors de la recherche d'une instabilité des microsatellites qui peut être faite par biologie moléculaire, une recherche de mutations de KRAS et NRAS sur l'ADN tumoral extrait à partir des prélèvements anatomopathologiques est nécessaire en cas de maladie métastatique : la prescription d'anticorps monoclonaux anti-*Epidermal Growth Factor Receptor* n'est possible qu'en l'absence de mutation activatrice de RAS. Une recherche de mutation *BRAF* sur la tumeur est utile en cas de métastases pour évaluer le pronostic (mauvais pronostic en cas de mutation de *BRAF*).

Stade pTNM (2017, 8^e édition)

Tumeur primitive

- T0 : pas de tumeur retrouvée
- Tis : carcinome *in situ* ou carcinome intramuqueux
- T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse
- T2 : tumeur envahissant la musculature
- T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse ou le mésorectum

- T4 :
 - T4a : tumeur envahissant la séreuse (péritoine)
 - T4b : tumeur envahissant une structure de voisinage

Ganglions régionaux

- Nx : ganglions non évalués
- N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale (et pas de dépôts tumoraux)
- N1 : métastase dans 1 à 3 ganglions :
 - N1a : 1 ganglion métastatique
 - N1b : 2 ou 3 ganglions métastatiques
 - N1c : présence de dépôts tumoraux dans la sous-séreuse/le mésorectum, en l'absence de ganglion métastatique
- N2 : 4 ganglions métastatiques ou plus :
 - N2a : 4 à 6 ganglions métastatiques
 - N2b : 7 ou plus ganglions métastatiques

Métastase à distance

- M0 : pas de métastase à distance
- M1 : métastases à distance :
 - M1a : métastases à distance à un organe unique sans atteinte péritonéale
 - M1b : métastases à distance à plusieurs organes sans atteinte péritonéale
 - M1c : métastase péritonéale avec ou sans autre organe atteint

Points clés

- Les cancers colorectaux sont le plus souvent des adénocarcinomes.
- L'adénocarcinome se développe en général à partir d'un adénome (tumeur épithéliale glandulaire bénigne) qui se définit par son architecture (tubuleux, villosité ou tubulovillosité) et son degré de dysplasie (bas ou haut grade). 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 villosité ou d'adénomes multiples.
- Les adénomes se présentent sous la forme de polypes qui peuvent être résectionnés par endoscopie dans la majorité des cas.
- Polype n'est pas synonyme d'adénome. Les autres polypes colorectaux très fréquents sont les polypes hyperplasiques qui ne dégénèrent pas.
- Le diagnostic d'adénocarcinome se fait par la réalisation d'une coloscopie totale avec biopsies multiples de la tumeur, et examen anatomopathologique.
- Lorsque le cancer est résectable, le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale carcinologique de la tumeur et envoi de la pièce en anatomopathologie.
- L'examen anatomopathologique permet d'évaluer le pronostic et guide le traitement postopératoire.

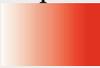
Item 300 – UE 9 – Tumeurs de l'estomac

Dominique Wendum

Relecture : Laurent Beaugier

- I. Prérequis : histologie de la paroi gastrique
- II. Adénocarcinome gastrique
- III. Lymphomes gastriques primitifs
- IV. Tumeurs stromales gastriques (GIST)
- V. Tumeurs neuroendocrines gastriques
- VI. Polypes gastriques

Objectifs pédagogiques du CoPath

-  Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
-  Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

I Prérequis: histologie de la paroi gastrique

Les principales tumeurs malignes de l'estomac sont les adénocarcinomes, les lymphomes, les tumeurs stromales gastro-intestinales (*gastrointestinal stromal tumor*, GIST) et les tumeurs neuroendocrines (*cf. infra* [item 269 – Ulcère gastroduodénale, gastrites](#)).

Les polypes de l'estomac ne correspondent pas à un type particulier de tumeur mais à un aspect macroscopique particulier (*cf. infra*).

II Adénocarcinome gastrique

L'adénocarcinome gastrique est la tumeur maligne gastrique la plus fréquente (plus de 90 % des cancers gastriques).

C'est une tumeur épithéliale glandulaire (adéno-) maligne (carcinome).

En France, le cancer de l'estomac se situe au 5^e rang des cancers (2^e rang des cancers du tube digestif après le cancer colorectal), avec environ 6 500 nouveaux cas et 4 000 décès par an en 2015. Son incidence baisse régulièrement.

L'âge moyen de survenue est de 70 ans avec une prédominance masculine (sex-ratio : 2).

A Lésions tissulaires précancéreuses

Les lésions tissulaires précancéreuses sont :

- les gastrites chroniques atrophiques (à *Helicobacter* ou auto-immune principalement) par la séquence métaplasie intestinale/dysplasie/adénocarcinome ;
- l'ulcère gastrique chronique ;
- le polype gastrique adénomateux (*cf. infra*) ;
- la maladie de Ménétrier (gastropathie hypertrophique).

B Diagnostic de tumeur de l'estomac

Endoscopie avec biopsies multiples de la lésion (8 à 10), et examen anatomopathologique.

Il existe un risque de biopsies négatives pour des tumeurs profondes (tumeurs stromales) ou pour les limites

gastriques (50 % de sensibilité des biopsies pour ce diagnostic) (*cf. infra*).

N.B. : les données récentes (2017) incitent à évaluer le statut MSI (instabilité microsatellite) en raison de l'impact possible sur le traitement péri-opératoire. Cette évaluation est faite le plus souvent par immunohistochimie en recherchant une perte d'expression de protéines du système de réparation des mésappariements de l'ADN (système MMR).

C Types histologiques

On utilise la classification de l'OMS (édition 2010) (adénocarcinomes tubuleux/papillaires/mucineux/à cellules peu cohésives [indépendantes]/autres), voire la classification de Lauren (adénocarcinomes de type intestinal/adénocarcinomes de type diffus/adénocarcinomes mixtes).

Les formes mixtes sont fréquentes.

Il faut préciser le degré de différenciation des adénocarcinomes, en sachant que les carcinomes à cellules peu cohésives sont considérés comme peu différenciés.

D Principes du traitement et anatomie pathologique

La stratégie thérapeutique est définie en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le traitement des tumeurs qui ne sont pas à cellules peu cohésives, limitées à la muqueuse (Tis et T1a), peut être réalisé par voie endoscopique (mucosectomie/dissection sous-muqueuse) dans un centre expert.

Le principe du traitement curatif des autres tumeurs est l'exérèse complète de la tumeur par gastrectomie associée à un curage ganglionnaire (avec au minimum 15 ganglions).

Cette gastrectomie sera le plus souvent :

- une gastrectomie des 4/5^e pour les cancers de l'antré ;
- une gastrectomie totale pour les cancers proximaux, du corps ou les limites et cancers à cellules peu cohésives (*cf. infra*).

Une chimiothérapie péri-opératoire (pré- et postopératoire) doit être proposée à tous les malades ayant un cancer de stade supérieur à I.

La pièce opératoire est adressée au laboratoire d'anatomie pathologique.

L'examen anatomopathologique doit préciser (items minimaux définis avec l'INCa, 2011) :

- le type de pièce opératoire, la localisation de la tumeur ;
- le type histologique de la tumeur (selon la classification de l'OMS en vigueur) ;
- le degré de différenciation pour les adénocarcinomes (bien différenciés, moyennement différenciés, peu différenciés) ;
- la réponse au traitement néoadjuvant éventuel (chimiothérapie préopératoire) ;
- le niveau d'infiltration de la tumeur dans la paroi (pT) ;
- l'extension tumorale dans les ganglions régionaux (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions prélevés) ;
- le stade pTNM en précisant l'année de la classification utilisée ;
- la présence ou non d'embolies vasculaires et d'engainements périnerveux ;
- la qualité de l'exérèse avec mesure des marges (limites proximales et distales).

En cas de tumeur non résécable ou métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie ; l'adjonction de trastuzumab (anticorps anti-HER2) à la chimiothérapie conventionnelle peut être proposée si la tumeur surexprime HER2.

La surexpression ou amplification de HER2 est évaluée par immunohistochimie (surexpression de la protéine) et/ou par hybridation *in situ* (amplification du gène) sur les prélèvements anatomopathologiques (*cf. chapitre 9*).

Les critères définissant une surexpression de HER2 dans les adénocarcinomes gastriques sont un peu différents de ceux définis pour les cancers du sein.

N.B. : si la tumeur intéresse la jonction œsogastrique et a son centre dans l'estomac proximal mais à moins de 2 cm de la jonction, il faut utiliser la classification TNM des cancers de l'œsophage. Cette classification ne s'applique pas aux tumeurs neuroendocrines, lymphomes ni aux tumeurs stromales.

Classification pTNM des cancers gastrique (2017, 8^e édition)

Tumeur primitive

- T0 : pas de tumeur primitive
- Tis : dysplasie de haut grade/carcinome *in situ*
- T1 : tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse :
 - T1a : envahissement de la muqueuse (chorion ou musculaire muqueuse)
 - T1b : envahissement de la sous-muqueuse
- T2 : tumeur envahissant la musculéuse
- T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse
- T4 :
 - T4a : tumeur envahissant la séreuse
 - T4b : tumeur envahissant les structures/organes adjacents

Ganglions régionaux

- Nx : ganglions non évalués
- N0 : pas de ganglions métastatiques régionaux
- N1 : 1 ou 2 ganglions régionaux métastatiques
- N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
- N3 : 7 ganglions régionaux métastatiques ou plus

Métastases à distance

- M0 : pas de métastases à distance
- M1 : métastase(s) à distance

Une cytologie péritonéale positive est considérée comme M1.

E Formes particulières

1 Linite gastrique

Les adénocarcinomes gastriques sont le plus souvent des tumeurs d'aspect bourgeonnant (végétant) et/ou ulcéré (fig. 4.12 et 4.13).



FIG. 4.12. Aspect macroscopique d'un cancer du corps gastrique sur une pièce opératoire.

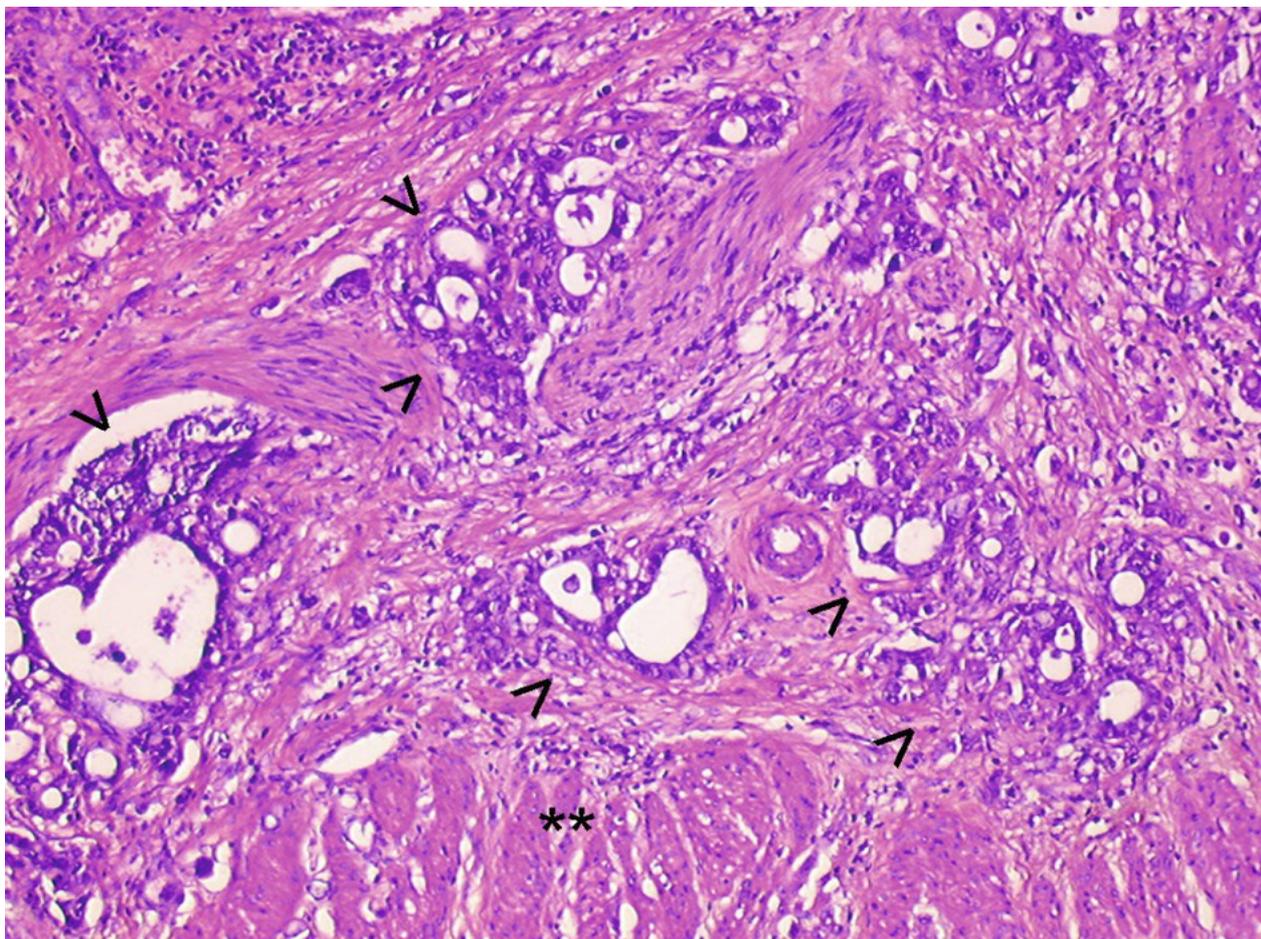


FIG. 4.13. Adénocarcinome gastrique tubuleux moyennement différencié (flèches).

La linite gastrique, appelée parfois linite « plastique », est une forme anatomique macroscopique particulière d'adénocarcinome.



Attention : habituellement les lésions en *-ite* correspondent à des lésions inflammatoires (ex. : appendicite), ce qui n'est pas le cas ici.

La linite est rare (5 %) et se caractérise par un estomac à paroi épaissie et rigide (scléreuse), avec très peu d'anomalies visibles au niveau de la muqueuse (fig. 4.14).

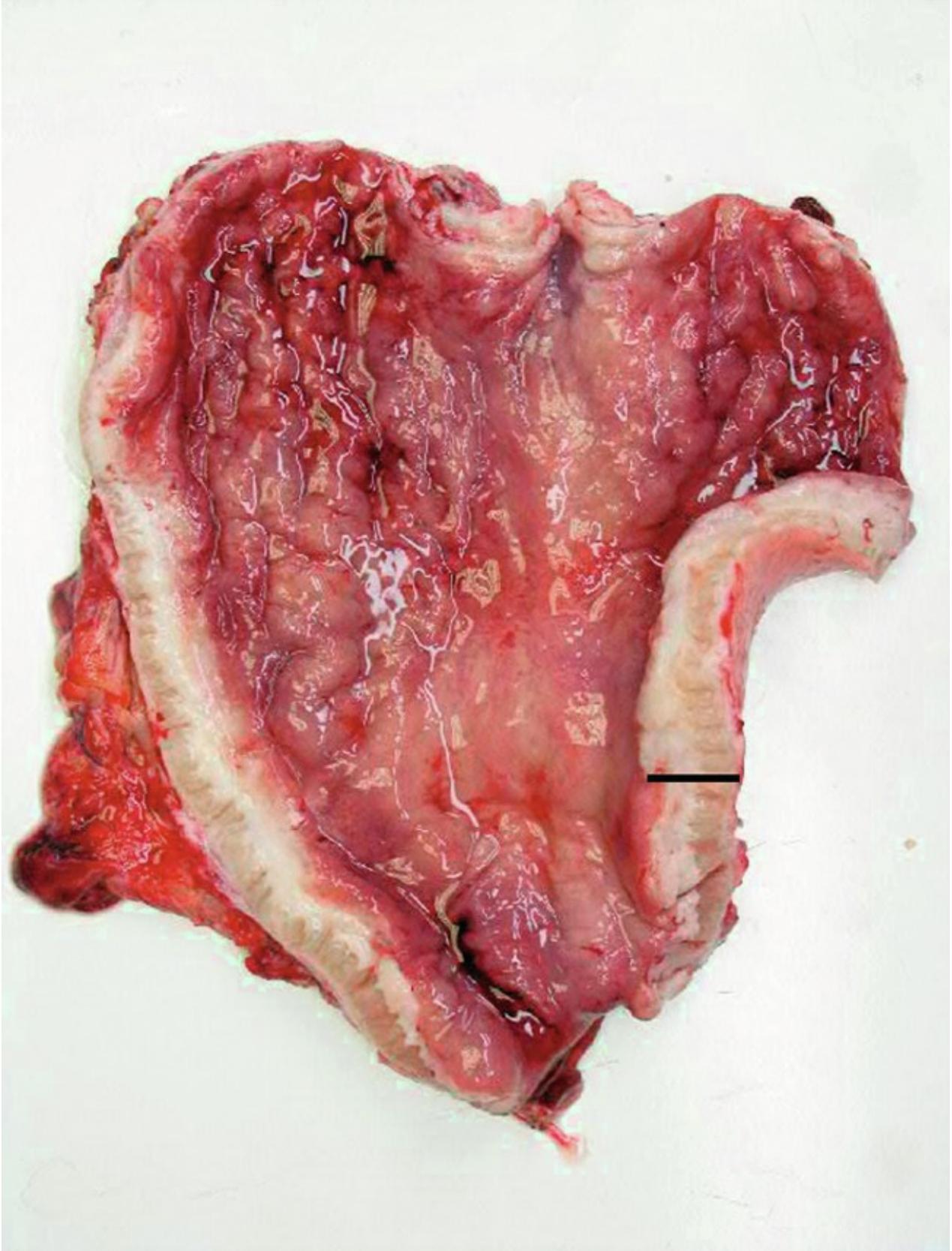


FIG. 4.14. Gastrectomie totale avec aspect de linite : épaissement de la paroi gastrique (trait) avec peu d'anomalies de la muqueuse.

Microscopiquement, on observe une importante fibrose et une prolifération carcinomateuse souvent à cellules peu cohésives, souvent « en bague à chaton », qui sont assez peu nombreuses (fig. 4.15).

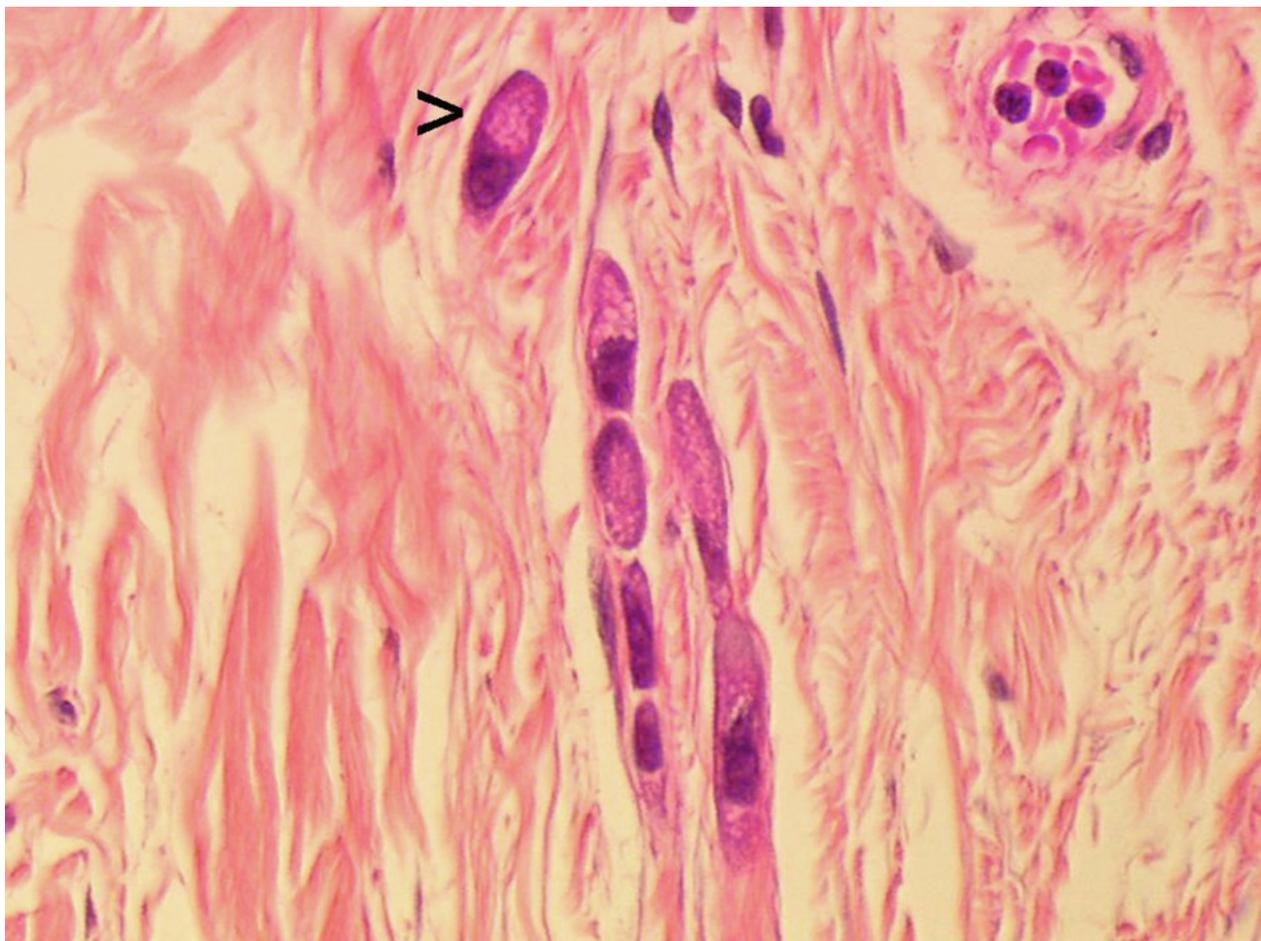


FIG. 4.15. Microscopie : adénocarcinome à cellules peu cohésives : peu de cellules tumorales, parfois isolées (flèche) dans un stroma fibreux abondant.

L'importance de cette forme macroscopique tient dans son pronostic extrêmement mauvais et dans sa difficulté diagnostique : en endoscopie la muqueuse est peu altérée, et il existe un risque de faux négatif des biopsies (peu de cellules tumorales, situées en général en profondeur) : la sensibilité des biopsies pour ce diagnostic est de l'ordre de 50 %. Des biopsies réalisées avec des anses diathermiques peuvent améliorer cette sensibilité.

2 Cancer superficiel

Le cancer superficiel de l'estomac (appelé aussi *early gastric cancer*) est un cancer T1 (invasion de la muqueuse ou de la sous-muqueuse). Les métastases ganglionnaires sont assez peu fréquentes dans ce type de cancer (20 % environ).

Le caractère superficiel du cancer peut être apprécié par l'échoendoscopie.

Un traitement par mucosectomie ou dissection sous-muqueuse (résection de la totalité de la lésion par résection endoscopique de la muqueuse et de la sous-muqueuse) peut être envisagé pour les tumeurs qui ne dépassent pas la partie superficielle de la sous-muqueuse.

La pièce de mucosectomie doit être adressée épinglée au laboratoire d'anatomie pathologique.

Elle doit faire l'objet d'un examen anatomopathologique complet qui précisera :

- le type histologique du cancer avec son grade de différenciation ;
- le niveau d'infiltration de la tumeur dans la paroi (pT1a, T1b ou au-delà) ;
- la qualité de l'exérèse (limite saine : oui/non. Si oui, mesure des marges profondes et latérales).

III Lymphomes gastriques primitifs

A Fréquence

L'estomac est la première localisation en fréquence des lymphomes extraganglionnaires. Ils représentent environ 5 %

des tumeurs de l'estomac.

B Types histologiques

Le lymphome primitif de l'estomac le plus fréquent est le lymphome B à petites cellules du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue* ou tissu lymphoïde associé aux muqueuses). Ce lymphome correspond à un lymphome extraganglionnaire de la zone marginale. Il est de bas grade, indolent.

Le deuxième type histologique le plus fréquent est le lymphome B diffus à grandes cellules.

C Lésions précancéreuses, facteurs favorisants

Le lymphome à petites cellules de type MALT est quasiment toujours associé à une infection par *Helicobacter pylori* (> 90 %).

D Diagnostic

Les circonstances de découvertes sont variables (douleurs, saignements...).

Le diagnostic se fait par endoscopie œsogastroduodénale avec biopsies multiples de la lésion gastrique et examen anatomopathologique des biopsies.

L'examen anatomopathologique :

- fait le diagnostic de lymphome ;
- précise le type de lymphome suivant la classification de l'OMS en vigueur ;
- précise la présence ou non d'*Helicobacter pylori*.

Le diagnostic de lymphome nécessite de l'immunohistochimie et assez souvent de la biologie moléculaire.

Pour les lymphomes, une double lecture des premiers prélèvements diagnostiques par un réseau national anatomopathologique labellisé par l'INCa (« Lymphopath ») est systématique.

E Extension de la maladie

On évalue l'extension du lymphome dans la paroi gastrique et l'atteinte ganglionnaire (régionale ou à distance) et médullaire éventuelle.

F Traitement

Il est discuté en RCP.

Le traitement des lymphomes de type MALT repose d'abord sur l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

La réponse tumorale est appréciée endoscopiquement (cicatrisation, disparition des lésions macroscopiques ?) et histologiquement (régression de l'infiltration tumorale lymphocytaire ?).

Des alternatives thérapeutiques (chimiothérapie, radiothérapie...) peuvent être proposées en cas d'échec du traitement par l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Pour les lymphomes à grandes cellules, le traitement repose sur la polychimiothérapie.

IV Tumeurs stromales gastriques (GIST)

A Fréquence

Ce sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes de l'estomac, mais elles restent cependant des tumeurs globalement rares.

B Histologie

Tumeur stromale est un terme très vague qui dit simplement que la tumeur est conjonctive, sans préciser la différenciation, ni le pronostic.

Cette terminologie a été adoptée lorsqu'on ne connaissait pas le phénotype cellulaire constituant la lésion.

On sait à présent que les cellules tumorales ont le phénotype des cellules de Cajal (cellules « pacemaker » du tube digestif, à contraction autonome, situées au sein de la musculuse). Le terme de tumeur stromale ou GIST a été gardé.

C Lésions précancéreuses, facteurs favorisants

- Ce sont le plus souvent des tumeurs sporadiques.
- Très rarement, neurofibromatose de type 1.
- Exceptionnelles formes familiales par mutation germinale du gène KIT.

D Diagnostic

Ces tumeurs se développent le plus souvent dans la musculuse et peuvent bomber dans la lumière gastrique où elles peuvent être à l'origine d'ulcération de la muqueuse, ou bomber du côté de la séreuse (fig. 4.16).

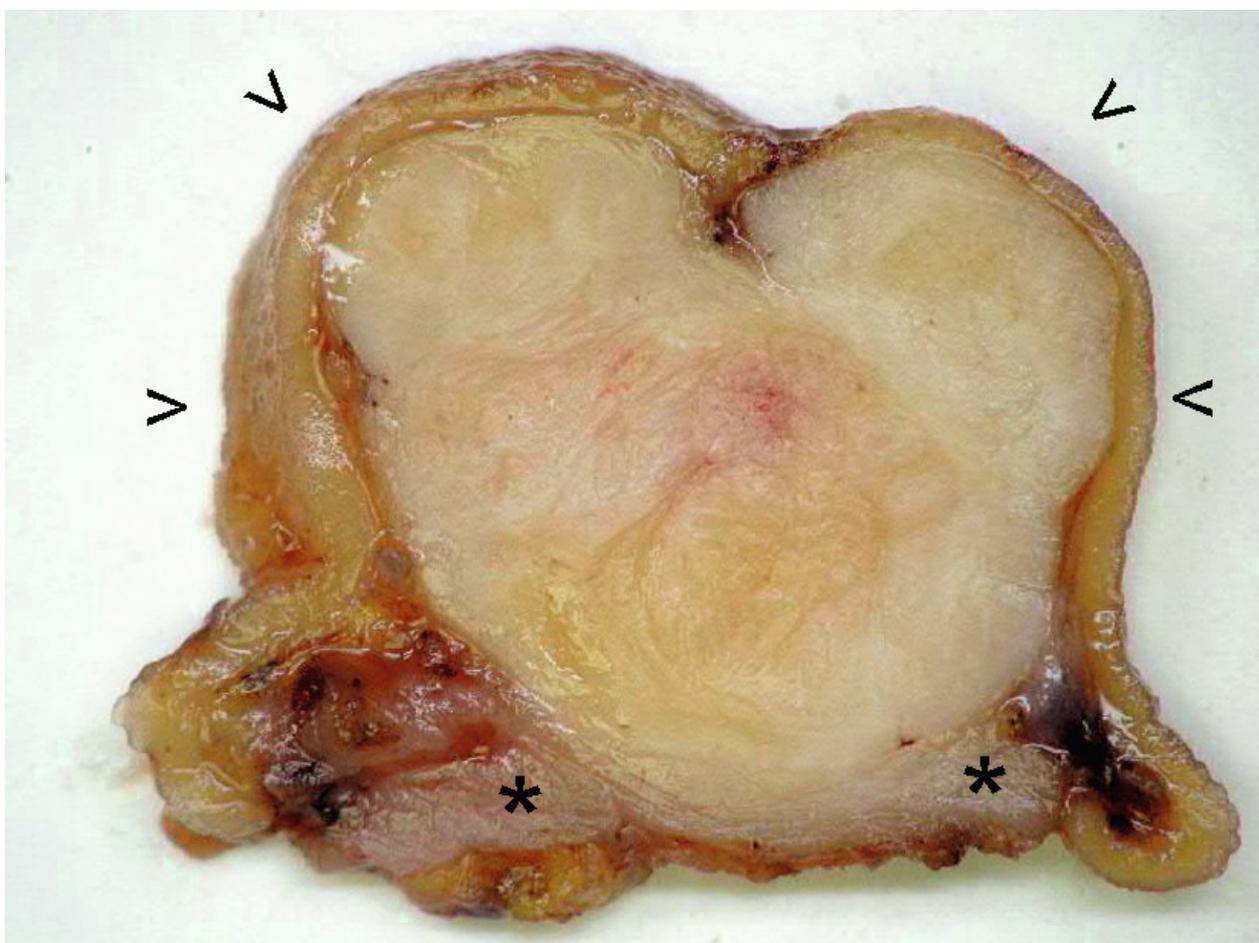


FIG. 4.16. Résection gastrique avec une tumeur stromale d'aspect blanchâtre.
Elle est développée dans la musculuse (étoiles en bas) et soulève la muqueuse (flèches en haut).

Les biopsies endoscopiques sont souvent négatives. Il n'existe pas de consensus sur la nécessité ou non d'un diagnostic préopératoire par ponction-biopsie sous échoendoscopie en cas de tumeur résecable (discussion en comité multidisciplinaire). La biopsie est recommandée si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain, notamment quand un traitement médical de première intention est discuté ou s'il existe un doute diagnostique avec un autre type tumoral qui pourrait nécessiter un traitement ou une chirurgie différente.

Le diagnostic anatomopathologique s'appuie sur la morphologie et l'étude immunohistochimique (obligatoire pour

le diagnostic) montrant une expression de KIT (CD117) et/ou DOG-1 par les cellules tumorales (fig. 4.17 et 4.18).

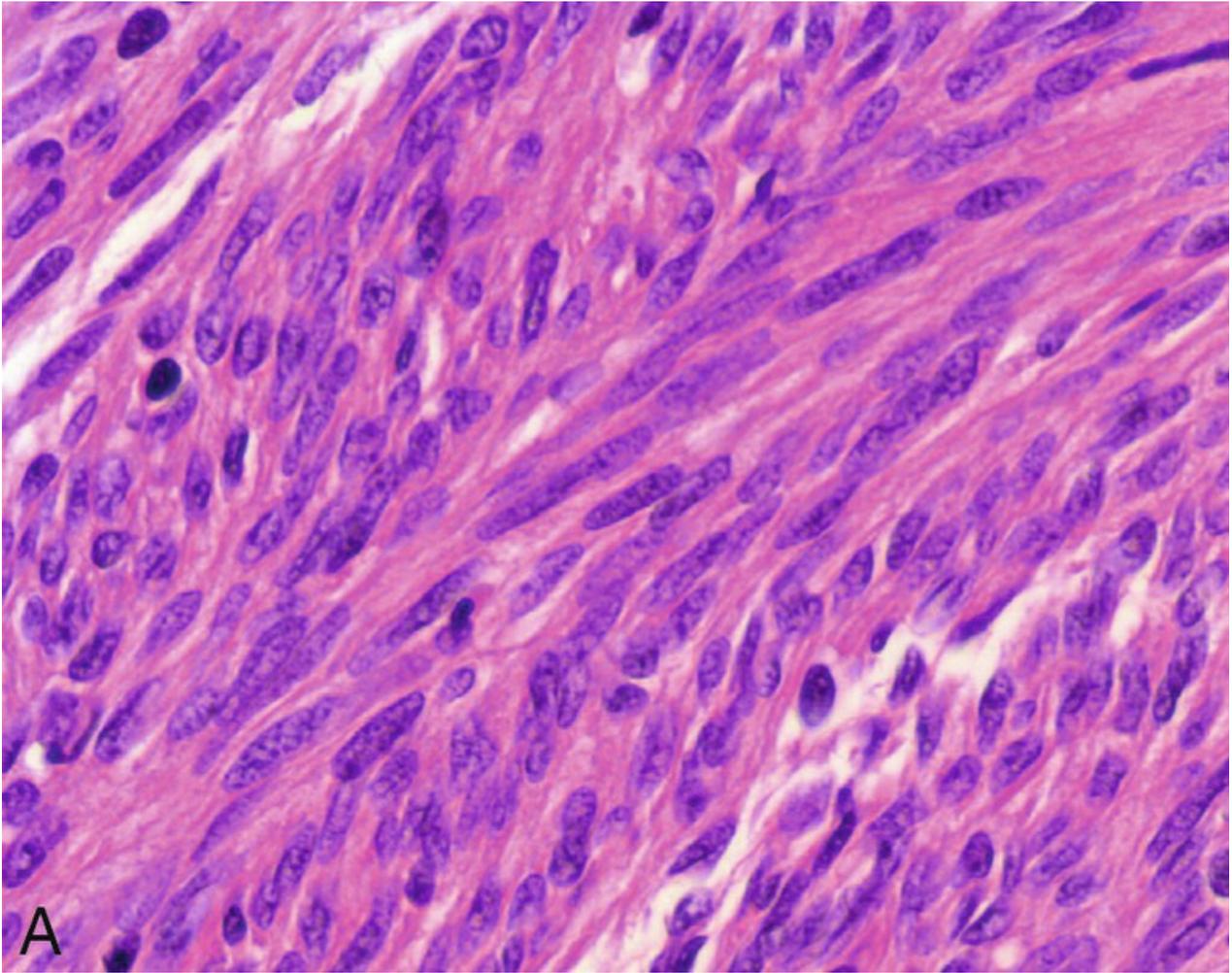


FIG. 4.17. Aspect microscopique de GIST : cellules allongées (fusiformes), organisées en faisceaux.

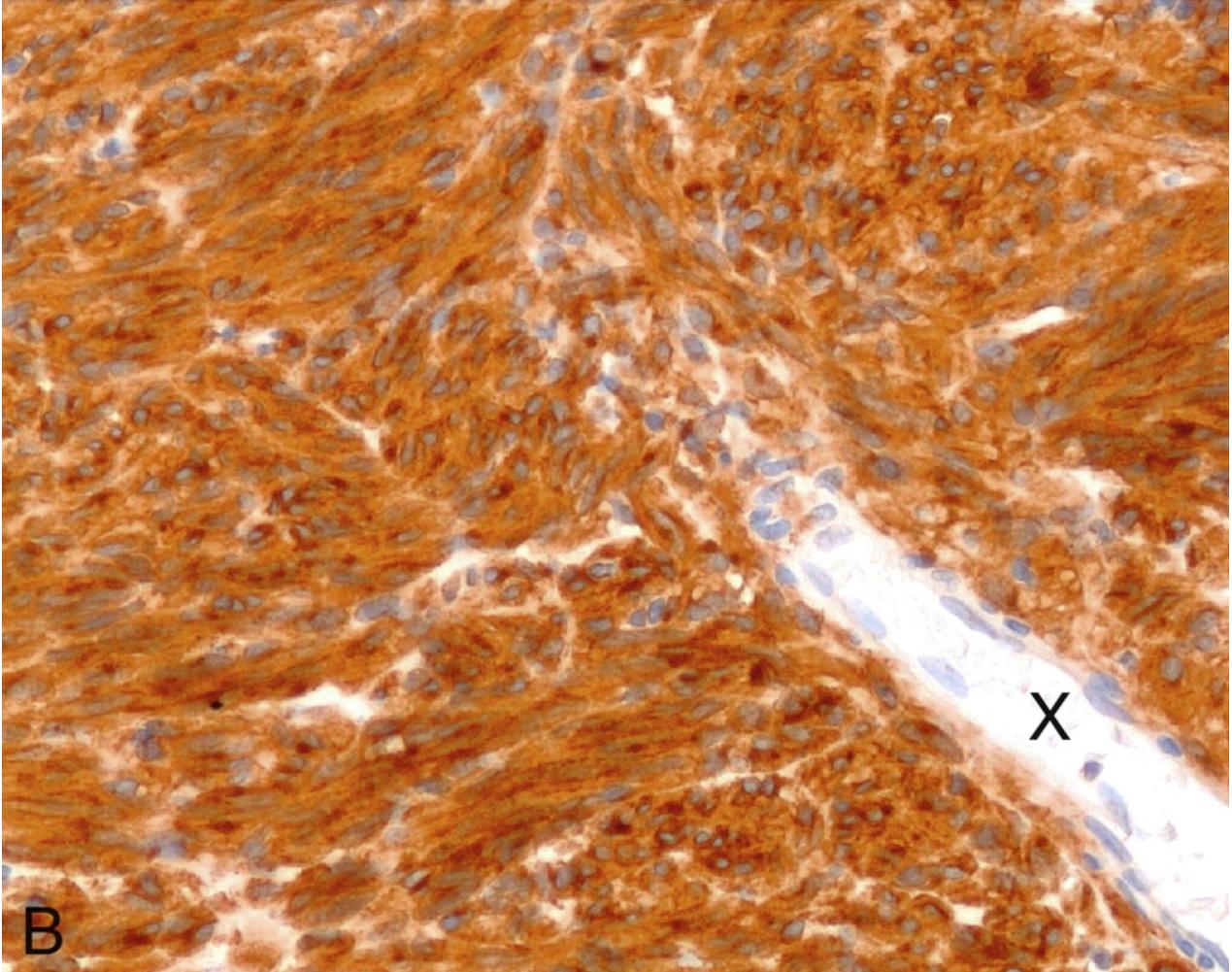


FIG. 4.18. Immunomarquage de KIT (CD117) positif sur les cellules tumorales (X = vaisseau sans marquage).

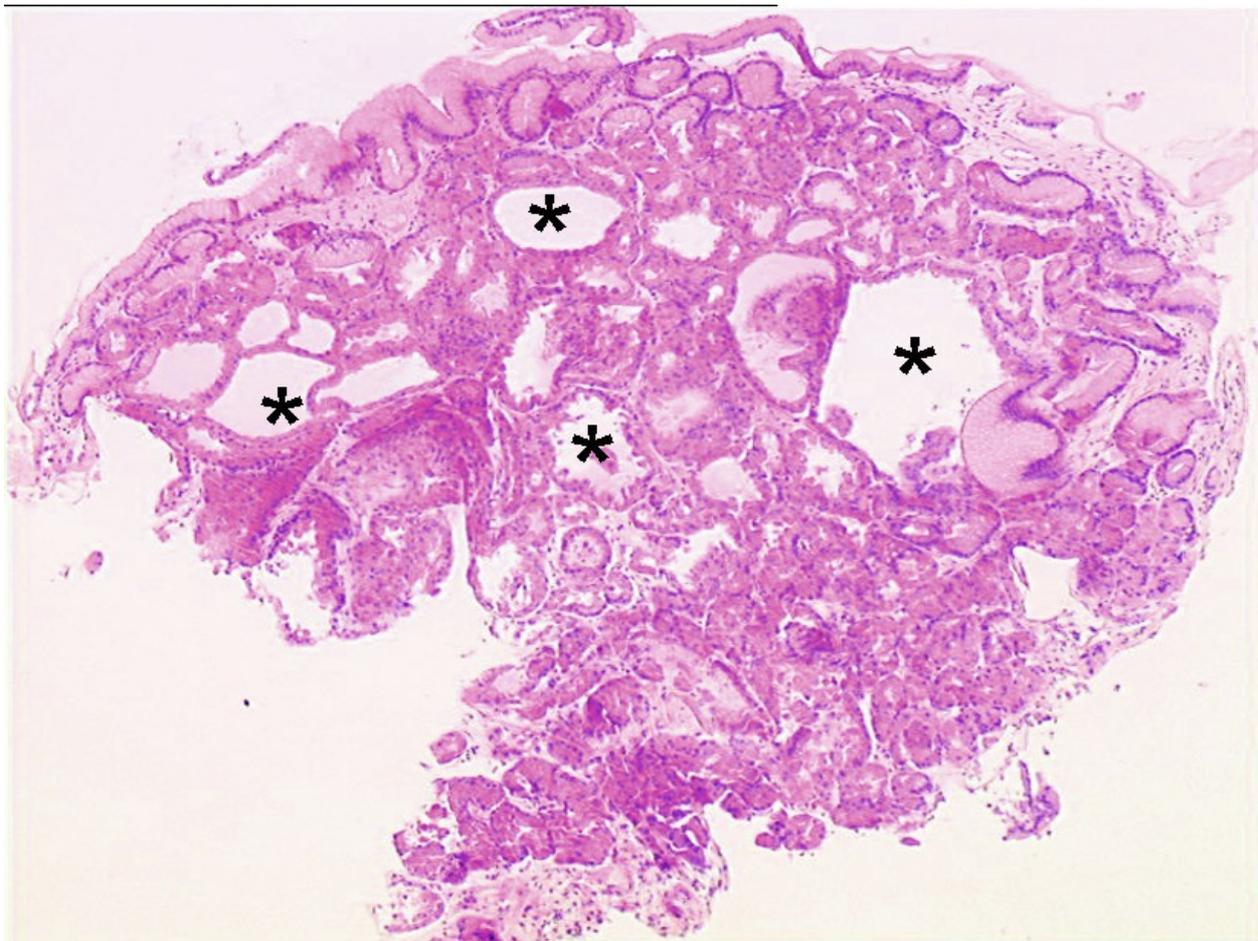


FIG. 4.19. Aspect microscopique d'un polype glandulokystique du fundus (contexte de traitement par IPP) (* = distension microkystique des glandes fundiques).

Une recherche par biologie moléculaire d'une mutation activatrice de KIT ou PDGFRA peut être utile à but diagnostique – si l'immunohistochimie est négative par exemple –, et thérapeutique. Elle est recommandée, sauf pour les GIST à très bas risque de récurrence.

Le pronostic de ces tumeurs est variable. Certaines sont considérées comme « bénignes » (risque de récurrence très bas), d'autres sont malignes avec développement de métastases.

On classe les tumeurs stromales en fonction de leur risque de récurrence (très faible, faible, intermédiaire/élevé) qui dépend principalement de leur localisation (estomac/duodénum/jéjuno-iléon/rectum), de la taille de la tumeur et du nombre de mitoses. La présence d'une perforation et le type de mutation interviennent aussi.

Les métastases peuvent survenir très longtemps après l'exérèse de la tumeur primitive.

Pour les tumeurs stromales gastro-intestinales, une double lecture des premiers prélèvements diagnostiques par un réseau national anatomopathologique labellisé par l'INCa est systématique.

E Principes du traitement

La stratégie thérapeutique est définie en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale complète de la lésion, sans curage.

Dans les formes non résecables d'emblée ou métastatiques, le traitement est médical (imatinib = antityrosine kinase dont la posologie peut être adaptée en fonction du type de mutation).

Le traitement adjuvant par imatinib peut être indiqué chez des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale KIT (CD117) positive.

V Tumeurs neuroendocrines gastriques

Les cellules neuroendocrines du tube digestif font partie du système endocrine diffus.

Ce sont des cellules épithéliales dispersées au sein des épithéliums de revêtement.

Elles sont dites neuroendocrines car elles sécrètent des amines ou peptides hormonaux (endocrine) et expriment également des marqueurs nerveux (CD-56 ou N-CAM, synaptophysine, *neuron specific enolase*, par exemple).

Dans l'estomac, les cellules neuroendocrines sécrètent principalement de l'histamine, de la gastrine ou de la sérotonine.

Pour le diagnostic, la classification et la dénomination de ces tumeurs, cf. [chapitre 5 § III. Tumeurs neuroendocrines du pancréas](#).

Dans l'estomac, les tumeurs neuroendocrines peuvent être :

- associées à une gastrite chronique atrophique fundique auto-immune (physiopathologie : la destruction des cellules pariétales entraîne une achlorhydrie puis une hypergastrinémie réactionnelle qui stimule la prolifération des cellules ECL [cellules endocrines situées dans le fundus]) ;
- associées à une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 – syndrome de Zollinger-Ellison (gastrinome dans le cadre de la NEM-1 stimulant aussi la prolifération des cellules ECL de l'estomac). ces tumeurs sont de bon pronostic ;
- sporadiques, de moins bon pronostic.

Il existe un système de grade et un système de stadification spécifiques pour les tumeurs neuroendocrines, différents de ceux des autres carcinomes.

VI Polypes gastriques

Le polype est une notion macroscopique : toute formation faisant saillie dans la lumière d'une cavité.

La dénomination des polypes dépend des tissus qui le constituent.

Les plus fréquents au niveau de l'estomac sont :

- les polypes glandulokystiques : de loin les plus fréquents, situés dans le fundus ;
- les polypes hyperplasiques : deuxièmes en fréquence, le plus souvent dans l'antré ;
- les adénomes.

Les principales caractéristiques de ces polypes sont résumées dans le [tableau 4.2](#).

Tableau 4.2.**Caractéristiques des polypes gastriques.**

	Contexte clinique	Localisation/histologie	Dysplasie	Commentaires
Polype fundique glandulokystique (PFGK) (fig. 4.19)	Trois contextes : – prise d'IPP au long cours (régression à l'arrêt du traitement) – PAF (multiples) – sporadique	Fundus Polype avec glandes fundiques kystiques	En général non Possible en cas de PFGK dans le cadre d'une PAF	En cas de découverte de PFGK multiples chez un sujet jeune sans prise d'IPP, il faut rechercher une polypose adénomateuse colique (coloscopie totale)
Polype hyperplasique	Association fréquente à une gastrite chronique à HP ou une gastrite auto-immune	Antre > fundus Cryptes gastriques irrégulières, festonnées, kystiques avec mucosécrétion conservée et chorion œdémateux	Rare (< 2 %), à rechercher ++ en cas de polype hyperplasique > 2 cm	
Adénome	Associé à gastrite chronique ou PAF	Antre > fundus Prolifération glandulaire dysplasique Pas d'effraction de la membrane basale Architecture variable : – tubuleux – vilieux – tubulovilleux	Oui, par définition – dysplasie de bas grade – dysplasie de haut grade	Risque de transformation cancéreuse lié à la taille du polype (> 2 cm) et à la présence de dysplasie de haut grade Rechercher un adénocarcinome associé (présent dans 30 % des cas)

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; PAF : polypose adénomateuse familiale ; PFGK : polype fundique glandulokystique.

Les polypes gastriques doivent être biopsiés pour en préciser la nature.

Un geste de résection (polypectomie ou mucoséctomie) est recommandé en cas de :

- polype hyperplasique supérieur à 5 mm ;
- adénome.

Les polypes fundiques glandulokystiques peuvent être laissés en place, sauf en cas de contexte de PAF, auquel cas ils doivent être retirés s'ils mesurent plus de 1 cm.

Il existe d'autres polypes gastriques, plus rares : polypes hamartomateux, polypes fibro-inflammatoires, xanthome, hétérotomie pancréatique...

Points clés

- L'adénocarcinome est la tumeur maligne gastrique la plus fréquente.
- Les lésions tissulaires précancéreuses sont la gastrite chronique atrophique, l'ulcère gastrique chronique, le polype gastrique adénomateux et la maladie de Ménétrier (gastropathie hypertrophique).
- Le diagnostic se fait par endoscopie avec biopsies multiples de la lésion (8 à 10), avec examen anatomopathologique.
- En cas de gastrectomie, la pièce opératoire est adressée au laboratoire d'anatomie pathologique.
- En cas de tumeur non résecable ou métastatique, l'adjonction de trastuzumab (anticorps anti-HER2) à la chimiothérapie conventionnelle peut être proposée si la tumeur surexprime HER2 (évaluation par immunohistochimie et/ou par hybridation *in situ* sur les prélèvements anatomopathologiques).
- La linité gastrique est une forme particulière d'adénocarcinome : la paroi est épaissie et rigide avec peu d'anomalies au niveau de la muqueuse ; la prolifération adénocarcinomateuse est souvent à cellules peu cohésives.
- Le cancer superficiel de l'estomac est un cancer T1 (invasion de la muqueuse ou de la sous-muqueuse).
- L'estomac est la première localisation en fréquence des lymphomes extraganglionnaires.
- Le lymphome primitif de l'estomac le plus fréquent est le lymphome B à petites cellules du MALT.
- Ce lymphome est un lymphome de bas grade, indolent.
- Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes de l'estomac.
- Les cellules tumorales des GIST ont un phénotype de cellules de Cajal.
- Le diagnostic anatomopathologique des GIST s'appuie sur la morphologie et l'étude immunohistochimique (obligatoire pour le diagnostic) montrant une expression de KIT (CD117) et/ou DOG-1 par les cellules tumorales.
- Le pronostic de ces tumeurs est variable et dépend de la taille et du nombre de mitoses.
- Les polypes les plus fréquents au niveau de l'estomac sont les polypes glandulokystiques (fundus).

Item 302 – UE 9 – Tumeurs de l'œsophage

Dominique Wendum

Relecture : Laurent Beaugerie

I. Prérequis

II. Tumeurs de l'œsophage : types histologiques, lésions précancéreuses

III. Diagnostic d'une tumeur de l'œsophage

IV. Anatomie pathologique et exérèse à but thérapeutique

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.



Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

I Prérequis

Il faut connaître :

- la signification des termes suivants : état précancéreux, métaplasie, dysplasie épithéliale, néoplasie intra-épithéliale, carcinome, adénocarcinome ;
- l'histologie de l'œsophage (fig. 4.20).

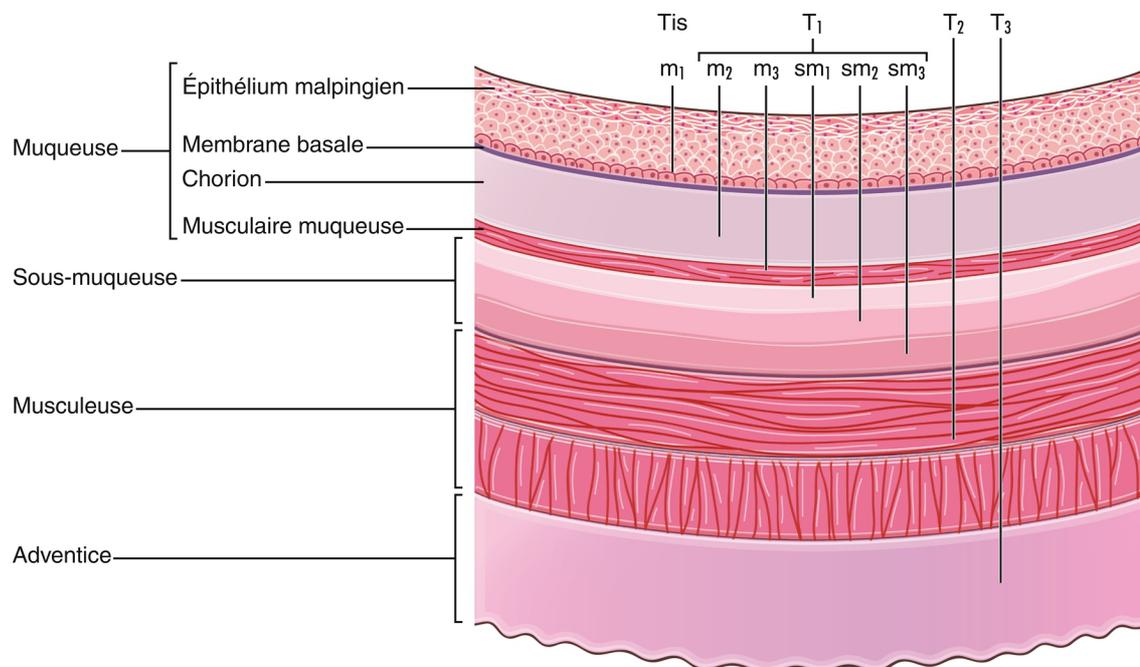


FIG. 4.20. Paroi de l'œsophage avec ses différentes couches et le stade pT correspondant.

La paroi œsophagienne est constituée :

- d'une muqueuse (épithélium + chorion + musculaire muqueuse) :
 - l'épithélium est un épithélium de type malpighien non kératinisé (pluristratifié, pavimenteux). Il repose sur une membrane basale,
 - le chorion (ou *lamina propria*) est le tissu conjonctif de soutien,
 - la musculaire muqueuse (ou *muscularis mucosae*) est une fine couche de cellules musculaires lisses (muscle involontaire) ;
- d'une sous-muqueuse contenant quelques glandes ;
- d'une musculeuse (deux couches musculaires lisses) ou *muscularis propria* ;
- d'une adventice (attention : au niveau de l'œsophage, il n'y a pas de séreuse, on ne parle donc pas de sous-séreuse).

L'œsophage se continue par l'estomac (cardia).

La jonction œsogastrique se voit en endoscopie par le changement de muqueuse. La muqueuse malpighienne a un aspect blanc nacré, et la muqueuse gastrique cardiaque (glandulaire) est rosée.

II Tumeurs de l'œsophage : types histologiques, lésions précancéreuses

La grande majorité des tumeurs de l'œsophage sont malignes, ce sont le plus souvent des carcinomes.

En France, l'incidence annuelle du cancer de l'œsophage est de 4 500 en 2015. Il représente actuellement le quatrième cancer digestif après le cancer colorectal, le cancer du pancréas et le cancer de l'estomac.

A Carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde est une tumeur épithéliale maligne à différenciation malpighienne (fig. 4.21).

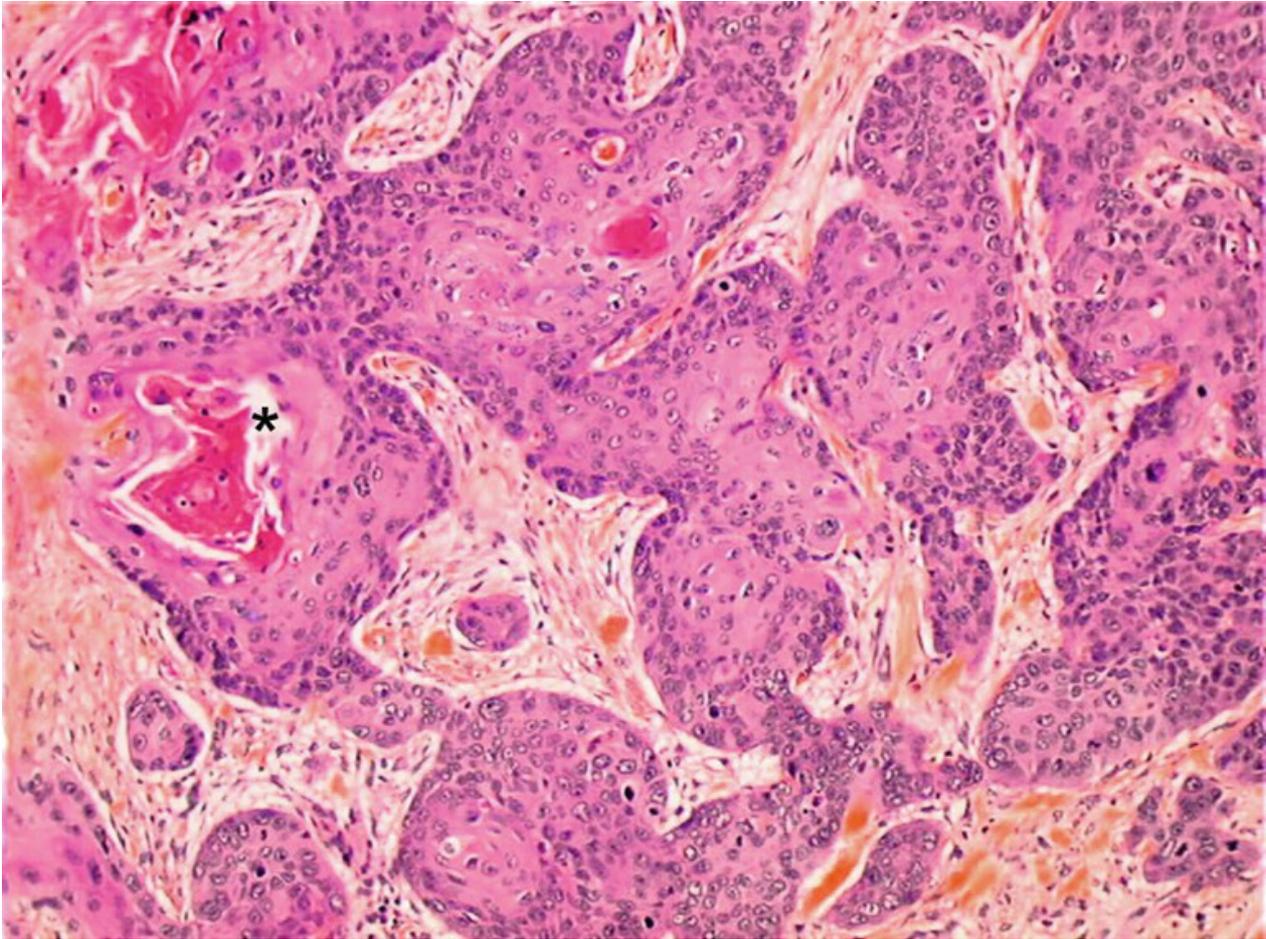


FIG. 4.21. Aspect microscopique d'un carcinome épidermoïde avec kératinisation (étoile).

Il peut se voir sur toute la hauteur de l'œsophage.

Les principaux facteurs de risque sont le tabac et l'alcool (association avec cancers ORL ++). L'ingestion de boissons brûlantes et l'HPV sont également mis en cause.

La lésion précancéreuse du carcinome épidermoïde est la dysplasie épithéliale malpighienne. La séquence est la suivante : dysplasie de bas grade/dysplasie de haut grade (carcinome épidermoïde *in situ*)/carcinome épidermoïde infiltrant.

En cas de carcinome épidermoïde et/ou d'alcool-tabagisme, un examen ORL pour rechercher un cancer ORL synchrone associé doit être effectué.

B Adénocarcinome de l'œsophage

L'adénocarcinome de l'œsophage représente aujourd'hui plus de 50 % des cancers de l'œsophage (fig. 4.22). Sa fréquence est en augmentation.

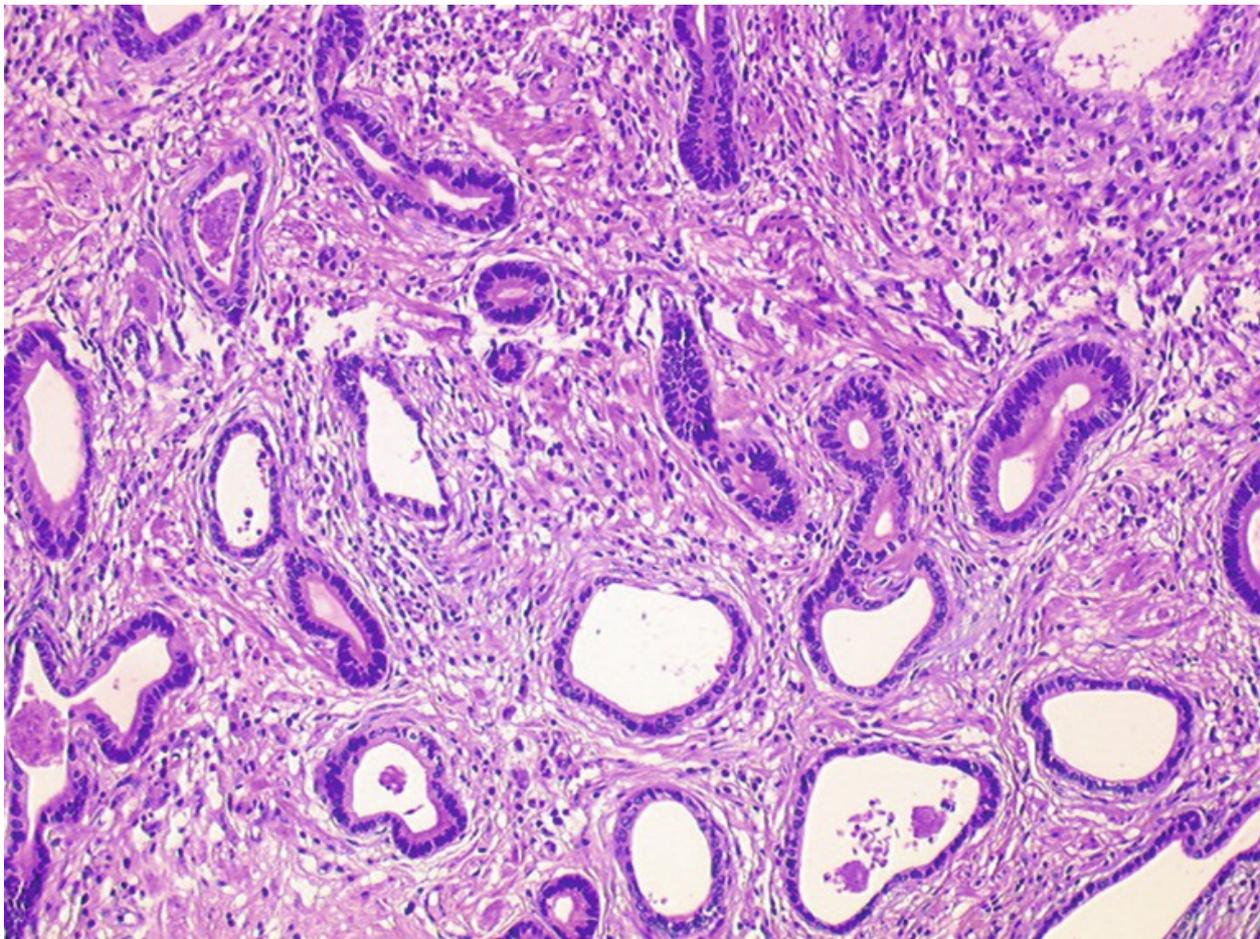


FIG. 4.22. Aspect microscopique d'un adénocarcinome bien différencié formant des tubes.

Il est le plus souvent situé au niveau du tiers inférieur de l'œsophage.

Il se développe fréquemment sur des lésions d'endobrachyœsophage (ou œsophage de Barrett) dues au reflux gastro-œsophagien chronique (cf. *infra* item 268 – Reflux gastro-œsophagien).

La séquence de carcinogenèse est la suivante : métaplasie intestinale/métaplasie avec dysplasie de bas grade/avec dysplasie de haut grade (carcinome *in situ*)/adénocarcinome infiltrant.

III Diagnostic d'une tumeur de l'œsophage

Le diagnostic est souvent tardif (symptôme le plus fréquent : dysphagie).

Toute dysphagie de l'adulte nécessite la réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale avec biopsies multiples de la lésion et examen anatomopathologique.

Les biopsies intéressent la partie superficielle de la paroi œsophagienne, c'est-à-dire la muqueuse.

L'examen anatomopathologique donnera la certitude diagnostique et le type histologique.

IV Anatomie pathologique et exérèse à but thérapeutique

Principes du traitement : plus de 50 % des patients ont une contre-indication à la résection chirurgicale soit du fait d'une extension de la maladie, soit à cause d'une comorbidité.

La stratégie thérapeutique est définie en réunion de concertation pluridisciplinaire.

A Mucosectomie ou dissection sous-muqueuse endoscopique à but curatif avec examen anatomopathologique de la pièce de résection

Le traitement endoscopique à visée curative est réservé aux tumeurs superficielles (Tis, T1N0). Il dépend de l'évaluation du risque de métastase ganglionnaire. Les indications et modalités de réalisation du traitement local sont donc différentes pour les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes.

Il n'est réalisable qu'après un bilan complet, et en particulier une échoendoscopie.

Les mucosectomies ou dissections sous-muqueuses endoscopiques se font par :

- délimitation de la lésion ;
- séparation de la muqueuse et de la musculaire par une injection d'un liquide dans la sous-muqueuse ;
- résection de la lésion avec une marge de muqueuse saine.

Le prélèvement intéresse donc la muqueuse et la sous-muqueuse.

La pièce de mucosectomie doit être adressée épinglée et orientée.

L'examen anatomopathologique précisera :

- le type histologique selon la classification de l'OMS en vigueur, avec le grade de différenciation de la tumeur ;
- la présence d'emboles ou d'engainements périnerveux (identifiés/non identifiés) ;
- le niveau d'infiltration de la tumeur dans la paroi (T1, m1, m2, m3, sm1, sm2, sm3 ou au-delà, voir classification pTNM et [figure 4.20](#)) ;
- la qualité de l'exérèse (limite saine : oui/non. Si oui, mesure des marges profondes et latérales [en mm]).

B Chirurgie d'exérèse à but curatif avec examen anatomopathologique

Elle s'adresse aux patients opérables avec une lésion résecable sans métastase à distance.

L'intervention de choix est l'œsophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire et plastie gastrique ([fig. 4.23](#)). L'examen d'au moins 15 ganglions dont six ganglions médiastinaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire.

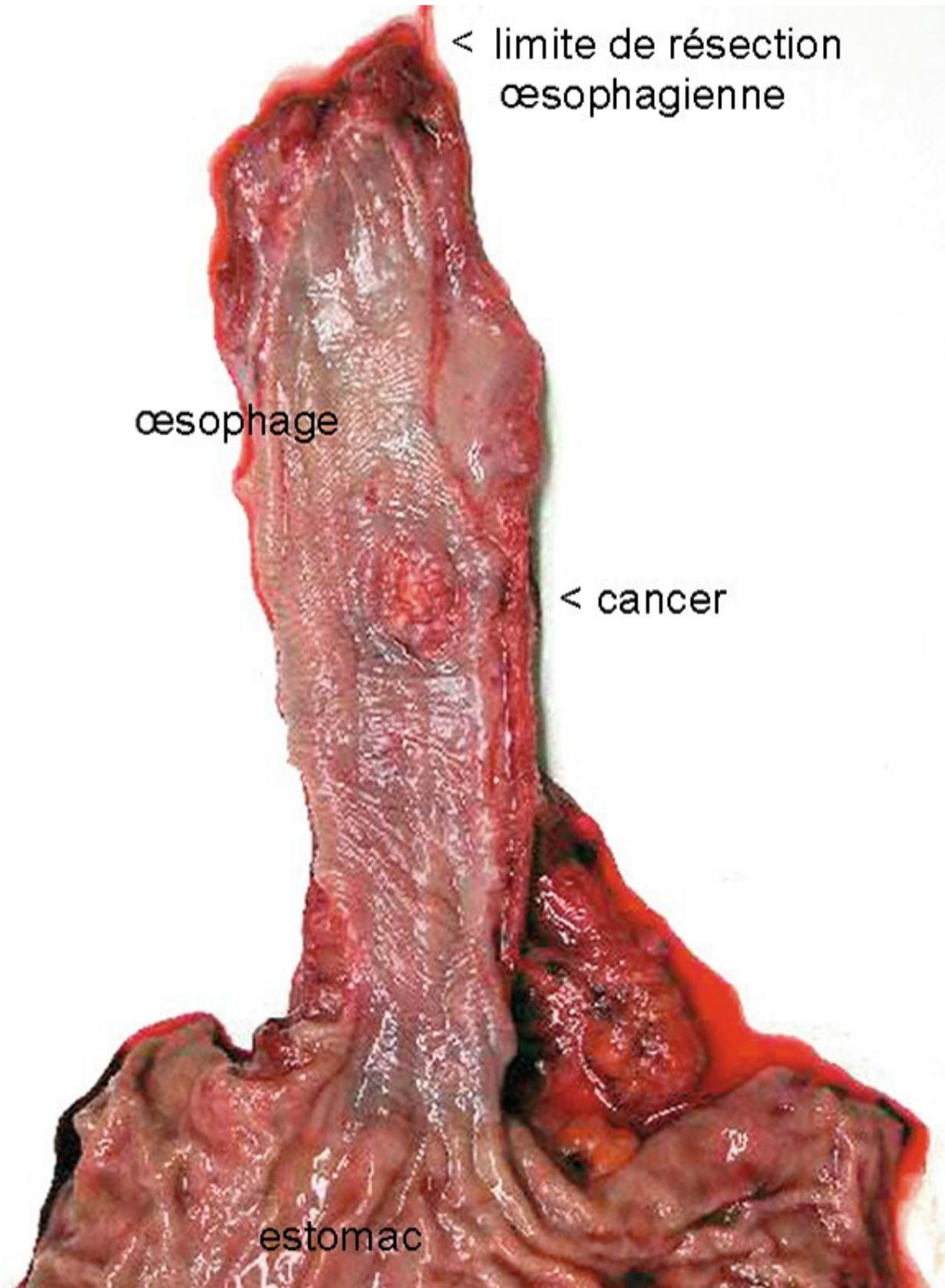


FIG. 4.23. Pièce d'œsogastrectomie partielle avec tumeur du tiers moyen de l'œsophage (histologie : carcinome épidermoïde).

Une radiochimiothérapie préopératoire est en général faite (traitement néoadjuvant) pour les tumeurs T2 ou T3. Une chimiothérapie péri-opératoire est indiquée dans les adénocarcinomes du bas œsophage et de la jonction œsogastrique.

La pièce opératoire est adressée au laboratoire d'anatomie pathologique.

L'examen anatomopathologique doit préciser (données minimales définies avec l'INCa, 2011) :

- le type de pièce opératoire, la localisation de la tumeur ;
- le type histologique de la tumeur (suivant la classification de l'OMS en vigueur) ;
- le degré de différenciation pour les carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes ;
- la réponse au traitement néoadjuvant éventuel ;
- le niveau d'infiltration de la tumeur dans la paroi (pT) ;
- l'extension tumorale dans les ganglions régionaux (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions prélevés) ;
- la présence ou non d'emboles vasculaires ou d'engainements périnerveux identifiables ;
- la qualité de l'exérèse avec les marges (limites proximales et distales/limite profonde) ;
- le stade pTNM en précisant l'année de la classification utilisée.

En cas d'adénocarcinome du bas œsophage ou de la jonction œsogastrique métastatique une recherche d'une surexpression/amplification de HER2 est faite par immunohistochimie (surexpression de la protéine) et/ou hybridation *in situ* (amplification du gène).

Classification TNM (2017, 8^e édition) des cancers de l'œsophage

Elle s'applique aussi aux cancers s'étendant dans l'estomac dont le centre de la tumeur est à moins de 2 cm dans l'estomac.

Tumeur primitive

- T0 : pas de tumeur primitive
- Tis : dysplasie de haut grade/carcinome *in situ* (= m1)
- T1 : tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse :
 - T1a : envahissement de la muqueuse (chorion ou musculaire muqueuse) (= m2 ou m3)
 - T1b : envahissement de la sous-muqueuse (= sm1, sm2 ou sm3)
- T2 : tumeur envahissant la musculuse
- T3 : tumeur envahissant l'adventice
- T4 : tumeur envahissant les structures/organes adjacents :
 - T4a : envahissement de la plèvre, péricarde, veine azygos, diaphragme ou péritoine
 - T4b : envahissement d'une autre structure ou organe (aorte, corps vertébral...)

Ganglions régionaux

- Nx : ganglions non évalués
- N0 : pas de ganglions métastatiques régionaux
- N1 : 1 ou 2 ganglions régionaux métastatiques
- N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
- N3 : 7 ganglions régionaux métastatiques ou plus

Métastases à distance

- M0 : pas de métastases à distance
- M1 : métastase(s) à distance
- Les cancers de l'œsophage dits « superficiels » sont les Tis et T1. Ils sont parfois subdivisés comme suit (*cf.* [fig. 4.20](#)) :
- m1 : Tis (*in situ*/dysplasie de haut grade)

- m2 : infiltration de la lamina propria (chorion)
- m3 : infiltration de la muscularis mucosae
- sm1 : infiltration du tiers superficiel de la sous-muqueuse
- sm2 : infiltration de la partie moyenne de la sous-muqueuse
- sm3 : infiltration du tiers profond de la sous-muqueuse

Les cancers épidermoïdes infiltrant la sous-muqueuse profonde (sm3) sont associés à des ganglions régionaux métastatiques dans environ 30 % des cas.

Points clés

- Le diagnostic de tumeur de l'œsophage nécessite des biopsies multiples avec examen anatomopathologique qui précisera le type histologique.
- Les deux types histologiques les plus fréquents sont l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde.
- Le carcinome épidermoïde infiltrant est précédé d'une lésion dysplasique.
- L'adénocarcinome du bas œsophage se développe souvent sur des lésions d'endobrachyœsophage (séquence métaplasie-dysplasie-carcinome).
- Les résections à but curatif font l'objet d'un examen anatomopathologique qui doit préciser le type histologique de la tumeur, sa différenciation, son degré d'extension (pTNM) et la qualité de l'exérèse.

Item 268 – UE 8 – Reflux gastro-œsophagien (RGO), chez le nourrisson, chez l'enfant et chez l'adulte. Hernie hiatale

Dominique Wendum

Relecture : Jean-François Fléjou; Laurent Beaugerie

I. Physiopathologie des lésions

II. Indications de l'endoscopie œsogastroduodénale dans un contexte de RGO

III. Endobrachyœsophage

IV. Principes de traitement et surveillance

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les indications et l'apport des biopsies dans le reflux.

Endobrachyœsophage : connaître la place et l'apport de l'anatomie dans le diagnostic, le suivi et le traitement.

I Physiopathologie des lésions

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage en dehors de tout effort de vomissement.

Le liquide gastrique (acide + pepsine) provoque l'inflammation de la muqueuse œsophagienne (œsophagite).
L'inflammation peut se compliquer de pertes de substance au niveau de la paroi :

- érosions : pertes de substance superficielles au niveau de l'épithélium malpighien ou de la muqueuse ;
- ulcérations : pertes de substance intéressant la muqueuse et la sous-muqueuse ;
- ulcère : pertes de substance atteignant la musculature.

L'inflammation chronique peut se compliquer d'une sténose par fibrose (sténose peptique).

L'inflammation chronique peut se compliquer d'une métaplasie glandulaire de l'épithélium du bas œsophage, appelée endobrachyœsophage (EBO) ou œsophage de Barrett. Cette métaplasie glandulaire peut être de type gastrique ou intestinal. C'est surtout la métaplasie intestinale qui est à risque de transformation maligne en adénocarcinome.

II Indications de l'endoscopie œsogastroduodénale dans un contexte de RGO

L'endoscopie peut avoir un intérêt diagnostique ou permettre de chercher les complications du RGO.

Elle est indiquée en cas de :

- signes cliniques atypiques ou extradiigestifs (but diagnostique) ;
- sujet âgé de plus de 50 ans (complications plus fréquentes) ;
- présence de signes évocateurs de complication (= signes d'alarme) :
 - dysphagie,
 - amaigrissement, altération de l'état général,
 - anémie/hémorragie digestive,
 - échec du traitement,
 - reflux évoluant depuis plus de cinq ans.

Les biopsies sont systématiques :

- s'il existe une sténose (recherche de cancer) ;
- s'il y a un aspect endoscopique évocateur d'EBO ;
- en cas de suspicion d'une tumeur ou d'une autre cause d'œsophagite.

Les ulcérations peptiques aiguës ne sont pas biopsiées.

Les ulcérations ou ulcères résistant au traitement sont en général biopsiés.

L'examen anatomopathologique des biopsies a alors comme but principal le diagnostic d'EBO, d'une éventuelle lésion tumorale ulcérée, l'identification éventuelle de certains agents pathogènes à traitement spécifique (œsophagite à *Candida*/œsophagite herpétique).

III Endobrachyœsophage

L'endobrachyœsophage (EBO) ou œsophage de Barrett est défini par la présence dans le bas œsophage d'une muqueuse de type glandulaire, visible en endoscopie. C'est surtout la muqueuse glandulaire de type intestinal qui est à risque de transformation maligne en adénocarcinome.

Il s'agit donc d'un diagnostic conjoint endoscopique et histologique ++ (fig. 4.24A et B).

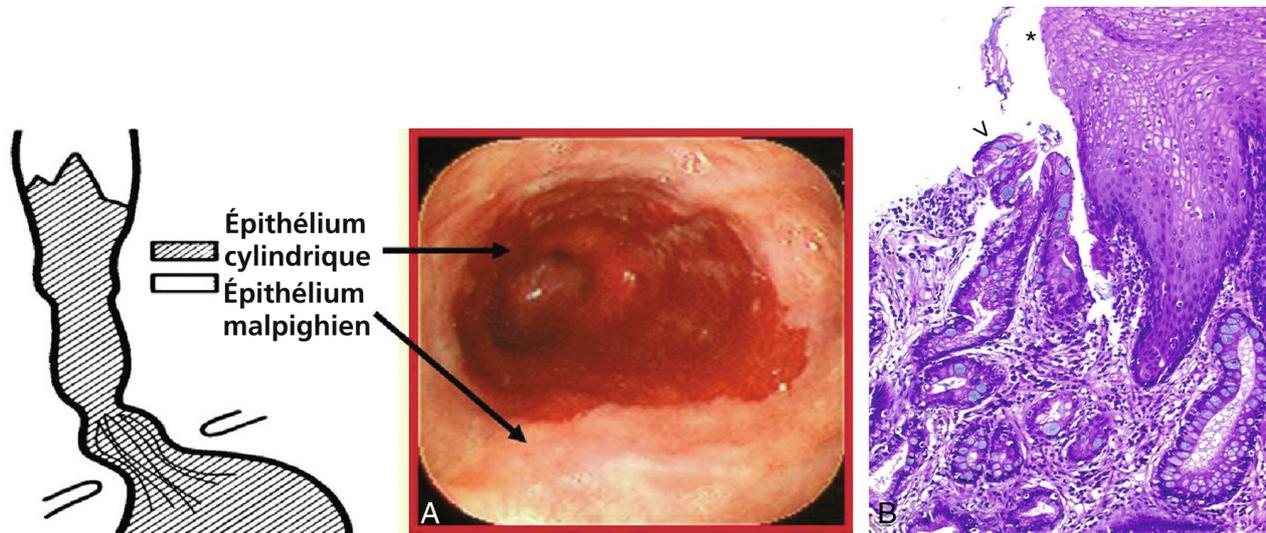


FIG. 4.24. Endobrachyoesophage.

A. Aspect endoscopique d'un EBO. B. Aspect microscopique d'un EBO avec à droite (étoile) de la muqueuse œsophagienne malpighienne normale et à gauche (flèche) de la muqueuse métaplasique avec des cellules mucosécrétantes calciformes (métaplasie intestinale sans dysplasie). A. Source : CDU-HGE. Hépatogastro-entérologie. Chirurgie digestive. Elsevier-Masson.

Cette muqueuse glandulaire intestinale (appelée aussi muqueuse de Barrett ou muqueuse « spécialisée ») apparaît par métaplasie de la muqueuse malpighienne. C'est une lésion acquise, secondaire au reflux chronique.

L'EBO est une lésion non tumorale, précancéreuse (risque d'adénocarcinome de l'œsophage $\times 40$ par rapport à la population générale), cependant le risque de dégénérescence cancéreuse est faible (estimé à environ 0,3 % par an) lorsque l'EBO n'est pas dysplasique (fig. 4.25).

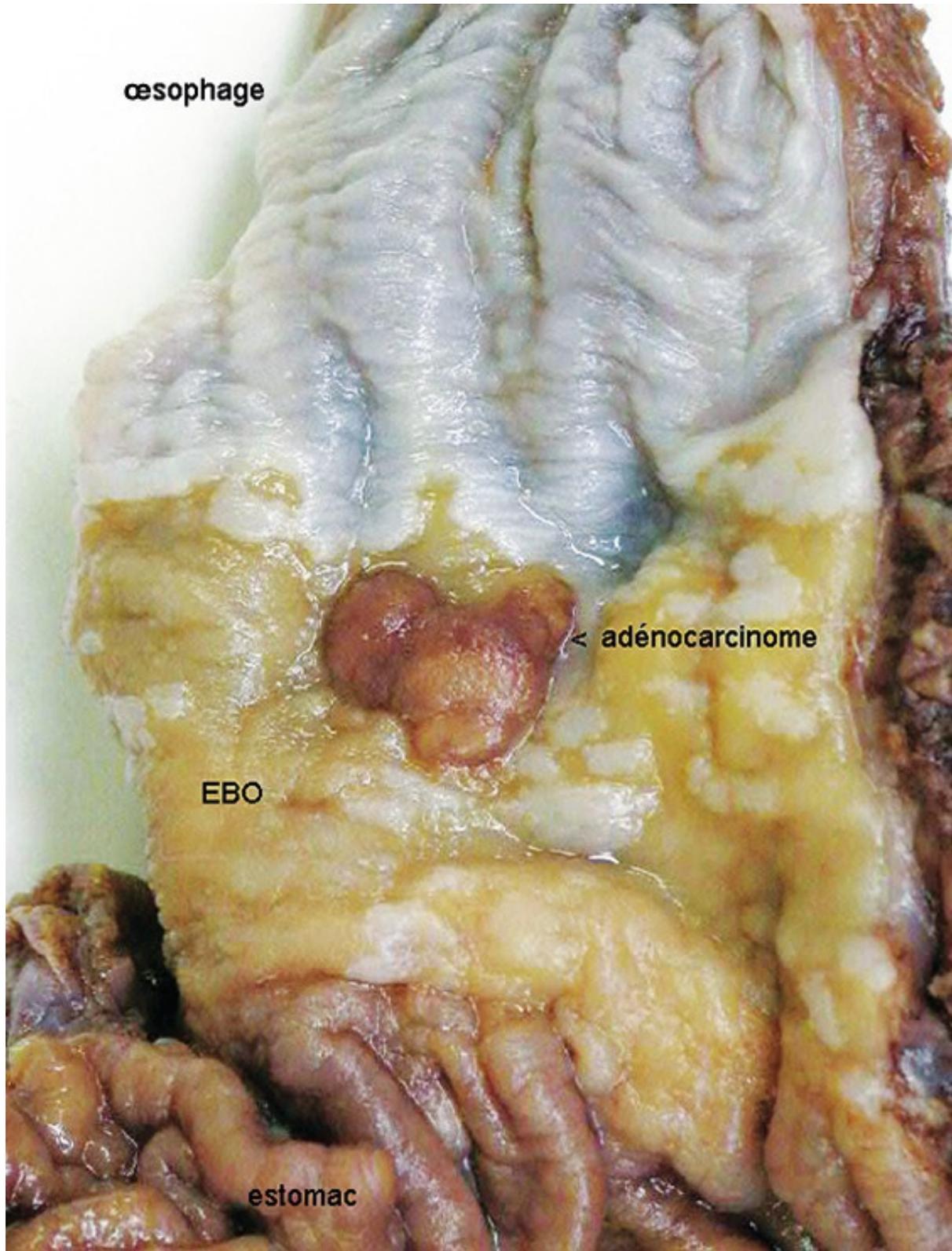


FIG. 4.25. Photo macroscopique d'une pièce opératoire avec une tumeur (adénocarcinome) développée sur un EBO.

La muqueuse métaplasique peut devenir dysplasique (fig. 4.26), puis la dysplasie épithéliale peut évoluer vers le cancer (séquence métaplasie/dysplasie de grade croissant/cancer [adénocarcinome]). L'évolution des lésions vers un cancer n'est cependant pas inéluctable.

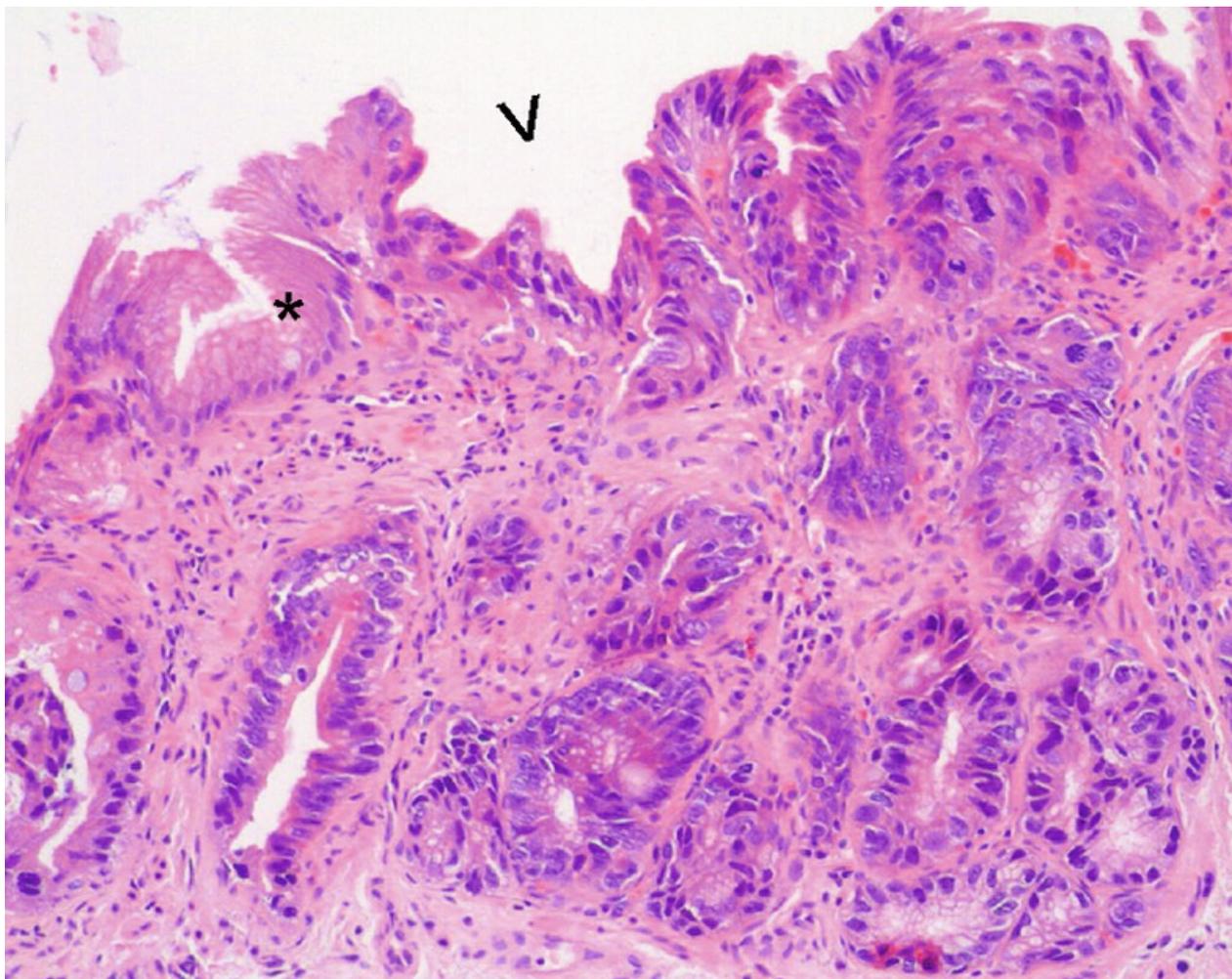


FIG. 4.26. Aspect microscopique de dysplasie épithéliale de haut grade au sein d'un EBO (noyaux volumineux, hyperchromatiques avec mitoses et stratification de l'épithélium, sans infiltration du chorion) (* : zone de muqueuse non dysplasique).

En cas de transformation cancéreuse d'un EBO, il s'agira toujours d'un adénocarcinome, puisque l'EBO est une muqueuse glandulaire.

Le diagnostic de dysplasie est histologique : l'endoscopie permet de voir l'EBO mais ne permet pas de savoir s'il y a ou non de la dysplasie associée.

Le diagnostic histologique de dysplasie est parfois difficile. Un marquage immunohistochimique de p53 à la recherche d'arguments pour une mutation peut parfois aider au diagnostic. Lorsque le diagnostic de dysplasie est incertain (douteux), on utilise les termes suivants : « indéfini pour la dysplasie ».

En cas de dysplasie, il est recommandé que le diagnostic soit confirmé par la relecture des biopsies par un deuxième pathologiste expert.

Terminologie utilisée dans les comptes rendus

- Métaplasie intestinale (ou muqueuse de Barrett/EBO/muqueuse spécialisée) sans dysplasie.
- Métaplasie intestinale (ou muqueuse de Barrett/EBO/muqueuse spécialisée) indéfinie pour la dysplasie (dysplasie douteuse).
- Métaplasie intestinale (ou muqueuse de Barrett/EBO/muqueuse spécialisée) avec dysplasie de bas grade.
- Métaplasie intestinale (ou muqueuse de Barrett/EBO/muqueuse spécialisée) avec dysplasie de haut grade.
- Adénocarcinome.

IV Principes de traitement et surveillance

Le but de la surveillance est le diagnostic précoce d'adénocarcinome, permettant plus souvent un traitement curatif ou le traitement de lésions à très haut risque de cancérisation (dysplasie de haut grade).

La surveillance repose toujours sur l'endoscopie avec biopsies multiples et examen anatomopathologique. Le rythme de la surveillance dépend de l'étendue de l'EBO et du degré éventuel de dysplasie.

Actuellement les recommandations françaises sont pour :

- l'EBO sans dysplasie :
 - traitement du reflux,
 - surveillance par endoscopie œsogastroduodénale avec biopsies multiples et examen anatomopathologique (*cf. supra*), tous les deux à cinq ans en fonction de la longueur de l'EBO ;
- l'EBO avec dysplasie douteuse : contrôle après deux mois de traitement par IPP double dose ;
- l'EBO avec dysplasie de bas grade certaine : surveillance à six mois, un an, puis tous les ans ;
- l'EBO avec dysplasie de haut grade : nouvelle endoscopie après un à deux mois de traitement par IPP double dose, puis biopsies des quatre quadrants tous les centimètres, repérées sur un schéma pour une cartographie et recherche d'adénocarcinome.

Si les lésions sont confirmées : discussion du traitement en réunion pluridisciplinaire (mucosectomie/thermoablation [radiofréquence] voire chirurgie).

Points clés

- L'examen anatomopathologique des biopsies œsophagiennes dans un contexte de reflux a comme but principal le diagnostic d'EBO, d'une éventuelle lésion tumorale ulcérée, l'identification possible de certains agents pathogènes à traitement spécifique (œsophagite à *Candida*/œsophagite herpétique).
- L'endobrachyœsophage (EBO) ou œsophage de Barrett est défini par la présence dans le bas œsophage d'une muqueuse de type glandulaire visible en endoscopie. C'est surtout la métaplasie intestinale qui est à risque de transformation maligne en adénocarcinome.
- Il s'agit donc d'un diagnostic conjoint endoscopique et histologique.
- L'EBO est une lésion précancéreuse par la séquence métaplasie/dysplasie de grade croissant/cancer. En cas de dégénérescence cancéreuse d'un EBO, il s'agira forcément d'un adénocarcinome.
- Terminologie utilisée dans les comptes rendus :
 - métaplasie intestinale sans dysplasie ;
 - métaplasie intestinale indéfinie pour la dysplasie (dysplasie douteuse) ;
 - métaplasie intestinale avec dysplasie de bas grade ;
 - métaplasie intestinale avec dysplasie de haut grade ;
 - adénocarcinome.
- Il est recommandé que le diagnostic de dysplasie soit confirmé par la lecture des biopsies par un deuxième pathologiste expert.
- Le rythme de la surveillance endoscopique d'un EBO dépend de l'étendue de l'EBO et du degré éventuel de dysplasie.

Item 269 – UE 8 – Ulcère gastroduodénal, gastrites

Dominique Wendum

Relecture : Laurent Beaugier

I. Prérequis : histologie de la paroi gastrique

II. Gastrites chroniques

III. Ulcère gastrique et duodéal

Objectifs pédagogiques du CoPath

Connaître les principaux types de gastrite.

Connaître les indications et la place des biopsies pour le diagnostic, le traitement et le suivi.

I Prérequis : histologie de la paroi gastrique

La **paroi gastrique** est constituée de :

- la muqueuse (épithélium + chorion + musculaire muqueuse) ;
- la sous-muqueuse ;
- la musculeuse ;
- la sous-séreuse (l'estomac étant un organe intrapéritonéal, il est recouvert de péritoine : la séreuse. Le tissu conjonctif situé entre la musculeuse et la séreuse est donc appelé la sous-séreuse).

Histologiquement, on distingue au niveau de la **muqueuse gastrique** (fig. 4.27) :

- l'épithélium de surface (partie superficielle en regard de la lumière gastrique) ;
- juste en dessous, les cryptes gastriques ;
- et ensuite les glandes gastriques.

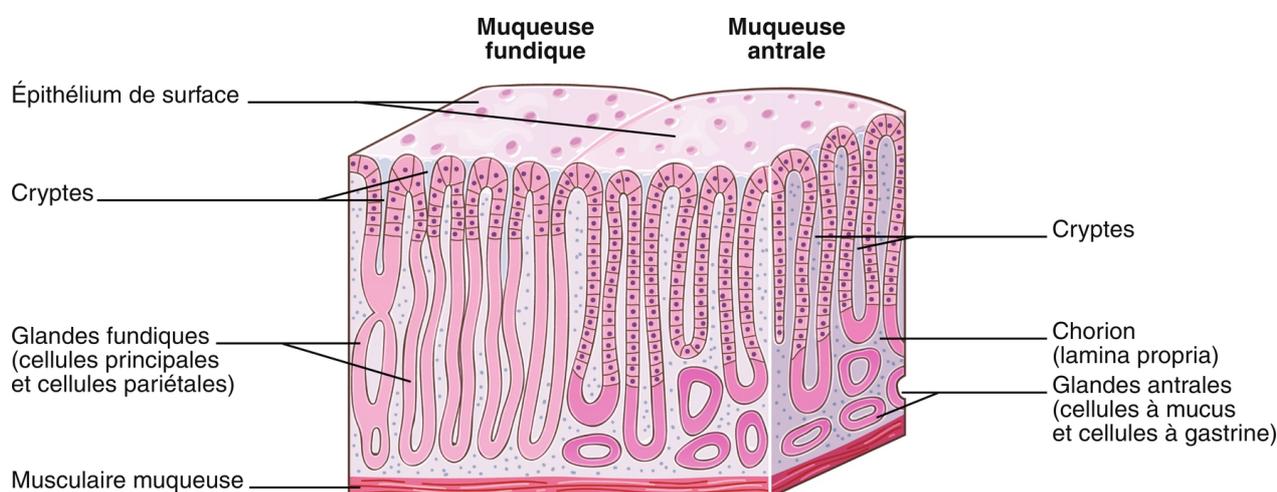


FIG. 4.27. Muqueuse gastrique.

Il existe trois types de muqueuse gastrique :

- la muqueuse de type cardinal située au niveau du cardia ;
- la muqueuse de type fundique située au niveau de la grosse tubérosité et du corps de l'estomac ;
- la muqueuse de type antral ou pylorique au niveau de l'antra.

La transition entre les trois types de muqueuse ne se voit pas en endoscopie, et il existe de grandes variations individuelles.

L'épithélium de surface et celui des cryptes sont les mêmes dans tout l'estomac : il s'agit d'un épithélium à pôle muqueux « fermé » (rôle surtout de protection).

Les glandes gastriques sont différentes dans les trois types de muqueuse. Les glandes cardiales sont mucosécrétantes.

Les glandes fundiques sont faites essentiellement de cellules :

- pariétales (sécrétion d'HCl et de facteur intrinsèque) ;
- principales (sécrétion de pepsinogène).

Il y a aussi des cellules endocrines produisant de l'histamine : cellules « ECL » (« enterochromaffin like »).

Les glandes antrales sont constituées principalement de cellules :

- mucosécrétantes ;
- endocrines à gastrine (la gastrine est une hormone stimulant la synthèse d'HCl par les glandes fundiques et stimulant la prolifération des cellules ECL du fundus).

II Gastrites chroniques

A Généralités

La définition et le diagnostic de gastrite sont histologiques (+++) : il s'agit des lésions inflammatoires de la muqueuse gastrique.

Il existe une très mauvaise corrélation entre la clinique, l'aspect endoscopique et l'histologie. Le terme de gastrite ne doit pas être utilisé pour décrire des symptômes ou un aspect endoscopique.

Les atteintes par des pathologies non inflammatoires de la muqueuse gastrique sont appelées des gastropathies.

Certaines gastrites vont atteindre de manière préférentielle un type de muqueuse (gastrite auto-immune = muqueuse fundique ; gastrite à *Helicobacter pylori* = muqueuse antrale).

Définition de gastrite atrophique : gastrite avec diminution du volume des **glandes** gastriques (*cf. supra* pour la définition exacte de glande gastrique).

Pour porter un diagnostic de gastrite, il est recommandé de faire cinq biopsies gastriques pour examen anatomopathologique :

- deux biopsies en muqueuse de type fundique ;
- deux biopsies en muqueuse de type antral ;
- une biopsie à l'angle de la petite courbure.

Il est conseillé de mettre les biopsies dans des flacons séparés en identifiant le site de biopsie +++.

En cas d'inflammation chronique de la muqueuse gastrique, il peut se développer des lésions de métaplasie intestinale (zones de muqueuse intestinale avec des cellules caliciformes) qui pourront, comme dans l'endobrachyœsophage devenir éventuellement dysplasiques (dysplasie de bas grade puis de haut grade), et évoluer vers l'adénocarcinome.

Les gastrites chroniques atrophiques sont donc des lésions précancéreuses +++.

B Terminologie anatomopathologique des gastrites chroniques

La terminologie utilisée dans les comptes rendus se base sur un système appelé le « Sidney System ».

Elle précise :

- le type de muqueuse gastrique atteint (antrale, fundique, les deux) ;

- l'importance de l'inflammation lymphoplasmocytaire (inflammation de la partie seulement superficielle du chorion, ou toute la hauteur) ;
- l'existence ou non d'une activité et son intensité (présence de polynucléaires neutrophiles) ;
- l'existence ou non d'une atrophie et son intensité (diminution du volume glandulaire) ;
- l'existence ou non d'une métaplasie intestinale et son intensité (préciser alors s'il y a de la dysplasie associée) ;
- la présence ou non d'*Helicobacter pylori*.

La recherche d'*Helicobacter pylori* est systématique lors de l'analyse histologique de biopsies gastriques.

C Gastrite à *Helicobacter pylori* (HP)

En France, on estime qu'environ une personne sur trois est infectée chez les plus 50-60 ans alors que moins d'une personne sur six est infectée chez les moins de 30 ans. Ces chiffres baissent régulièrement au fil du temps. La contamination se fait par voie oro-orale. Elle est très fréquemment intrafamiliale et se fait le plus souvent dans l'enfance. Le principal réservoir d'HP est l'estomac.

L'infection de l'estomac par HP provoque toujours une gastrite.

Au moment de l'infection, il s'agit d'une gastrite aiguë qui est en général asymptomatique. Puis HP s'installe et provoque des lésions de gastrite chronique (100 % des cas), qui peut devenir atrophique (50 % des cas) (fig. 4.28). HP s'installe préférentiellement dans l'antrum.

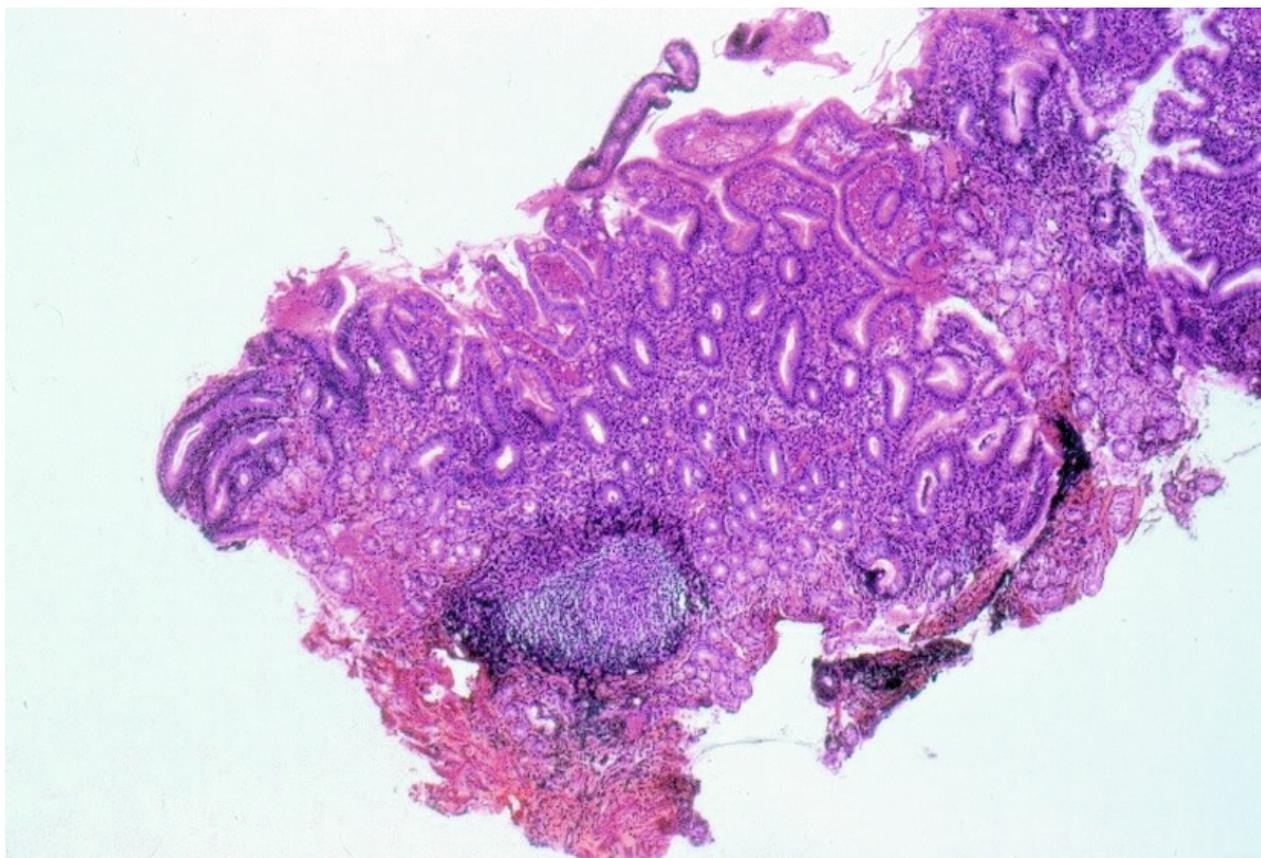


FIG. 4.28. Aspect microscopique d'une gastrite chronique atrophique antrale avec présence d'un follicule lymphoïde dans la muqueuse et diminution du volume glandulaire antral.

Les complications possibles de la gastrite chronique à HP sont :

- l'ulcère duodénal ;
- l'ulcère gastrique ;

- le cancer de l'estomac (adénocarcinome par la séquence métaplasie intestinale/dysplasie/cancer). Le risque de dysplasie sur gastrite à HP est de l'ordre de 5 %, et le risque d'adénocarcinome est évalué à moins de 1 % ;
- le lymphome de type lymphome du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Le risque de développement d'un lymphome du MALT sur gastrite à HP est évalué à 1/10 000. Inversement, la grande majorité des lymphomes du MALT gastriques sont liés à une infection par HP.

La recherche d'une infection à HP repose sur une gastroscopie avec biopsies en 1^{re} intention chez les patients avec des symptômes orientant vers une pathologie digestive haute, les patients avec des facteurs de risque de cancer gastrique, en cas de lymphome gastrique du MALT ou avant une chirurgie bariatrique.

L'examen anatomopathologique des biopsies permet de rechercher une infection à HP mais aussi d'évaluer la muqueuse gastrique et de détecter des lésions précancéreuses (existence ou non d'une gastrite atrophique ± d'une métaplasie intestinale).

La recherche d'HP sur biopsie se fait sur la coloration standard éventuellement complétée par des colorations « spéciales » (violet de crésyl ou Giemsa) ou par immunohistochimie pour voir le germe.

HP apparaît comme une bactérie spiralée, sinueuse, flottant dans le mucus gastrique ou attachée à l'épithélium de surface ou des cryptes (fig. 4.29).

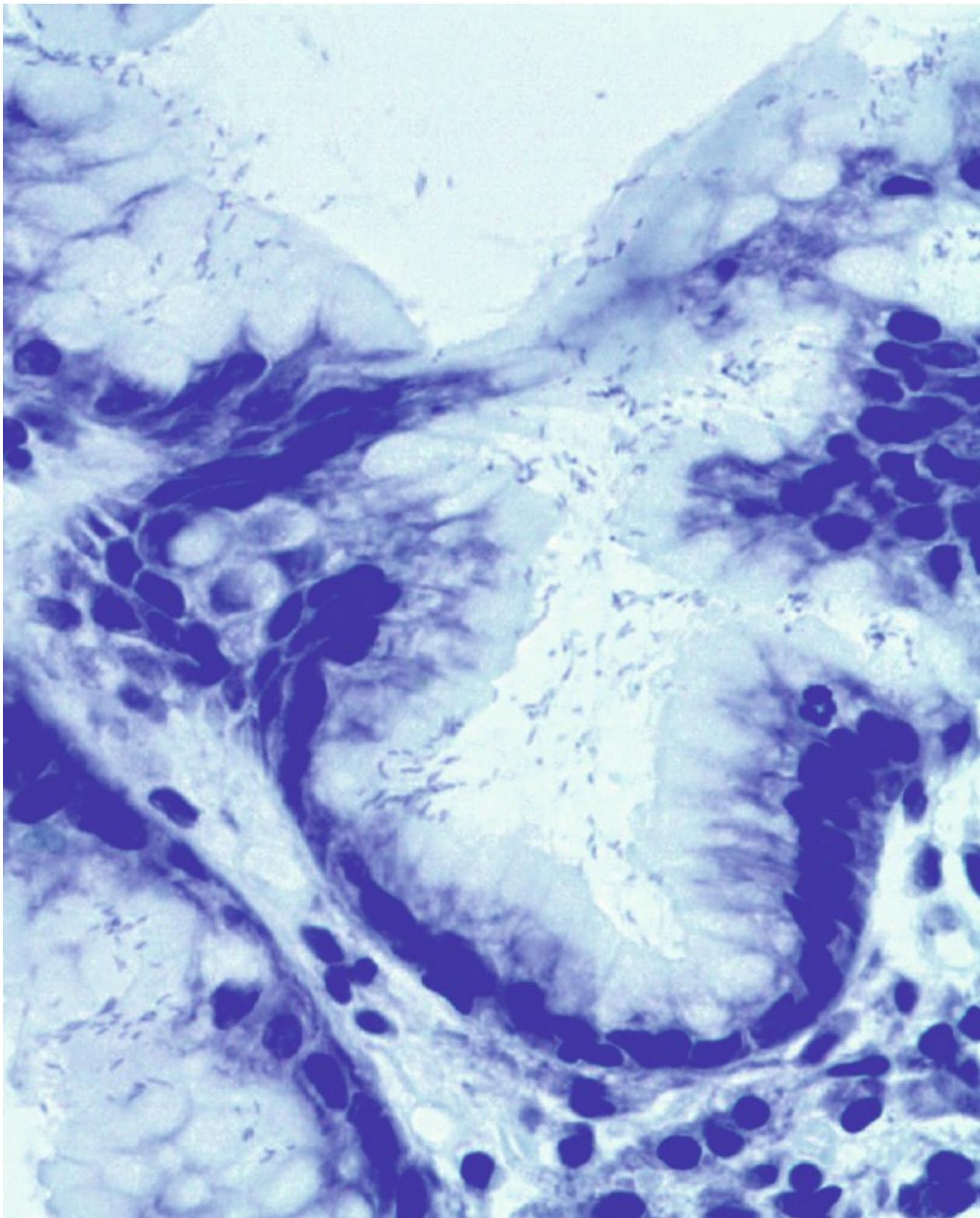


FIG. 4.29. Nombreux *Helicobacter pylori* dans le mucus des surfaces (coloration spéciale au violet de crésyl).

Helicobacter pylori n'est pas présent dans le mucus de type intestinal en cas de métaplasie intestinale.

L'utilisation de colorations spéciales ou de l'immunohistochimie augmente la sensibilité diagnostique. Le diagnostic d'infection par HP par examen anatomopathologique de biopsies gastriques est sensible (sensibilité d'environ 90 % en cas de biopsies multiples) et très spécifique (près de 100 % de spécificité).

Les traitements par antibiotiques ou inhibiteurs de la pompe à protons diminuent la sensibilité diagnostique.

D Gastrite chronique atrophique auto-immune (maladie de Biermer)

C'est une pathologie rare, plus fréquente chez la femme de plus de 50 ans. C'est une maladie auto-immune avec présence d'anticorps anti-cellules pariétales (cellules présentes dans les glandes fundiques synthétisant l'HCl et le facteur intrinsèque) et anti-facteur intrinsèque (fig. 4.30).

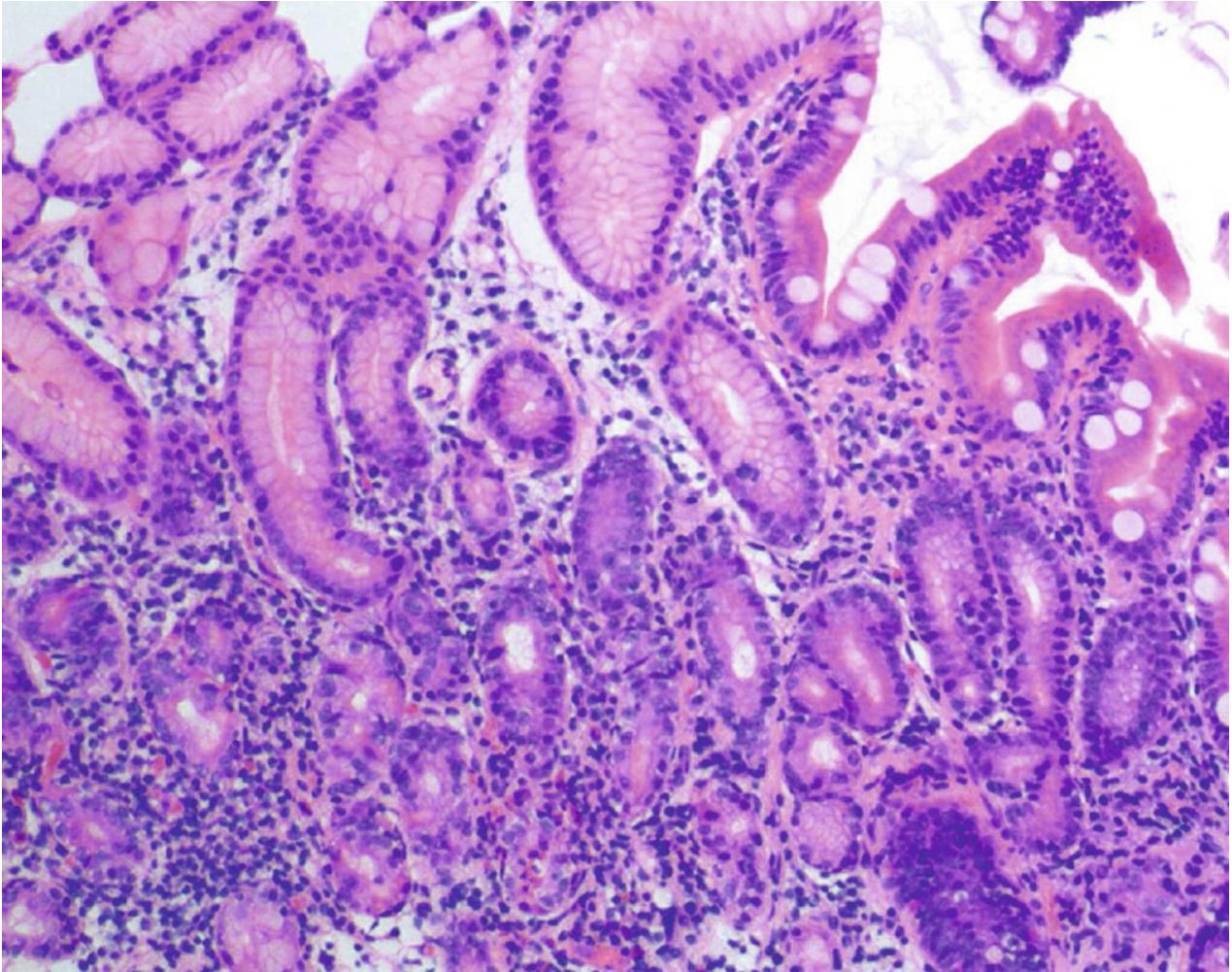


FIG. 4.30. Gastrite atrophique auto-immune : biopsie fundique avec inflammation du chorion, disparition des glandes fundiques et zone de métaplasie intestinale sans dysplasie (en haut à droite).

La destruction des cellules pariétales entraîne une achlorhydrie et l'absence de facteur intrinsèque (carence en vitamine B12).

L'achlorhydrie provoque une hypergastrinémie réactionnelle. Cette hypergastrinémie stimule la prolifération des cellules ECL qui sont des cellules neuroendocrines situées dans le fundus.

Histologiquement, il y a destruction des glandes fundiques (gastrite atrophique fundique totale).

Il peut y avoir une métaplasie antrale de la muqueuse fundique, c'est-à-dire que la muqueuse fundique va ressembler à de la muqueuse antrale (intérêt diagnostique de biopsies multiples [fundiques et antrales] dans des pots séparés +++).

Il peut y avoir une métaplasie intestinale avec évolution possible vers la dysplasie et dégénérescence possible en adénocarcinome. L'hypergastrinémie secondaire à l'achlorhydrie peut induire une hyperplasie des cellules ECL avec possible développement de tumeurs neuroendocrines à cellules ECL.

E Gastrite granulomateuse

Elle est définie par la présence de granulomes épithélioïdes dans le chorion gastrique. Elle ne fait pas partie des

gastrites chroniques atrophiques.

Les causes sont variées : maladie de Crohn, sarcoïdose, infection (tuberculose, syphilis, HP), parasite, mycose ou corps étranger...

F Gastrite lymphocytaire

Elle est caractérisée par la présence anormalement élevée de lymphocytes T dans l'épithélium de surface et des cryptes (plus de 25 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales) avec un infiltrat inflammatoire dans la muqueuse.

Elle est souvent asymptomatique. Elle peut être associée à une maladie cœliaque, une colite lymphocytaire ou une infection à *Helicobacter*. Son origine peut aussi être indéterminée.

III Ulcère gastrique et duodénal

L'ulcère est une perte de substance atteignant la musculature.

Les causes les plus fréquentes d'ulcère gastrique ou duodénal sont l'infection à *Helicobacter* puis les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens).

HP s'installe préférentiellement dans l'antra, mais il peut également infecter le fundus.

L'infection antrale, active, peu atrophique entraîne une hypergastrinémie avec hyperchlorhydrie qui pourra provoquer des lésions de bulbite et un ulcère duodénal. Puis une atrophie de la muqueuse antrale apparaît chez certains individus, avec achlorhydrie et installation d'*Helicobacter* dans le fundus. La gastrite atrophique devient diffuse et fragilise la muqueuse gastrique avec risque surtout d'ulcère gastrique.

L'ulcère duodénal n'est jamais un cancer et ne se cancérisse pas.

Au contraire, l'ulcère gastrique peut correspondre à une lésion cancéreuse ulcérée, et l'ulcère chronique gastrique peut se cancériser +++.

Tout syndrome ulcéreux nécessite la réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale.

Si l'endoscopie montre un ulcère duodénal, il faut faire des biopsies gastriques avec examen anatomopathologique, pour faire le diagnostic de gastrite à HP, sauf si l'infection à HP est déjà montrée par une autre méthode. Il n'est pas nécessaire de biopsier la lésion duodénale. Il n'est pas nécessaire de faire un contrôle endoscopique chez un patient asymptomatique après traitement (sauf si l'ulcère duodénal était compliqué).

Si l'endoscopie montre un ulcère gastrique, il faut faire des biopsies gastriques avec examen anatomopathologique pour faire le diagnostic de gastrite à HP, et des biopsies multiples de l'ulcère gastrique pour rechercher une lésion tumorale (adénocarcinome voire lymphome) : 8 à 10 biopsies intéressant toute la circonférence de la lésion sur les berges de l'ulcère.

Après traitement, une fibroscopie de contrôle doit être faite avec des biopsies de la zone ulcérée résiduelle ou de la zone cicatricielle, et des biopsies gastriques antrales et fundiques pour recherche d'HP (échec de l'éradication dans environ 30 %).

L'ulcère gastrique peut correspondre à une complication de l'infection par HP (environ 70 % des cas) mais peut aussi être lié à :

- la présence d'une lésion tumorale +++ ;
- une prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- une maladie de Crohn ;
- d'autres causes rares (syndrome de Zollinger-Ellison, réanimation, etc.).

Points clés

- Le diagnostic de gastrite est histologique.
- Gastrite chronique atrophique = diminution du volume des glandes gastriques.
- Les gastrites chroniques atrophiques sont des lésions tissulaires précancéreuses.

- Pour faire un diagnostic de gastrite, il est recommandé de biopsier les deux types de muqueuse gastrique et de mettre les biopsies dans des pots séparés (schéma recommandé : 2 biopsies fundiques, 2 biopsies antrales, 1 biopsie de l'angle).
- La terminologie anatomopathologique utilisée dans les comptes rendus se base sur un système appelé le « Sidney System ».
- La recherche d'*Helicobacter pylori* est systématique lors de l'analyse histologique de biopsies gastriques. Les colorations « spéciales » ou l'immunohistochimie augmentent la sensibilité de la recherche d'HP.
- Le diagnostic d'infection par HP par examen anatomopathologique des biopsies gastriques est sensible et très spécifique.
- La gastrite chronique à HP est localisée préférentiellement dans l'antré.
- La gastrite atrophique auto-immune touche le fundus.
- Si l'endoscopie montre un ulcère duodénal, il faut faire des biopsies gastriques, pour faire le diagnostic de gastrite à HP. Il n'est pas nécessaire de biopsier la lésion duodénale. Il n'est en général pas nécessaire de faire un contrôle endoscopique.
- Si l'endoscopie montre un ulcère gastrique, il faut faire des biopsies gastriques pour faire le diagnostic de gastrite à HP et des biopsies multiples de l'ulcère gastrique pour rechercher une lésion tumorale (adénocarcinome voire lymphome). Après traitement une fibroscopie de contrôle doit être faite avec des biopsies systématiques de la cicatrice de l'ulcère.

Item 279 – UE 8 – Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez l'adulte et l'enfant

Dominique Wendum

Relecture : Laurent Beaugier

I. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : généralités

II. Lésions de la maladie de Crohn

III. Lésions de la rectocolite hémorragique (RCH)

IV. Suivi (Crohn/RCH)

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principales lésions histologiques de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.



Connaître l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et le suivi.

I Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : généralités

Les MICI correspondent à une inflammation chronique de l'intestin, évoluant par poussées, de cause précise inconnue, probablement multifactorielle (génétique, immunologique, environnementale).

Elles sont classées en deux entités principales, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique (RCH), en fonction de critères cliniques, endoscopiques et histologiques. Certains cas sont difficiles à classer dans l'une ou l'autre de ces catégories : elles sont dites « MICI inclassées ».

Le diagnostic est suspecté sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Dans tous les cas, une endoscopie doit être réalisée qui permettra de voir les lésions et de faire des biopsies pour examen anatomopathologique.

Les biopsies doivent être :

- multiples ;
- étagées (critères topographiques très importants pour le diagnostic) ;
- de siège repéré (pots individualisés par secteurs) ;
- en muqueuse d'aspect pathologique et sain.



N.B : les biopsies sont des prélèvements superficiels et n'intéressent que la muqueuse et éventuellement

la partie superficielle de la sous-muqueuse.

L'étude de toute la paroi digestive à la recherche de l'ensemble des caractéristiques permettant de classer la MICI se fait sur une pièce opératoire lorsqu'une résection chirurgicale est pratiquée au cours de l'évolution de la maladie.

Les deux entités de MICI sont caractérisées histologiquement par une muqueuse inflammatoire, avec des anomalies de l'architecture des glandes témoignant du caractère chronique de l'inflammation.

Les autres éléments histologiques plus discriminants, sans être spécifiques, qui permettent le plus souvent de classer la MICI sont développés dans la suite du chapitre.

Il existe un risque significativement augmenté de cancer colorectal en cas de MICI évoluant depuis plus de dix ans, de maladie étendue (pancolite) ou de cholangite sclérosante associée, justifiant chez ces patients le dépistage de la dysplasie ou du cancer par coloscopie avec biopsies systématiques.

En dehors de la maladie de Crohn et de la RCH, on y inclut parfois les colites microscopiques. Cette pathologie est abordée *infra* [item 282 – Diarrhée chronique](#).

II Lésions de la maladie de Crohn

La confirmation de maladie de Crohn nécessite :

- la réalisation d'une coloscopie totale avec, si possible une iléoscopie rétrograde avec biopsies pour examen anatomopathologique ;
- la réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale avec biopsies pour examen anatomopathologique.

Rappel

Dans tous les cas les biopsies doivent être :

- multiples ;
- étagées (critères topographiques très importants pour le diagnostic) ;
- de siège repéré (pots individualisés par secteurs) ;
- en muqueuse d'aspect pathologique et sain.

La maladie de Crohn peut atteindre l'ensemble du tube digestif. Cette atteinte est classiquement **discontinue, segmentaire** : sur les biopsies au sein d'un même secteur, certains fragments peuvent concerner une muqueuse saine, et d'autres une muqueuse atteinte. De plus, les secteurs sont plus ou moins atteints, avec une inflammation d'intensité variable selon les secteurs.

Les biopsies en muqueuse d'aspect endoscopique normal peuvent montrer des lésions microscopiques (inflammation chronique, granulomes) aidant au diagnostic.

L'endoscopie œsogastroduodénale recherche une localisation haute de la maladie (ulcérations ou granulomes en muqueuse macroscopiquement normale).

A Critères topographiques

- Atteinte d'un segment digestif autre que le côlon et le rectum (anus, grêle, estomac, etc.) ++.
- Les lésions anopérinéales sont quasi spécifiques de la maladie de Crohn.

B Critères macroscopiques

Les critères macroscopiques sont visibles à l'œil sur une pièce de résection, mais aussi en imagerie (IRM) pour les lésions de la paroi, et en endoscopie pour les lésions muqueuses (fig. 4.31 et 4.32) :

- épaissement de la paroi digestive avec sclérolipomatose ;
- sténoses ;
- fistules ;
- lésions muqueuses discontinues avec intervalles de muqueuse saine. L'aspect d'ulcération aphtoïde et d'ulcération en rail est très évocateur.

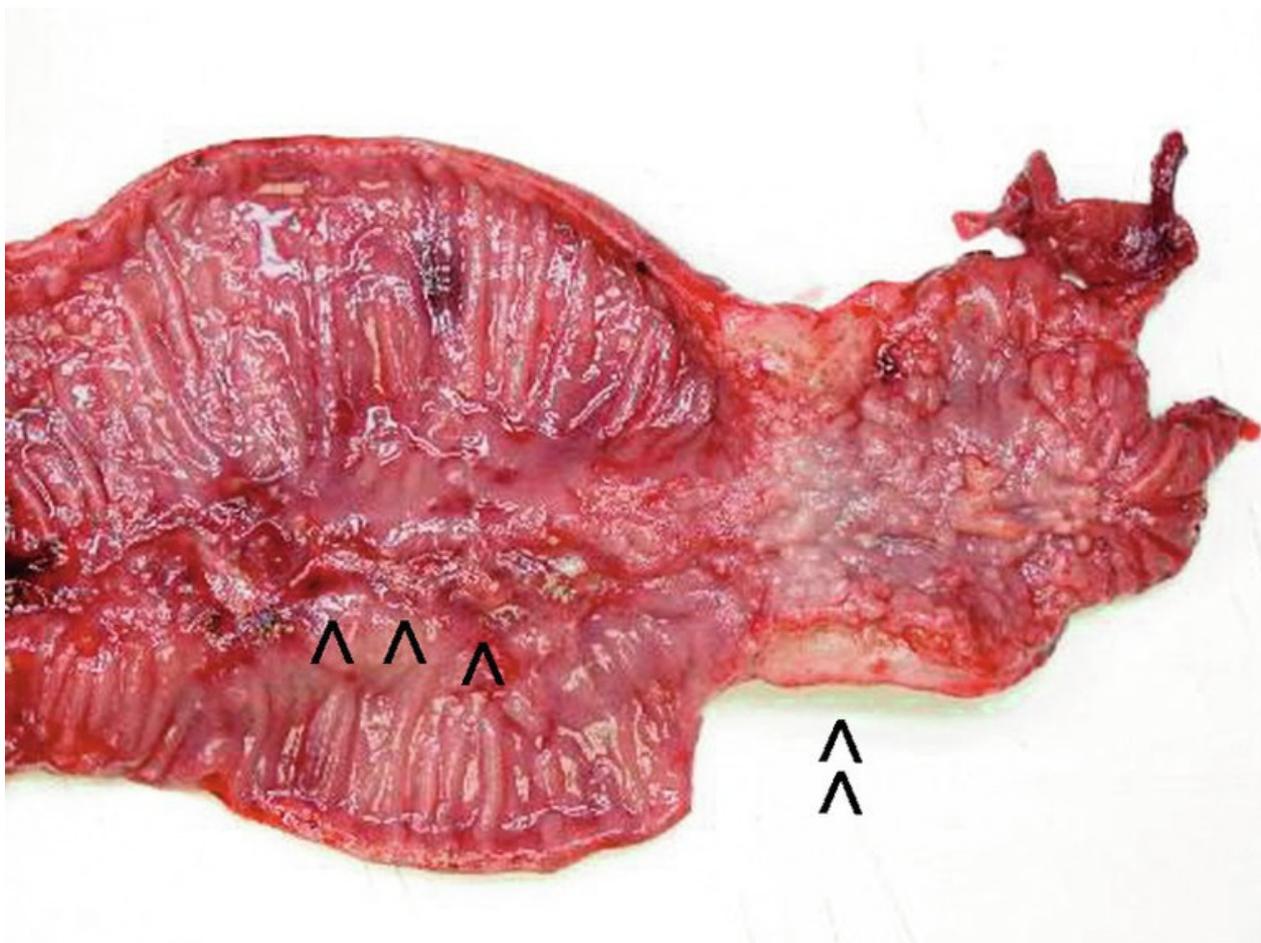


FIG. 4.31. Maladie de Crohn : pièce de résection iléale. Sténose (double flèche) avec épaissement de la paroi en regard et ulcération muqueuse en rail (flèches).

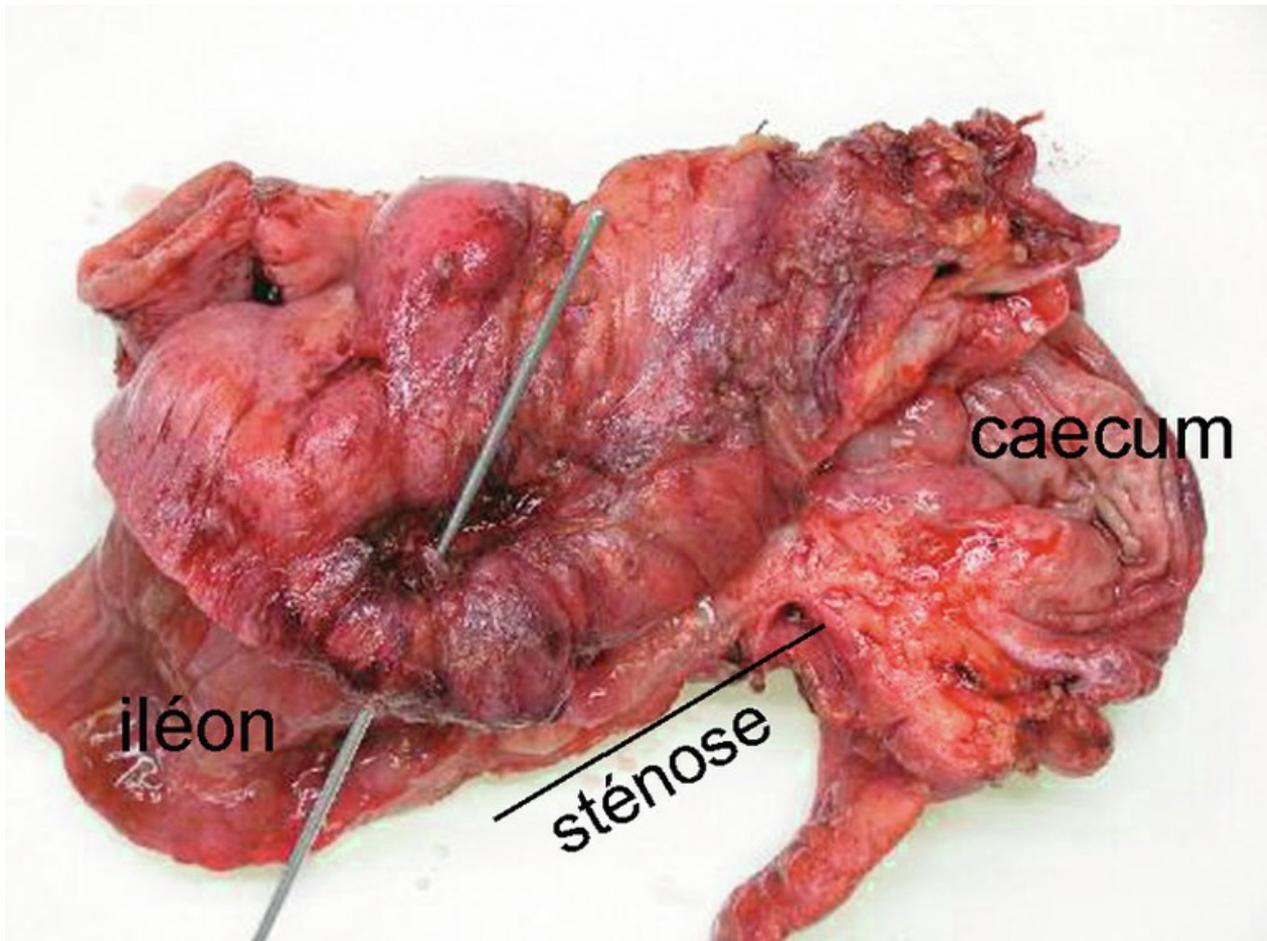


FIG. 4.32. Maladie de Crohn : pièce de résection iléocœcale. Sténose de l'iléon terminal et fistule.

C Critères microscopiques en faveur d'une maladie de Crohn

1 Au niveau de la muqueuse

Au niveau de la muqueuse, c'est-à-dire visibles sur biopsies :

- atteinte discontinue, variable d'un fragment à l'autre dans un même secteur digestif ;
- présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose centrale de type caséux +++ (fig. 4.33).

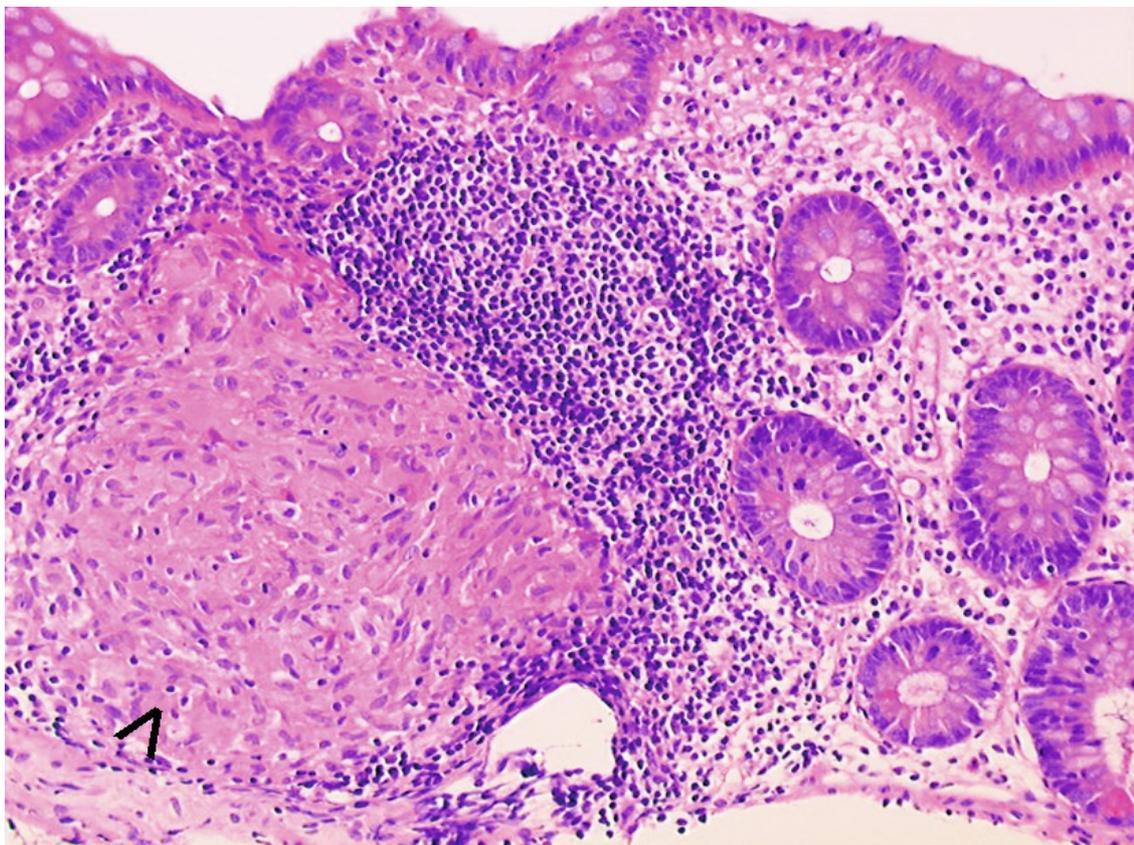


FIG. 4.33. Maladie de Crohn, microscopie : muqueuse colique avec un infiltrat inflammatoire (amas lymphoïde) et un granulome épithélioïde sans nécrose (flèche).

(Pour la physiopathologie de la formation des granulomes, cf. [chapitres 20 et 22](#).)

Ces granulomes sont très évocateurs de maladie de Crohn, mais ne sont retrouvés que dans environ 30 % des cas. Ils peuvent être observés dans toutes les couches de la paroi.

Ces granulomes ne sont pas spécifiques et peuvent se voir dans d'autres pathologies plus rares et avec un contexte clinique différent (tuberculose intestinale, sarcoïdose, yersiniose...).

2 Au niveau de la paroi

Au niveau de la paroi (ne se voient que sur une pièce opératoire de résection digestive) :

- **inflammation transmurale** qui atteint toutes les couches pariétales, de la muqueuse à la sous-séreuse avec **hyperplasie lymphoïde**, c'est-à-dire qu'on observe des follicules lymphoïdes dans toute l'épaisseur de la paroi ;
- ulcérations profondes, fissuraires ;
- parfois fistules faisant communiquer le segment digestif atteint avec un autre segment du tube digestif ou un autre organe, ou « borgnes ».

III Lésions de la rectocolite hémorragique (RCH)

La confirmation de RCH nécessite la réalisation d'une coloscopie totale avec, si possible, une iléoscopie rétrograde avec biopsies pour examen anatomopathologique.

A Critères topographiques

La rectocolite hémorragique atteint toujours le rectum et plus ou moins le côlon.

Les lésions prédominent au niveau du rectum et remontent plus ou moins haut sur le cadre colique, pour réaliser, au maximum, une pancolite. Il peut parfois exister une atteinte bifocale (rectum + cæcum).

Rarement, on peut observer une inflammation de l'iléon courte et superficielle qui correspond à une iléite dite « de reflux ».

B Critères macroscopiques

- Paroi non épaissie.
- Absence de sténoses ou fistules.
- Lésions muqueuses continues, sans intervalle de muqueuse saine (fig. 4.34).

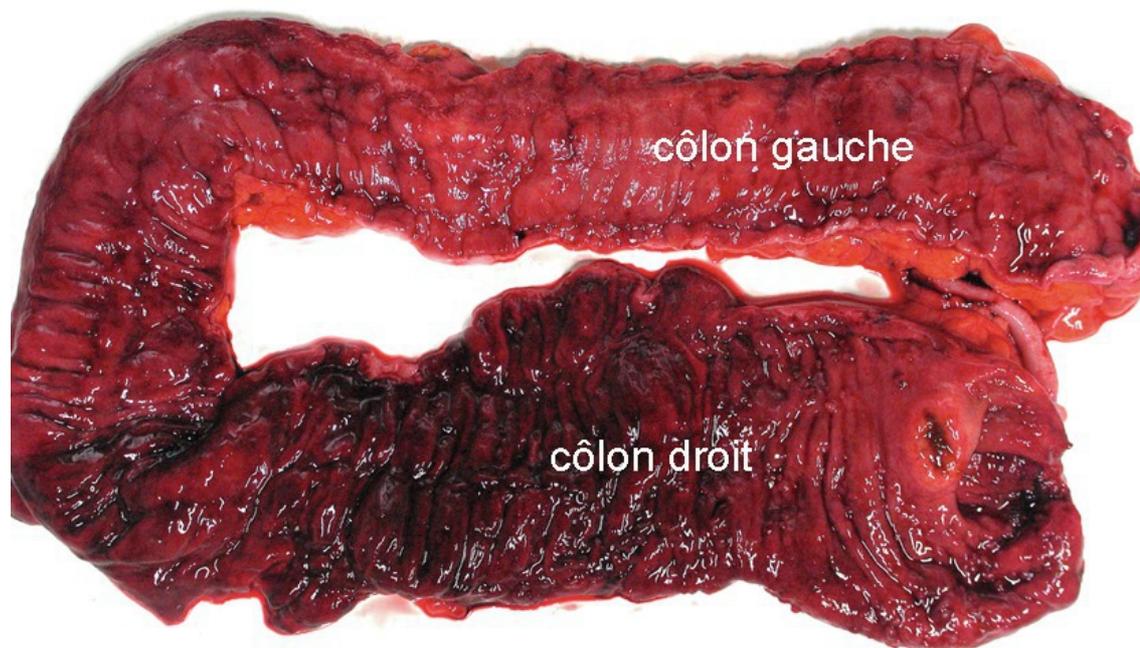


FIG. 4.34. Rectocolite hémorragique : pièce de colectomie totale avec un aspect hémorragique de la muqueuse, sans intervalle de muqueuse saine.

- Muqueuse congestive et friable, ulcérée de façon continue.
- Parfois présence de pseudo-polypes digitiformes.



N.B. : la terminologie de « pseudo-polype » est « malheureuse » car ce sont de véritables polypes

(formations faisant saillie dans la lumière). Ces pseudo-polypes correspondent à une zone de muqueuse en régénération, entre deux zones ulcérées, réalisant donc une saillie dans la lumière colique. C'est pour faire la différence avec des polypes par excès de tissu (polypes adénomateux ou hyperplasiques) que le terme de « pseudo-polype » a été utilisé et gardé.

C Critères microscopiques en faveur d'une RCH

1 Au niveau de la muqueuse

Au niveau de la muqueuse, c'est-à-dire visible sur biopsies (fig. 4.35) :

- atteinte continue, homogène sur tous les fragments biopsiques d'un fragment à l'autre dans un même secteur digestif ;
- absence de granulome épithélioïde et géantocellulaire.

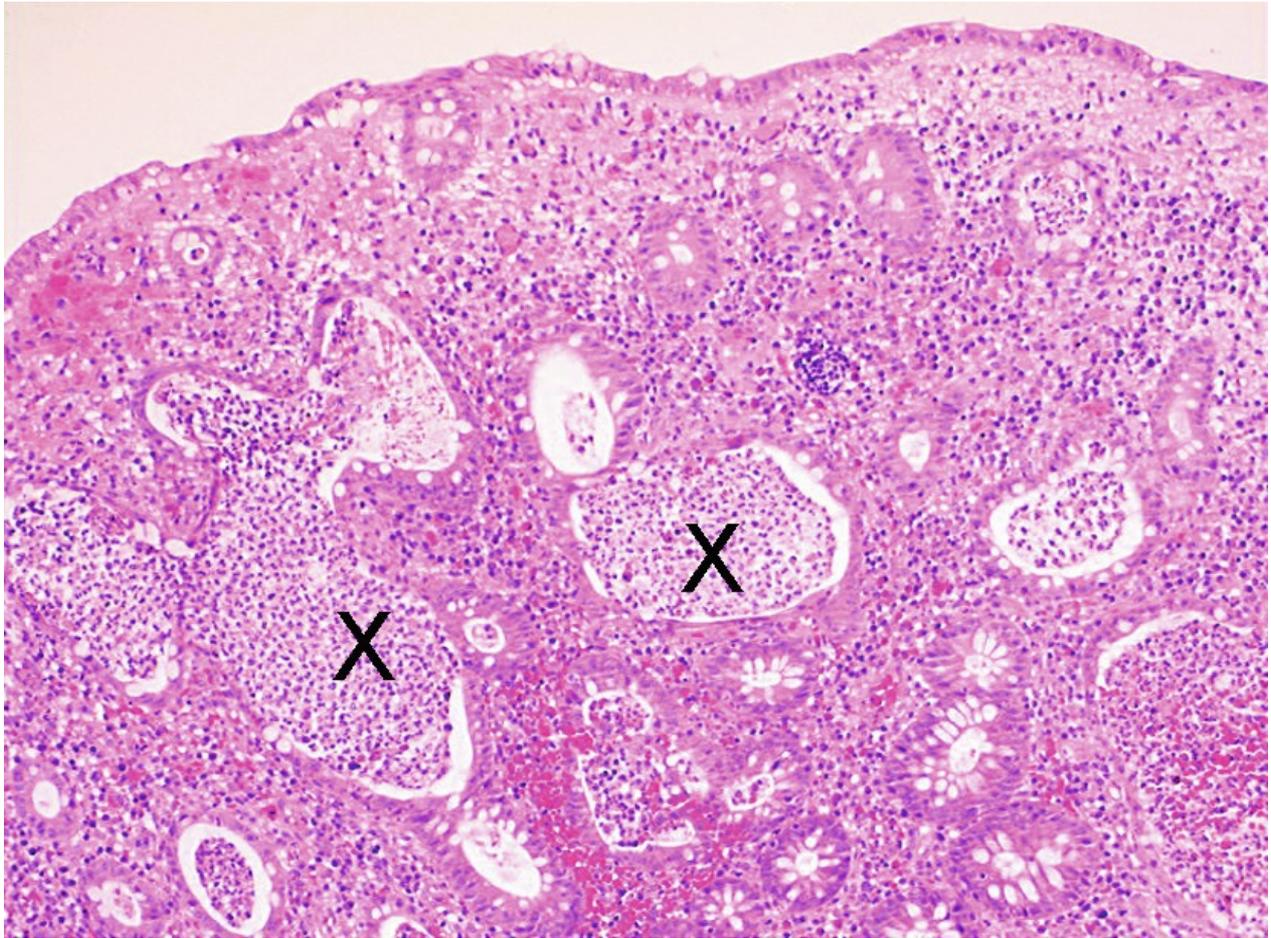


FIG. 4.35. Rectocolite hémorragique en poussée, microscopie : muqueuse colique avec inflammation lymphoplasmocytaire, anomalies de l'architecture des glandes, diminution de la mucosécrétion, micro-abcès cryptiques (X) et absence de granulome épithélioïde.

Les autres critères sont plus relatifs :

- inflammation lymphoplasmocytaire, anomalies de l'architecture des glandes avec diminution de la mucosécrétion témoignant d'une inflammation chronique avec régénération s'observent mais à un degré moindre dans la maladie de Crohn ;
- micro-abcès cryptiques (témoignant de la poussée) s'observent aussi au cours de la maladie de Crohn mais généralement moins nombreux ;
- ulcérations.

2 Au niveau de la paroi

Au niveau de la paroi (ne se voient que sur une pièce opératoire de résection digestive) :

- **inflammation uniquement superficielle** qui atteint uniquement la muqueuse et la partie superficielle de la sous-muqueuse ;
- ulcérations en général superficielles, **non fissuraires**.



N.B. : le caractère uniquement superficiel des lésions peut être absent en cas d'atteinte très sévère.

Lorsque le diagnostic entre maladie de Crohn ou RCH reste incertain on parle de colite inclassée s'il s'agit de biopsies ou de colite indéterminée après examen de la pièce opératoire.

IV Suivi (Crohn/RCH)

Après le diagnostic initial, la réalisation d'une nouvelle endoscopie avec biopsies étagées est justifiée :

- lors d'une poussée sévère ou non contrôlée par le traitement, pour juger de l'étendue ou de la sévérité des lésions, et éventuellement rechercher une infection par le CMV associée ;
- lors du suivi à long terme de la maladie, à la recherche de lésions précancéreuses (**dysplasie épithéliale**) ou d'un **adénocarcinome**.

Il existe en effet une augmentation du risque de cancer colorectal dans les MICI. Ce risque est significativement augmenté en cas de MICI évoluant depuis plus de sept à dix ans, de maladie étendue (pancolite) ou de cholangite sclérosante associée.

Il est recommandé de faire une coloscopie avec des biopsies séparées sur les différents segments coliques, pour tout patient atteint d'une RCH ou maladie de Crohn colique évoluant depuis plus de 6 à 8 ans. Ensuite, le rythme de surveillance découle de l'évaluation du niveau de risque individuel ; il dépend de multiples critères et va de 1 à 5 ans. Une coloscopie annuelle est recommandée en cas d'association à une cholangite sclérosante primitive et/ou un antécédent personnel de dysplasie.

Le compte rendu anatomopathologique pourra conclure à :

- l'absence de dysplasie ;
- une dysplasie incertaine ou douteuse (« indéterminée ») ;
- une dysplasie de bas grade ;
- une dysplasie de haut grade ;
- un carcinome.

En cas de diagnostic de dysplasie, il est recommandé de faire confirmer le diagnostic avec une deuxième lecture anatomopathologique par un pathologiste expert.

Points clés

- La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui évoluent par poussées.
- Leur **diagnostic** nécessite la réalisation de **biopsies étagées** avec examen anatomopathologique lors d'une iléocoloscopie.
- En cas de suspicion de maladie de Crohn, une endoscopie œsogastroduodénale est également recommandée.
- Dans tous les cas, les biopsies doivent être multiples, étagées, de siège répertorié, en muqueuse d'aspect pathologique et sain.
- Les critères discriminants classiques sont résumés dans le [tableau 4.3](#).

Tableau 4.3.

Différences entre maladie de Crohn et RCH.

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Topographie	Atteinte possible de l'ensemble du tube digestif Lésions anopérinéales quasi spécifiques	Rectum ± côlon : l'inflammation peut remonter plus ou moins haut, réalisant, au maximum, une pancolite. Possible atteinte bifocale (rectum + cæcum)
Macroscopie muqueuse	– Lésions discontinues avec intervalles de muqueuse saine – Ulcérations aphthoïdes , ulcération en rail	– Lésions continues , sans intervalle de muqueuse saine – Muqueuse friable, pseudo-polypes
Microscopie muqueuse	– Atteinte discontinue variable d'un fragment à l'autre dans un même secteur digestif – Présence de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose ++++	– Atteinte continue, homogène sur tous les fragments biopsiques d'un fragment à l'autre dans un même secteur digestif – Absence de granulome épithélioïde et gigantocellulaire ++++ – Abcès cryptiques , diminution de la mucosécrétion
Macroscopie paroi	– Sténoses – Fistules – Épaississement de la paroi	– Paroi non épaissie – Absence de sténoses ou fistules
Microscopie paroi	Inflammation transmurale avec : – granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires – ulcérations fissuraires – hyperplasie lymphoïde	Inflammation superficielle avec ulcérations superficielles

- Après le diagnostic initial, la réalisation d'une nouvelle endoscopie avec biopsies étagées est justifiée :
 - lors d'une poussée sévère ou non contrôlée par le traitement, pour juger de l'étendue ou de la sévérité des lésions, et éventuellement rechercher une infection par le CMV associée ;
 - lors du suivi à long terme de la maladie, à la recherche de lésions précancéreuses (**dysplasie épithéliale**) ou d'un **adénocarcinome**.

Item 282 – UE 8 – Diarrhée chronique chez l'adulte et l'enfant

Dominique Wendum

Relecture : Laurent Beaugerie

- I. Prérequis : histologie de la paroi duodénale
- II. Maladie cœliaque
- III. MICI
- IV. Colites microscopiques
- V. Giardiose (lambliaose)
- VI. Maladie de Whipple

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principales causes de diarrhée chronique.

Connaître l'apport de l'anatomie pathologique dans le diagnostic.

Ce chapitre regroupe les principales causes de diarrhée chronique de diagnostic essentiellement anatomopathologique.

I Prérequis : histologie de la paroi duodénale

Comme l'ensemble du tube digestif, le duodénum est constitué de quatre couches : la muqueuse (épithélium + chorion + musculaire muqueuse), la sous-muqueuse, la musculuse et la sous-séreuse.

Ne sont développées dans ce qui suit que les particularités de l'intestin.

La muqueuse présente des villosités et des cryptes (fig. 4.36).

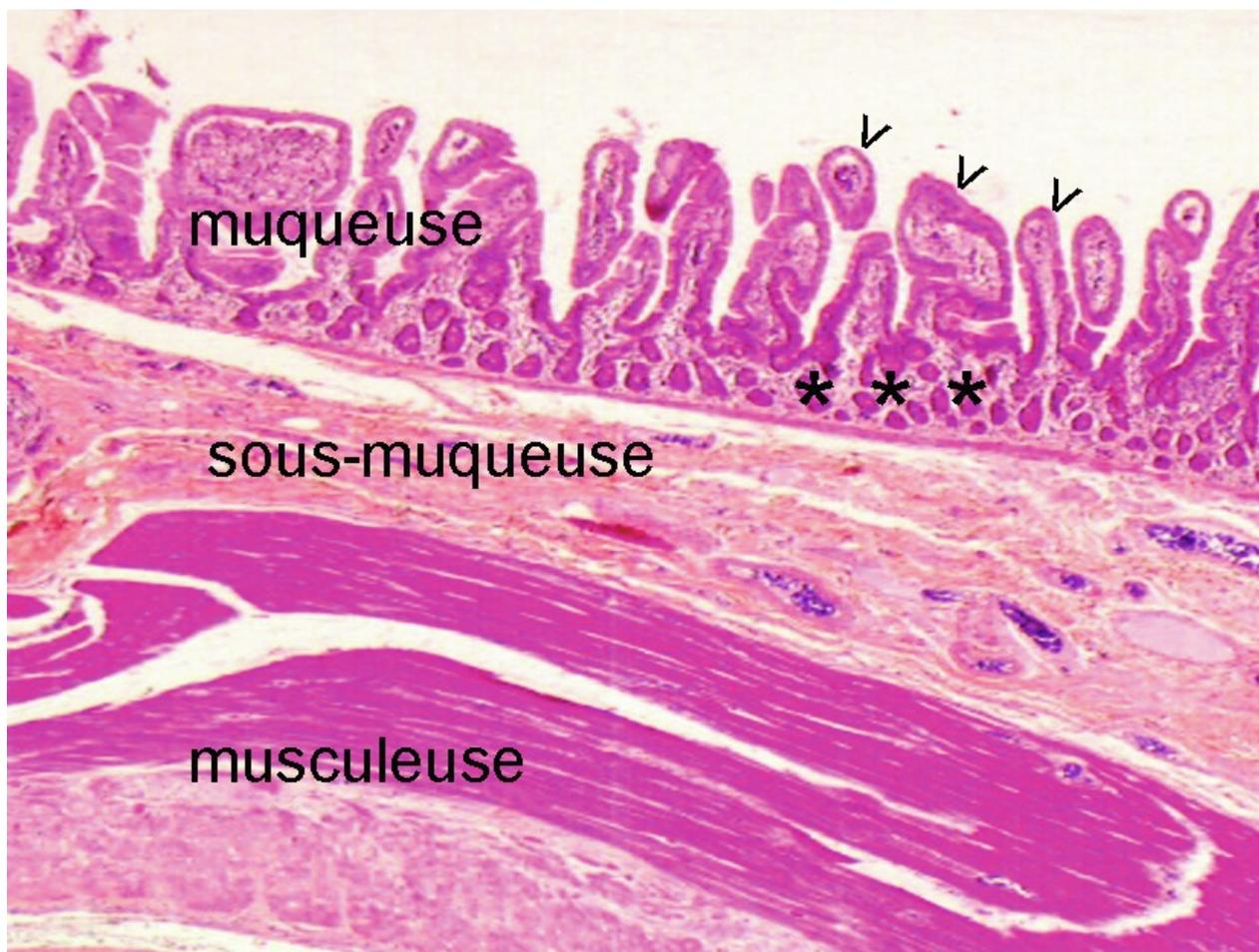


FIG. 4.36. Histologie de la paroi intestinale.

Les villosités sont des expansions en doigts de gant du chorion, recouvertes par l'épithélium (entérocytes, cellules caliciformes mucosécrétantes, rares cellules endocrines).

L'épithélium de revêtement se prolonge dans le chorion pour former les cryptes de Lieberkühn.

On retrouve, à l'état normal, des lymphocytes au sein de cet épithélium de revêtement (N < 30 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales au niveau des villosités de l'intestin).

La sous-muqueuse du duodénum contient des glandes de Brunner (sécrétion muqueuse alcaline).

II Maladie cœliaque

A Définition

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique, auto-immune, provoquée par un antigène

alimentaire, la gliadine, contenue dans le gluten (blé, seigle, orge).

Sa prévalence en Europe est estimée entre 1/200 et 1/100, mais la majorité des cas sont peu ou pas symptomatiques : la prévalence de la maladie cœliaque dans sa forme symptomatique est estimée à 1/1 000–1 500.

Elle est définie par :

- un syndrome de malabsorption associant des manifestations cliniques et/ou biologiques ;
- des signes histologiques ;
- la régression des symptômes et des carences après un régime sans gluten strict, associée à une amélioration lente des lésions histologiques.

B Diagnostic histologique

Le diagnostic est évoqué sur un faisceau d'arguments :

- cliniques (diarrhée avec malabsorption, carences, dermatite herpétiforme...) ;
- biologiques (anticorps de type IgA anti-transglutaminase ++ et anti-endomysium, en l'absence de déficit en immunoglobulines) ;
- et histologiques (fig. 4.37 et 4.38).

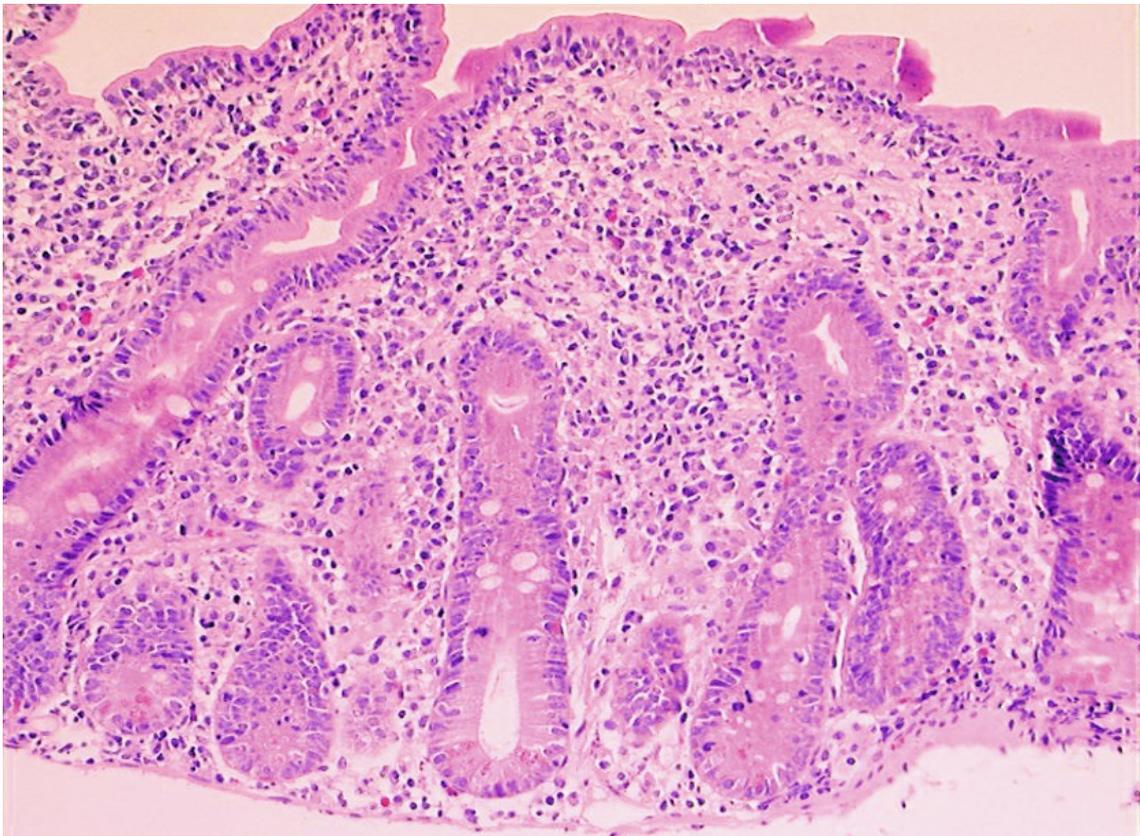


FIG. 4.37. Maladie cœliaque, histologie : biopsie duodénale avec atrophie villositaire totale, hypercellularité du chorion, hyperplasie des cryptes et augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (> 30 pour 100 cellules épithéliales).

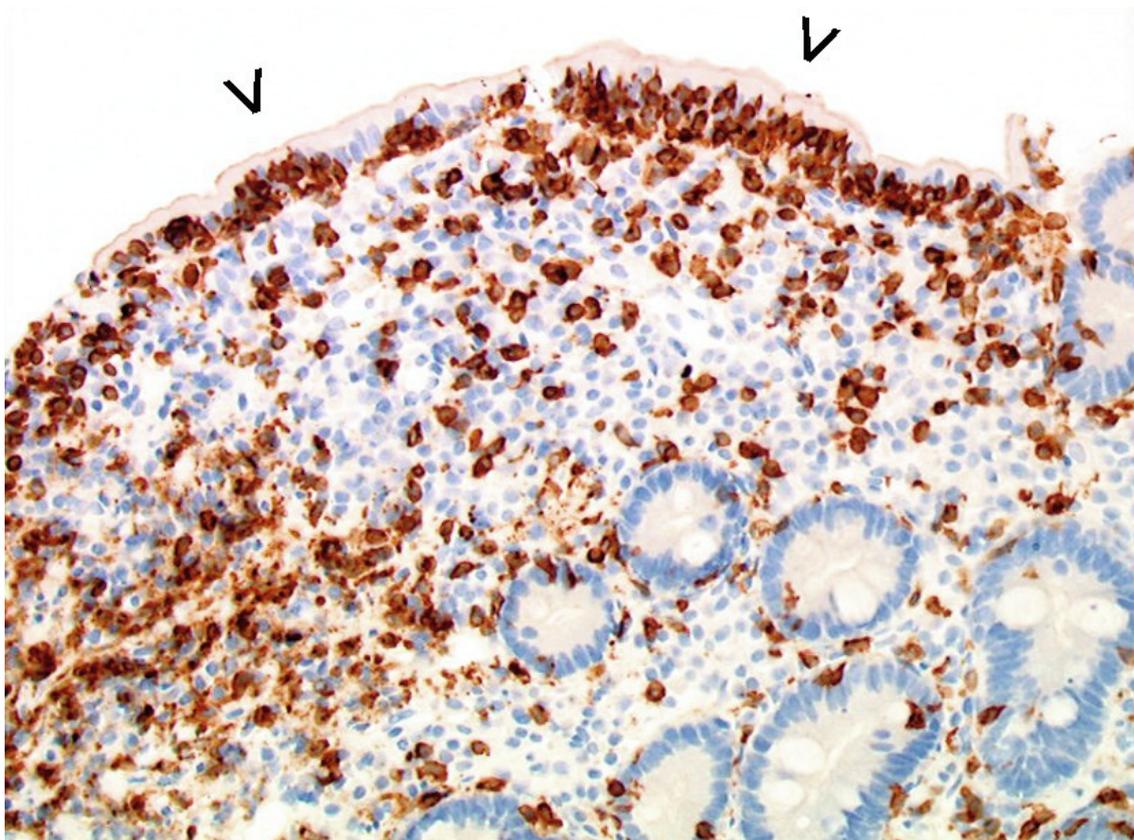


FIG. 4.38. Maladie cœliaque, biopsie duodénale avec immunomarquage des lymphocytes CD3 montrant de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux au niveau de l'épithélium de surface (flèches) (> 30 %).

L'aspect histologique typique est l'association de :

- une atrophie villositaire (totale, subtotale ou partielle) ;
- une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (> 30/100 cellules épithéliales) ;
- une hypercellularité du chorion ;
- une hyperplasie des cryptes.

Les biopsies duodénales sont faites en général lors d'une endoscopie œsogastroduodénale.

Il faut des biopsies du deuxième duodénum et si possible du troisième duodénum ou du premier duodénum (les lésions peuvent être de répartition hétérogène). Le nombre de biopsies à réaliser est au minimum égal à 2 et de façon optimale à 4 (2 distales et 2 proximales).

L'examen histologique recherchera aussi d'autres causes de diarrhée (giardiose, strongyloïdose, maladie de Whipple, infections associées à un déficit immunitaire [cryptococcose, isosporose]).

D'autres pathologies peuvent donner des lésions histologiques comparables avec atrophie villositaire et/ou augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (sprue tropicale, déficits immunitaires, etc.).

L'association d'une atrophie villositaire à la présence d'anticorps sériques anti-endomysium et transglutaminase permet de poser le diagnostic avec quasi-certitude.

C Traitement

Le traitement repose sur un régime sans gluten, à vie.

La bonne observance du traitement est confirmée par :

- l'amélioration clinique ;
- le dosage des anticorps anti-transglutaminase ou anti-endomysium annuel (disparition en six à dix mois).

La régression des signes histologiques se fait en douze mois environ. Il n'est pas obligatoire de faire des biopsies pour prouver la régression des signes histologiques.

D La résistance au régime sans gluten

Elle doit faire évoquer :

- une mauvaise observance du régime en premier lieu (interrogatoire, sérologie) +++ ;
- une sprue réfractaire (« lymphome intra-épithélial ») ;
- une jéjuno-iléite ulcéreuse (aussi considérée comme une pathologie prélymphomateuse) ;
- un lymphome T (infiltration tumorale par un lymphome T de haut grade).

La **sprue réfractaire** correspond à la persistance des signes malgré un régime sans gluten bien suivi pendant au moins six mois, avec infiltration de la muqueuse par des lymphocytes T intra-épithéliaux de phénotype anormal (CD3 + mais CD8 -, alors que dans la maladie cœliaque les lymphocytes intra-épithéliaux sont CD3 +/CD8 +). Il s'agit en fait d'une prolifération clonale de lymphocytes T, qui reste intra-épithéliale (« lymphome intra-épithélial ou *in situ* »).



N.B. : l'histologie sur coloration standard est donc comparable à une maladie cœliaque sensible au régime. Seule la réalisation d'un immunomarquage (CD3 et CD8) pourra faire la différence en mettant en évidence la perte d'expression du CD8.

III MICI

Concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, cf. [supra item 279 – Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin](#).

IV Colites microscopiques

Elles sont actuellement considérées comme une troisième forme de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI).

A Définition

Les colites microscopiques se définissent par :

- une diarrhée chronique ;
- un aspect endoscopique normal de la muqueuse colique ;
- une muqueuse colique inflammatoire particulière (colite lymphocytaire ou colite collagène).

Elles surviennent en général chez la femme âgée de plus de 50 ans.

Les colites microscopiques sont considérées par certains comme une maladie auto-immune.

La prise en charge médicale est la même pour les colites lymphocytaires et collagènes, c'est pour cela qu'elles sont regroupées sous le terme général de colite microscopique.

Elles peuvent être déclenchées par des médicaments ou être associées à d'autres maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite, syndrome de Sjögren...), dont la maladie cœliaque ou la gastrite auto-immune.

B Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic de colite microscopique nécessite la réalisation de biopsies étagées multiples au cours d'une coloscopie totale.

Les anomalies histologiques des colites microscopiques sont en général pancoliques. Cependant, les anomalies histologiques prédominent parfois au niveau du côlon droit (surtout dans la colite collagène) et peuvent être absentes au niveau du rectum. Les deux sites à biopsier systématiquement en cas de muqueuse normale sont le côlon droit et le sigmoïde (3 à 4 biopsies par site).

1 Colite lymphocytaire

Histologiquement, on observe dans la colite lymphocytaire au niveau de la muqueuse colique :

- une nette **augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux** (> 20 pour 100 cellules épithéliales). Ces lymphocytes sont de phénotype CD8 + ;
- une altération des cellules épithéliales de surface ;
- un infiltrat inflammatoire du chorion.

Ces lésions sont diffuses, présentes sur toutes les biopsies mais à des degrés différents (fig. 4.39).

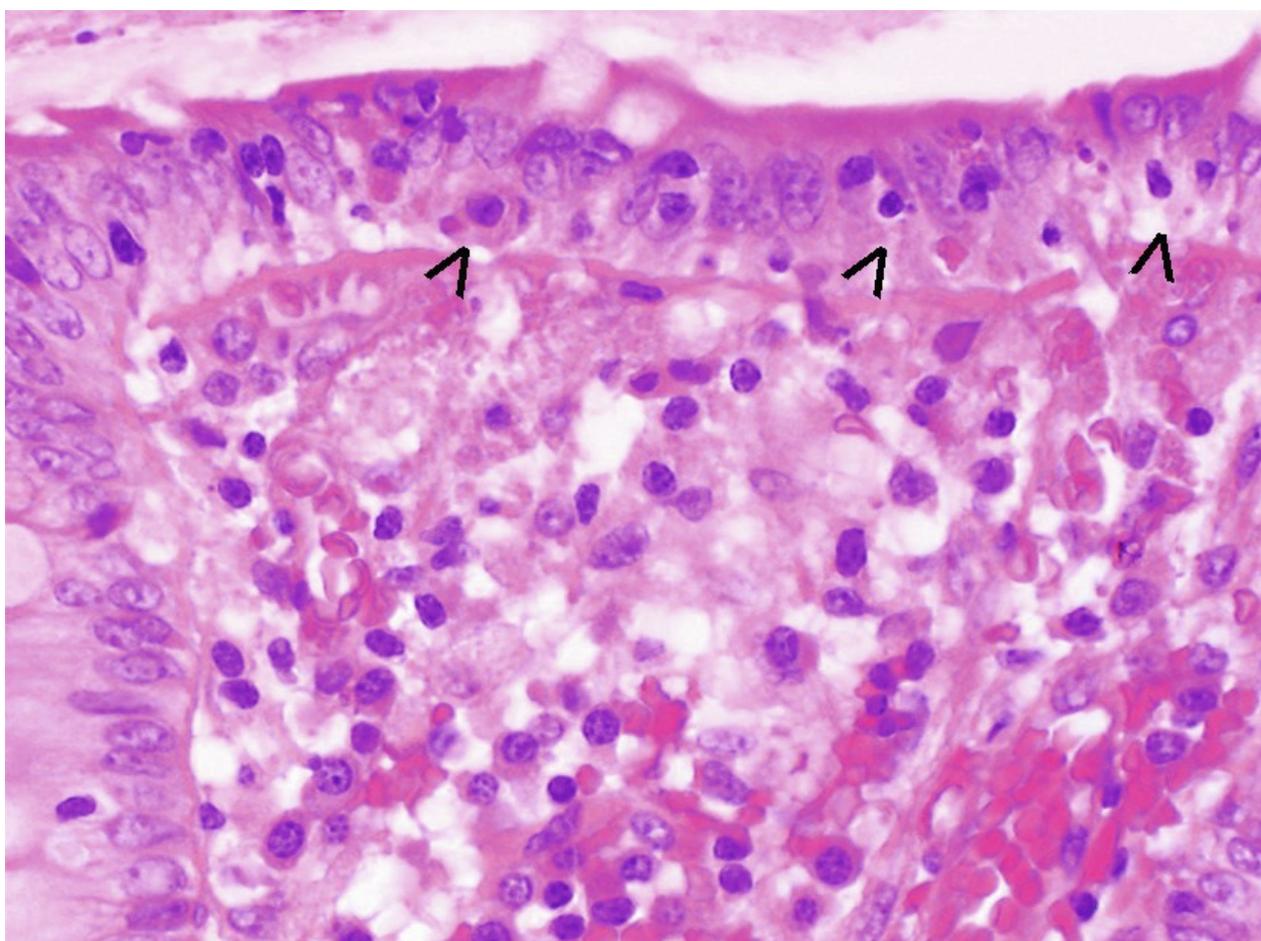


FIG. 4.39. Colite lymphocytaire : histologie avec une muqueuse colique présentant une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (> 20 pour 100 cellules épithéliales, flèches).

2 Colite collagène

Histologiquement, on observe dans la colite collagène au niveau de la muqueuse colique :

- la **présence d'un dépôt collagène continu** (> 10 μ m) situé sous l'épithélium de surface. Cette bande fibreuse ne s'étend pas autour des cryptes en profondeur, elle reste confinée sous l'épithélium de surface et peut englober des capillaires ;
- une altération des cellules épithéliales de surface ;

- une inflammation du chorion ;
- une légère augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (fig. 4.40 et 4.41).

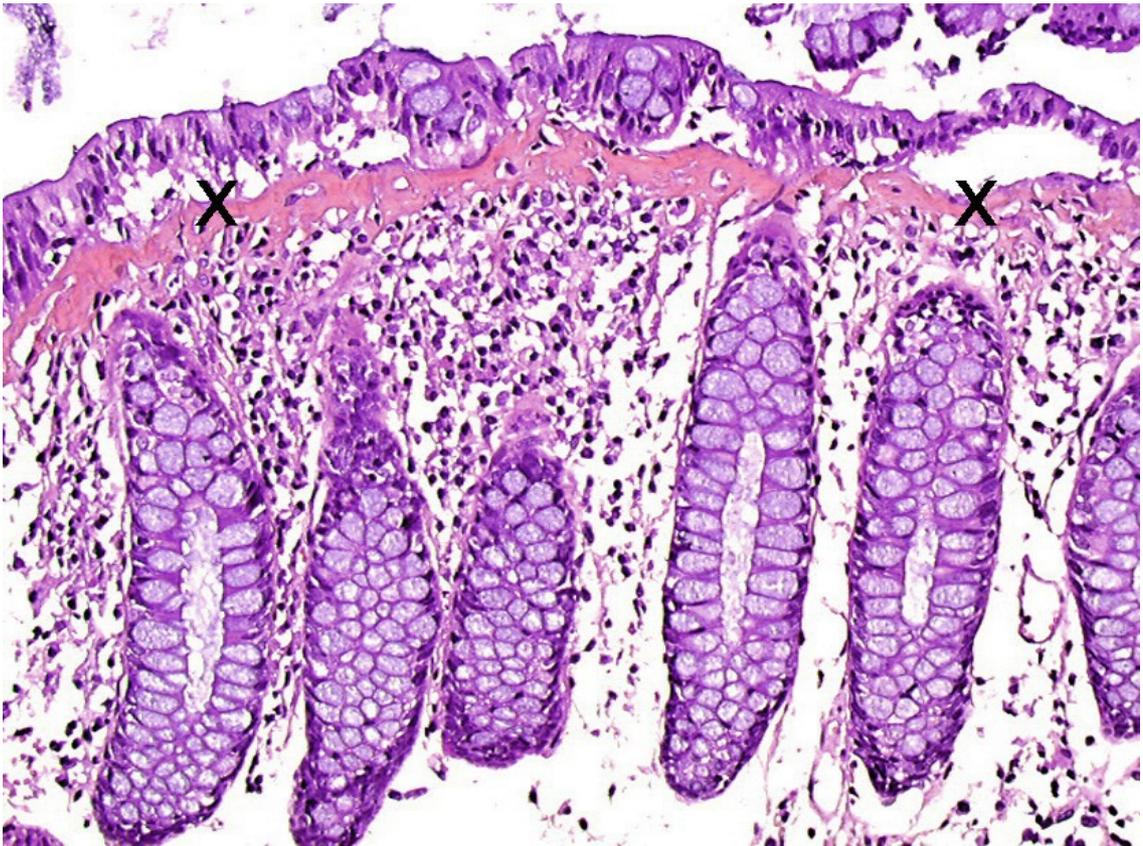


FIG. 4.40. Colite collagène, histologie : muqueuse colique avec dépôt collagène continu $> 10 \mu\text{m}$ situé sous l'épithélium de surface (X), une altération des cellules épithéliales de surface, une inflammation du chorion et une légère augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux.

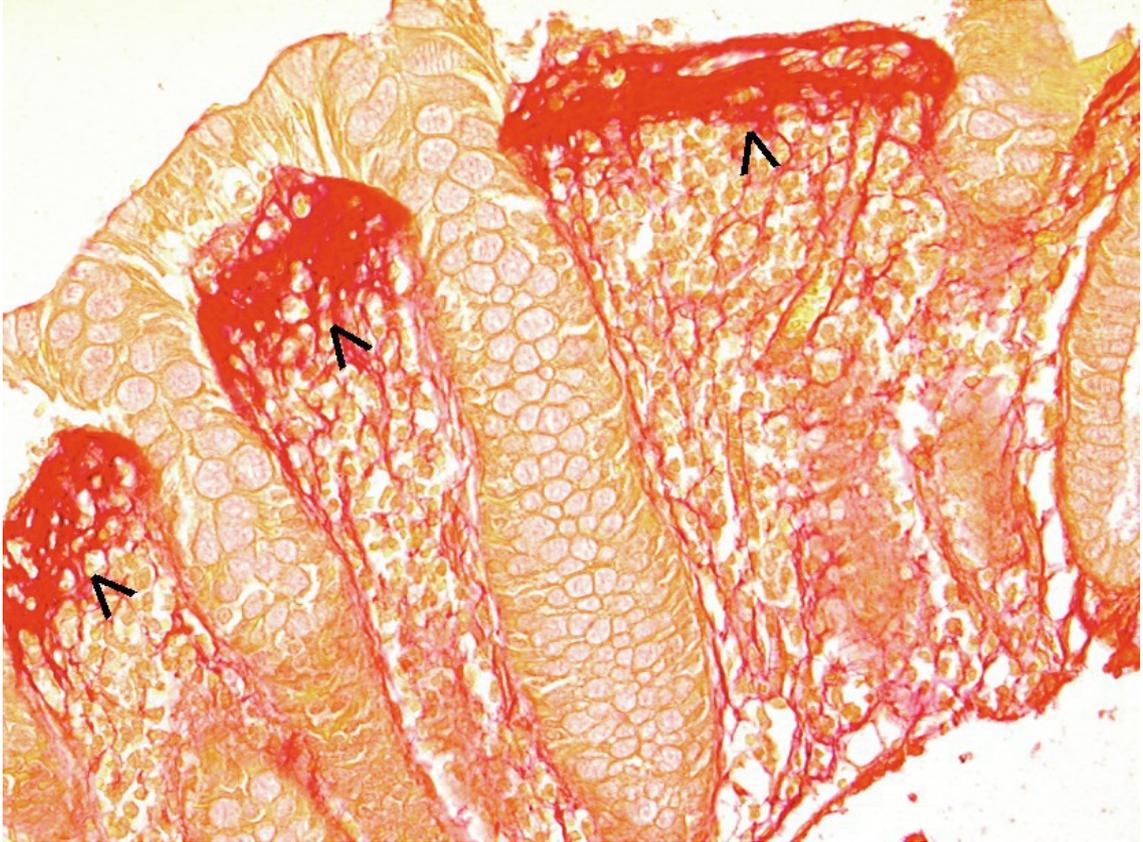


FIG. 4.41. Colite collagène, histologie, coloration de rouge Sirius (fibrose) : dépôt collagène continu > 10 µm situé sous l'épithélium de surface (flèches).

Cette bande fibreuse ne s'étend pas autour des cryptes en profondeur, reste confinée sous l'épithélium de surface et peut englober des capillaires.

C Traitement

Le traitement repose sur l'arrêt d'un médicament suspect éventuel, des médicaments antidiarrhéiques symptomatiques ± du budésônide.

V Giardiose (lambliaose)

La giardiose ou giardiase ou lambliaose est une infection digestive fréquente, provoquée par *Giardia intestinalis*, pouvant être responsable de diarrhée chronique.

Le diagnostic est habituellement fait par un examen parasitologique des selles.

Cet examen peut être pris en défaut, surtout dans les formes chroniques.

L'examen anatomopathologique de biopsies duodénales prélevées au cours d'une endoscopie œsogastroduodénale est une méthode diagnostique sensible et spécifique.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des trophozoïtes qui se voient sur la coloration standard (fig. 4.42).



FIG. 4.42. Giardiose : biopsie duodénale avec présence de nombreux trophozoïtes de Giardia dans la lumière (cercle rouge).

Ils se situent dans la lumière duodénale ou au contact des villosités, en nombre variable. Le parasite est piriforme, mesure entre 9 et 20 μ et contient deux noyaux. On observe un infiltrat inflammatoire chorion de la muqueuse duodénale d'intensité variable. Plus rarement, dans les infections sévères, on peut voir une atrophie villositaire associée.

VI Maladie de Whipple

Il s'agit d'une infection bactérienne très rare causée par *Tropheryma whipplei*, de culture difficile, responsable d'une diarrhée chronique par malabsorption avec polyarthralgies, fièvre, altération de l'état général. Plus rarement, il y aura des atteintes neurologiques ou cardiaques (fig. 4.43).

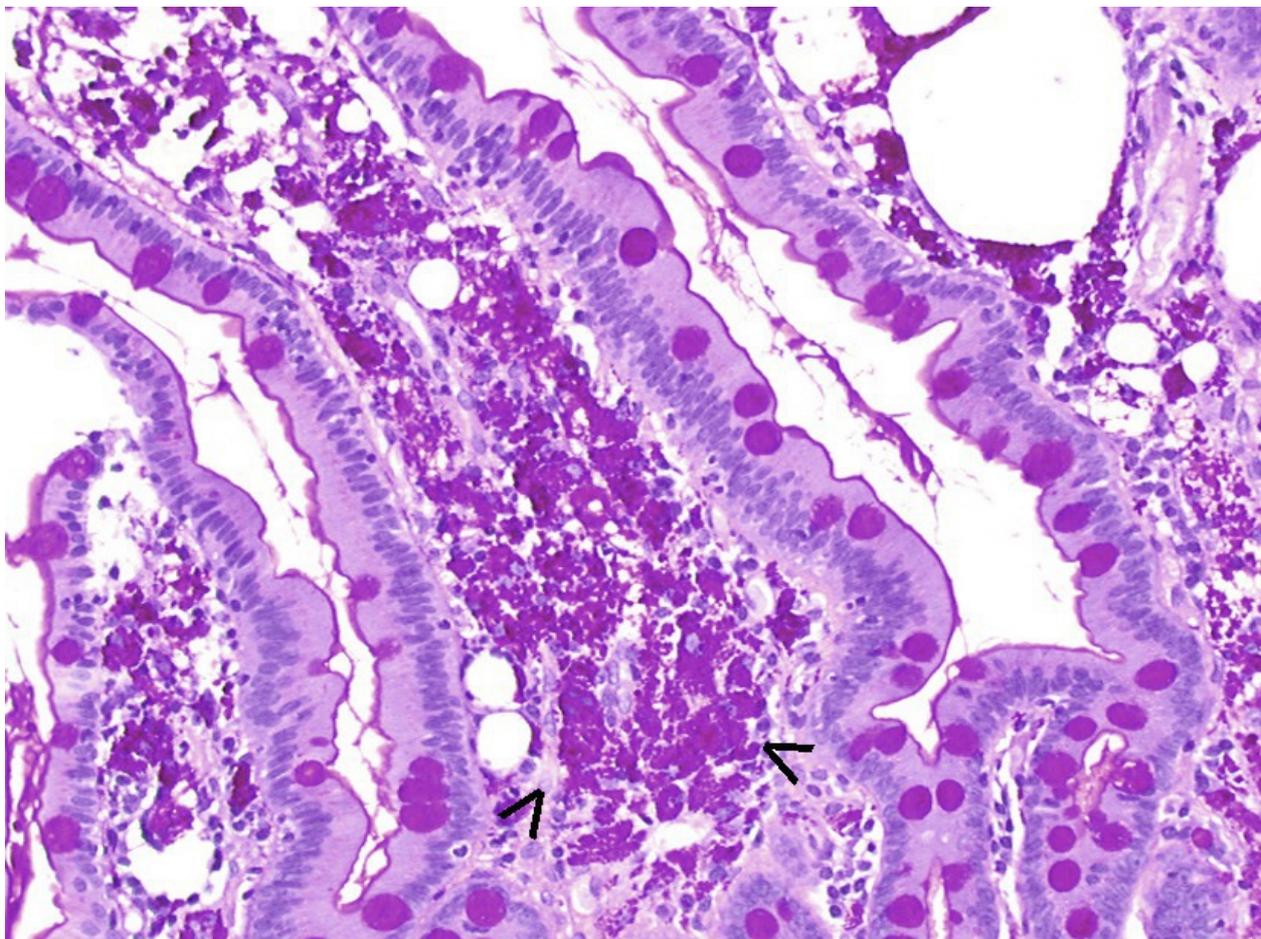


FIG. 4.43. Maladie de Whipple : biopsies duodénales (coloration par le PAS) : la présence, au sein du chorion de macrophages positifs sur la coloration par le PAS (flèches).

Le diagnostic anatomopathologique se fait par l'analyse de biopsies duodénales et si possible jéjunales, le jéjunum étant plus fréquemment atteint.

L'aspect typique est caractérisé par la présence, au sein du chorion, de macrophages spumeux. Ces cellules sont positives sur la coloration par le PAS. Cet aspect est évocateur du diagnostic, mais la mise en évidence de l'agent pathogène nécessite la réalisation d'une PCR sur les prélèvements tissulaires ou sanguins.

Points clés

- Le diagnostic de la maladie cœliaque est posé grâce à la combinaison d'arguments cliniques, biologiques (anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase) et histologiques (biopsies duodénales).
- Le diagnostic de maladie cœliaque nécessite la réalisation de biopsies intestinales qui montreront :
 - une atrophie villositaire totale ou subtotale ;
 - une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux ;
 - une hyperplasie des cryptes ;
 - une hypercellularité du chorion.
- La sprue réfractaire correspond à la persistance des signes malgré un régime sans gluten bien suivi, avec infiltration de la muqueuse par des lymphocytes T intra-épithéliaux de phénotype anormal (CD3 + mais CD8 -).
- Les colites microscopiques sont les colites lymphocytaire et collagène. Elles se définissent par l'association d'une diarrhée, d'un aspect endoscopique normal et d'un aspect histologique diagnostique.
- La giardose peut se diagnostiquer sur des biopsies duodénales.
- Le diagnostic de maladie de Whipple (très rare) repose sur la mise en évidence de macrophages spumeux

PAS + dans le chorion intestinal. La mise en évidence du germe se fait par PCR.

Item 351 – UE 11 – Appendicite de l'enfant et de l'adulte

Dominique Wendum

Relecture : Laurent Beaugerie

I. Prérequis

II. Physiopathologie de l'appendicite

III. Diagnostic

IV. Tumeurs de l'appendice

Objectif pédagogique du CoPath



Connaître l'apport de l'anatomie pathologique.

I Prérequis

L'appendice normal présente les mêmes couches pariétales que le côlon (*cf. supra item 279 – Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*) : muqueuse (épithélium + chorion + musculaire muqueuse), sous-muqueuse, musculuse, sous-séreuse.

Cependant, l'appendice est de beaucoup plus petit calibre et a un chorion riche en follicules lymphoïdes, notamment chez l'enfant. Ces follicules régressent avec l'âge.

II Physiopathologie de l'appendicite

L'appendicite est due à l'obstruction de la base appendiculaire qui entraîne des lésions inflammatoires infectieuses par pullulation microbienne et des lésions ischémiques.

L'obstruction de l'appendice peut être due à un stercolithe, une hyperplasie lymphoïde (secondaire à une infection virale), plus rarement à une parasitose (oxyurose), une endométriose voire une tumeur.

III Diagnostic

Le diagnostic d'appendicite aiguë, compliquée ou non, repose sur faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques.

L'appendicite aiguë est traitée par **appendicectomie avec envoi de la pièce pour examen anatomopathologique**.

L'analyse anatomopathologique de l'appendice :

- confirme ou non le diagnostic d'appendicite aiguë ;
- recherche ou confirme la présence d'une complication (perforation, péritonite) ;
- recherche un diagnostic différentiel pouvant donner un tableau clinique d'appendicite (par exemple maladie de Crohn) ;
- recherche une tumeur.

L'intérêt essentiel de cet examen est de rechercher une **tumeur de l'appendice**.

Une tumeur de l'appendice peut :

- provoquer des lésions d'appendicite par obstruction ;
- être de découverte fortuite (tumeur non responsable de l'appendicite).

Une tumeur est retrouvée sur environ 0,5 % des pièces d'appendicectomie chez l'adulte.

Le diagnostic d'appendicite aiguë en anatomopathologie est caractérisé par :

- macroscopiquement : appendice dilaté, congestif, et recouvert de fausses membranes sur sa surface séreuse, notamment en cas de péritonite (fig. 4.44) ;

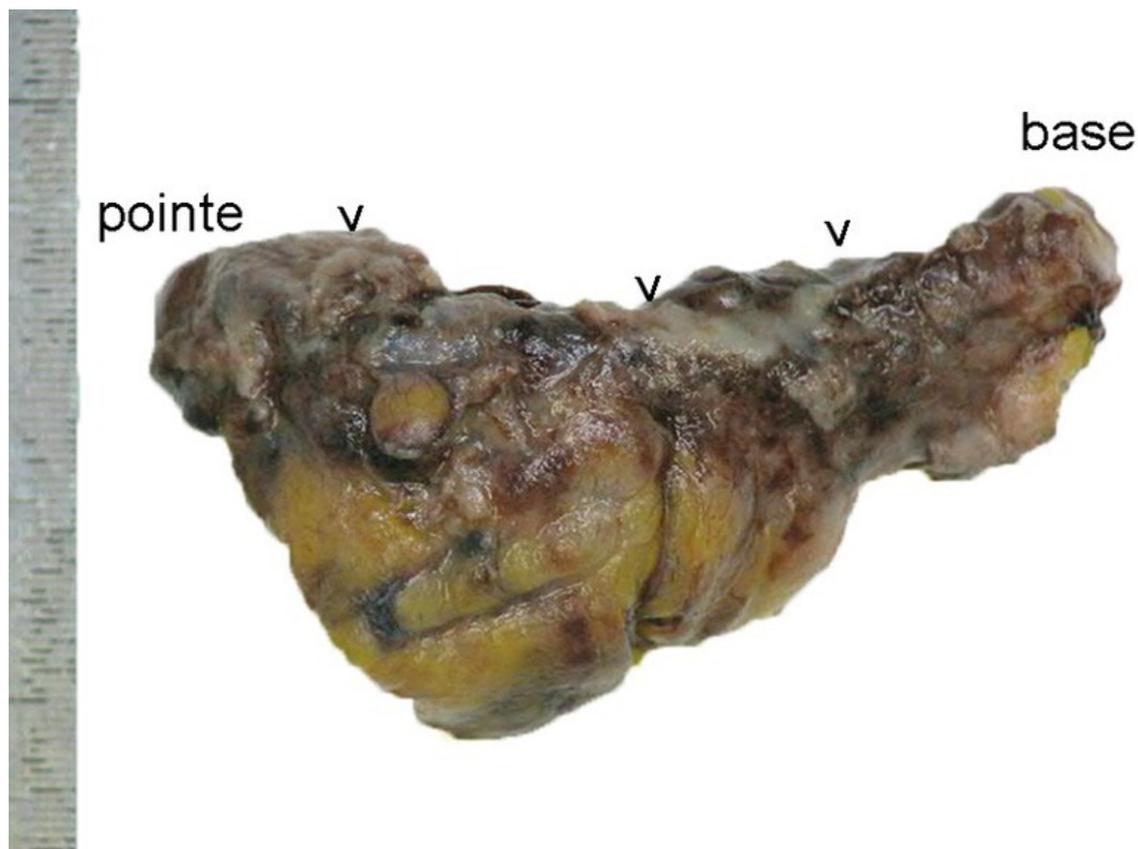


FIG. 4.44. Macroscopie : appendicite aiguë, appendice congestif avec fausses membranes (flèches).

- histologiquement : ulcérations plus ou moins profondes de la muqueuse avec un infiltrat inflammatoire de la paroi appendiculaire, riche en polynucléaires, d'intensité variable, pouvant toucher toutes les couches.

L'appendicite est dite suppurée lorsqu'elle est riche en polynucléaires altérés, avec ou sans abcès.

L'appendicite gangreneuse est caractérisée par une nécrose extensive de la paroi.

Il existe une réaction péritonéale ou une péritonite histologique lorsque la séreuse est recouverte d'un matériel fibrino-leucocytaire.

IV Tumeurs de l'appendice

Le principal intérêt de l'examen anatomopathologique d'une pièce d'appendicectomie est de rechercher une éventuelle tumeur, notamment chez l'adulte (fig. 4.45).

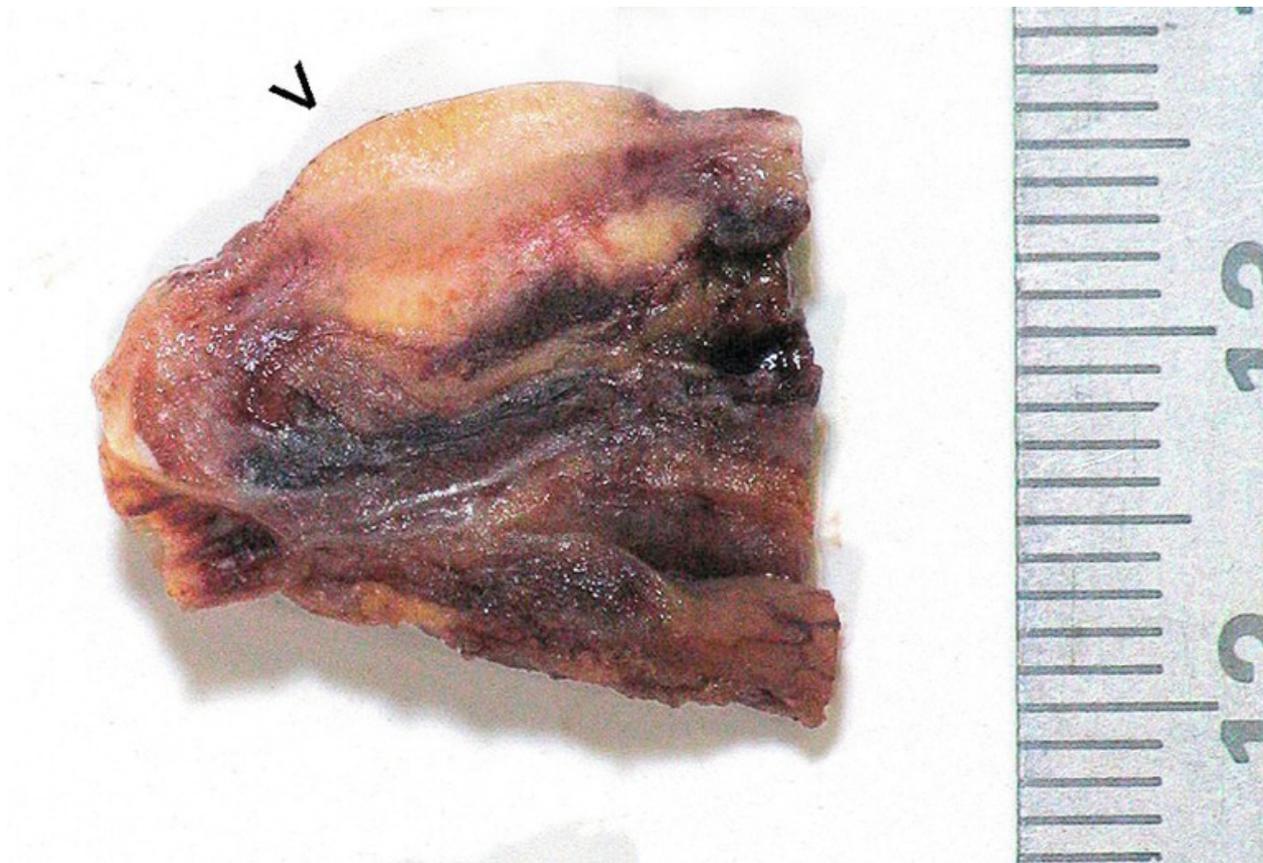


FIG. 4.45. Macroscopie : découverte fortuite d'une tumeur de la pointe de l'appendice (flèche).

On estime qu'une tumeur est découverte dans environ 0,5 % des pièces d'appendicectomie chez l'adulte.

La grande majorité des tumeurs est méconnue en préopératoire, et leur présence peut même passer inaperçue pendant l'opération.

Les tumeurs principales par ordre de fréquence sont :

- les tumeurs neuroendocrines : ce sont les tumeurs les plus fréquentes de l'appendice. Elles sont le plus souvent localisées à la pointe de l'appendice (cf. [chapitre 5 § Tumeurs neuroendocrines de l'appareil digestif](#)) ;
- autres tumeurs épithéliales :
 - néoplasies mucineuses de bas grade (anciennement « cystadénomes mucineux de l'appendice »). Elles sont constituées d'une prolifération de cellules mucosécrétantes sans atypies, parfois responsables d'une accumulation de mucus dilatant la lumière appendiculaire, réalisant un aspect macroscopique de mucocèle (mucocèle est un terme descriptif de macroscopie). Ces cellules peuvent se disperser dans le péritoine en cas de rupture causant la maladie gélatineuse du péritoine ou pseudomyxome péritonéal,
 - adénocarcinome (mucineux ou lieberkühnien classique),
 - adénomes (semblables aux adénomes coliques, rares) ;
- beaucoup plus rarement : lymphomes.

Points clés

- L'appendicite est une urgence chirurgicale : appendicectomie avec envoi de la pièce en anatomie pathologique.
- Le rôle de l'anatomie pathologique est de confirmer l'appendicite, son intensité, mais surtout d'éliminer une tumeur de l'appendice.

- On estime qu'une tumeur est découverte dans environ 0,5 % des pièces d'appendicectomie chez l'adulte.
- La tumeur la plus fréquente est la tumeur neuroendocrine.

Pour en savoir plus

INCa. Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch. 2016.

<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Tests-somatiques-recherchant-une-deficience-du-systeme-MMR-au-sein-des-tumeurs-du-spectre-du-syndrome-de-Lynch>.

HAS-CNPHGE. Pertinence des soins. Diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. 2017.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence:diagnostic.pdf.

CHAPITRE 5

Pancréas

Item 305 – UE 9 – Tumeurs du pancréas

Item 305 – UE 9 – Tumeurs du pancréas

Dominique Wendum

Relecture : Jean-François Fléjou; François Paye

- I. Prérequis
- II. Adénocarcinome du pancréas
- III. Tumeurs neuroendocrines du pancréas
- IV. Tumeurs pancréatiques kystiques

Objectifs pédagogiques du CoPath

-  Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
-  Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.
-  Connaître les tumeurs neuroendocrines de l'appareil digestif (tube digestif et pancréas).

I Prérequis

Histologie du pancréas ([fig. 5.1](#)) : le pancréas est une glande mixte, endocrine et exocrine.

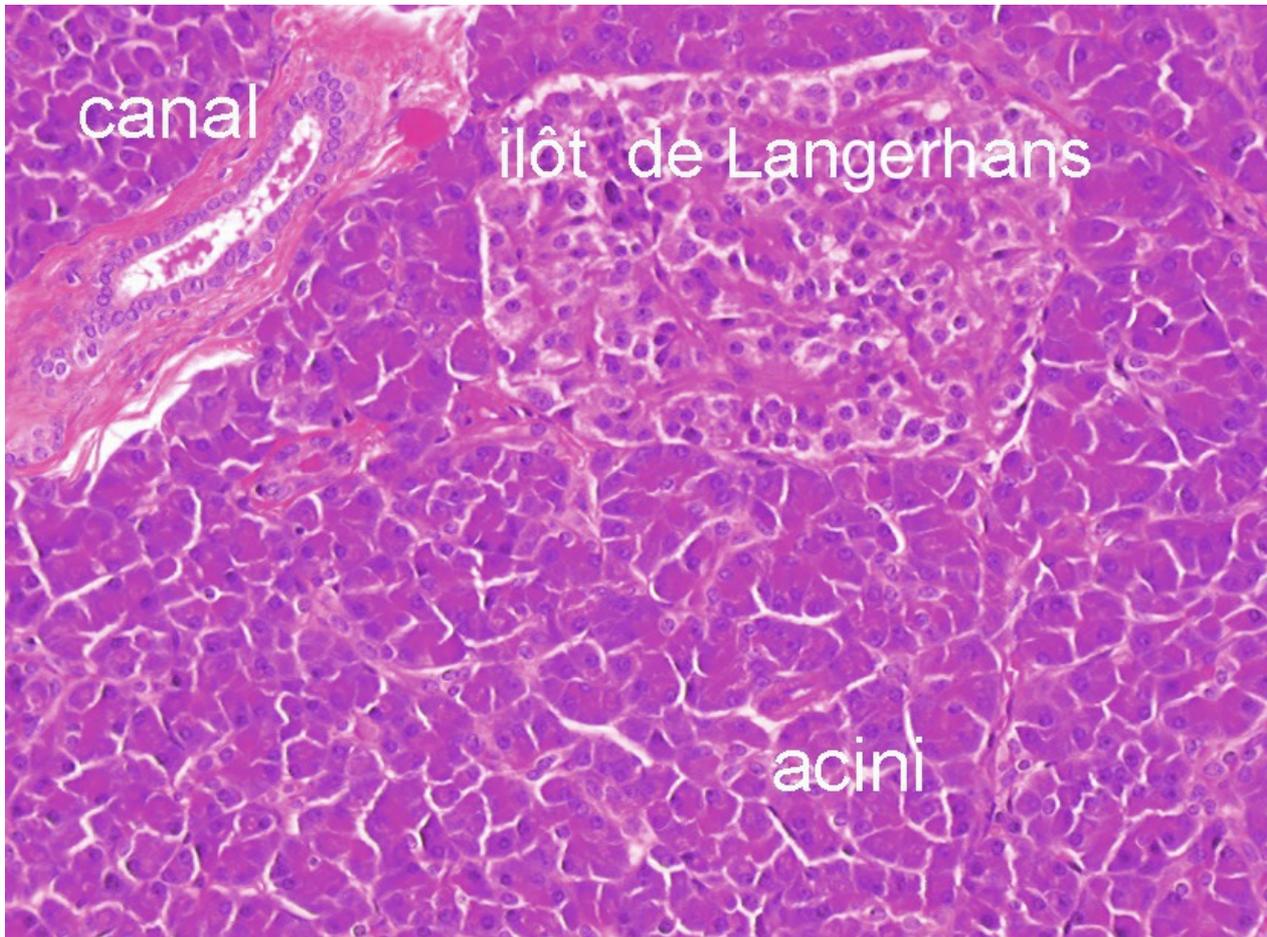


FIG. 5.1 Histologie du pancréas avec des acini (exocrines), des canaux excréteurs et des îlots de Langerhans (endocrines).

Le **pancréas exocrine** est constitué de **cellules acineuses**, formant des acini regroupés en lobules, sécrétant les enzymes pancréatiques, drainés par les **canaux excréteurs** (canaux intralobulaires puis interlobulaires et canaux collecteurs [canal de Wirsung]).

Le **pancréas endocrine** est constitué des îlots de Langerhans, dispersés au sein du parenchyme pancréatique. Ces îlots sont constitués de différents types de cellules qui se distinguent par l'hormone qu'elles sécrètent (insuline, glucagon, somatostatine, polypeptide pancréatique [PP]).

II Adénocarcinome du pancréas

A Épidémiologie

En France, l'incidence annuelle du cancer du pancréas est estimée à 11 500 cas ; elle a beaucoup augmenté au cours des 20 dernières années. Ce cancer est passé au 2^e rang des cancers digestifs.

Le diagnostic est souvent tardif, à un stade non résecable (> 80 %).

Le pronostic est très mauvais : tous stades confondus, la survie à cinq ans est de 5 %.

B Types histologiques

Plus de 90 % des cancers du pancréas sont des adénocarcinomes canaux, développés aux dépens des cellules des canaux excréteurs.

Ces adénocarcinomes sont ensuite classés en fonction de leur différenciation (bien/moyennement/peu différenciés).

C Lésions tissulaires précancéreuses

Les différentes lésions précancéreuses sont :

- la néoplasie intra-épithéliale pancréatique (*pancreatic intraepithelial neoplasia* [PanIN]) : **il s'agit de lésions microscopiques visibles uniquement en histologie et donc non détectables par des méthodes d'imagerie**. Ce sont des lésions de dysplasie épithéliale des cellules bordant les canaux excréteurs. Elles sont classées en trois grades de sévérité croissante (PanIN 1, PanIN 2 et PanIN 3) ;
- la tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP) : à l'inverse des PanIN, il s'agit de lésions macroscopiques visibles en imagerie (dilatations kystiques des canaux par accumulation endoluminale de mucus).

Histologiquement, il est observé une prolifération épithéliale intracanalair, mucosécrétante, d'architecture papillaire. Cette prolifération peut être focale ou diffuse et se développer au sein du canal principal ou des canaux secondaires. La prolifération épithéliale est plus ou moins dysplasique. Le risque de malignité est plus important en cas d'atteinte du canal principal (canal de Wirsung) (fig. 5.2) ;



FIG. 5.2 Macroscopie : tumeur dans le canal de Wirsung (flèche) (tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas [TIPMP]).
Notez l'encrage des limites périphériques de la pièce opératoire.

- la tumeur kystique mucineuse du pancréas (« cystadénome mucineux ») : c'est une lésion kystique ne communiquant pas avec les canaux excréteurs du pancréas, contrairement aux TIPMP. Le kyste est tapissé d'un épithélium mucosécrétant associé à un tissu fibreux ressemblant à du tissu conjonctif de l'ovaire (« stroma ovarien »). Le risque de dégénérescence est élevé surtout si la tumeur fait plus de 2 cm (impose la résection).

TIPMP et tumeur kystique mucineuse sont des lésions rares qui ne précèdent qu'une faible proportion des cancers du pancréas.

D Diagnostic d'adénocarcinome du pancréas

Le diagnostic est suspecté cliniquement sur des arguments cliniques et sur la découverte d'une masse pancréatique à l'imagerie (échographie abdominale en 1^{re} intention devant un ictère, complétée par un scanner).

En cas de tumeur typique résecable, chez un patient opérable, l'exérèse chirurgicale est souvent proposée sans

biopsie préalable et le diagnostic histologique se fait sur la pièce d'exérèse chirurgicale.

En revanche, un diagnostic histologique non chirurgical doit être obtenu pour une tumeur non résécable, une tumeur atypique selon l'histoire clinique ou les examens d'imagerie (doute diagnostique avec une lésion bénigne) ou lorsqu'un traitement néoadjuvant est envisagé.

Un site métastatique peut être biopsié (métastase hépatique par exemple).

En l'absence de site métastatique, la lésion pancréatique peut faire l'objet d'une ponction sous échographie ou sous contrôle scanographique.

Le compte rendu anatomopathologique affirmera le diagnostic de cancer et précisera le type histologique.

E Principes du traitement et anatomopathologie

Le seul traitement potentiellement curateur est l'exérèse chirurgicale complète (avec limites saines). Une chimiothérapie adjuvante est recommandée. L'utilité d'un traitement néoadjuvant est actuellement étudiée.

1 Exérèse avec envoi de la pièce en anatomie pathologique

Elle ne peut être envisagée qu'en cas de tumeur résécable (absence de métastase, d'envahissement vasculaire non résécable) chez un patient opérable. Un traitement néoadjuvant (chimiothérapie ou radiochimiothérapie) peut être proposé en cas de tumeur « limite » pour la chirurgie dans le but de la rendre résécable.

Le type d'exérèse est fonction de la localisation tumorale :

- duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), en cas de tumeur de la tête du pancréas (le plus fréquent) (fig. 5.3) ;

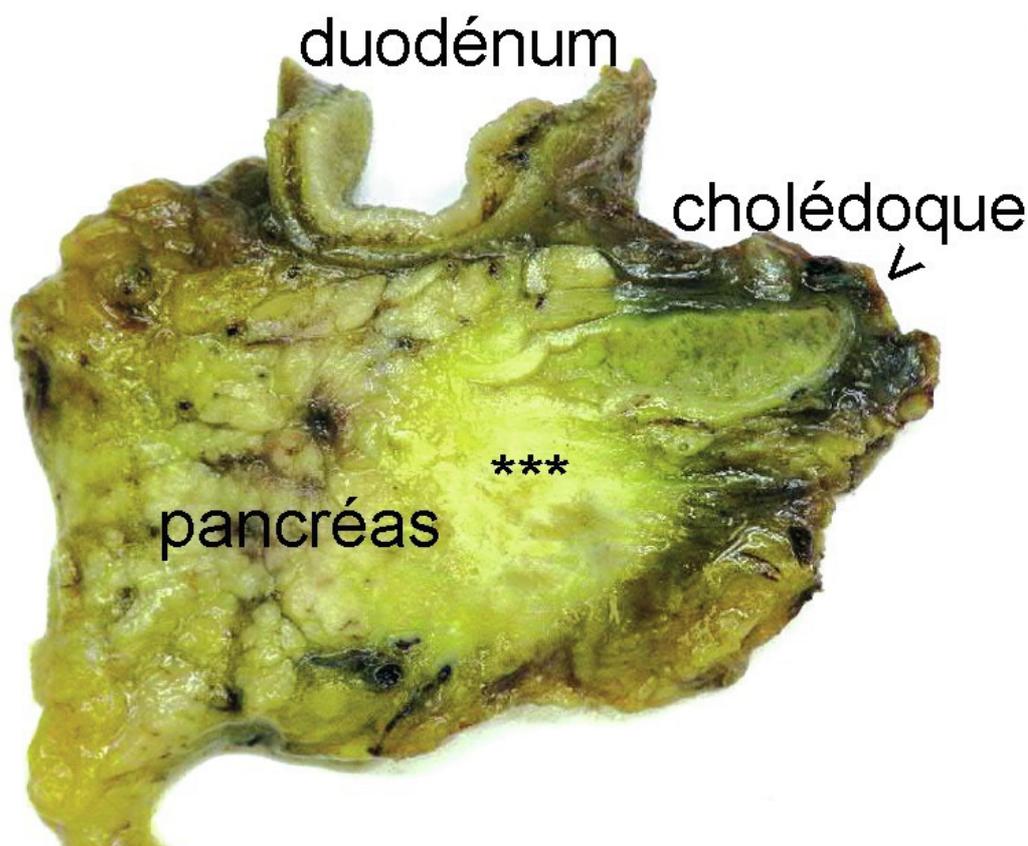


FIG. 5.3 Macroscopie : duodéno pancréatectomie céphalique avec une tumeur mal limitée (***) (adénocarcinome) avec dilatation du cholédoque en amont (flèche).

- spléno pancréatectomie gauche en cas de tumeur du corps ou de la queue du pancréas.

La tranche de section pancréatique est généralement envoyée en anatomopathologie pour examen extemporané,

afin de s'assurer de l'absence d'infiltration tumorale. De même, la tranche de section de la voie biliaire principale au cours d'une DPC est envoyée en anatomopathologie pour examen extemporané, afin de s'assurer de l'absence d'infiltration tumorale.

2 Examen anatomopathologique de la pièce opératoire

L'analyse histopathologique de la pièce opératoire est standardisée ; un nombre suffisant de ganglions doit être examiné (≥ 10) et l'étude des marges est indispensable.

L'examen anatomopathologique doit obligatoirement préciser les éléments suivants (données minimales définies avec l'INCa, 2011) :

- le type de résection et localisation de la tumeur ;
- le type histologique suivant la classification de l'OMS en vigueur ;
- le grade histopronostique (différenciation pour les adénocarcinomes en l'absence de traitement néoadjuvant) ;
- l'extension tumorale.

État des limites chirurgicales de résection :

- état de la limite de résection pancréatique (saine/envahie).
Si saine : marge minimale (en mm) ;
- état de la limite de résection biliaire si DPC (saine/envahie).
Si saine : marge minimale (en mm) ;
- état des limites rétropéritonéale et vasculaires (au contact de l'axe veineux mésentérico-porte et de l'artère mésentérique supérieure) : saine/envahie.
Si saine : marge minimale (en mm).



N.B. : ces limites, en particulier les limites rétropéritonéales/vasculaires, sont évaluées de manière optimale si la pièce de DPC a été encrée par le chirurgien avant envoi en anatomopathologie.

Pour les adénocarcinomes canaux, lésions de néoplasie intra-épithéliale pancréatique (PanIN) : présentes/absentes.

Autres facteurs pronostiques et prédictifs :

- embolies vasculaires : non/oui ;
- infiltration périnerveuse : non/oui.

Critères permettant de déterminer le pT/pN :

- critères relatifs à la tumeur :
 - taille tumorale (en cm),
 - extension tumorale au-delà du parenchyme pancréatique,
 - atteinte des gros vaisseaux (tronc coeliaque, artère mésentérique supérieure, axe veineux mésentérico-porte) ;
- critères relatifs aux ganglions : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés.

Stade pTNM (2017, 8^e édition)

Attention : elle est notablement différente de l'édition précédente (2010).

Elle ne s'applique pas aux tumeurs neuroendocrines bien différenciées du pancréas.

Tumeur primitive

- T0 : pas de signe de tumeur primitive
- Tis : carcinome *in situ*
- T1 : tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand diamètre :
 - pT1a : tumeur $\leq 0,5$ cm dans son plus grand diamètre
 - pT1b : tumeur $> 0,5$ cm et ≤ 1 cm dans son plus grand diamètre
 - pT1c : tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm
- T2 : tumeur > 2 cm et ≤ 4 cm dans son plus grand diamètre
- T3 : tumeur > 4 cm dans son plus grand diamètre
- T4 : tumeur envahissant le tronc cœliaque ou l'artère mésentérique supérieure et/ou l'artère hépatique commune

Ganglions régionaux

- N0 : pas d'adénopathie régionale métastatique
- N1 : 1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
- N2 : plus de 3 métastases ganglionnaires régionales

Métastases à distance

- M0 : pas de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

III Tumeurs neuroendocrines du pancréas

A Généralités

Il s'agit de la deuxième tumeur solide du pancréas en fréquence (5 à 10 %), 1 à 2 % de l'ensemble des néoplasies du pancréas, qui peut survenir chez le sujet jeune. Les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont découvertes soit à cause d'un syndrome hormonal, soit à cause d'un syndrome de masse, soit fortuitement sur un examen d'imagerie.

Elles peuvent être sporadiques (90 %) ou s'intégrer dans des syndromes génétiques (néoplasie endocrinienne multiple de type 1, maladie de von Hippel-Lindau, neurofibromatose de type 1).

Dans 40 à 50 % des cas, elles sont non fonctionnelles (pas de syndrome clinique hormonal associé).

Les tumeurs fonctionnelles les plus fréquentes sont l'insulinome (hypoglycémie), le gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison avec ulcères multiples récidivants, diarrhée).

B Types histologiques – Nomenclature (classification de l'OMS 2017)

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques non fonctionnelles inférieures à 0,5 cm sont appelées **microadénomes** neuroendocrines pancréatiques.

On ne donne le nom de la sécrétion hormonale à la tumeur que si elle est fonctionnelle, c'est-à-dire qu'il existe une symptomatologie clinique associée à l'hypersécrétion hormonale (ex. : hypoglycémie pour insulinome ; ulcères multiples récidivants pour gastrinome).

Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées sont appelées « **tumeurs neuroendocrines** », elles peuvent être de grade 1, 2 ou 3. Le grade dépend de l'indice mitotique et de l'indice de prolifération évalué par un marquage du Ki67 (Ki67 : protéine nucléaire exprimée dans toutes les cellules en cycle).

Les tumeurs **peu différenciées, hautement malignes** sont appelées des **carcinomes neuroendocrines**. Ils peuvent être à petites cellules ou grandes cellules.

C Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic morphologique doit être confirmé par une étude immunohistochimique (mise en évidence de marqueurs neuroendocrines : synaptophysine, CD56, chromogranine A...).

Une étude immunohistochimique complémentaire dans le but d'identifier la sécrétion hormonale ne sera réalisée qu'en cas de syndrome d'hypersécrétion hormonale chez le patient (tumeur fonctionnelle).

En France, les tumeurs neuroendocrines du pancréas font l'objet d'une relecture systématique au sein d'un réseau anatomopathologique labellisé par l'INCa (TENPath).

D Principes de traitement et anatomopathologie

1 Exérèse et envoi de la pièce en anatomopathologie

Il peut s'agir d'une énucléation de la tumeur, pancréatectomie droite limitée au crochet pancréatique, duodéno pancréatectomie céphalique, pancréatectomie médiane ou isthmectomie, spléno pancréatectomie gauche, pancréatectomie gauche sans résection splénique.

2 Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique doit obligatoirement préciser les éléments suivants (données minimales définies avec l'INCa, 2011) :

- le type histologique et le grade histopronostique (suivant la classification de l'OMS en vigueur) ;
- l'extension tumorale.

Tranches de section chirurgicales : état de la tranche ou des tranches de section(s) pancréatique(s) : envahie(s)/non envahie(s)/non analysable(s).

Autres facteurs pronostiques et prédictifs :

- embolies vasculaires : non/oui ;
- infiltration périnerveuse : non/oui ;
- autres lésions à décrire : hyperplasie endocrine.

Critères permettant de déterminer le pT/pN :

- taille tumorale (en cm) ;
- extension tumorale au-delà du parenchyme pancréatique ;
- atteinte des gros vaisseaux (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure) ;
- nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés.

Attention : la classification pTNM 2017 des tumeurs neuroendocrines bien différenciées du pancréas est différente de celle de l'adénocarcinome canalaire

IV Tumeurs pancréatiques kystiques

Elles sont découvertes de plus en plus fréquemment sur un mode fortuit en raison de l'amélioration des performances de l'imagerie pancréatique.

Il faut connaître les principaux types et connaître leur potentiel de malignité.

Les principales lésions kystiques du pancréas sont :

- le pseudo-kyste (après pancréatite nécrosante) (non tumoral) ; la TIPMP (risque de malignité entre autres lié à l'atteinte du canal principal) ;
- la tumeur mucineuse kystique (cystadénome mucineux, risque de dégénérescence, impose l'exérèse) ;
- le cystadénome séreux du pancréas représente 1 à 2 % des tumeurs du pancréas, lésion bénigne, **sans risque de dégénérescence** (contrairement au cystadénome mucineux) et dont le diagnostic peut être porté

par la seule imagerie quand elle est typique.

- Âge : 60 ans, prédominance féminine.
- Clinique : découverte fortuite ou plus rarement syndrome de masse (douleur, masse palpable...).
- Aspect typique : lésion bien limitée d'aspect microkystique (multiples kystes de petite taille de 2 à 10 mm), avec parfois des calcifications (fig. 5.4) ;

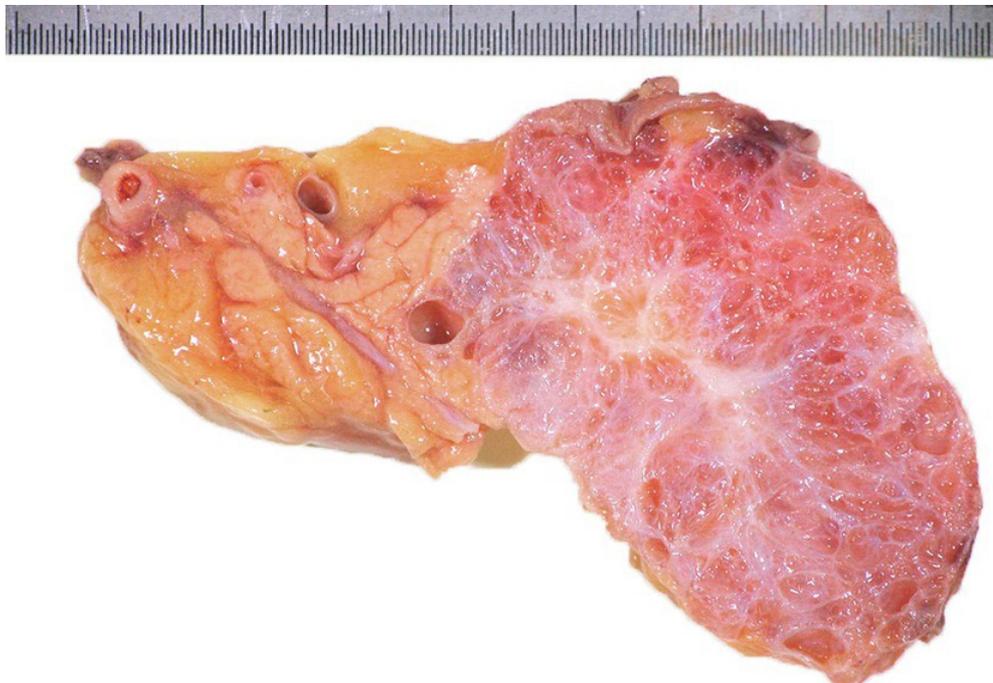


FIG. 5.4 Macroscopie : cystadénome microkystique du pancréas.

- la tumeur solide pseudo-papillaire du pancréas (tumeur rare, femme jeune, malignité « limitée » avec invasion locale possible et métastases dans 5 % → exérèse).

Les kystes ne communiquent pas avec les canaux excréteurs et sont tapissés d'un épithélium régulier, sans atypies, sans mucosécrétion.

Traitement : en général aucun si le diagnostic paraît certain et non symptomatique (pas de risque de dégénérescence).



N.B. : les tumeurs neuroendocrines et adénocarcinomes peuvent aussi être kystiques (rarement).

Points clés

Adénocarcinomes du pancréas

- Plus de 90 % des cancers du pancréas sont des adénocarcinomes canaux.
- Les différentes lésions précancéreuses tissulaires sont : la néoplasie intra-épithéliale pancréatique (PanIN), la tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP), la tumeur kystique mucineuse du pancréas (cystadénome mucineux).
- En cas de cancer typique résecable, chez un patient opérable, le diagnostic histologique se fait le plus souvent sur la pièce d'exérèse chirurgicale.

- En cas de chirurgie, la tranche de section pancréatique est généralement envoyée en anatomopathologie pour examen extemporané.
- La pièce d'exérèse est adressée en anatomie pathologique.
- L'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse doit obligatoirement préciser les données minimales définies avec l'INCa.

Tumeurs neuroendocrines

- 2^e tumeur solide du pancréas en fréquence.
- Elles peuvent être sporadiques (90 %) ou s'intégrer dans des syndromes génétiques (néoplasie endocrinienne multiple de type 1 [NEM-1], maladie de von Hippel-Lindau, neurofibromatose de type 1).
- On ne donne le nom de la sécrétion hormonale à la tumeur que si elle est fonctionnelle.
- Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées sont appelées « tumeur neuroendocrine » (grade 1, 2 ou 3). Le grade dépend de l'indice mitotique et de l'indice de prolifération évalué par un marquage du Ki67.
- Les tumeurs peu différenciées, hautement malignes, sont appelées des carcinomes neuroendocrines.
- Le diagnostic de tumeur neuroendocrine nécessite une étude immunohistochimique (marqueurs neuroendocrines : synaptophysine, CD56, chromogranine A...).
- En France, les tumeurs neuroendocrines du pancréas font l'objet d'une relecture systématique au sein d'un réseau anatomopathologique labellisé par l'INCa.

Cystadénome séreux du pancréas : lésion bénigne, sans risque de dégénérescence, et dont le diagnostic peut être porté par la seule imagerie quand elle est typique.

Tumeurs neuroendocrines de l'appareil digestif (tube digestif et pancréas)

Dominique Wendum

Relecture : Laurent Beaugier

I. Définition

II. Localisations

III. Classification des tumeurs neuroendocrines de l'appareil digestif (OMS 2010)

I Définition

Les cellules neuroendocrines digestives sont des cellules épithéliales particulières.

Elles sont dites neuroendocrines car elles sécrètent des amines ou peptides hormonaux (= endocrine) et elles expriment également des marqueurs nerveux (CD56 ou N-CAM, synaptophysine, *neuron-specific enolase* par exemple).

Les hormones sécrétées sont variables en fonction des cellules et des organes (histamine, sérotonine, somatostatine, gastrine, insuline, glucagon...).

Les tumeurs neuroendocrines ont le phénotype de ces cellules. Elles expriment les mêmes marqueurs, dont la mise en évidence en immunohistochimie est un élément important du diagnostic.



N.B. : la nomenclature de ces tumeurs change régulièrement. Elle n'est pas la même pour différents

organes ou appareils (appareil digestif ou poumon par exemple).

II Localisations

Les localisations les plus fréquentes des tumeurs neuroendocrines au niveau du tube digestif sont :

- l'appendice ;
- l'iléon (fig. 5.5) ;

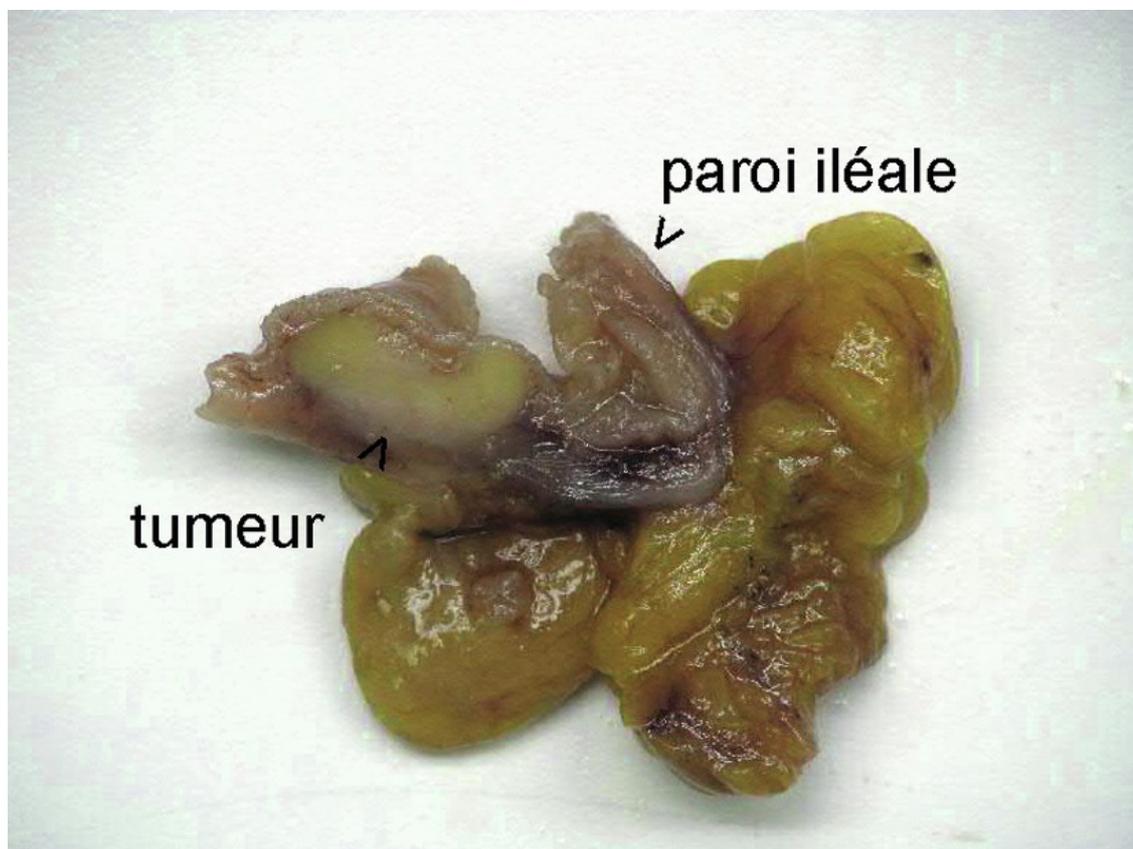


FIG. 5.5 Aspect macroscopique d'une tumeur neuroendocrine de l'iléon.

- le rectum.

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont beaucoup plus rares. Ces tumeurs peuvent être uniques et sporadiques ou multiples (touchant le pancréas mais aussi l'hypophyse, les parathyroïdes, la thyroïde, les surrénales) et s'intégrer alors dans une néoplasie endocrinienne multiple (NEM).

III Classification des tumeurs neuroendocrines de l'appareil digestif (OMS 2010)

Les grands principes de la classification actuelle (OMS 2010) des tumeurs neuroendocrines au niveau de l'appareil digestif sont les suivants :

- on ne donne le nom de la sécrétion hormonale à la tumeur que si elle est fonctionnelle, c'est-à-dire qu'il existe une symptomatologie clinique associée à l'hypersécrétion hormonale (ex. : hypoglycémie pour insulinome ; ulcères multiples récidivants pour gastrinome, etc.) ;
- les tumeurs **peu différenciées, hautement malignes** sont appelées des **carcinomes neuroendocrines**. Ils peuvent être à petites cellules ou grandes cellules ;
- les tumeurs neuroendocrines bien différenciées (fig. 5.6 et 5.7) peuvent avoir un comportement bénin ou

malin (survenue de métastase). Même en cas de métastase, l'évolution clinique peut être très lente. Leur pronostic est assez difficile à prédire et semble surtout lié à leur indice de prolifération ;

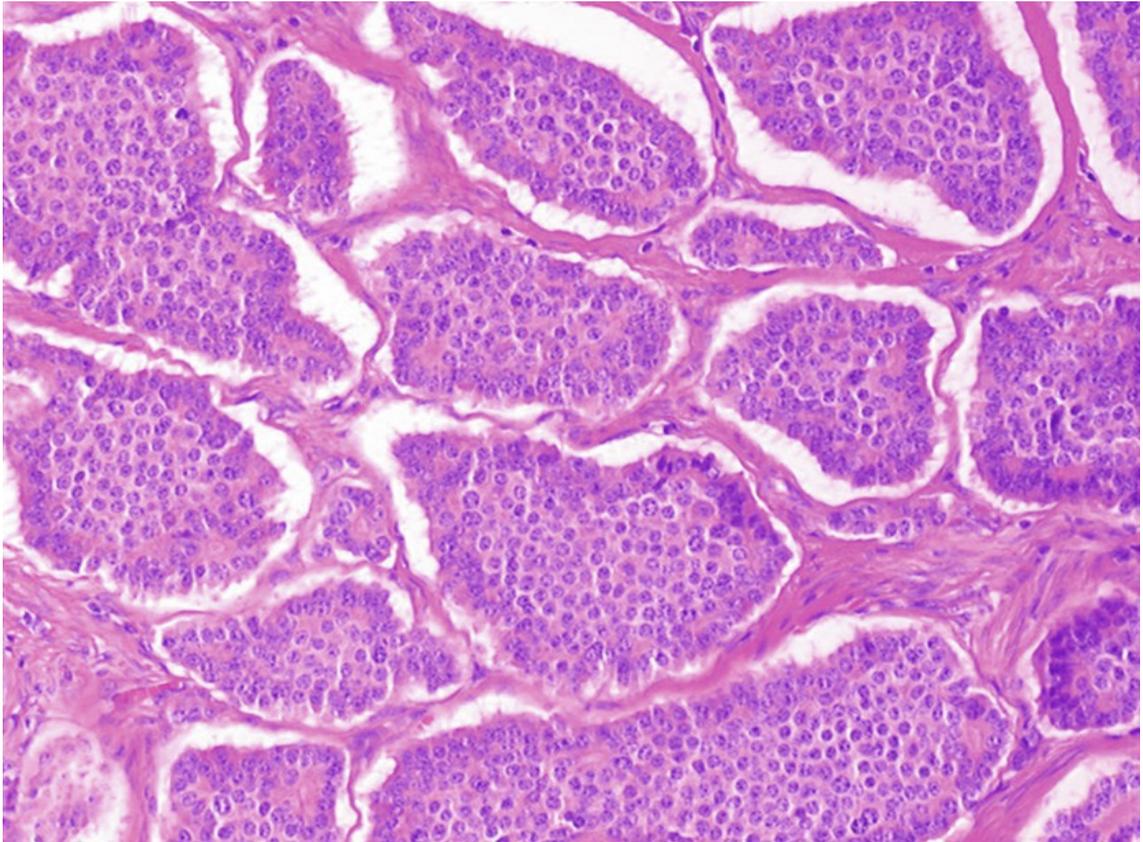


FIG. 5.6 Aspect microscopique d'une tumeur neuroendocrine de l'iléon (massifs de cellules épithéliales régulières, avec peu d'atypies).

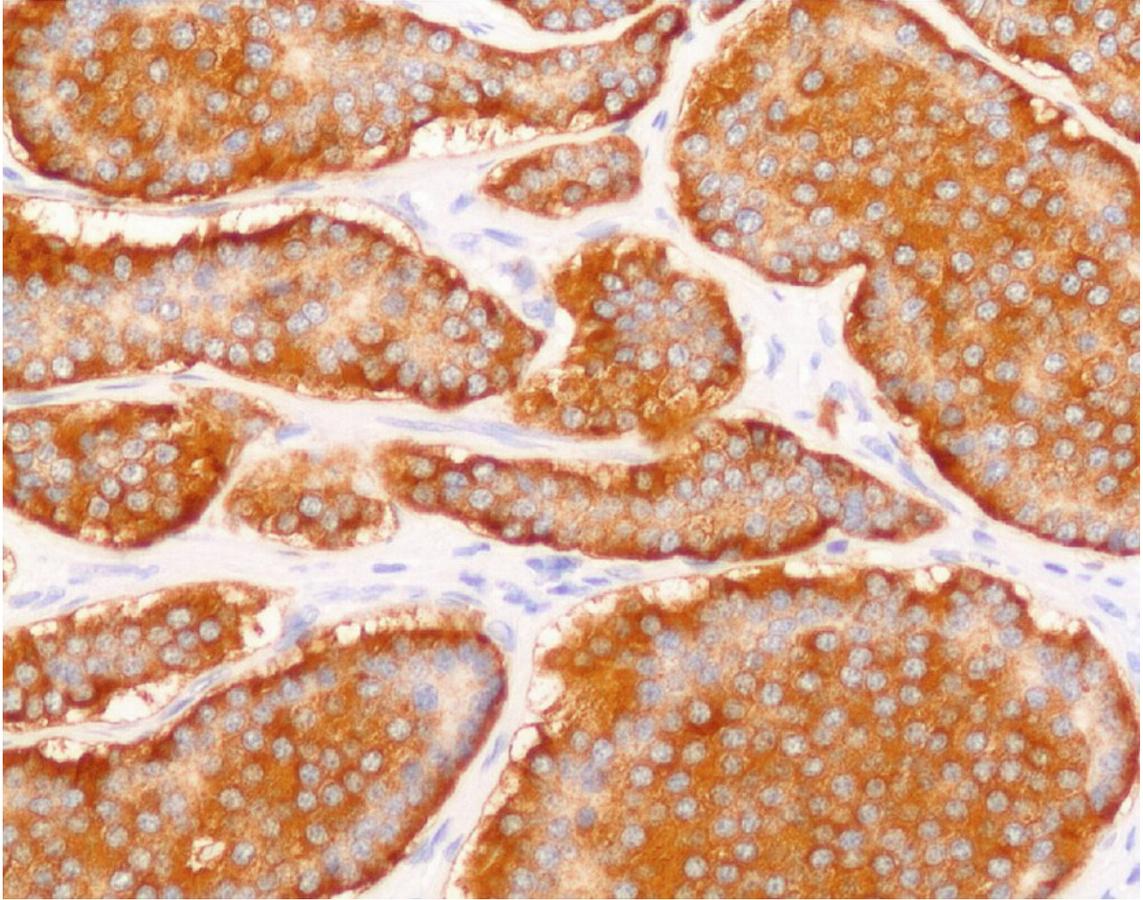


FIG. 5.7 Tumeur neuroendocrine : les cellules tumorales expriment la synaptophysine (immunomarquage de la synaptophysine).

- on appelle donc ces lésions « tumeurs neuroendocrines » et on ajoute un grade. Le grade dépend de l'indice mitotique et de l'indice de prolifération évalué par un marquage du Ki67 (Ki67 : protéine nucléaire exprimée dans toutes les cellules en cycle) (fig. 5.8).

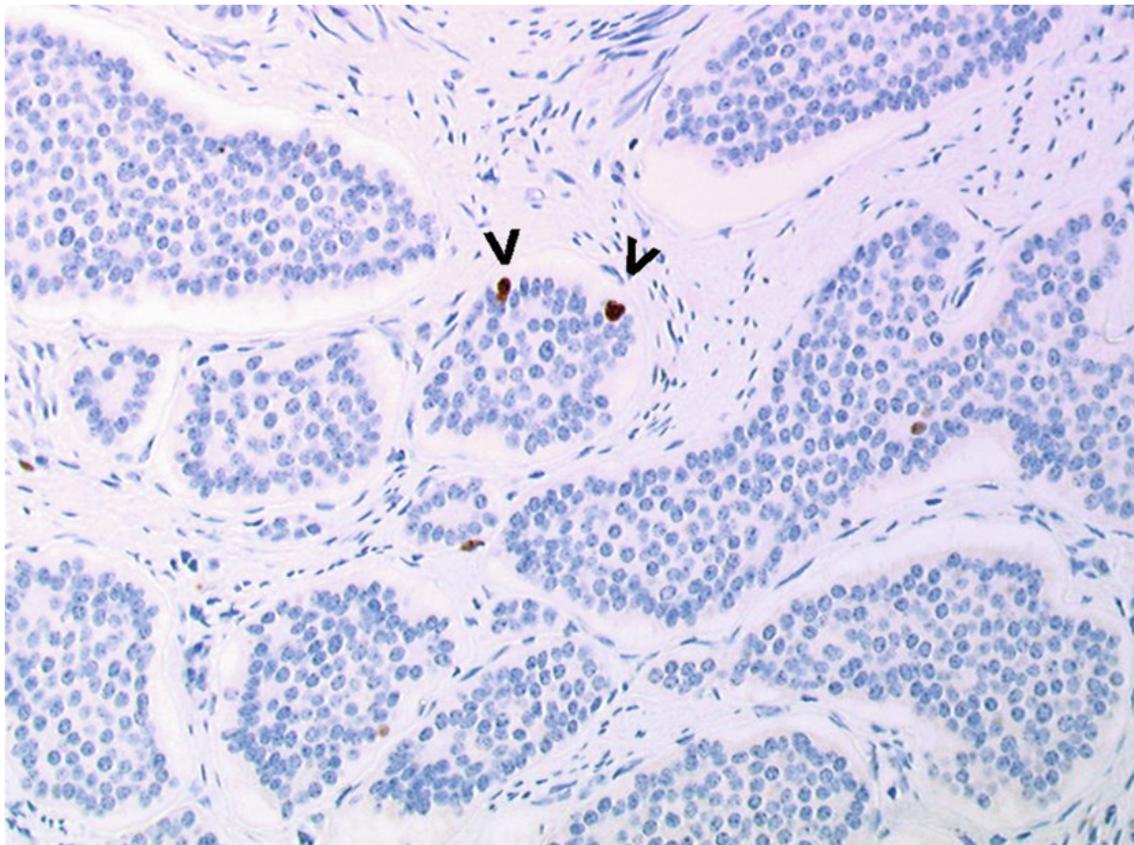


FIG. 5.8 Tumeur neuroendocrine, grade 1 ; immunomarquage du Ki67 : moins de 2 % des noyaux sont marqués (flèches).

Attention : certains appliquent la classification de l'OMS 2017 des tumeurs pancréatiques aux tumeurs neuroendocrines du tube digestif (cf. § [Item 305 – UE 9 – Tumeurs du pancréas](#)). Dans la classification de l'OMS 2017 (pancréas), il y a trois grades de tumeurs neuroendocrines bien différenciées au lieu de deux dans celle du tube digestif. Il convient donc de toujours préciser ou vérifier quelle classification est appliquée (OMS 2010 ou OMS 2017).

Au niveau de l'appareil digestif, les tumeurs anciennement appelées « carcinoïdes » correspondent à cette catégorie.

En France, les tumeurs neuroendocrines de l'appareil digestif font l'objet d'une double lecture systématique au sein d'un réseau anatomopathologique de référence mis en place et labellisé par l'INCa.

Par ailleurs, il existe une classification TNM propre aux tumeurs neuroendocrines du tube digestif.

Points clés

- Le diagnostic de tumeur neuroendocrine ou de carcinome neuroendocrine nécessite toujours un immunomarquage (marqueurs neuroendocrines : CD56, synaptophysine, chromogranine).
- En cas de tumeur neuroendocrine bien différenciée, un compte des mitoses et un marquage du Ki67 doivent être faits pour les grader.
- Il existe une classification TNM propre aux tumeurs neuroendocrines du tube digestif.



Pathologie gynécologique

CHAPITRE 6

Item 297 – UE 9 – Tumeurs du col utérin

Hélène-Marie Plouhinec; Catherine Genestie
Relecture : Philippe Morice

I. Prérequis

II. Cancer du col de l'utérus

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.



Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le dépistage, le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

I Prérequis

Le col utérin comporte deux parties anatomiques : l'exocol et l'endocol.

L'exocol est la portion du col visible (en colposcopie) à la partie haute du vagin.

Il est revêtu d'un épithélium malpighien (épithélium pavimenteux stratifié) non kératinisé (fig. 6.1).

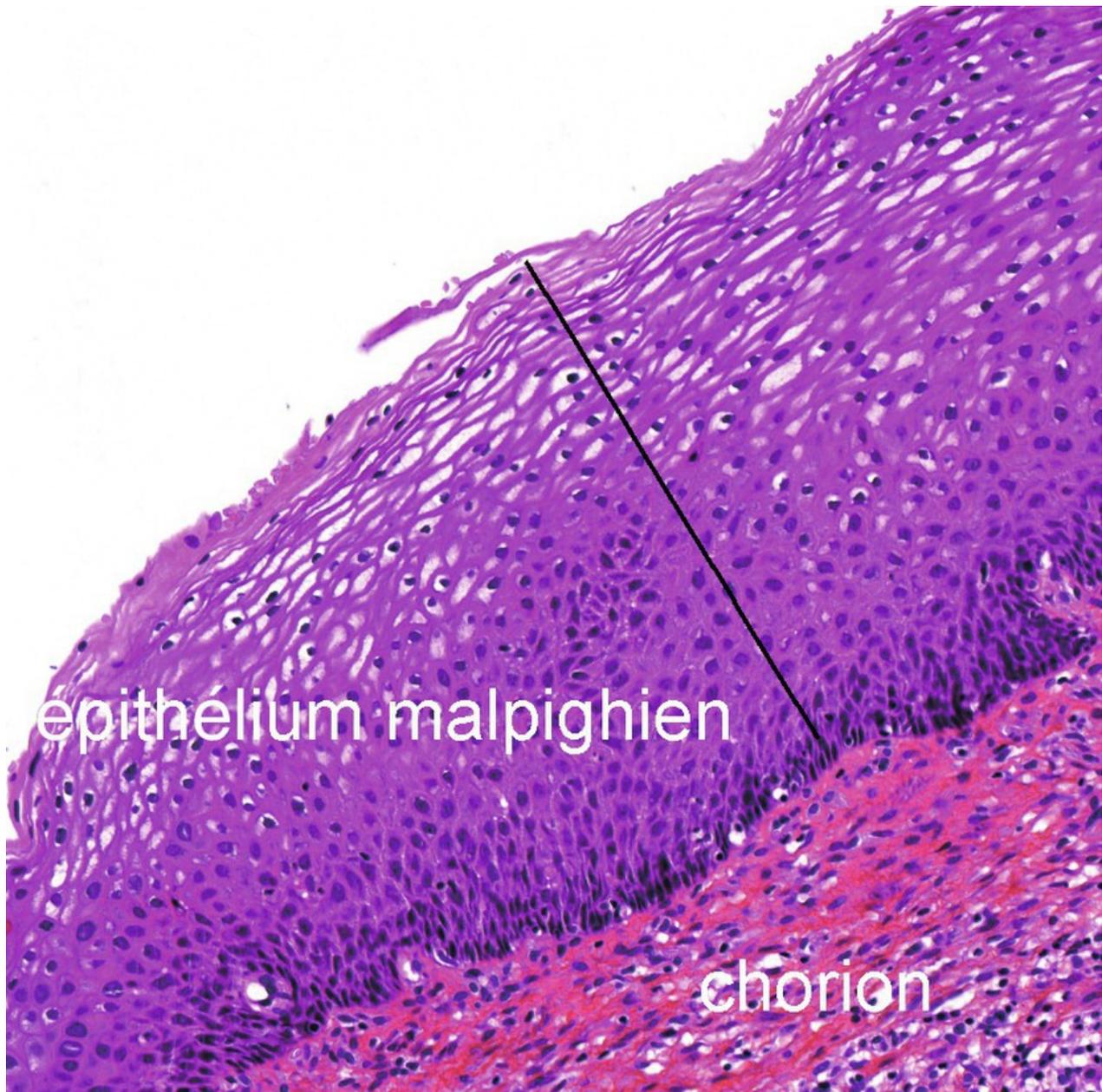


FIG. 6.1. Histologie : épithélium exocervical (malpighien non kératinisant normal).

L'endocol relie l'orifice externe à l'isthme utérin et est revêtu d'un épithélium glandulaire simple mucosécrétant.

La zone de jonction est la zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical. Cette transition est abrupte. La situation anatomique (topographique) de la zone de jonction entre les deux types d'épithélium peut varier (fig. 6.2).

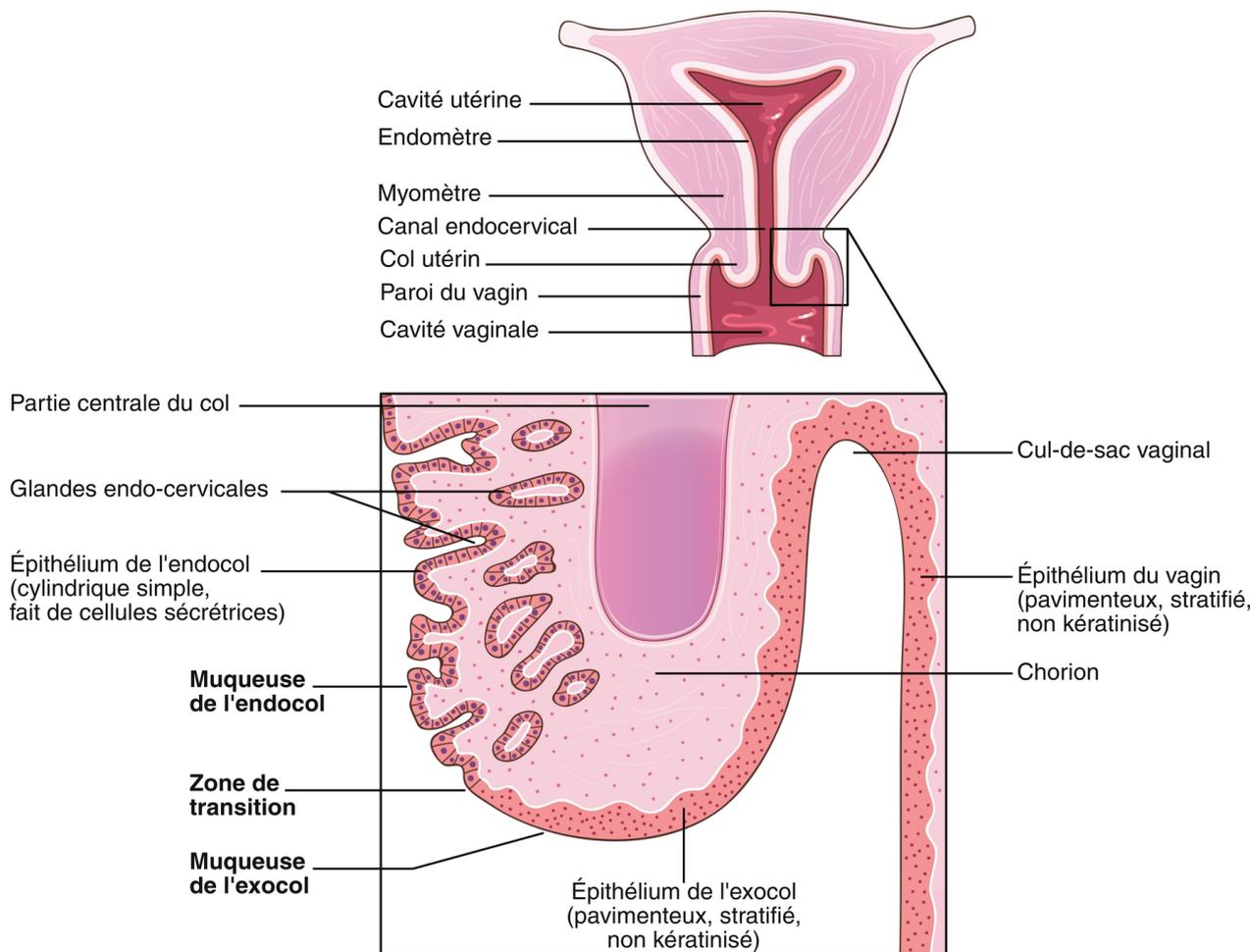


FIG. 6.2. Anatomie et histologie du col de l'utérus.

II Cancer du col de l'utérus

A Fréquence, épidémiologie

Le cancer du col de l'utérus a le douzième rang en fréquence en France (incidence d'environ 3 000 nouveaux cas par an, avec un pic d'incidence vers 50 ans, mortalité d'environ 1 100 cas par an).

L'incidence en France est en baisse grâce au dépistage et au traitement des lésions précancéreuses.

B Types histologiques

Les cancers du col sont :

- le plus souvent des carcinomes épidermoïdes (75–90 %) ;
- plus rarement des adénocarcinomes (environ 10–25 %).

C Cancérogenèse, lésions précancéreuses

Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col sont liées dans la majorité des cas à la persistance d'une infection par un papillomavirus humain (HPV potentiellement oncogène ou dit « à haut risque », surtout HPV 16 ou 18).

L'infection à HPV est une maladie sexuellement transmissible très fréquente, le plus souvent transitoire. C'est la persistance d'une infection à HPV « à haut risque » qui est associée à un risque de développer une lésion de néoplasie intra-épithéliale. On utilisait anciennement le terme de dysplasie de l'épithélium malpighien.

L'infection et la persistance virale se font préférentiellement au niveau de la zone de jonction. En cas de néoplasie intra-épithéliale, les lésions les plus sévères sont au niveau de la jonction.

Pour le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions de néoplasie intra-épithéliale, la jonction doit être vue et prélevée +++.

D Évolution des lésions – Histoire naturelle

L'ancienne classification de l'OMS (2003) distinguait trois grades de gravité croissante de CIN (néoplasie intra-épithéliale cervicale) en fonction de l'importance des anomalies cytologiques et histologiques (CIN 1/CIN 2/CIN 3). La nouvelle classification de l'OMS 2014 ne distingue plus que deux grades : les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL, correspondant aux anciennes CIN 1) et les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL, correspondant aux anciennes CIN 2 et 3).

L'évolution de ces lésions précancéreuses peut se faire vers l'aggravation et l'apparition d'un cancer (carcinome épidermoïde). Cette évolution des lésions est lente (dix ans) et n'est pas inéluctable ([tableau 6.1](#)).

Tableau 6.1.

Évolution des lésions de CIN.

	Régression	Persistance	Évolution vers CIN supérieure	Risque cancer infiltrant
CIN 1	60 %	30 %	10 %	1 %
CIN 2	40 %	30 %	20 %	5 %
CIN 3	30 %	> 60 %		> 12 %

E Terminologies

- Koïlocytes : cellules dont l'aspect est évocateur d'une infection à HPV. Elles peuvent se voir principalement sur frottis et sur biopsies ([fig. 6.3](#) et [6.4](#)).

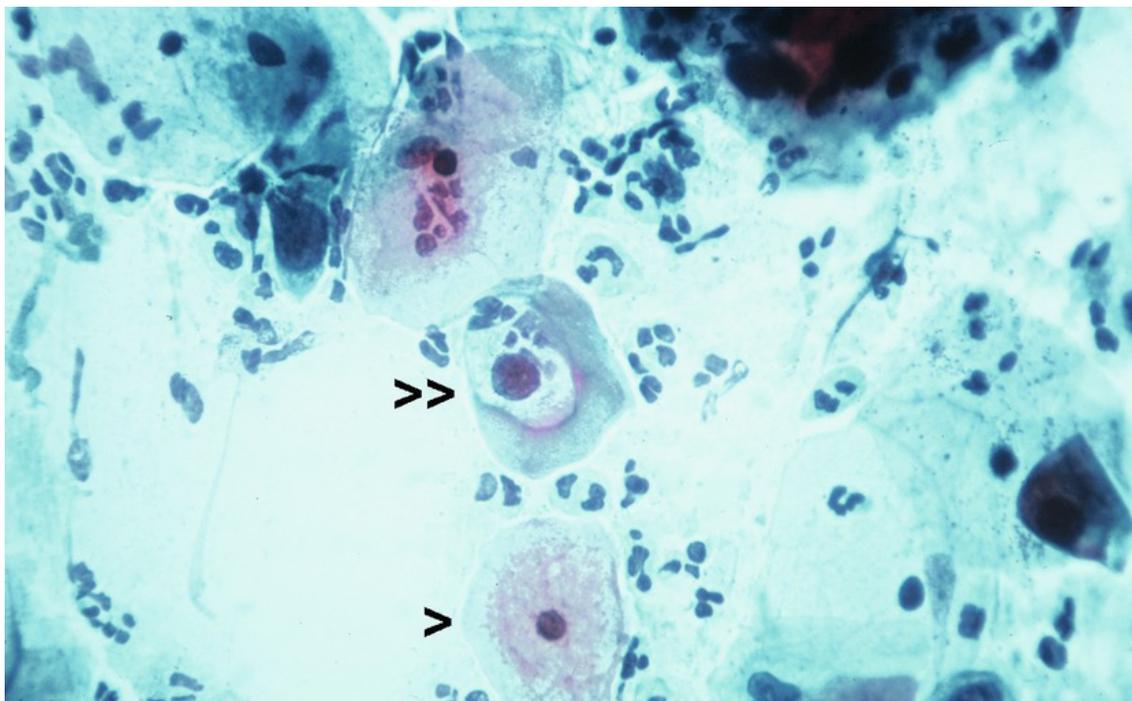


FIG. 6.3. Frottis cervico-utérin (cytologie) : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes (cellule normale [flèche], koïlocyte [double flèche] avec clarification périnucléaire du cytoplasme).

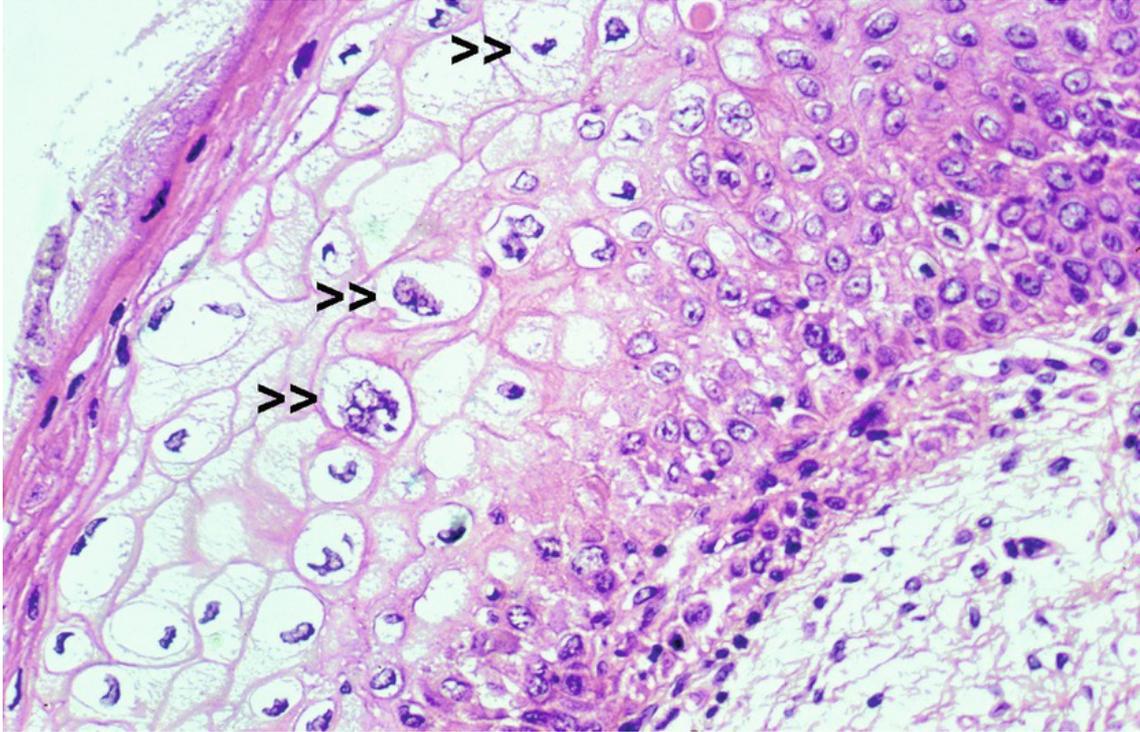


FIG. 6.4. Biopsie (histologie) : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koilocytes (clarification périnucléaire du cytoplasme et parfois binucléation [doubles flèches]).

- Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL pour « low grade squamous intra-epithelial lesions ») : altérations morphologiques témoignant de l'infection par de l'HPV, montrant une prolifération des cellules du tiers inférieur du revêtement malpighien avec ou sans koilocytes.
- Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL pour « high grade squamous intra-epithelial lesions ») : lésions précancéreuses du col de l'utérus, présentant un potentiel non négligeable de développement d'un cancer invasif, montrant une prolifération des cellules sur plus de 1/3 de la hauteur du revêtement malpighien (fig. 6.5). En pratique, la distinction entre CIN 2 et CIN 3 n'a plus d'intérêt, sauf chez les femmes jeunes où un diagnostic de CIN 2 peut faire discuter de sursoir à la conisation pour préserver des complications liées à un col court pendant la grossesse.

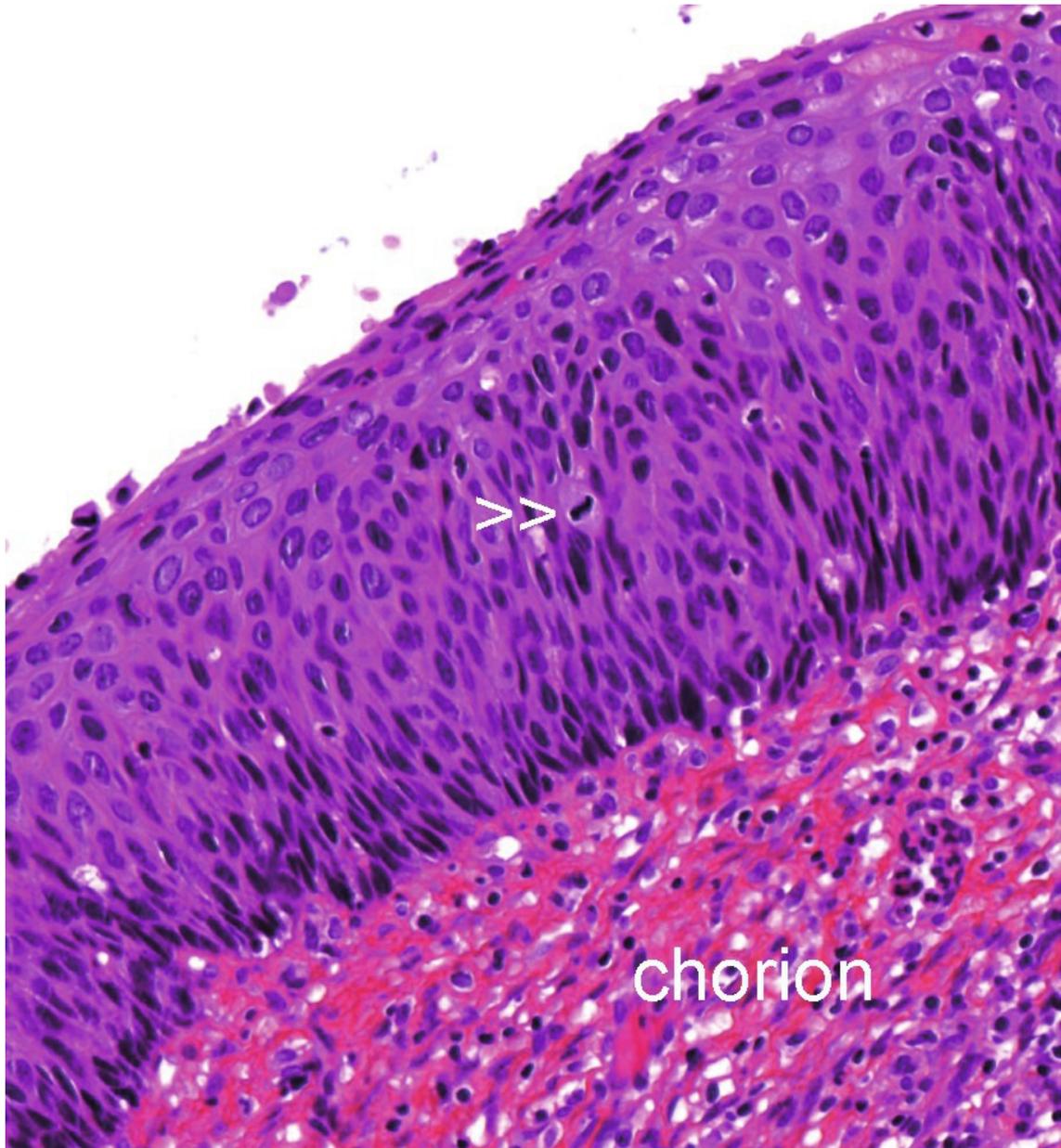


FIG. 6.5. Histologie : épithélium exocervical avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) : anomalies architecturales et cytologiques dépassant les 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale (double flèche : mitose).

- Néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN), dysplasie épithéliale : anciennes dénominations, synonymes de néoplasie intra-épithéliale.
- Carcinome micro-invasif (au niveau du col) : la classification de l'OMS distingue le « carcinome invasif diagnostiqué uniquement par microscopie », où le foyer infiltrant ne dépasse pas 5 mm en profondeur ou 7 mm en largeur (fig. 6.6).

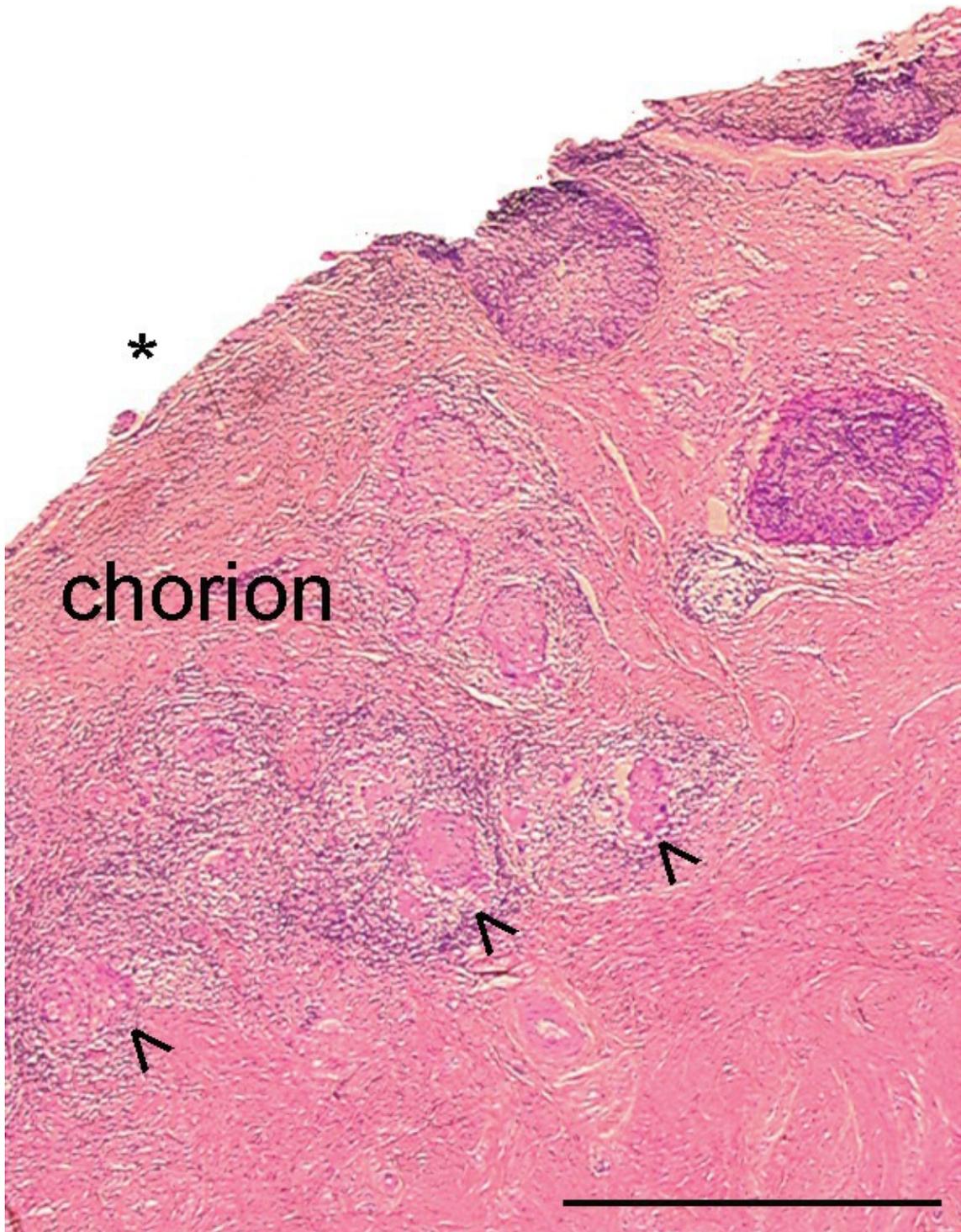


FIG. 6.6. Histologie, foyer de carcinome micro-invasif (flèches), * = surface de l'exocol, le trait représente l'échelle (1 mm).

La zone infiltrante mesure donc moins de 5 mm de profondeur et moins de 7 mm de largeur.

- Carcinome invasif (au niveau du col) : dépassement de la membrane basale avec infiltration du chorion sous-jacent de plus de 5 mm en profondeur (ou de plus de 7 mm en largeur).

Les terminologies utilisées pour les résultats de frottis ou biopsies sont désormais partiellement les mêmes.

1 Terminologie pour les frottis cervico-utérins (cytologie)

On utilise la terminologie du système de Bethesda (2014).

- LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.

- HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.
- ASC-US (*atypical squamous cells of unknown significance*), atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée.
- ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*), atypies de cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

2 Terminologie utilisée pour les biopsies du col ou pièces opératoires (conisation/hystérectomie totale) (histologie)

- LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade **histologique**, anciennement néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (CIN 1) ou dysplasie légère.
- HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade **histologique**, anciennement néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 et 3 (CIN 2 et 3) ou dysplasies modérées et sévères.

3 Critères morphologiques des lésions intra-épithéliales (classification de l'OMS 2014)

- LSIL : anomalies architecturales et cytologiques du tiers inférieur de l'épithélium, respect de la membrane basale, ± koïlocytes.
- HSIL : anomalies architecturales et cytologiques sur plus d'un tiers de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale.

4 Correspondance cytologie/histologie

Il n'y a pas de correspondance stricte entre la cytologie et l'histologie.

L'histologie est plus fiable +++.

La cytologie est un dépistage ou « screening », on recherche des cellules de morphologie particulière.

- ASC-US : correspond à des lésions non néoplasiques dans 80 % des cas, à du LSIL dans 10–15 % des cas, à du HSIL (haut grade) dans environ 5 % des cas.
- ASC-H : correspond dans 40 % des cas à des lésions HSIL (haut grade).

F Lésions précancéreuses du col : dépistage, diagnostic, principes de traitement

Le **dépistage** des néoplasies intra-épithéliales cervicales ou du cancer se fait par cytologie (frottis cervico-utérin).

Le **diagnostic** des lésions malpighiennes intra-épithéliales ou de cancer se fait par histologie (biopsies/conisation diagnostique).

1 Dépistage par cytologie (frottis conventionnel/frottis en milieu liquide)

En France, un dépistage national est fait par frottis cervico-utérin (FCU).

Les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) sont : la réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les trois ans après deux FCU normaux à un an d'intervalle, chez les femmes de 25 à 65 ans. En pratique, le dépistage est débuté au début de l'activité sexuelle.

Il existe deux types de FCU :

- le frottis conventionnel (ou selon Papanicolaou) : on utilise une spatule ou une brosse qui permet de prélever à la fois l'exocol et l'endocol. Le matériel prélevé est étalé sur une lame de façon uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement (vaporisation d'un fixateur directement sur la lame) ;
- le frottis en milieu liquide (appelé aussi frottis monocouche) : le prélèvement est fait avec un outil adapté

(brosse) qui permet de prélever à la fois l'exocol et l'endocol. Le matériel prélevé est mis en suspension dans le flacon qui contient le liquide de conservation. Cette technique permet de faire une recherche d'HPV de haut risque sur le prélèvement si besoin.

La lecture des FCU s'effectue par les anatomopathologistes (ou screening par les cytotechniciens habilités avec validation du résultat et du compte rendu final par un médecin anatomopathologiste). Les résultats doivent être rédigés selon la terminologie du système Bethesda 2014.

Système de Bethesda 2014

- Type de frottis : étalement ou en phase liquide monocouche.
- Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV haut risque a été réalisée.

Qualité du prélèvement

- Satisfaisant pour l'évaluation.
- Non satisfaisant pour l'évaluation (hémorragique, mal étalé...).

Interprétation/résultat

Négatif pour la lésion malpighienne intra-épithéliale ou maligne

- Aspects non néoplasiques (métaplasies, atrophie, grossesse...).
- Modifications cellulaires réactionnelles (liées à l'inflammation, l'irradiation, le DIU...).
- Micro-organismes (*Trichomonas*, mycose, *Actinomyces*, *Gardnerella*...).
- Autres (présence de cellules endométriales chez une femme âgée de 45 ans ou plus).

Anomalies des cellules épithéliales

Malpighiennes

- ASC (atypies des cellules malpighiennes) :
 - ASC-US (*atypical squamous cells of unknown significance*) ;
 - ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*).
- LSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade).
- HSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade) ± présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif/carcinome épidermoïde.
- Carcinome épidermoïde.

Glandulaires

- Atypies des cellules glandulaires (AGC) endocervicales, endométriales ou sans autre précision.
- Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie endocervicale ou sans autre précision.
- Adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS).
- Adénocarcinome.

2 Diagnostic et principes de traitement des lésions précancéreuses du col utérin

a Diagnostic

En cas de frottis anormal, les différentes options diagnostiques seules ou associées sont les suivantes :

- un contrôle par FCU ;
- les techniques de détection des HPV oncogènes : la PCR et la capture d'hybrides sont les deux techniques les plus utilisées ;
- une colposcopie avec biopsies et examen anatomopathologique des biopsies.

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie.

Il y a trois temps à la colposcopie :

- un temps d'examen sans préparation ;
- un temps d'examen après application d'acide acétique (les zones malpighiennes anormales deviennent blanches) ;
- et un temps après application de lugol (les zones malpighiennes anormales ne sont pas colorées en brun par le lugol et sont donc dites iodo-négatives).

La colposcopie est considérée comme satisfaisante si la jonction est vue, et non satisfaisante quand elle n'est pas vue +++.

Les biopsies sont dirigées sur les zones blanches ou iodo-négatives et sur la jonction, avec demande d'examen anatomopathologique pour diagnostic.

b Options thérapeutiques

Les options thérapeutiques des lésions précancéreuses peuvent être :

- une destruction locale en utilisant la vaporisation laser (pour les lésions de néoplasie malpighienne intra-épithéliale de bas grade [LSIL]) ;
- la conisation (fig. 6.7) : résection du col de l'utérus avec examen anatomopathologique de la pièce. La hauteur de la conisation sera guidée par l'examen colposcopique (situation de la zone de jonction) et la présence ou non d'anomalies glandulaires. Chez la jeune femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible, mais avec des limites saines.

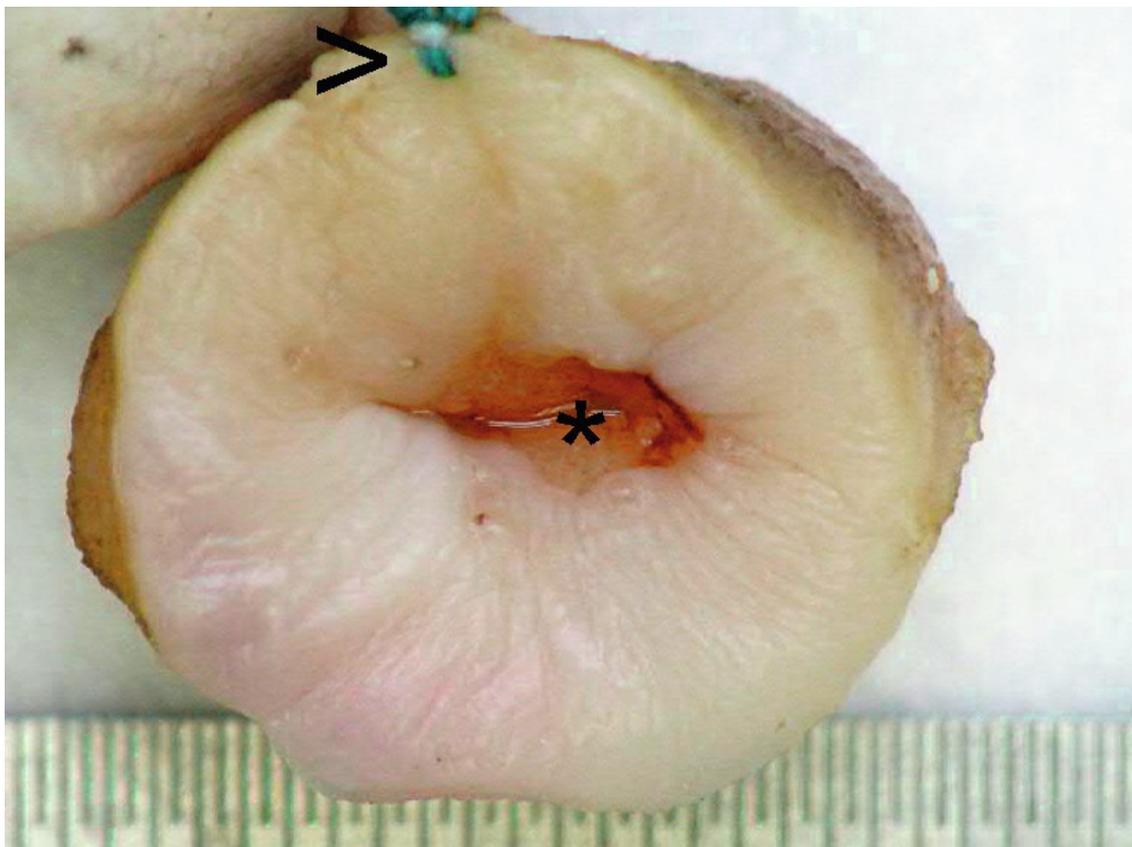


FIG. 6.7. Aspect macroscopique d'une pièce de conisation, orientée par un fil (flèche) (* = endocol).

c Recommandations devant une cytologie anormale

De manière générale, après un frottis anormal (au minimum ASC-US) :

- à l'issue d'un résultat de test HPV négatif, une cytologie est recommandée à 3 ans ;
- à l'issue d'un résultat de double immunomarquage négatif, une cytologie est recommandée à 12 mois ;
- à l'issue d'un résultat de cytologie normale (effectuée après la cytologie anormale initiale), une cytologie est recommandée à 12 mois ;
- à l'issue d'un résultat de test HPV (tout type de génotype haut risque) positif ou de double immunomarquage positif ou de cytologie anormale (effectuée après la cytologie anormale initiale), une coloscopie est recommandée avec prélèvement biopsique si une anomalie est identifiée.

N.B. : le double immunomarquage est une technique réalisée sur frottis en milieu liquide recherchant la présence de cellules malpighiennes avec marquage nucléaire par l'anti-Ki67 (marqueur de prolifération) et marquage cytoplasmique par l'anti-p16 (marqueur indirect d'infection à HPV).

Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypies des cellules malpighiennes de signification non déterminée (ASC-US) (fig. 6.8)

Un frottis positif signifie la présence d'anomalies des cellules épithéliales dans la terminologie du système de Bethesda (au moins ASC-US).

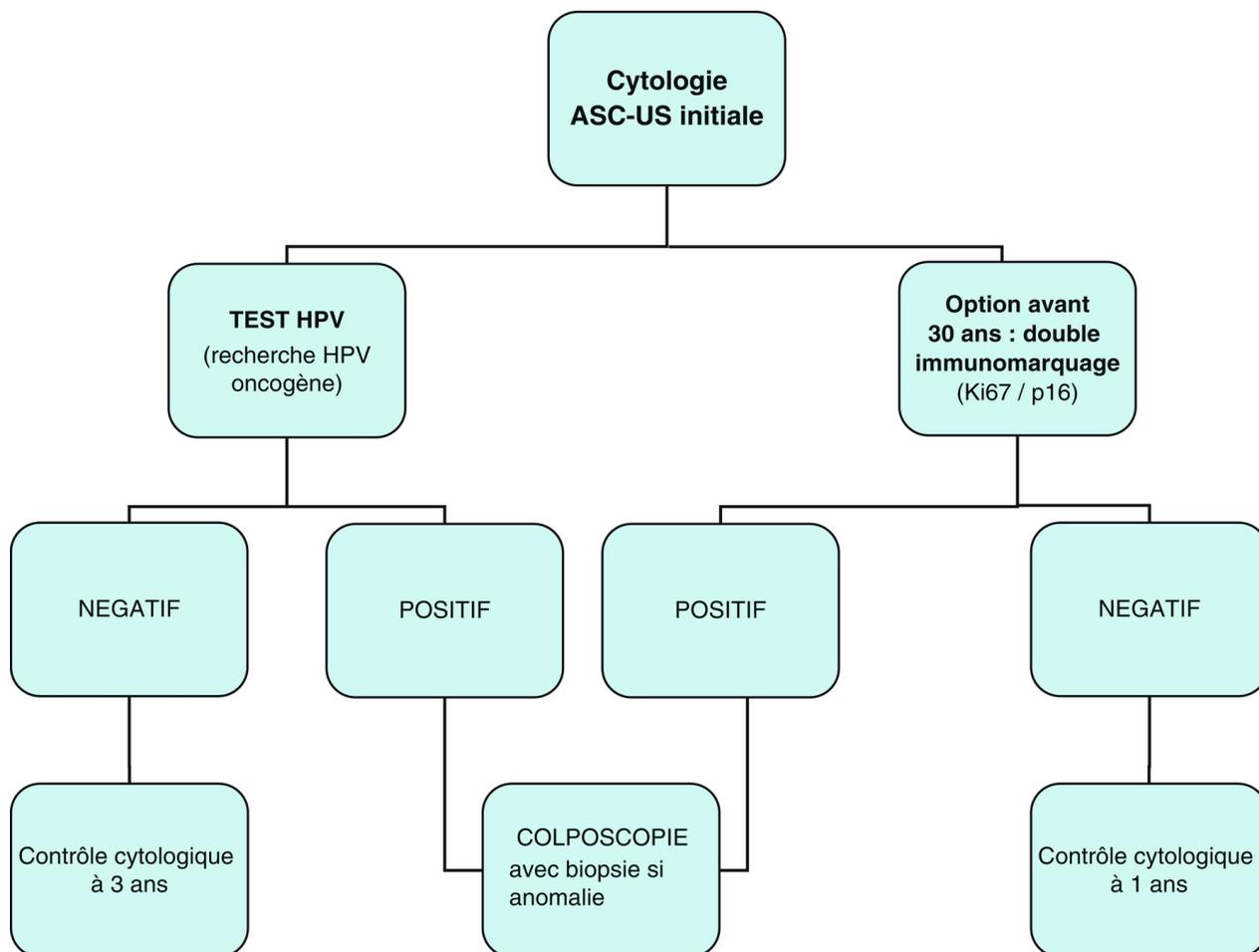


FIG. 6.8. Conduite diagnostique en cas de frottis avec ASC-US. Source : INCa, Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Recommandations INCa, décembre 2016.

Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) (fig. 6.9)

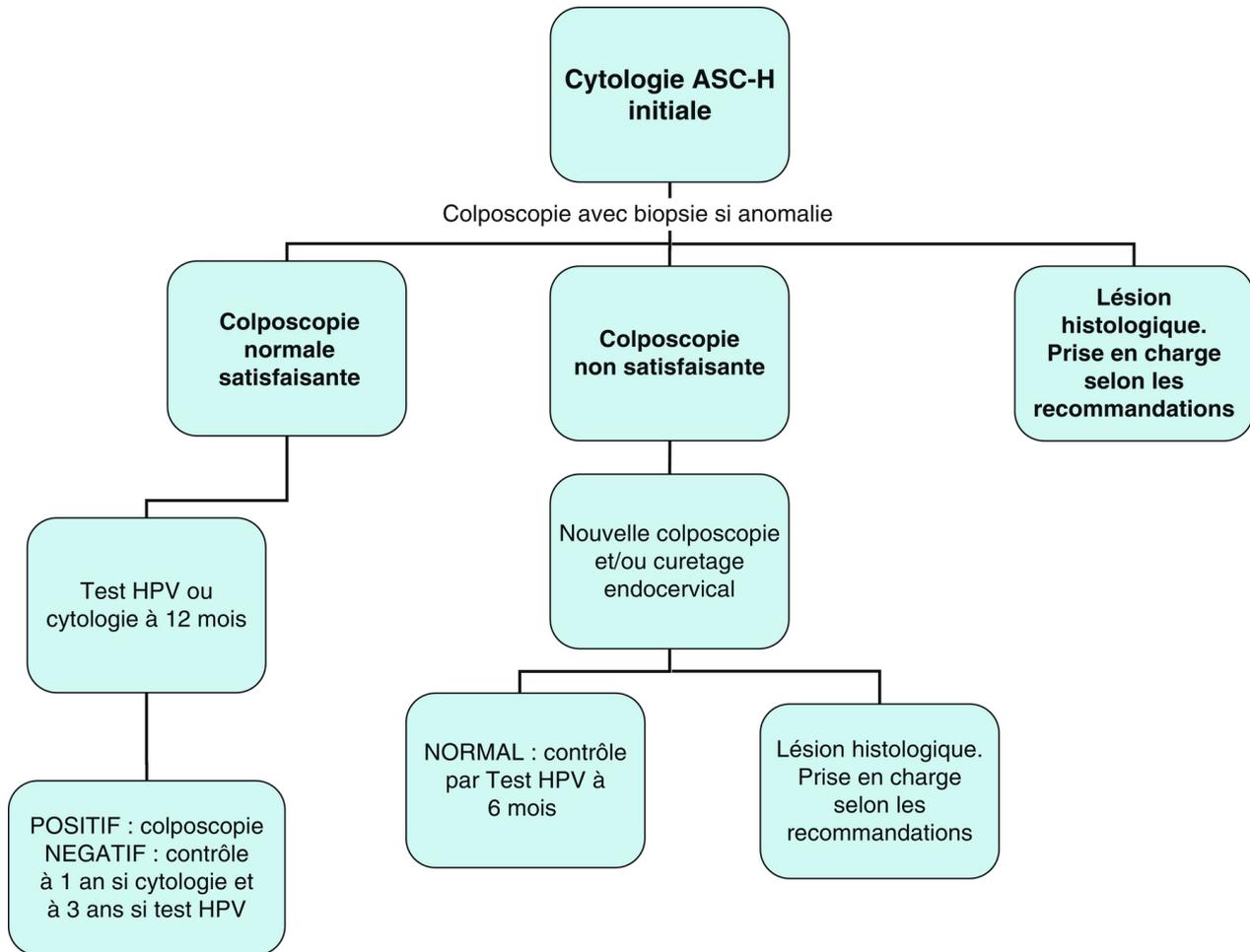


FIG. 6.9. Conduite diagnostique en cas de frottis avec ASC-H. Source : INCa, Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Recommandations INCa, décembre 2016.

Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL) (fig. 6.10)

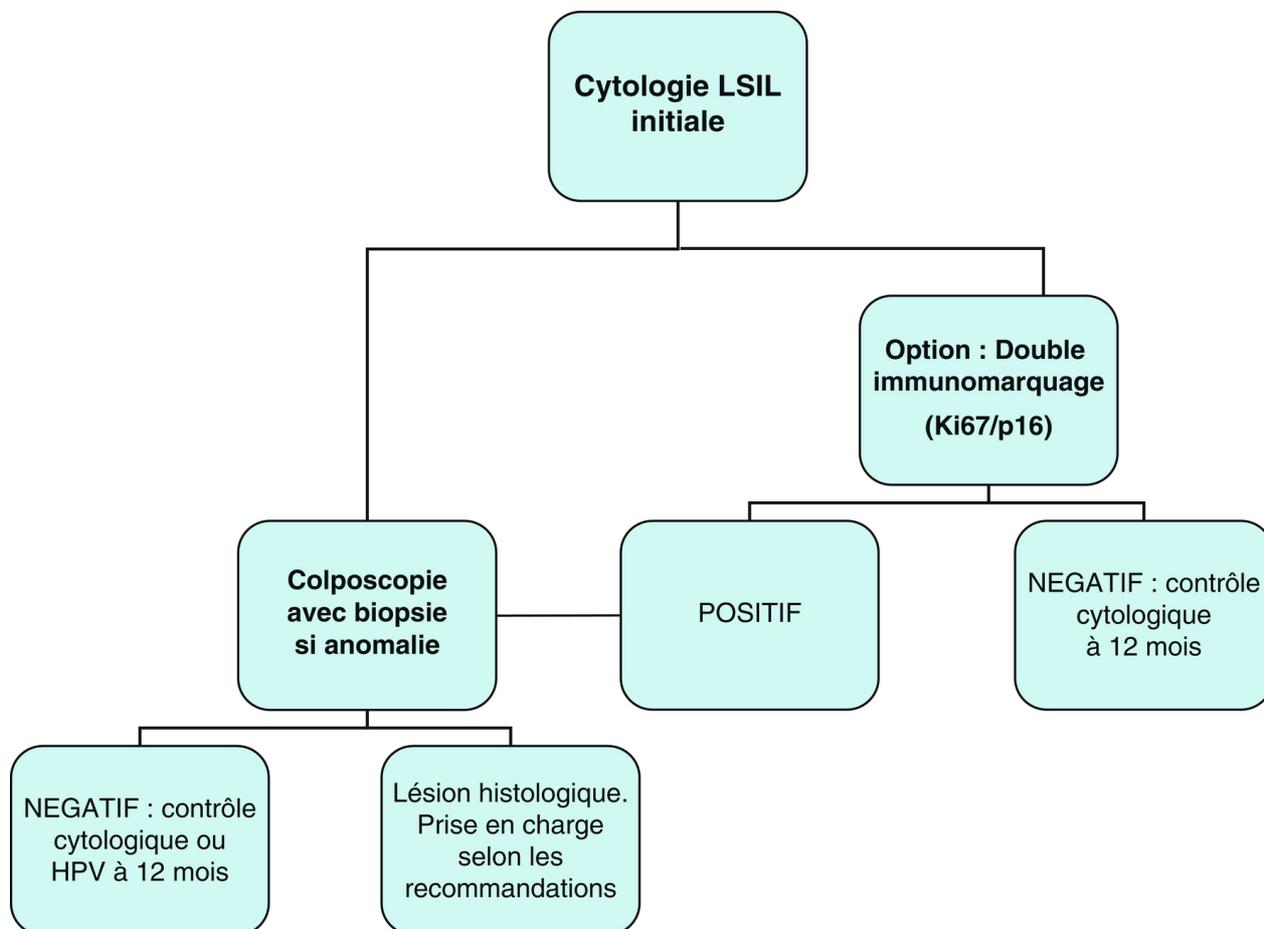


FIG. 6.10. Conduite diagnostique en cas de frottis avec LSIL. Source : INCa, Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Recommandations INCa, décembre 2016.

Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) (fig. 6.11)

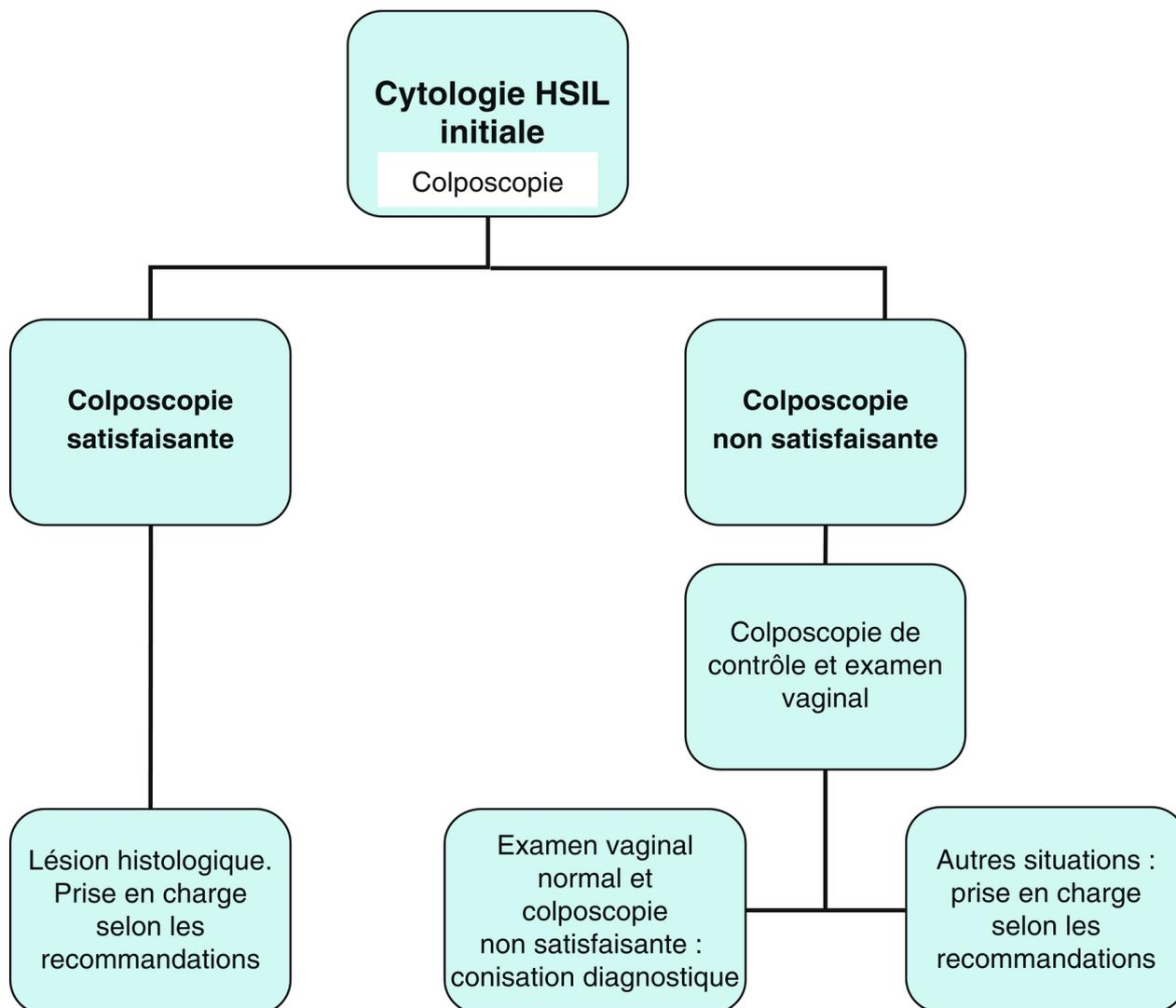


FIG. 6.11. Conduite diagnostique en cas de frottis avec HSIL. Source : INCa, Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Recommandations INCa, décembre 2016.

Conduite diagnostique en cas de frottis avec anomalies des cellules glandulaires

Le système de Bethesda 2014 distingue parmi les anomalies des cellules glandulaires :

- les atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision) ;
- les atypies des cellules glandulaires ou endocervicales évoquant une néoplasie ;
- l'adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) ;
- les adénocarcinomes : endocervical, endométrial, extra-utérin ou d'origine non précisée.

Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires, une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée. Si de plus les anomalies des cellules glandulaires sont de type endométrial, un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.

G Lésions cancéreuses du col : dépistage, diagnostic, principes de traitement

Il y a deux cas de figure, il s'agit soit :

- d'un cancer asymptomatique découvert par dépistage (frottis anormal/diagnostic sur biopsies ou sur pièce de conisation) ;
- d'un cancer symptomatique. Le frottis n'a plus d'intérêt à ce stade +++.

Le diagnostic repose alors sur les biopsies du col avec examen anatomopathologique.

1 Examen anatomopathologique d'une pièce de conisation

Le compte rendu anatomopathologique devra comprendre les items suivants :

- type histologique des lésions : lésion malpighienne intra-épithéliale (bas/haut grade), carcinome épidermoïde, adénocarcinome, tumeur mixte (adénosquameuse), autre type histologique ;
- taille de la tumeur en surface du revêtement épithélial (en mm) ;
- extension tumorale en profondeur dans la paroi cervicale (non invasif/micro-invasif = invasion \leq 5 mm en profondeur et \leq 7 mm en largeur/invasif) ;
- emboles carcinomateux (non vus/présents) ; nombre des emboles et topographie (au contact de la tumeur invasive ou plus à distance) ;
- limites chirurgicales endo-/exocervicales : saines oui/non. Si oui, donner la marge (distance minimale entre lésion et limite de résection). Si non, préciser quel type de lésion est sur la limite (lésion intra-épithéliale, carcinome...).

En fonction de l'âge et du désir de grossesse de la patiente et de la taille de la tumeur, soit une trachélectomie (exérèse du col utérin, des paramètres et conservation de l'utérus), soit une hystérectomie totale (avec ou sans conservation des annexes) sera réalisée.

2 Examen anatomopathologique d'une pièce de colpohystérectomie élargie avec curage ganglionnaire bilatéral

Le compte rendu anatomopathologique devra comporter les éléments suivants (données minimales de l'INCa, 2011) :

- localisation de la tumeur : exocol/jonction/endocol/autres ;
- type histologique de la tumeur (selon la classification de l'OMS en vigueur) : carcinome épidermoïde/adénocarcinome (préciser le sous-type)/carcinome indifférencié/à petites cellules/autres ;
- grade histopronostique ;
- extension tumorale : état des limites chirurgicales de résection (saines/envahies). Si saines : marge minimale (en mm) ;
- autres facteurs pronostiques et prédictifs : emboles vasculaires (non/oui) ;
- critères permettant de déterminer le pT/pN et le stade FIGO (mentionner l'année de la classification utilisée) :
 - micro-infiltrant : invasion en profondeur (en mm)/invasion horizontale (en mm),
 - infiltrant : taille (plus grand diamètre)/invasion en profondeur (en mm),
 - extension extracervicale : vagin (2/3 supérieur)/vagin (1/3 inférieur)/paramètres/paroi pelvienne/vessie (muqueuse)/rectum (muqueuse)/uretère,
 - ganglions régionaux : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés. Si envahi(s), capsule ganglionnaire : saine/dépassée,
 - ganglions non régionaux : préciser localisation, nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés pour chaque localisation. Si envahi(s), capsule ganglionnaire : saine/dépassée.

Classification FIGO (2014)

Stade I

Le carcinome de stade I est strictement limité au col utérin.

- Stade IA : cancer invasif identifié par examen microscopique uniquement. L'invasion mesurée ne dépasse pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur :
 - stade IA1 : l'invasion mesurée ne dépasse pas 3 mm en profondeur et 7 mm en largeur ;

– stade IA2 : l'invasion mesurée est comprise entre 3 et 5 mm en profondeur, et ne dépasse pas 7 mm en largeur.

- Stade IB : soit les lésions sont cliniques (visibles) mais limitées au col, soit elles sont infracliniques mais plus importantes que dans le stade IA2. Toute lésion visible est classée cancer de stade IB :
 - stade IB1 : lésions ne dépassant pas 4 cm de plus grand axe ;
 - stade IB2 : lésions de taille supérieure à 4 cm de plus grand axe.

Stade II

Le carcinome de stade II s'étend au-delà de l'utérus, mais sans atteindre les parois pelviennes, ni le tiers inférieur du vagin.

- Stade IIA : pas d'atteinte des paramètres :
 - stade IIA1 : lésion clinique de taille ne dépassant pas 4 cm ;
 - stade IIA2 : lésion clinique de taille supérieure à 4 cm.
- Stade IIB : invasion des paramètres.

Stade III

Tumeur touchant le tiers inférieur du vagin (IIIA), ou étendue à la paroi pelvienne, ou provoquant une hydronéphrose ou un rein « muet » (IIIB).

Une tumeur avec des métastases ganglionnaires régionales est classée IIIB par exemple.

Stade IV

Tumeur étendue au-delà du petit bassin ou envahissant la muqueuse de la vessie et/ou du rectum. Une tumeur avec des métastases ganglionnaires à distance ou des métastases viscérales est classée stade IV.

Points clés

- Le dépistage des lésions malpighiennes intra-épithéliales cervicales ou du cancer se fait par cytologie (frottis cervico-utérin).
- Le diagnostic des lésions malpighiennes intra-épithéliales ou de cancer se fait par histologie.
- Pour le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions de néoplasie intra-épithéliale, la jonction doit être vue et prélevée.
- On utilise la terminologie du système de Bethesda (2014) pour les résultats du frottis.
- Il n'y a pas de correspondance stricte entre la cytologie et l'histologie, l'histologie est plus fiable.
- Les koilocytes sont des cellules dont l'aspect est évocateur d'une infection à HPV.
- ASC-US : frottis avec atypies des cellules malpighiennes de signification non déterminée.
- LSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.
- HSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.
- Le carcinome micro-invasif (au niveau du col) est défini par un cancer diagnostiqué uniquement par microscopie où le foyer infiltrant ne dépasse pas 5 mm en profondeur ou 7 mm en largeur.

Pour en savoir plus

INCa. Cytologie cervico-utérine anormale : recommandations sur la conduite à tenir.

Recommandations INCa, décembre 2016.

<https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Cytologie-cervico-uterine-anormale-recommandations-sur-la-conduite-a-tenir>.

CHAPITRE 7

Item 297 – UE 9 – Tumeurs du corps utérin

Hélène-Marie Plouhinec; Catherine Genestie
Relecture : Philippe Morice

- I. Prérequis
- II. Cancer de l'endomètre
- III. Tumeurs conjonctives de l'utérus

Objectifs pédagogiques du CoPath

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs, les principales lésions tissulaires précancéreuses.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

I Prérequis

La paroi de l'utérus comprend l'endomètre, le myomètre et l'adventice.

L'**endomètre**, bordant la cavité utérine, est constitué par un épithélium glandulaire cylindrique simple, reposant sur un épais chorion de tissu conjonctif très cellulaire appelé le chorion cytogène endométrial.

Sous l'influence des hormones (œstrogènes et progestérone), sécrétées par l'ovaire durant le cycle ovarien, l'endomètre subit des changements réguliers cycliques afin de constituer un milieu favorable à l'implantation d'un ovule fécondé.

Le **myomètre** est constitué de faisceaux entrecroisés de cellules musculaires lisses fusiformes (muscle involontaire). Plus en profondeur il y a l'**adventice**.

II Cancer de l'endomètre

A Fréquence, épidémiologie

C'est le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme (7 275 cas par an en 2012), après le cancer du sein du côlon et du poumon. Il est plus fréquent que le cancer du col. Son taux d'incidence reste stable.

Le pic d'incidence se situe vers l'âge de 60 ans.

Le cancer de l'endomètre est un cancer hormonodépendant.

Les principaux facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont :

- hyperœstrogénie (puberté précoce, ménopause tardive, prise d'œstrogènes...);
- nulliparité ;
- obésité ;
- HTA ;
- dyslipidémie ;
- syndrome de Lynch (HNPCC, *hereditary non polyposis colorectal cancer*).

B Types histologiques

1 Adénocarcinome de l'endomètre

Le type histologique habituel du cancer de l'endomètre est l'adénocarcinome.

Classiquement, on décrit deux grandes catégories d'**adénocarcinome** de l'endomètre :

- le type **endométriöide** le plus fréquent (80 %) ;
- le type **non endométriöide** qui rassemble plusieurs sous-entités (adénocarcinome mucineux, carcinome séreux papillaire, carcinome à cellules claires) ;
- les **autres types** sont : le carcinome mixte associant le type endométriöide et un autre type, le carcinome dédifférencié associant un contingent endométriöide et un contingent indifférencié, le carcinome indifférencié et le carcinome neuroendocrine à petites cellules.

L'adénocarcinome de type endométriöide est un cancer hormonodépendant qui survient dans un contexte d'hyperœstrogénie (préménopause). Il se développe à partir de lésions épithéliales précurseurs comme l'hyperplasie glandulaire atypique. Ce type histologique est de bon pronostic. On peut parfois observer un contingent malpighien dans la tumeur.

Il existe **trois grades de différenciation définis par la FIGO** (1 : bien différencié, 2 : moyennement différencié, 3 : peu différencié). Pour grader une tumeur, on évalue la surface du contingent solide (< 5%, 6–50%, > 50%) et les atypies cytonucléaires.

Les adénocarcinomes de l'endomètre sont séparés usuellement en deux types reposant sur des critères histologiques : le type I de bon pronostic, correspondant essentiellement aux adénocarcinomes endométriöides les mieux différenciés et le type II de mauvais pronostic, correspondant plutôt aux non endométriöides ([tableau 7.1](#)).

Tableau 7.1.

Cancers de l'endomètre.

Type I		Type II	
Type histologique	Endométriöide	Séreux	Autres
Lésion préneoplasique	Hyperplasie avec atypies	Carcinome <i>in situ</i>	Carcinome <i>in situ</i>

2 Tumeurs non adénocarcinomateuses

Il existe aussi des tumeurs non adénocarcinomateuses : carcinome épidermoïdes, carcinosarcome associant un contingent carcinomateux et un contingent sarcomateux appelé aussi tumeur mixte müllerienne ou tumeur mixte mésodermique...

C Lésions tissulaires précancéreuses, cancérogénèse

1 Hyperplasie glandulaire atypique

La principale lésion précancéreuse, précurseur de l'adénocarcinome endométriode est l'hyperplasie glandulaire atypique (fig. 7.1).

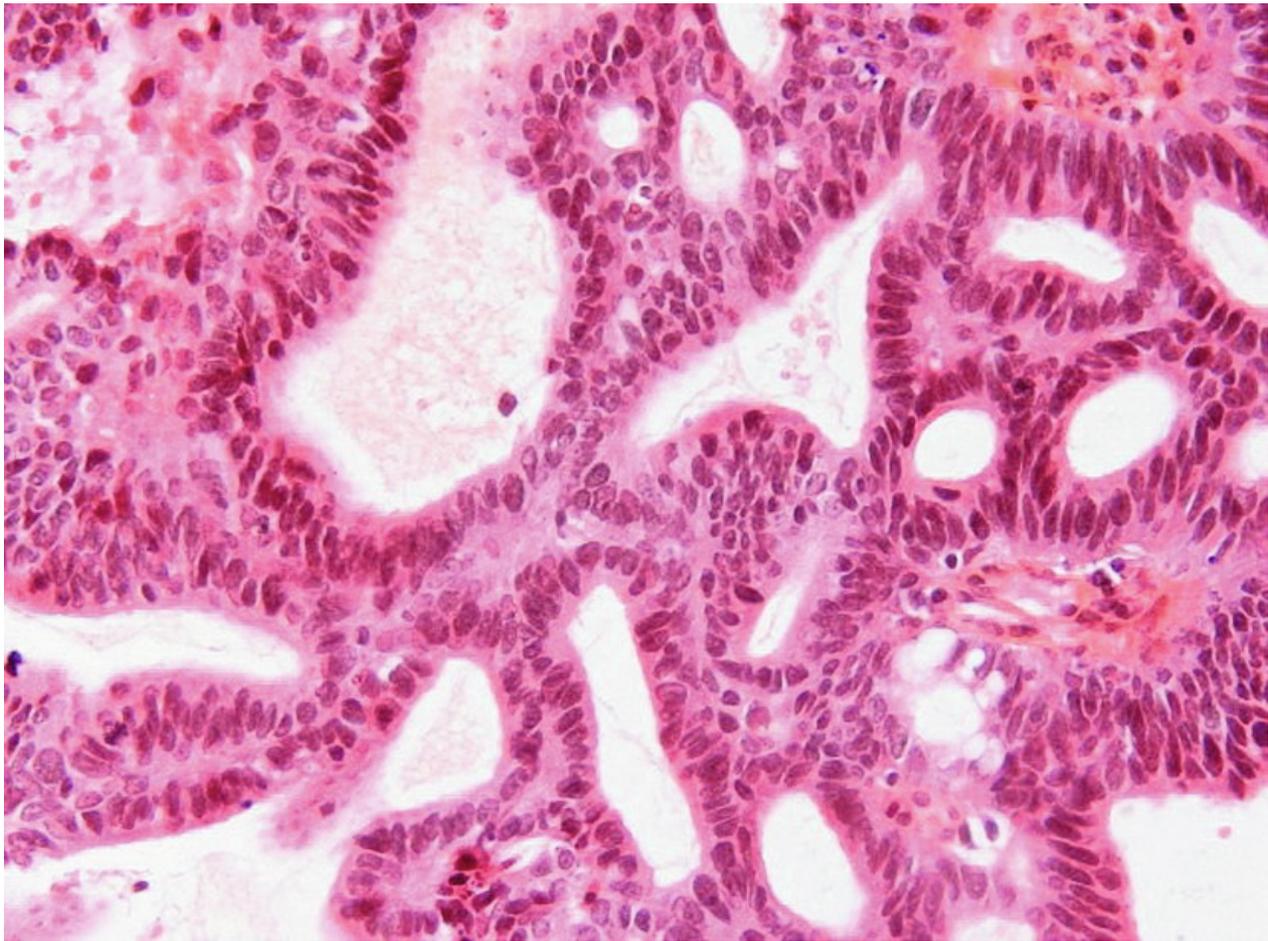


FIG. 7.1. Hyperplasie glandulaire atypique, lésion précurseur de l'adénocarcinome endométriode (histologie).

Selon l'OMS 2014, seules les atypies cytonucléaires signent le caractère préneoplasique, indépendamment de l'architecture des glandes endométriales. On distingue donc l'hyperplasie non atypique, sans caractère préneoplasique, et l'hyperplasie atypique (noyaux arrondis, anisocaryose, modification de la chromasie).

2 Carcinome *in situ*

La lésion précancéreuse des carcinomes non endométriodes (surtout le type séreux) est le carcinome *in situ*.

D Diagnostic

Cliniquement, les tumeurs endométriales se manifestent par des ménométrorragies.

Toute métrorragie post-ménopausique doit faire évoquer un cancer de l'endomètre +++.

À l'échographie, la muqueuse endométriale sera épaissie.

Diagnostic : hystéroskopie diagnostique avec **biopsies** par aspiration (ex. : pipelle de Cornier®) dirigées étagées ou curetage biopsique avec **examen anatomopathologique des prélèvements**.

N.B. : en France, les tests somatiques recherchant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (système « MMR ») doivent être réalisés systématiquement chez toute personne de moins de 50 ans avec un cancer de l'endomètre pour recherche d'un syndrome de Lynch. Cette recherche peut se discuter entre 50 et 60 ans.

Pour les cancers de l'endomètre l'INCa recommande de faire en parallèle une immunohistochimie des quatre protéines MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) sur des coupes de tissu de la tumeur et un test moléculaire sur l'ADN de la tumeur à la recherche d'une instabilité des microsatellites.

E Principes du traitement

Le traitement est discuté en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) en fonction principalement de l'état général de la patiente, du stade d'extension et de l'histologie. Le traitement chirurgical repose sur l'hystérectomie totale extrafasciale avec annexectomie bilatérale et examen anatomopathologique (fig. 7.2 et 7.3). La chirurgie ganglionnaire et ses modalités éventuelles (curage complet ou détection du ganglion sentinelle) sont discutées en fonction du type (I ou II), du stade et du grade de la tumeur.

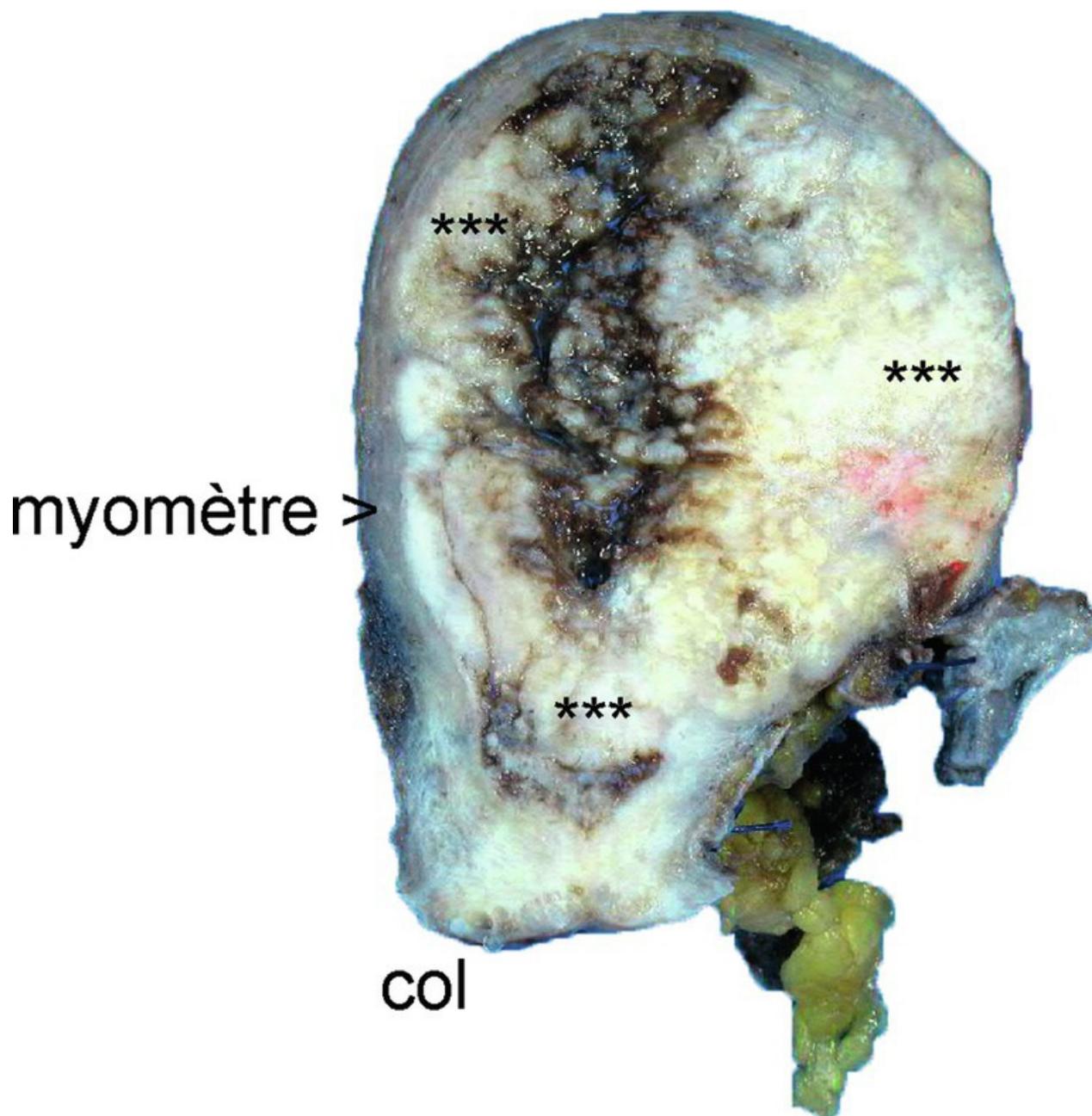


FIG. 7.2. Pièce d'hystérectomie totale avec adénocarcinome de l'endomètre envahissant plus de la moitié de l'épaisseur du myomètre (***) : tumeur).

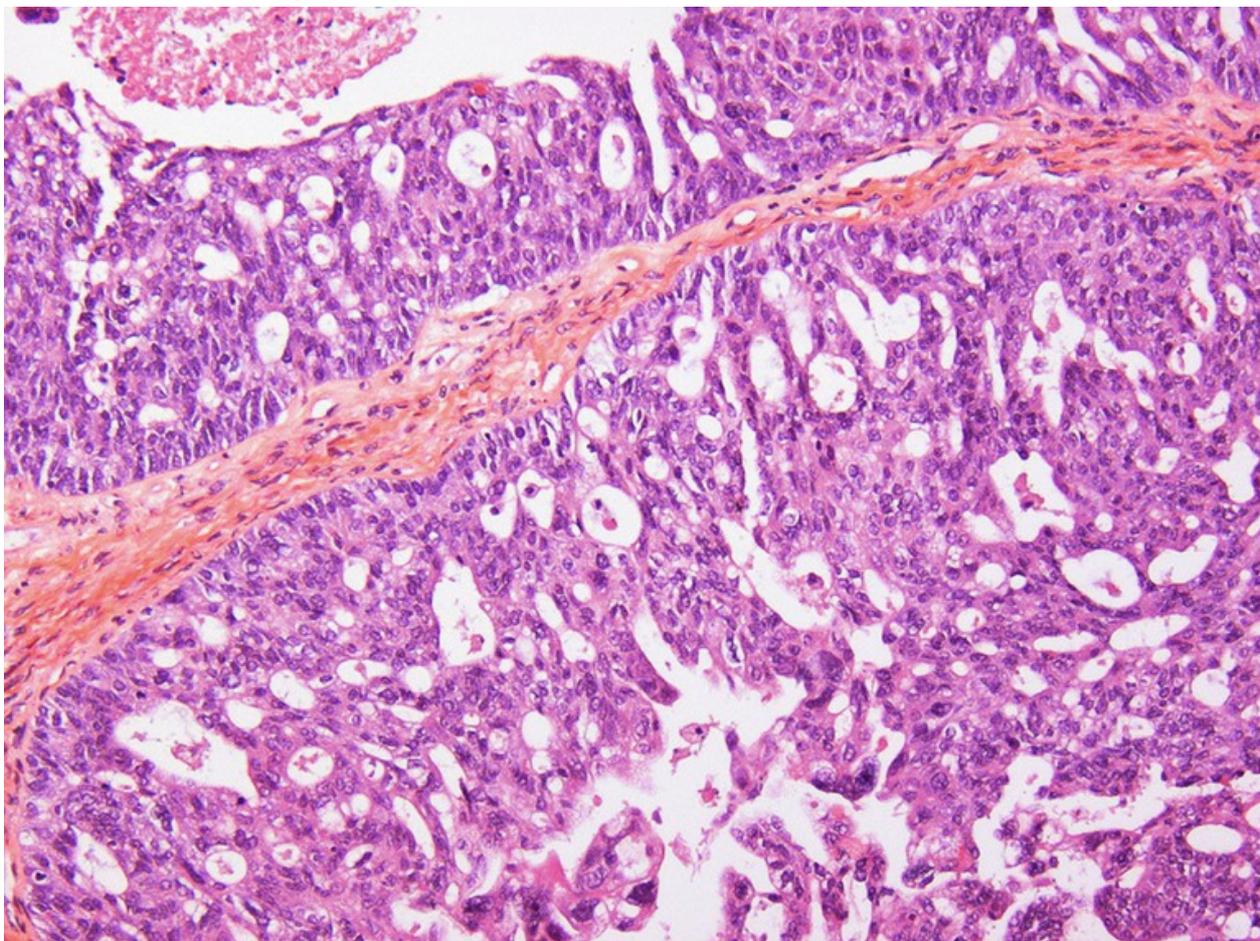


FIG. 7.3. Aspect microscopique d'un adénocarcinome endométrioïde.

Un traitement complémentaire postopératoire sera discuté en cas de facteur de mauvais pronostic anatomopathologique.

Les principaux facteurs pronostiques liés à la tumeur sont :

- le type histologique ;
- le grade de différenciation de la FIGO ;
- le stade FIGO/TNM (degré d'infiltration du myomètre, métastases ganglionnaires, cytologie péritonéale positive).

Le compte rendu d'anatomie pathologique doit renseigner les éléments suivants (données minimales pour une tumeur primitive du corps utérin [pièce opératoire], INCa, décembre 2011) :

- le type histologique (suivant la classification de l'OMS en vigueur) : adénocarcinome endométrioïde, adénocarcinome mucineux/carcinome papillaire séreux/carcinome à cellules claires, autres ;
- le grade histopronostique (FIGO : pourcentage de contingent solide non malpighien et non morulaire/atypies cytonucléaires) ;
- l'extension tumorale : état des limites chirurgicales de résection (saines/envahies). Si saines : marge minimale (en mm) ;
- les autres facteurs pronostiques et prédictifs : embolies vasculaires (non/oui) ;
- les critères permettant de déterminer le pT/pN et le stade FIGO (l'année de la classification doit être mentionnée).

N.B. : les critères permettant de déterminer le pTNM sont des :

- critères relatifs à la tumeur :
 - degré d'infiltration du myomètre (en %),
 - séreuse utérine : saine/envahie,
 - extension extracorporelle :
 - col utérin : sans invasion du chorion/avec invasion du chorion (préciser la profondeur en mm),
 - vagin : préciser l'état de la recoupe,
 - paramètres,
 - séreuse péritonéale
 - ovarienne et/ou tubaire,
 - vessie et/ou intestin (muqueuse),
 - autre,
 - cellules tumorales dans l'ascite et/ou le lavage péritonéal (ne modifie plus le stade FIGO) ;
- critères relatifs aux ganglions :
 - ganglions régionaux :
 - localisation : pelviens, para-aortiques,
 - nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés pour chaque localisation,
 - ganglions à distance :
 - localisation : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés pour chaque localisation.

Classification FIGO 2014 et TNM 2014

- I : tumeur limitée au corps de l'utérus (T1) :
 - IA : tumeur infiltrant seulement l'endomètre ou moins de la moitié de l'épaisseur du myomètre (T1a)
 - IB : infiltration d'au moins la moitié de l'épaisseur du myomètre (T1b)
- II : invasion du tissu conjonctif du col mais ne dépassant pas l'utérus (T2)
- III : extensions locales et/ou régionales selon les caractéristiques suivantes :
 - IIIA : invasion de la séreuse ou des annexes (T3a)
 - IIIB : extension au vagin ou paramètres (T3b)
 - IIIC : ganglions régionaux métastatiques (pelviens ou para-aortiques) (N1 ou N2)
- IV : extensions à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance :
 - IVA : infiltration de la muqueuse vésicale ou rectale (T4)
 - IVB : métastases viscérales à distance (M1)

III Tumeurs conjonctives de l'utérus

Les tumeurs musculaires lisses se développent à partir du myomètre.

1 Léiomyome

Le léiomyome (appelé parfois myome ou communément fibrome) est une tumeur musculaire lisse bénigne.

C'est une tumeur ronde, bien limitée, non infiltrante, constituée de cellules musculaires lisses (sans atypie cytonucléaire) et de collagène (d'où le terme incorrect de fibrome).

On définit des tumeurs interstitielles, sous-muqueuses et séreuses, en fonction de leur localisation dans l'épaisseur du myomètre (fig. 7.4).

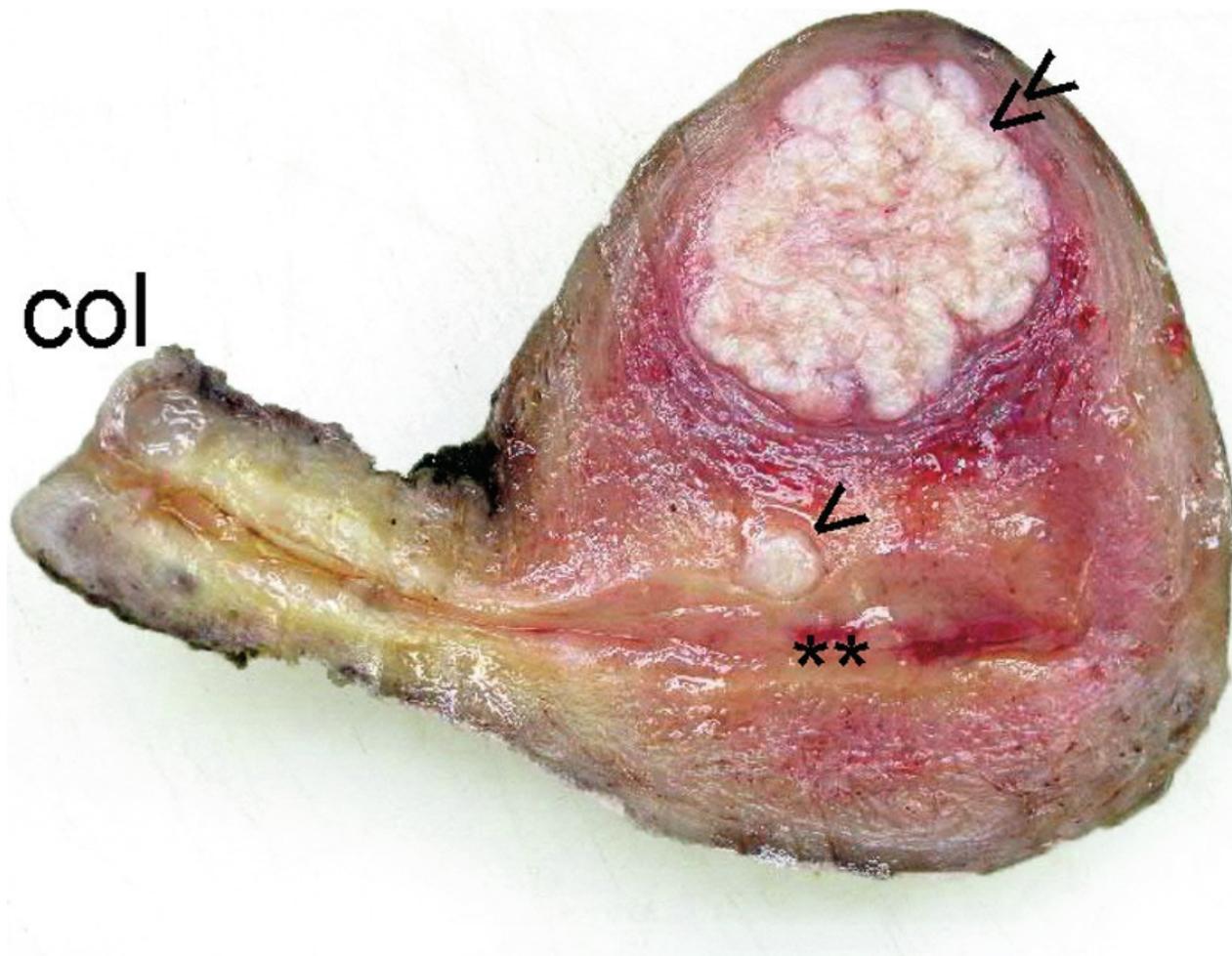


FIG. 7.4. Hystérectomie avec léiomyomes (sous-muqueux [flèche], interstitiel [double flèche]) (= cavité utérine).**

Cette tumeur bénigne, œstrogénodépendante est très fréquente (20 % des femmes) mais asymptomatique dans 50 % des cas.

Le traitement ne s'envisage que si la lésion est symptomatique +++.

Les complications sont principalement hémorragiques (ménorragies, anémie...) ou mécaniques (compressions diverses, fausses couches ou infertilité).

En cas de résection (myomectomie, hystérectomie), les prélèvements doivent faire l'objet d'un examen anatomopathologique pour confirmer le diagnostic. Il permet d'éliminer d'autres types de tumeurs rares.

2 Léiomyosarcome

La tumeur musculaire lisse maligne s'appelle un léiomyosarcome.

Elle va infiltrer la paroi, et comporte des atypies cytonucléaires et de la nécrose le plus souvent.

C'est une tumeur rare et de mauvais pronostic.

3 Tumeur du stroma endométrial ou du chorion cytogène

Elle se développe à partir du chorion de l'endomètre.

Lorsqu'elle est maligne, il s'agit d'un sarcome (tumeur conjonctive maligne).

Points clés

- Le type histologique habituel du cancer de l'endomètre est l'**adénocarcinome**.

- Il existe deux grandes catégories d'adénocarcinome de l'endomètre :
 - le type endométrioïde le plus fréquent (80 %) dont la lésion précancéreuse est l'hyperplasie atypique ;
 - le type non endométrioïde.
- Le diagnostic de cancer de l'endomètre se fait par hystérocopie avec biopsies dirigées et examen anatomopathologique des prélèvements.
- Les principaux facteurs pronostiques liés à la tumeur et qui doivent obligatoirement figurer dans le compte rendu anatomopathologique de la pièce opératoire sont :
 - le type histologique ;
 - le grade de différenciation ;
 - le stade (degré d'infiltration du myomètre, métastases ganglionnaires, cytologie péritonéale positive).
- Le **léiomyome** est une tumeur musculaire lisse très fréquente.
- Le traitement ne s'envisage que si la lésion est symptomatique +++.
- En cas de résection (myomectomie, hystérectomie), les prélèvements doivent faire l'objet d'un examen anatomopathologique pour confirmer le diagnostic et éliminer d'autres types de tumeurs rares.

CHAPITRE 8

Item 303 – UE 9 – Tumeurs de l'ovaire

Hélène-Marie Plouhinec; Catherine Genestie
Relecture: Philippe Morice

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.

Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

Conduite diagnostique

- I. Prérequis
- II. Types histologiques des tumeurs de l'ovaire
- III. Diagnostic d'une tumeur ovarienne/d'un kyste de l'ovaire

I Prérequis

Histologie :

- l'ovaire est bordé en surface d'un épithélium cubique simple ;
- il est constitué de deux zones : la corticale et la médullaire ;
- la corticale contient un stroma spécialisé et des follicules ;
- dans le stroma, il y a des cellules fibroblastiques et des cellules sécrétant des hormones masculines (cellules de Leydig et Sertoli) ;
- les follicules ovariens contiennent une cellule germinale (ovocyte) et, en fonction de la maturation du follicule, il peut y avoir des cellules sécrétant des hormones féminines (cellules de la granulosa, cellules thécales) ;
- la médullaire contient des vaisseaux sanguins et des lymphatiques.

II Types histologiques des tumeurs de l'ovaire

Les tumeurs de l'ovaire sont volontiers kystiques, mais les kystes de l'ovaire ne sont pas toujours des tumeurs. Il existe aussi des kystes dits fonctionnels où le follicule ovarien ou le corps jaune forment des kystes.

En dehors des kystes fonctionnels ou d'endométriase, les tumeurs de l'ovaire se classent en fonction des cellules qui les composent.

Il existe donc trois types histologiques (classification histologique OMS 2014, [tableau 8.1](#)) :

- les tumeurs épithéliales ;
- les tumeurs du stroma et des cordons sexuels (cellules spécialisées hormonosécrétantes) ;
- les tumeurs germinales dérivant de l'ovocyte.

Tableau 8.1**Classification histologique des tumeurs de l'ovaire, OMS 2014.**

Origine	Cellule épithéliale	Cellule germinale (ovocyte)	Stroma-cordons sexuels	Métastases
Fréquence (% des tumeurs de l'ovaire)	65–70 %	15–20 %	5–10 %	5 %
Âge habituel	+ de 20 ans	0–20 ans	Tout âge	
Sous-types	Séreuse Mucineuse Endométrioïde Cellules claires Cellules transitionnelles	Tératome mature /immature Dysgerminome Tumeur du sinus endodermique Choriocarcinome	Fibrome/fibrothécome Tumeurs thécales ou de la granulosa Tumeurs à cellules de Leydig/Sertoli	
Pourcentage des tumeurs malignes de l'ovaire	90 %	3–5 %	2–3 %	5 %

En gras, les tumeurs les plus fréquentes pour chaque catégorie.

A Tumeurs épithéliales

Les tumeurs épithéliales peuvent être :

- bénignes (cystadénome séreux, cystadénome mucineux, etc.) ;
- borderline (à la limite de la malignité) : tumeur séreuse à la limite de la malignité ;
- malignes (cystadénocarcinome séreux, mucineux...).

Les termes de cystadénome et cystadénocarcinome expriment le fait que les tumeurs sont en grande partie kystiques : un cystadénome est un adénome en grande partie kystique.

Histologie :

- les tumeurs bénignes sont constituées de cellules régulières, bien organisées (épithélium unistratifié) ;
- les tumeurs borderline sont faites de cellules atypiques avec pseudo-stratification et infiltration nulle ou minimale. Ces lésions borderline peuvent parfois s'accompagner d'une extension péritonéale sous formes d'implants non invasifs ;
- les tumeurs malignes sont faites de cellules atypiques, avec une architecture désorganisée, et il existe une infiltration.

Chez la femme adulte, la tumeur la plus fréquente est le cystadénome séreux (fig. 8.1 et 8.2).



FIG. 8.1 Macroscopie : tumeur de l'ovaire multikystique, à paroi fine, sans végétations : tumeur bénigne.

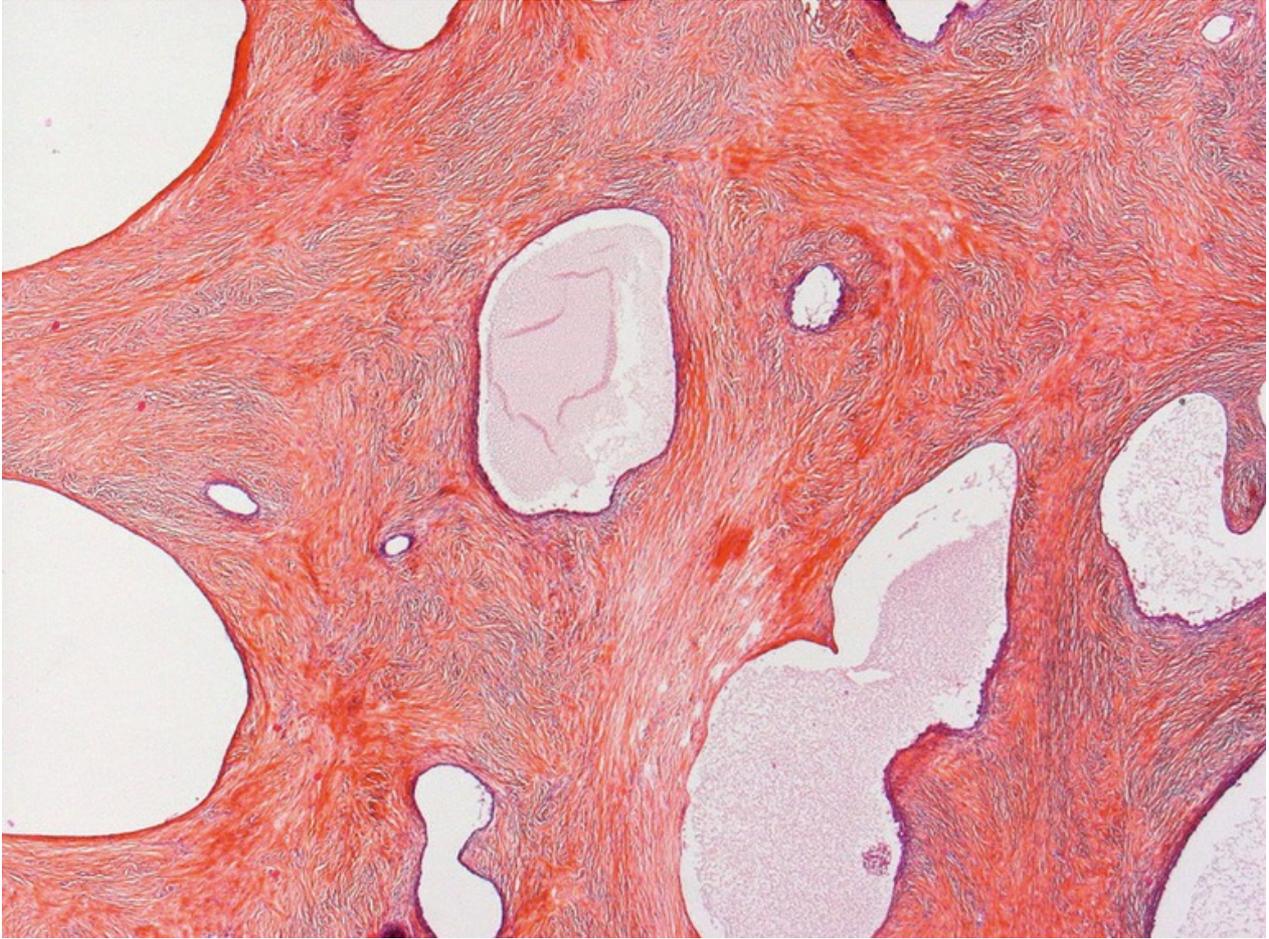


FIG. 8.2 Microscopie : cystadénome séreux de l'ovaire (kystes à revêtement régulier + tissu fibreux).

Chez la femme âgée, il s'agit le plus souvent d'une tumeur épithéliale maligne, l'adénocarcinome séreux (fig. 8.3 et 8.4).



FIG. 8.3 Macroscopie : tumeur de l'ovaire à la surface lisse, mi-solide, mi-kystique à la coupe. Malignité suspectée microscopiquement.

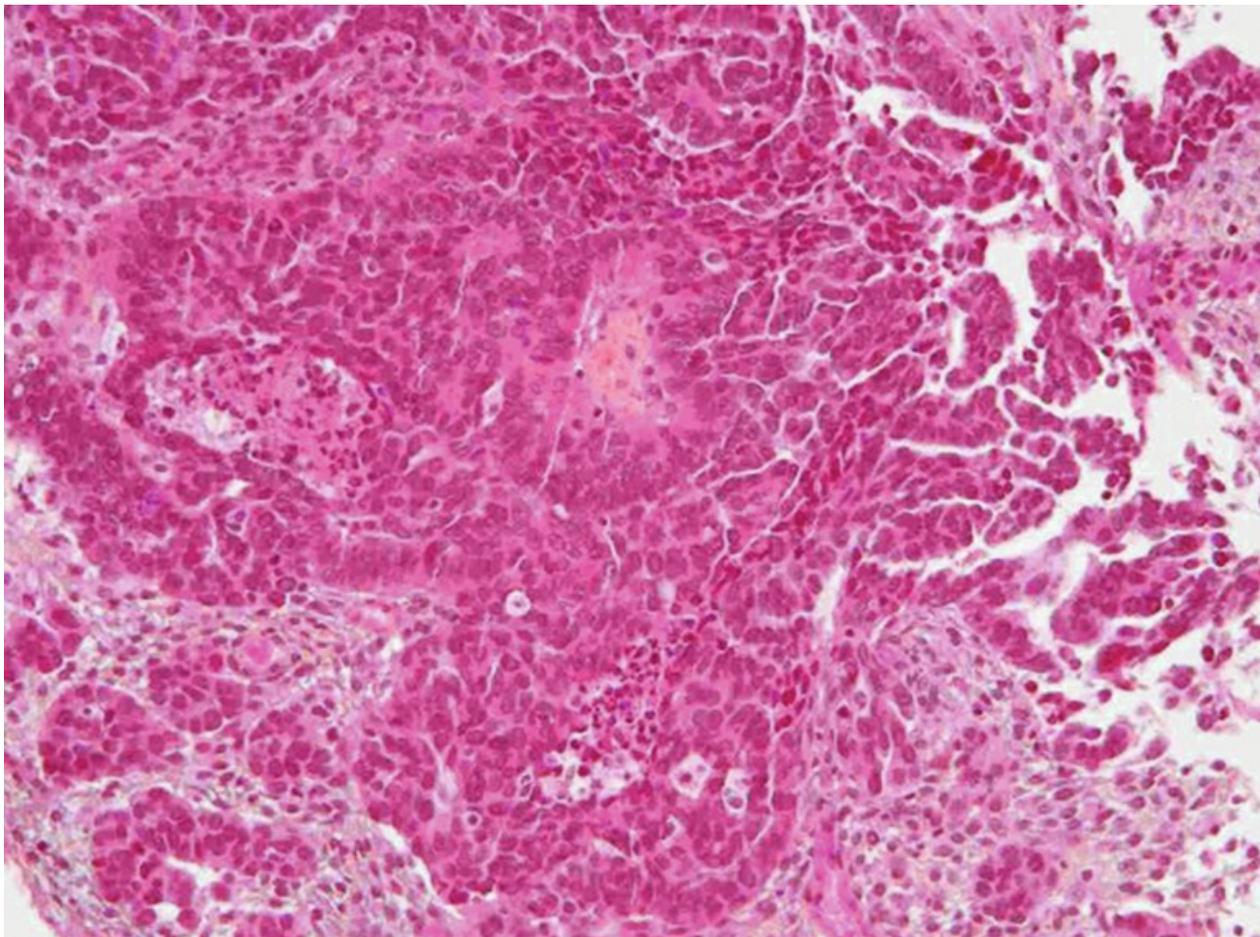


FIG. 8.4 Microscopie : adénocarcinome séreux de haut grade.

Les tumeurs mucineuses sont moins fréquentes. Lorsqu'il s'agit d'un adénocarcinome mucineux bilatéral, il faut évoquer de principe la possibilité d'une localisation secondaire (métastase) ovarienne d'une tumeur primitive (côlon le plus fréquent, appendice, estomac). Lorsque la tumeur ovarienne est bilatérale, l'origine ovarienne est exceptionnelle.

B Tumeurs germinales

Le tératome mature (95 % des tumeurs germinales) est la tumeur bénigne unilatérale la plus fréquente chez la jeune fille. On recherche un contingent immature. Il existe d'autres types histologiques, mais ils sont également très rares.

C Tumeurs du stroma et des cordons sexuels

Les tumeurs du stroma et des cordons sexuels représentent 8 % des tumeurs de l'ovaire.

Le fibrothécome est la tumeur bénigne la plus fréquente, survenant à tout âge.

Il existe d'autres types histologiques, mais ils sont très rares.

III Diagnostic d'une tumeur ovarienne/d'un kyste de l'ovaire

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique.

Cliniquement, la lésion est découverte durant un examen gynécologique, une échographie ou devant une symptomatologie (douleur, pesanteur, troubles menstruels...).

L'imagerie à faire en première intention est l'échographie pelvienne par voie abdominale et endovaginale. Plusieurs signes échographiques sont recherchés en faveur de la malignité : grande taille, bilatéralité, végétations, épaisseur de la paroi du kyste, hétérogénéité du contenu, index de résistance au Doppler élevé. Une ascite et des adénopathies pelviennes seront aussi recherchées.

Les autres examens (scanner/IRM/marqueurs tumoraux) sont fonction de l'âge de la patiente et des résultats de l'échographie.

Chez une femme en période d'activité génitale, il faut d'abord éliminer un kyste fonctionnel.
Si le kyste apparaît bénin en échographie, une échographie est refaite trois mois plus tard.

A Lésion suspecte

Si la lésion apparaît bénigne mais persiste au-delà de trois mois surtout si elle est symptomatique, une kystectomie ou annexectomie pourra être réalisée sous coelioscopie.

En cas de tumeur suspecte, une IRM pelvienne et des marqueurs tumoraux permettront d'affiner le diagnostic et de guider la prise en charge. Une coelioscopie exploratrice complétera le bilan. Si elle est suspecte en coelioscopie, on procède à une annexectomie avec examen extemporané (pas d'examen extemporané en l'absence de signe suspect).

Le résultat conditionne la suite de la chirurgie :

- bénignité : annexectomie simple ;
- borderline : annexectomie et prélèvements péritonéaux multiples ;
- malignité : conversion en laparotomie en fonction de l'étendue de la maladie, annexectomie bilatérale et hystérectomie totale, curage ganglionnaire et prélèvements péritonéaux ;
- autres : il se peut que le diagnostic précis ne puisse être fait lors de l'examen extemporané. Il faut attendre le résultat définitif après fixation formolée et inclusion en paraffine.

B Lésion maligne

Si la lésion apparaît d'emblée maligne, un bilan de cancer de l'ovaire est fait. L'exploration abdominopelvienne permet une évaluation précise de la carcinose péritonéale, ce qui conditionne la prise en charge (*cf. infra § Cancer de l'ovaire*).

Seul l'examen anatomopathologique avec étude microscopique apporte le diagnostic de certitude du type de tumeur.

Points clés

- Les tumeurs de l'ovaire sont volontiers kystiques.
- Les kystes de l'ovaire ne sont pas toujours des tumeurs, il y a aussi des kystes dits fonctionnels.
- Il existe trois types histologiques (classification histologique OMS 2014) :
 - tumeurs épithéliales ;
 - tumeurs du stroma et des cordons sexuels ;
 - tumeurs germinales.
- Les tumeurs épithéliales les plus fréquentes sont le cystadénome séreux (bénin) et l'adénocarcinome séreux (malin).
- La tumeur germinale la plus fréquente au niveau de l'ovaire est le tératome mature (bénin).
- L'imagerie à faire en première intention pour exploration d'une masse ovarienne est l'échographie pelvienne par voie abdominale et endovaginale.
- Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique.
- Si la lésion apparaît bénigne mais persiste au-delà de trois mois, ou si elle est suspecte, on procède à une coelioscopie pour annexectomie avec examen anatomopathologique (si possible un examen extemporané si elle est suspecte).

Cancer de l'ovaire

- I. Fréquence, épidémiologie
- II. Types histologiques
- III. Facteurs de risque, carcinogenèse, modalités d'extension
- IV. Diagnostic

I Fréquence, épidémiologie

On dénombre environ 4 300 cas par an en France. Le cancer de l'ovaire est moins fréquent que le cancer du sein, de l'endomètre.

Il concerne les femmes âgées de plus de 45 ans en général (âge moyen de découverte : 57 ans).

Maladie longtemps asymptomatique, le diagnostic se fait souvent à un stade avancé de la maladie. Il n'y a pas de dépistage.

Le pronostic est sombre : 35 % de survie à cinq ans globalement.

Environ 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique.

II Types histologiques

Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome séreux (cf. fig. 8.3 et 8.4).

Il y a aussi d'autres sous-types : adénocarcinome mucineux, endométrioïde, à cellules claires, à cellules transitionnelles.

Attention, 5 % des tumeurs malignes de l'ovaire sont des métastases ovariennes de cancers extra-ovariens : il faut y penser systématiquement en cas d'antécédents de cancer chez une patiente ou en cas de tumeur mucineuse bilatérale. Les tumeurs donnant volontiers des métastases ovariennes sont les cancers du sein et du tube digestif (côlon, estomac).

III Facteurs de risque, carcinogenèse, modalités d'extension

- Nulliparité, première grossesse tardive.
- Facteurs génétiques : mutation BRCA1 ou BRCA2, syndrome de Lynch.

Chez les patientes avec mutation BRCA1 ou BRCA2, une annexectomie bilatérale prophylactique est proposée vers 40 ans.

L'extension des cancers de l'ovaire se fait principalement par voie péritonéale et lymphatique.



Quelques notions de pathogénie ovarienne

Pendant longtemps, le revêtement de surface ovarien s'invaginant et formant des kystes d'inclusion a été considéré comme étant le point de départ des cancers de l'ovaire. Une autre hypothèse est actuellement proposée : la tumeur séreuse ovarienne de **haut grade** se développerait à partir de cellules tubaires (de la trompe), soit à partir de cellules tubaires saines ayant migré dans l'ovaire principalement pendant les phases d'ovulation, soit à partir de lésions tubaires préexistantes de carcinome intra-épithélial disséminées secondairement dans l'ovaire et point de départ pour la tumeur infiltrante. Cette hypothèse est proposée car ces lésions ont été découvertes sur l'examen anatomopathologique des annexes de femmes ayant eu une annexectomie prophylactique pour mutation BRCA.

La tumeur endométrioïde ou à cellules claires se développerait à partir de cellules endométriales ayant migré de l'utérus vers l'ovaire de manière rétrograde.

IV Diagnostic

La réalisation d'une cœlioscopie à visée diagnostique, pronostique et de stadification est l'élément clé du bilan initial. Ainsi, la cœlioscopie est fondamentale pour établir le diagnostic, et complète le bilan d'extension par l'évaluation de la carcinose péritonéale.

A Prélèvements

Des biopsies des nodules de carcinose seront réalisées pour obtenir un diagnostic histologique.

En l'absence de carcinose péritonéale, une annexectomie diagnostique et une cytologie péritonéale permettront d'obtenir un diagnostic.

B Examen définitif

L'examen anatomopathologique fait le diagnostic de cancer en précisant obligatoirement (données minimales, INCa 2011) :

- le type histologique (classification de l'OMS en vigueur) ;
- le grade (degré de différenciation) ;
- la présence ou non d'emboles vasculaires ;
- l'extension tumorale permettant de définir le stade (classification FIGO, préciser l'année) ;
- autres (*cf.* compte rendu, items minimaux recommandations INCa 2011).

Le stade FIGO s'applique aussi aux tumeurs borderline (à la limite de la malignité).

Compte rendu anatomopathologique

Données minimales à renseigner pour une tumeur primitive de l'ovaire (recommandations de l'INCa)

Type de prélèvement :

Organe/région anatomique : ovaires

Côté : droit/gauche/bilatérale

Type histologique :

- Tumeur épithéliale : séreuse, endométrioïde ou indifférenciée :
 - borderline : typique, micropapillaire, micro-invasion
 - invasive : adénocarcinome
- Autre type histologique : tumeur maligne rare de l'ovaire

Grade histopronostique :

- Tumeurs séreuses : haut grade ou bas grade
- Tumeurs endométrioïdes : grade de la FIGO selon le pourcentage de contingent solide non malpighien et non morulaire
- Carcinome mucineux : deux modes d'infiltration, avec un pronostic différent, expansif/infiltratif
- Atypies cytonucléaires

Autres facteurs pronostiques et prédictifs :

- Emboles vasculaires : non/oui
- Si chimiothérapie néoadjuvante :
 - nécrose : non/oui
 - reliquat tumoral : faible/modéré/important

Critères permettant de déterminer le pT/pN et le stade FIGO

Extension tumorale

- Atteinte ovarienne uni- ou bilatérale
- Taille :
- Capsule : intacte/rompue
- Tumeur à la surface de l'ovaire : présente/absente
- Cellules tumorales dans l'ascite et/ou le lavage péritonéal
- Envahissement par continuité et/ou localisation à l'utérus et/ou aux trompes
- Envahissement par continuité et/ou localisation(s) à d'autres organes pelviens : rectum, vessie, autres
- Métastases péritonéales en dehors du pelvis : microscopiques/macrosopiques (< 2 cm, > 2 cm)

Critères relatifs aux ganglions

Ganglions régionaux : localisation, nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés pour chaque localisation

TMRO (tumeur maligne rare ovarienne)

- Type histologique : mucineuse/à cellules claires/à cellules transitionnelles
- Tumeur du stroma et des cordons sexuels : tumeur de la granulosa adulte/tumeur de la granulosa juvénile/fibrosarcome/tumeur de Sertoli-Leydig/autres

Grade histopronostique

- Tératome immature : quantité de tissu immature (grade 1, 2, 3)
- Tumeur de Sertoli-Leydig : bien différenciée/moyennement différenciée/peu différenciée

Classification FIGO (2014)

Stade I : tumeur limitée aux ovaires

- IA : un seul ovaire atteint ou une seule trompe, pas de tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe, pas de rupture capsulaire, pas d'ascite tumorale
- IB : les deux ovaires sont atteints ou les deux trompes, pas de tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe, pas de rupture capsulaire, pas d'ascite tumorale
- IC : tumeur limitée à un ou deux ovaires (ou trompes) avec : rupture chirurgicale (C1) ou rupture capsulaire avant la chirurgie ou atteinte ovarienne/tubaire de surface (C2) ou ascite ou cytologie péritonéale positive (C3)

Stade II : tumeur ovarienne (ou tubaire) uni- ou bilatérale avec extension pelvienne ou carcinome péritonéal primitif

- IIA : extension ou métastases sur les ovaires, sur l'utérus ou les trompes
- IIB : extension à d'autres structures pelviennes

Stade III : tumeur ovarienne (ou tubaire) uni- ou bilatérale avec atteinte péritonéale extrapelvienne et/ou atteinte ganglionnaire rétropéritonéale

- IIIA1 : métastases ganglionnaires rétropéritonéales uniquement

- IIIA2 : atteinte extrapelvienne microscopique ± métastases ganglionnaires rétropéritonéales
- IIIB : métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm ± métastases ganglionnaires rétropéritonéales
- IIIC : métastases péritonéales macroscopiques > 2 cm ± métastases ganglionnaires rétropéritonéales

Stade IV : métastases à distance à l'exclusion des métastases péritonéales

- IVA : atteinte pleurale avec cytologie positive
- IVB : métastases parenchymateuses ou métastases extra-abdominales (incluant les ganglions inguinaux et les ganglions extra-abdominaux)

Points clés

- Environ 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique : mutation BRCA1 ou BRCA2.
- Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome séreux.
- La réalisation d'une coelioscopie à visée diagnostique, pronostique et de stadification est l'élément clé du bilan initial.
- L'examen anatomopathologique fait le diagnostic de cancer en précisant obligatoirement (données minimales, INCa 2011) : le type histologique (classification de l'OMS en vigueur), le grade, la présence ou non d'emboles vasculaires et l'extension tumorale.
- La prise en charge est fonction de l'extension tumorale (stade FIGO).

CHAPITRE 9

Item 309 – UE 9 – Tumeurs du sein

Hélène-Marie Plouhinec; Catherine Genestie
Relecture: Magali Lacroix-Triki

- I. Prérequis
- II. Fréquence, épidémiologie
- III. Types histologiques (OMS 2012)
- IV. Lésions avec augmentation du risque relatif de cancer du sein
- V. Diagnostic de cancer du sein ou des lésions du tissu palléal
- VI. Traitement du cancer du sein
- VII. Chirurgie et examen anatomopathologique
- VIII. Autres traitements – Facteurs prédictifs anatomopathologiques, pronostiques, et thérapeutiques

Objectifs pédagogiques du CoPath

-  Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
-  Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le dépistage, le diagnostic, l'évaluation du pronostic et le traitement.

I Prérequis

A Rappel d'anatomie

Le sein comporte d'avant en arrière le tégument (peau), le tissu conjonctif sous-cutané renfermant la glande mammaire, puis un tissu conjonctif lâche permettant au corps mammaire de glisser en arrière sur le plan musculaire du grand pectoral.

Au niveau du mamelon, s'ouvre une dizaine de pores galactophoriques. La glande mammaire correspond à un système ramifié de canaux galactophores. En arrière du mamelon, ces galactophores se divisent en canaux de plus en plus étroits, jusqu'à l'unité terminale ducto-lobulaire (UTDL). L'UTDL comporte les canaux extra- et intralobulaires qui se terminent par les acini qui sont fonctionnels surtout pendant la grossesse et la lactation (fig. 9.1).

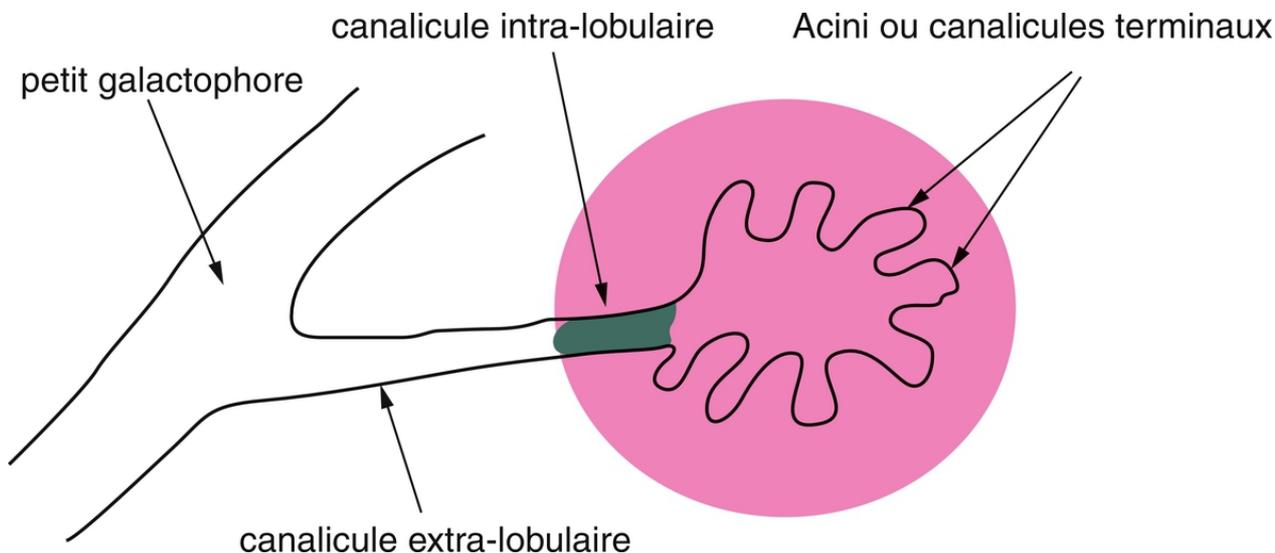
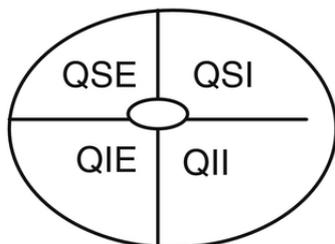


FIG. 9.1 Unité terminale ducto-lobulaire.

D'un point de vue anatomique, on repère les lésions par quadrants (fig. 9.2).

Sein droit



Sein gauche

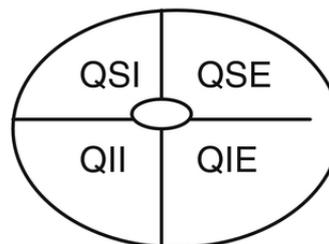


FIG. 9.2 Anatomie : définition des quadrants.

QSI : quadrant supéro-interne ; QSE : quadrant supéro-externe ; QII : quadrant inféro-interne ; QIE : quadrant inféro-externe.

B Rappel histologique

Les canaux et les acini ont deux couches cellulaires (interne et externe) délimitées en dehors par une membrane basale. La couche externe renferme des cellules myoépithéliales (contractiles). La couche interne est faite de cellules épithéliales mucosécrétantes.

Le tissu conjonctif renferme des vaisseaux sanguins lymphatiques et du collagène.

II Fréquence, épidémiologie

C'est le plus fréquent des cancers de la femme (une femme sur dix est concernée) :

- 45 000 nouveaux cas par an en France ;
- cancer touchant le plus souvent la femme entre 45 et 65 ans ;
- guérison dans 80 % des cas ;
- c'est la première cause de décès par cancer chez la femme devant le cancer du poumon.

III Types histologiques (OMS 2012)

Les cancers du sein sont quasiment toujours des adénocarcinomes.

Il faut toujours préciser le sous-type histologique d'adénocarcinome (valeur pronostique) et le grade histopronostique.

A Principaux types histologiques d'adénocarcinomes

- Carcinome infiltrant de type non spécifique (dit « NOS » pour « not otherwise specified ») (le plus fréquent), pouvant contenir une composante de type spécifique < 50 % (fig. 9.3).

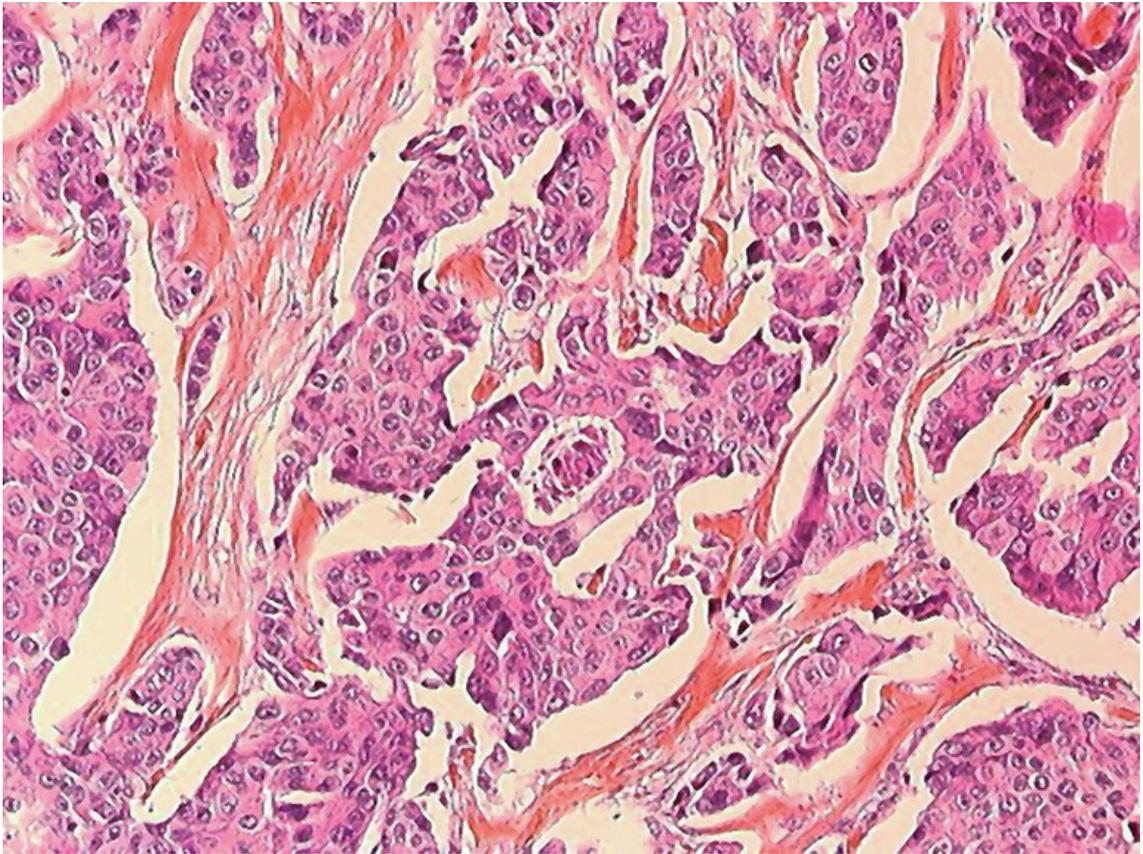


FIG. 9.3 Carcinome infiltrant de type non spécifique (microscopie).

- Carcinome lobulaire infiltrant (fig. 9.4).

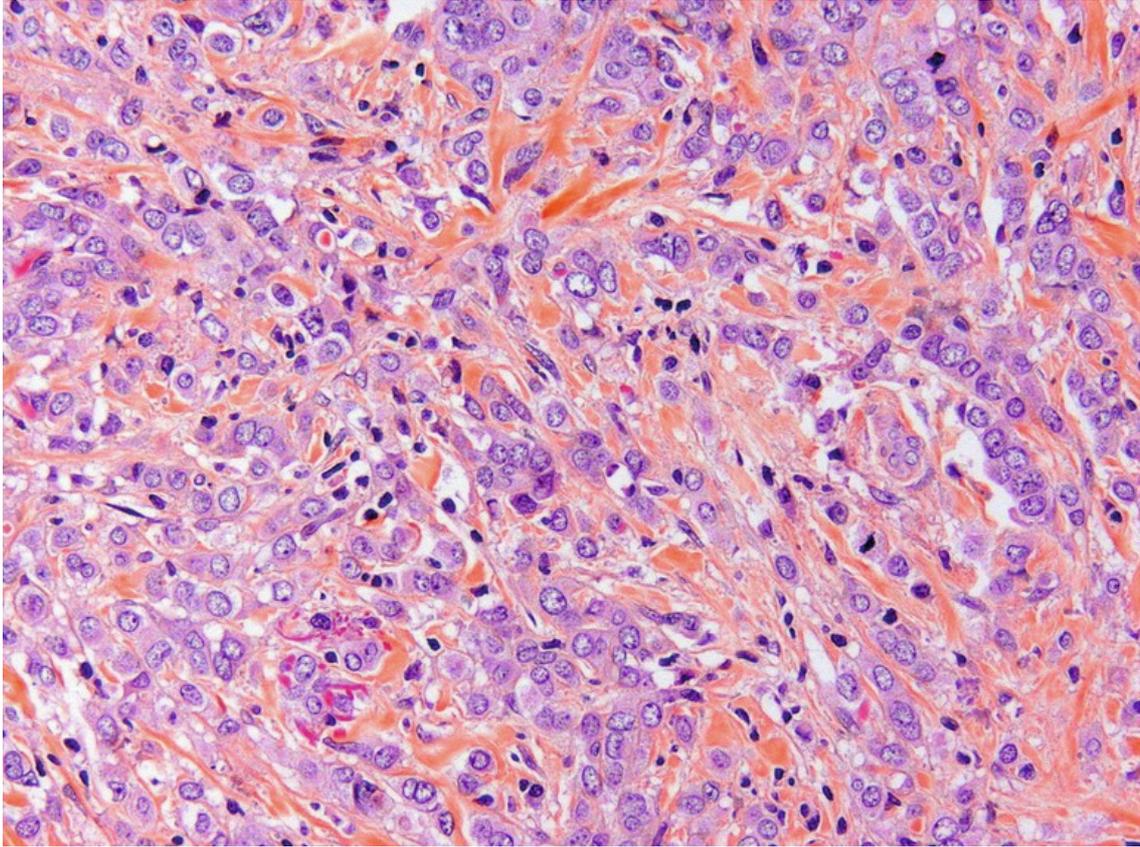


FIG. 9.4 Carcinome lobulaire infiltrant (microscopie).

- Autres types : les carcinomes tubuleux, mucineux, micropapillaires, adénoïdes kystiques...

Il existe d'autres tumeurs que les adénocarcinomes primitifs, mais elles sont très rares (lymphome, sarcome, métastase mammaire).

B Grades histopronostiques

Le grade histopronostique de Elston et Ellis ([tableau 9.1](#)) comprend trois grades I, II ou III, obtenus par l'addition de trois critères : architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés de 1 à 3 :

- 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.

Tableau 9.1**Grade histopronostique de Elston et Ellis (EE).**

EE		
Formation de glandes (architecture)	> 75 %	Score 1
	10 à 75 %	Score 2
	< 10 %	Score 3
Pléomorphisme (nucléaire)	Léger	Score 1
	Modéré	Score 2
	Marqué	Score 3
Nombre de mitoses	Score de 1 à 3 (nombre dépendant du modèle de microscope)	

Le marqueur de prolifération Ki67 en immunohistochimie est également souvent utilisé en complément du compte des mitoses. Il marque les cellules en cycle.

IV Lésions avec augmentation du risque relatif de cancer du sein

Les lésions bénignes élémentaires du sein constituent un ensemble hétérogène de lésions comprenant :

- les papillomes : prolifération épithéliale d'architecture papillaire dans un canal ;
- les adénofibromes : prolifération conjonctivo-épithéliale du tissu palléal dans l'UTDL ;
- les lésions inflammatoires (mastites) : inflammation du tissu palléal ;
- la mastose fibrokystique : cf. définition ci-après.

La mastose fibrokystique du sein est une maladie fréquente chez des patientes en pérимénopause, révélée par des anomalies radiologiques. À l'histologie, la mastose fibrokystique correspond à des modifications épithéliales et du tissu conjonctif, associant classiquement quatre éléments :

- des kystes (dilatation de canaux galactophores) ;
- une hyperplasie épithéliale canalaire ;
- une adénose (prolifération du nombre de lobules) ;
- des cicatrices radiaires (lésion stellaire à centre fibreux).

Certaines de ces lésions comportent un risque relatif (RR) augmenté de développer un cancer du sein, et constituent un environnement dans le tissu mammaire pouvant favoriser l'évolution vers une lésion cancéreuse. Jusqu'à ce jour, aucune voie continue de carcinogenèse n'est formellement établie dans le cancer du sein entre ces lésions bénignes et l'apparition d'un cancer.

Les lésions avec augmentation du RR de cancer infiltrant sont principalement :

- l'hyperplasie épithéliale de type canalaire. Elle se définit avec OU sans atypie. L'**hyperplasie épithéliale canalaire atypique** (HCA) est considérée comme une lésion proche du carcinome *in situ* sans en présenter l'ensemble des caractéristiques, de moins de 2 mm de grand axe. Le risque relatif attribué à l'HCA serait de 5 (risque de développer un cancer du sein multiplié par 5) ;
- le **carcinome *in situ* de type canalaire** (CCIS). C'est une maladie locale, sans rupture de la membrane basale. Le CCIS peut évoluer vers un cancer infiltrant. Il est souvent révélé par la présence de microcalcifications.

En cas de CCIS, il faut également préciser la morphologie des noyaux (grade nucléaire de Holland), la

présence de nécrose intralésionnelle ou les microcalcifications. La présence de nécrose souvent mêlée aux microcalcifications augmente le risque de cancer infiltrant. Le risque relatif attribué au CCIS serait de l'ordre de 8 à 10 ;

- l'**hyperplasie lobulaire atypique** (HLA) correspond à une prolifération de cellules de type lobulaire, distendant moins de la moitié des acini ;
- le **carcinome lobulaire *in situ*** (CLIS) correspond à une prolifération de cellules de type lobulaire, distendant plus de la moitié des acini.

Le risque relatif de développer un cancer serait assez faible (RR de l'ordre de 2).

V Diagnostic de cancer du sein ou des lésions du tissu palléal

Les lésions mammaires peuvent être dépistées ou cliniques.

En France, il existe un dépistage national du cancer du sein par mammographie remboursé par la Sécurité sociale. Une mammographie est proposée tous les deux ans à toutes les femmes à partir de 50 ans (double incidence radiographique, double lecture radiologique).

En fonction de la situation de découverte des lésions (nodule palpable, microcalcifications ou images stellaires lors de la mammographie), différentes conduites diagnostiques sont possibles (fig. 9.5). Le diagnostic de certitude est histologique.

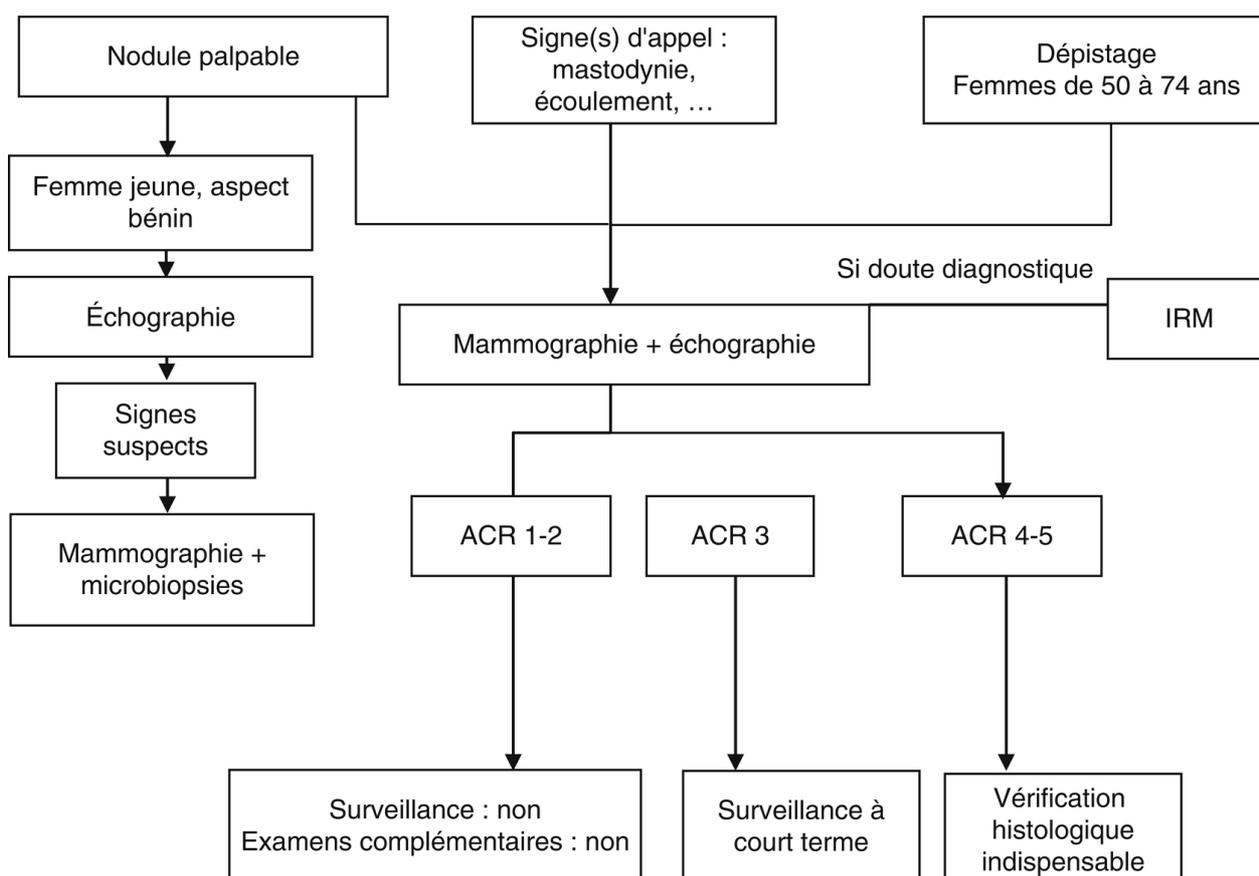


FIG. 9.5 Conduites diagnostiques.

Classification ACR (*American College of Radiology*) des images mammographiques en catégories selon un degré croissant de suspicion de leur caractère pathologique. Source : CNGOF. Gynécologie-Obstétrique. Paris : Elsevier-Masson ; 2018.

Devant un nodule palpable et/ou devant une image stellaire à la mammographie et à l'échographie, on pratiquera une microbiopsie au pistolet à visée diagnostique.

Devant des foyers de microcalcifications dépistés à la mammographie, on fera des macrobiopsies par mammothome.

Examen anatomopathologique des micro- ou macrobiopsies du sein

Données minimales à renseigner (INCa 2011)

Description de la biopsie :

Type de biopsies : micro- ou macrobiopsie

Localisation dans le sein : QSE, QSI,...

Côté : droit/gauche

Description du type histologique et grade histopronostique :

- lésion bénigne ;
- atypies épithéliales de type canalaire : métaplasie cylindrique atypique/hyperplasie canalaire atypique ;
- néoplasie lobulaire sans lésion infiltrante associée : hyperplasie lobulaire atypique (HLA), carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) ;
- carcinome canalaire *in situ* (CCIS) sans lésion infiltrante associée :
 - grade nucléaire : bas grade/intermédiaire/haut grade,
 - avec micro-invasion : oui/non,
 - nécrose, présence de microcalcifications ;
- carcinome(s) infiltrant(s) (CCI) :
 - type : NOS/lobulaire/autres,
 - grade d'Elston et Ellis.

Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs

- Statut des récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone)
- Statut HER2
- Ki67 : index de prolifération

L'imagerie, la clinique, et le résultat anatomopathologique de la biopsie vont conditionner la conduite thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie néoadjuvante...).

Chaque cas est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

VI Traitement du cancer du sein

Le traitement est discuté en RCP en fonction du caractère *in situ* ou infiltrant de la lésion auquel se rajoutent d'autres critères.

Il peut s'agir :

- d'une chirurgie (plus ou moins large) avec ou sans exploration ganglionnaire (ganglion sentinelle ou curage) ;
- d'une chimiothérapie première (néoadjuvante) ;
- de traitements adjuvants (radiothérapie, chimiothérapie, trastuzumab, hormonothérapie).

VII Chirurgie et examen anatomopathologique

A Exérèse chirurgicale de la lésion mammaire

Il peut s'agir d'une tumorectomie (quadrant du sein), d'une mastectomie (ablation de toute la glande et du mamelon).

La pièce opératoire doit être orientée par le chirurgien (fig. 9.6).

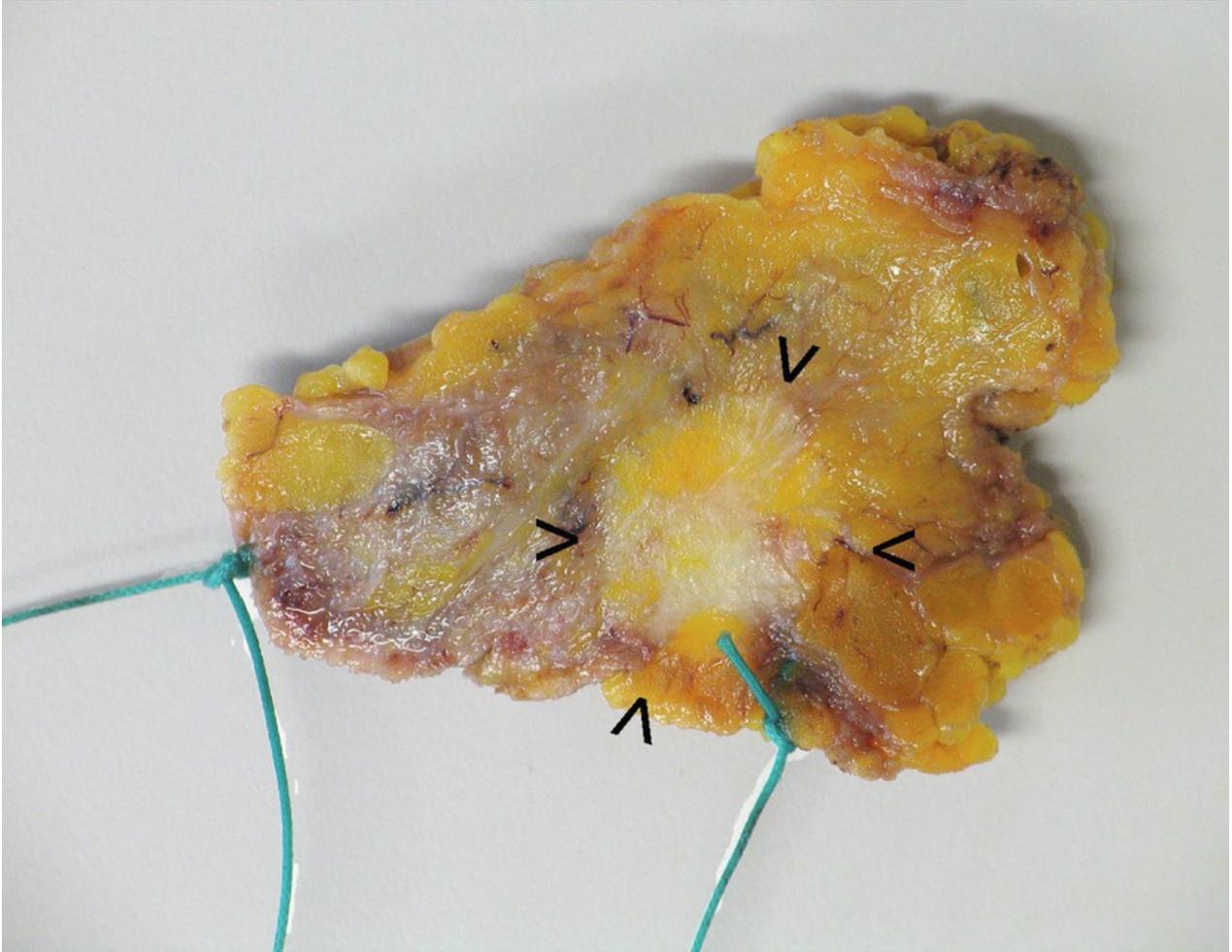


FIG. 9.6 Tumorectomie orientée par des fils avec carcinome infiltrant (flèches) (macroscopie).

L'examen extemporané sur la lésion mammaire peut être demandé pour :

- confirmer la nature tumorale maligne de la lésion (si pas de preuve histologique préopératoire) ;
- évaluer les limites et la marge chirurgicale (qualité de l'exérèse, nécessité de recoupes chirurgicales complémentaires).



N.B. : l'examen extemporané est contre-indiqué pour des lésions de taille inférieure à 1 cm et pour des lésions non palpables.

Examen anatomopathologique des pièces opératoires

Données minimales à renseigner (INCa 2011)

Pour le cancer infiltrant

Type de pièce : tumorectomie, mastectomie...

Localisation dans le sein : QSE, QSI,...

Côté : droit/gauche

- Taille de la tumeur maligne infiltrante
- Type histologique : carcinome infiltrant : NOS/lobulaire/autres (suivant la classification de l'OMS en vigueur)

- Grade histopronostique : grade d'Elston et Ellis
- Limites d'exérèse : non évaluables/saines (préciser la marge en mm)/atteintes (préciser type histologique et topographie si déterminable)
- Foyers infiltrants multiples : oui/non/non évaluables

Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs thérapeutiques :

- embolies vasculaires : non vus/présents
- statut des récepteurs hormonaux : RO et RP
- statut HER2
- appréciation de la réponse histologique après traitement néoadjuvant
- pT

Pour les autres lésions (qui peuvent ou non être associées au cancer infiltrant)

- Carcinome canalaire *in situ* (CCIS) :
 - taille (en mm)
 - grade nucléaire : bas grade/intermédiaire/haut grade
 - micro-invasion : oui/non
 - nécrose
 - microcalcifications
- Atypies épithéliales de type canalaire : hyperplasie canalaire atypique
- Néoplasie lobulaire : hyperplasie lobulaire atypique (HLA), carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)
- Lésion bénigne

B Ganglion sentinelle et/ou curage axillaire

Le cancer du sein évolue d'abord localement, puis s'étend dans les ganglions du curage axillaire pour disséminer ensuite dans l'organisme, se greffant alors dans les organes (métastases). Le ganglion sentinelle est considéré comme le premier relais ganglionnaire du curage axillaire.

L'envahissement du ganglion sentinelle est prédictif de l'envahissement du reste du curage axillaire.

Les patientes présentant une tumeur du sein mesurant moins de 3 cm voire jusqu'à 5 cm, N0 et M0 clinique (sans métastase ganglionnaire ou viscérale) peuvent bénéficier de la technique du ganglion sentinelle.

Repérage du ganglion sentinelle : la veille de l'intervention, un colloïde marqué au technétium est injecté aux quatre coins de la tumeur (péritumorale) si la tumeur est palpable. Si la tumeur est non palpable, l'injection est péri-aréolaire du quadrant où se situe la tumeur. Lors de l'intervention, le chirurgien injecte selon la même méthode le bleu patenté avant l'incision cutanée. Puis il recherche le ou les ganglions sentinelles marqués au technétium grâce à une sonde et/ou colorés par le bleu patenté, en réalise l'exérèse et les adresse au laboratoire d'anatomie pathologique avec demande éventuelle d'un examen extemporané (fig. 9.7).

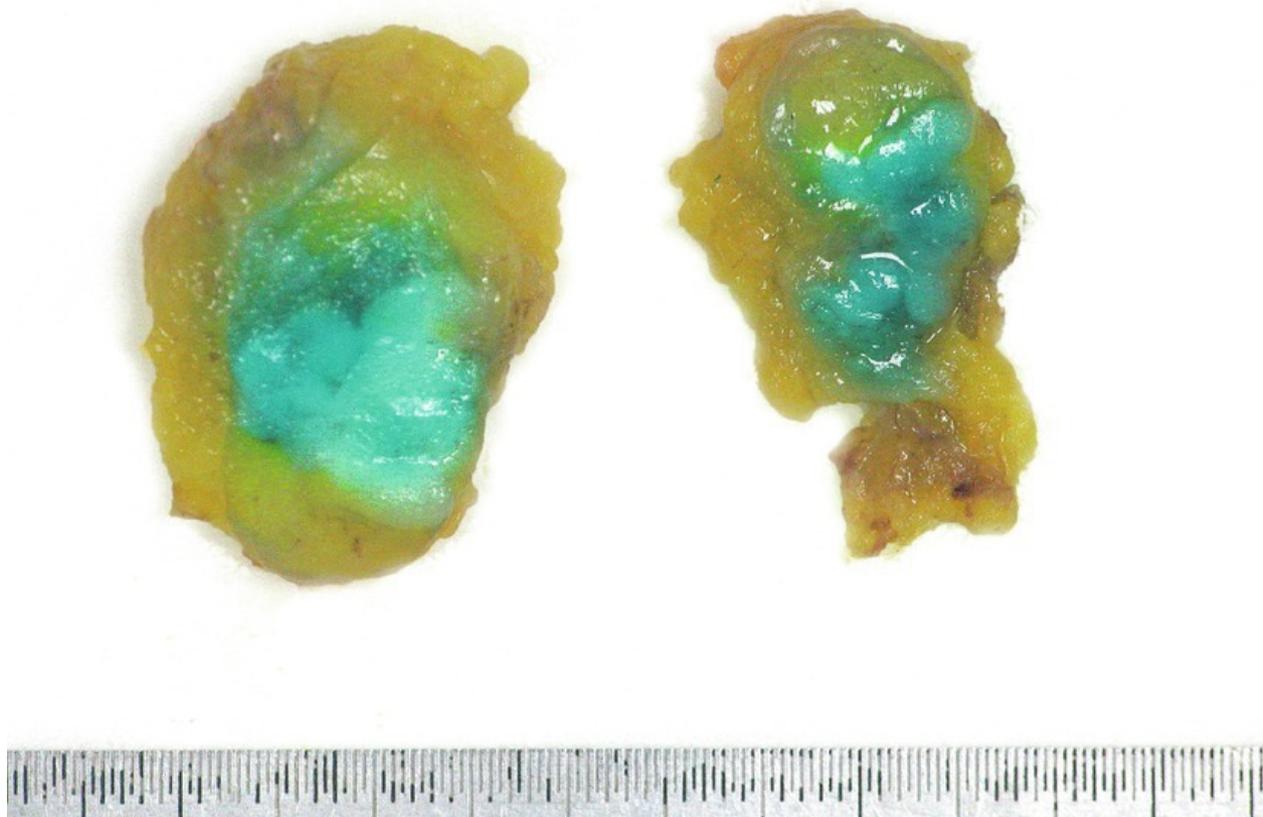


FIG. 9.7 Ganglions sentinelles colorés en bleu (macroscopie).

1 Examen du ganglion sentinelle

Le but est de mettre en évidence des métastases. Le ou les ganglions sont coupés perpendiculairement au plus grand axe du ganglion en tranches de 2 mm d'épaisseur et en totalité.

Si un ganglion sentinelle est métastatique, un curage axillaire sera discuté en RCP ; si le ganglion est négatif, on ne réalise pas de curage.

2 Curage axillaire

Il est réalisé systématiquement pour toute tumeur supérieure à 5 cm, en cas de statut N + clinique.

3 Compte rendu (CR)

Le CR doit préciser :

- le nombre de ganglions métastatiques/nombre de ganglions analysés ;
- la présence d'une rupture capsulaire ;
- en cas de procédure du ganglion sentinelle, le préciser en indiquant le nombre de ganglions métastatiques sur le nombre de ganglions analysés, et en stipulant s'il s'agit d'une métastase ou d'une micrométastase (en fonction de la taille, inférieure ou supérieure à 2 mm) et la méthode de détection (HES ou immunohistochimie) ;
- le pTN (classification pTNM 2017).

VIII Autres traitements – Facteurs prédictifs anatomopathologiques, pronostiques, et thérapeutiques

Il existe des thérapies ciblées dans le cancer du sein qui améliorent le pronostic.

Il est essentiel de rechercher les facteurs prédictifs d'une éventuelle efficacité d'une thérapie dite ciblée afin d'adapter au mieux la thérapeutique.

La recherche de ces facteurs est obligatoire et doit faire l'objet d'un compte rendu.

A Récepteurs hormonaux d'œstrogènes (RO) et de progestérone (RP)

Ils sont recherchés par la technique d'immunohistochimie (fig. 9.8).

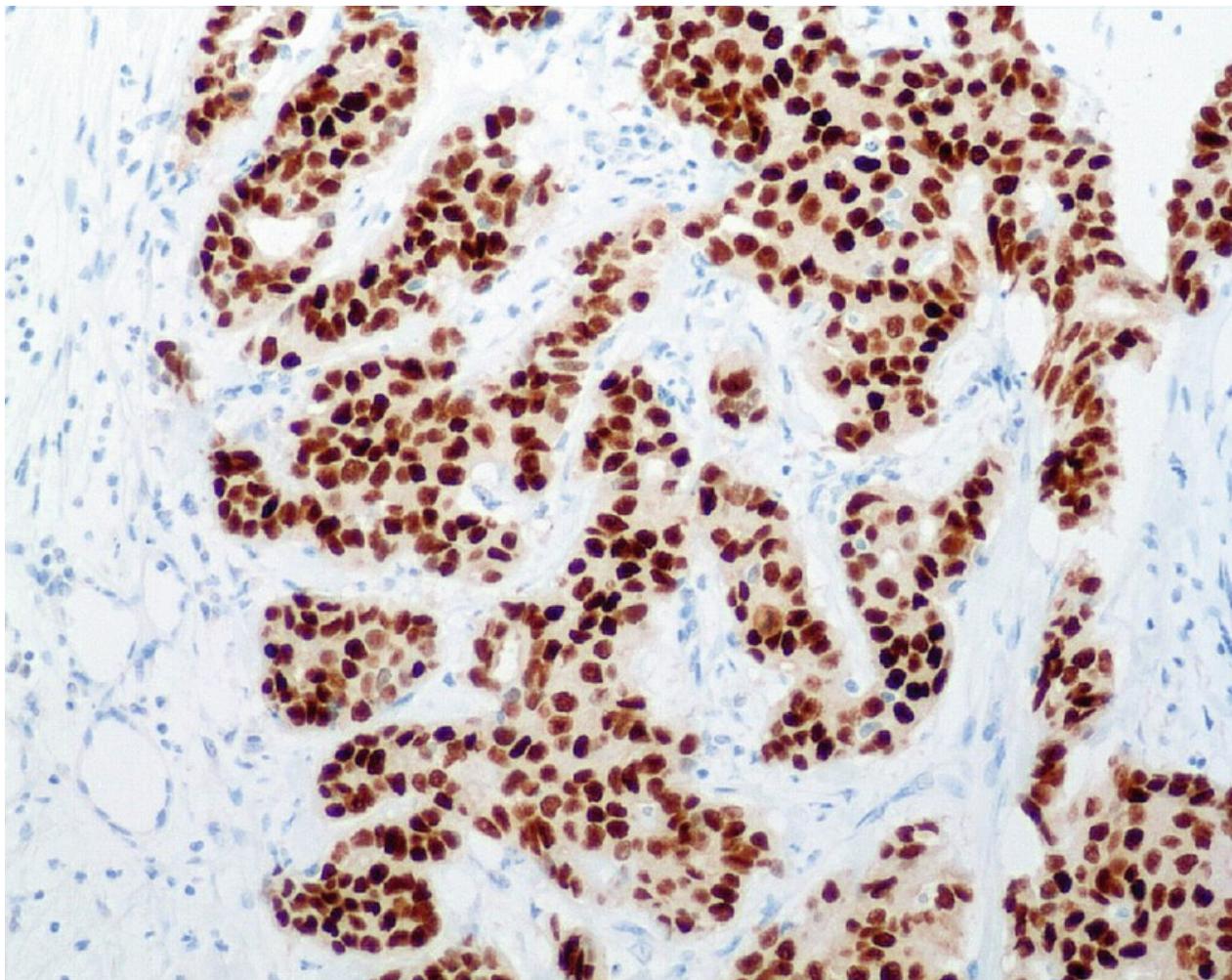


FIG. 9.8 Immunomarquage des récepteurs aux œstrogènes : fort marquage nucléaire des cellules tumorales (RO+).

On évalue sur la lésion infiltrante, l'expression des RO et RP en pourcentage de cellules tumorales exprimant les récepteurs.

Un traitement hormonal peut être instauré si la tumeur exprime RO ($\geq 10\%$, quelle que soit l'intensité).

L'expression de RP a une valeur pronostique positive.

B Oncogène HER2 (HER2-neu ou c-erbB2)

Il est surexprimé dans certains cancers du sein (10-15 % des cas). Son expression a une valeur pronostique péjorative mais permet également la prescription d'un médicament (trastuzumab [Herceptine®]) ciblant spécifiquement les cellules surexprimant HER2.

L'activation de l'oncogène HER2 est le plus souvent liée à une amplification de son gène (visible par hybridation *in situ* avec des sondes anti-HER2) et se traduit par une surexpression protéique décelable en immunohistochimie.

Les deux méthodes utilisées pour évaluer le statut HER2 sont donc l'immunohistochimie et l'hybridation *in situ*.

Pour l'immunohistochimie, un score est réalisé en fonction du pourcentage de cellules marquées et de l'intensité du

marquage en IHC (score 0, 1 +, 2 +, 3 +).

Seul un score 3 + permet la prescription de trastuzumab (fig. 9.9).

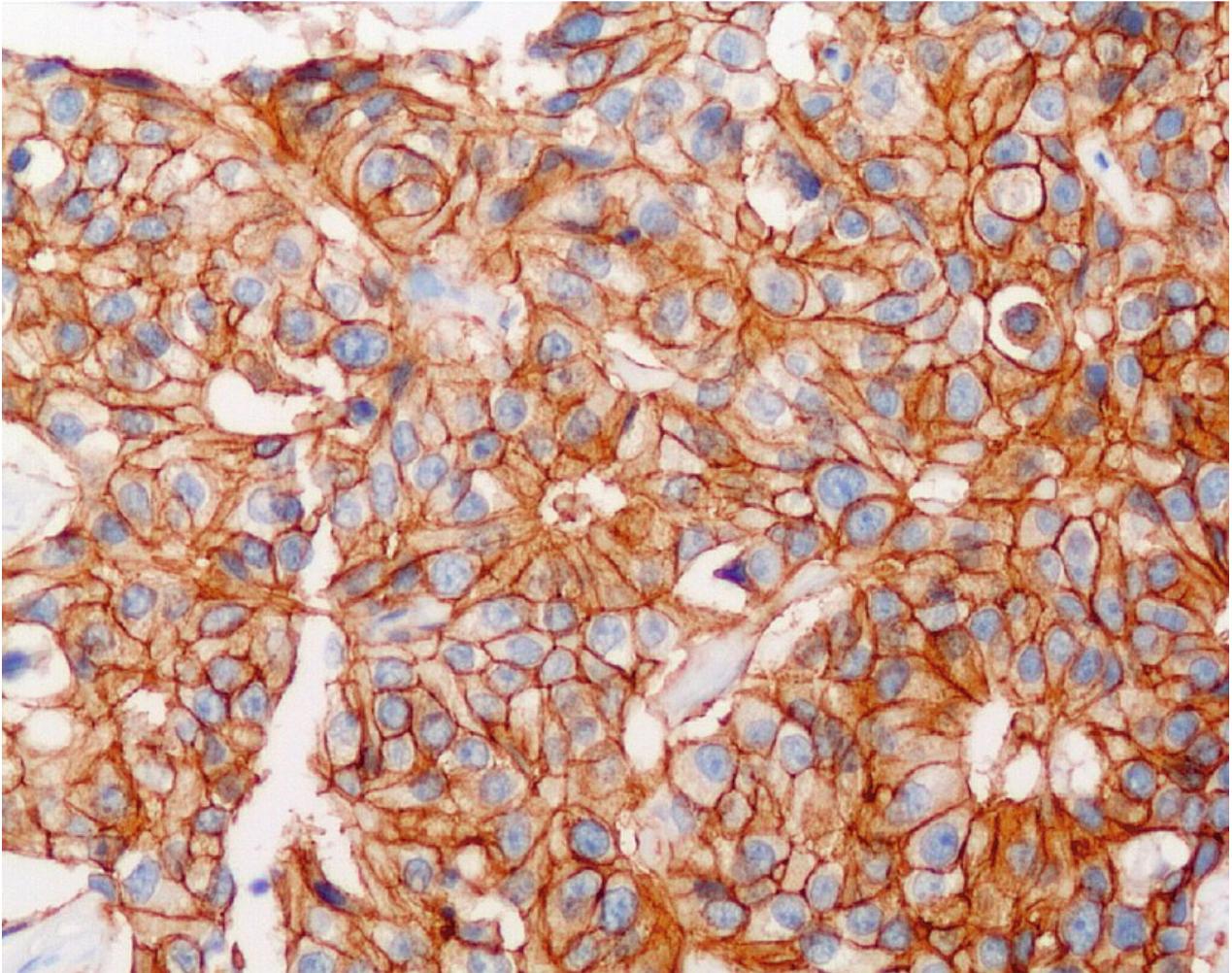


FIG. 9.9 Immunomarquage de HER2 : forte expression membranaire de HER2 au niveau des cellules tumorales (3 +).

En cas de score 2 +, une recherche de l'amplification du gène par hybridation *in situ* doit être faite. En cas d'amplification génique, le trastuzumab peut être prescrit (fig. 9.10). Les cancers du sein surexprimant HER2 représentent environ 10–15 % des cancers du sein.

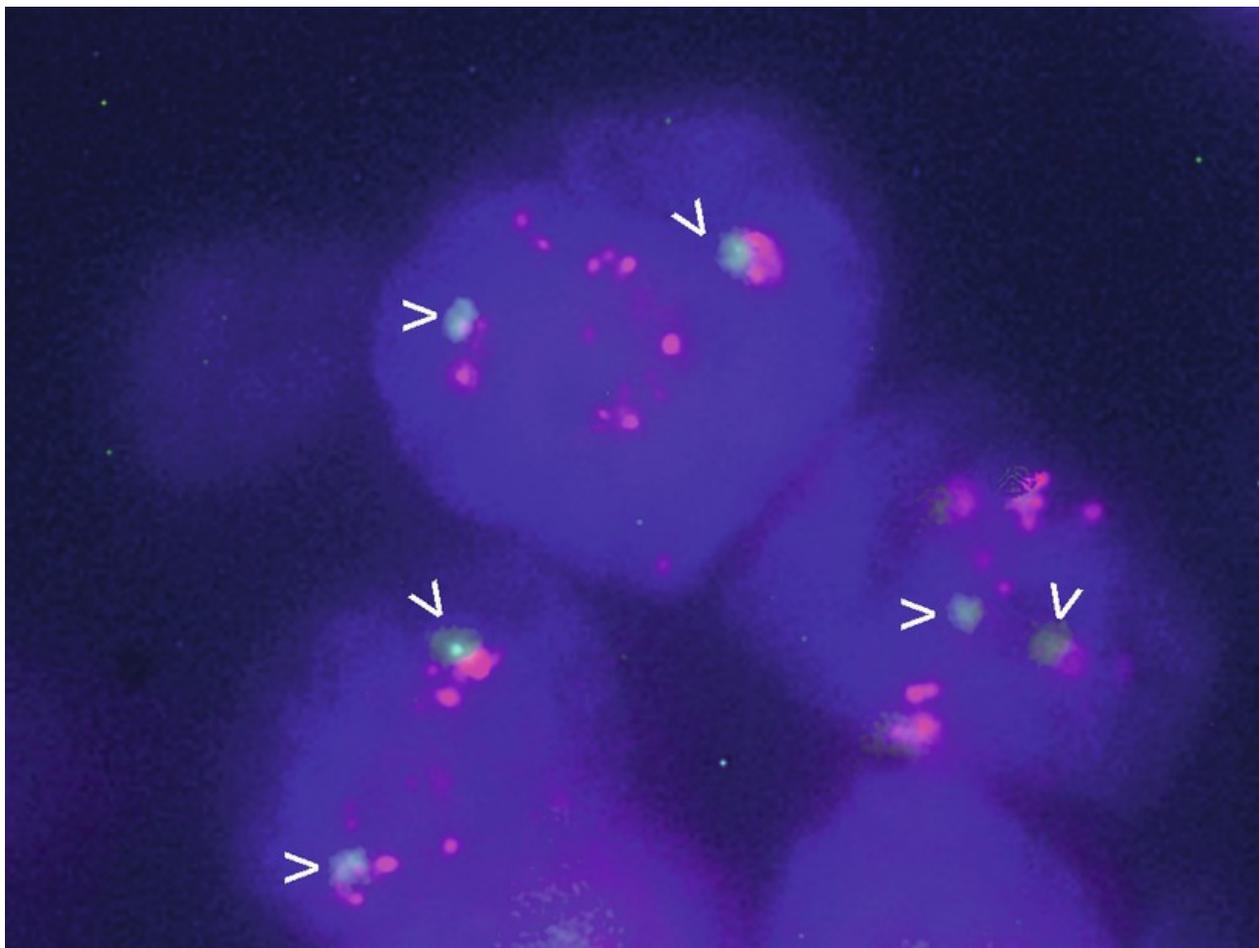


FIG. 9.10 Hybridation *in situ* fluorescente avec amplification de HER2.

Les noyaux des cellules apparaissent en bleu. Le centromère du chromosome 17 est marqué avec une sonde verte (2 copies par noyau, flèches blanches), le gène HER2 avec une sonde rouge (plus de 10 copies par noyau avec présence de cluster).

Les facteurs pronostiques liés à la tumeur sont :

- la présence et le nombre de ganglions métastatiques +++ ;
- la taille de la tumeur ;
- le type histologique (bon pronostic : tubuleux, mucineux) ;
- le grade histopronostique (Elston-Ellis) ;
- l'index de prolifération (évalué par le Ki67) ;
- RO et RP ;
- HER2.
- les embolies.

Un grade histopronostique élevé, un index de prolifération élevé, la négativité de RO et RP, la surexpression de HER2, la présence d'embolies sont des facteurs de mauvais pronostic.

Pour information, la conférence de consensus de St Gallen a regroupé les cancers du sein en quatre catégories selon l'expression immunohistochimique des récepteurs hormonaux, de HER2 et du Ki67 (utilisé pour évaluer l'index de prolifération tumoral) ([tableau 9.2](#)).

Tableau 9.2**Classification des cancers du sein.**

Classe	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal/Triple négatif
Critères immunohistochimiques	RE +, RP + HER2- Index de prolifération bas	RE +, RP ± HER2 ± Index de prolifération élevé	RE-, RP- HER2 +	RE-, RP- HER2-

HER2 + : correspond à un score 3 + en immunohistochimie ou à une FISH amplifiée dans le cas d'un score 2 +.

Ki67 : anticorps marquant les noyaux de cellules en cycle.

Source : d'après la conférence de consensus de St Gallen 2011.

Points clés

- Il existe un spectre de lésions mammaires bénignes associées à un risque relatif de développer un cancer du sein.
- Les cancers du sein sont quasiment toujours des adénocarcinomes.
- Le diagnostic de certitude est histologique.
- Il faut toujours préciser le type histologique d'adénocarcinome (valeur pronostique), le grade histopronostique (Elston-Ellis) et les facteurs pronostiques et/ou prédictifs thérapeutiques (RO, RP, HER2).
- Un examen extemporané sur la lésion mammaire dans certaines conditions peut être demandé. L'examen extemporané est contre-indiqué pour des lésions de taille inférieure à 1 cm et pour des lésions non palpables.
- L'envahissement du ganglion sentinelle est prédictif de l'envahissement du curage axillaire. Si ce dernier est métastatique, un curage axillaire sera discuté en RCP.

IV

Pathologie urologique

CHAPITRE 10

Item 307 – UE 9 – Tumeurs de la prostate

Yves Allory

Relecture: Alexandra Masson-Lecomte

- I. Prérequis
- II. Épidémiologie
- III. Types histologiques
- IV. Histoire naturelle
- V. Diagnostic
- VI. Facteurs pronostiques avec valeur prédictive indépendante
- VII. Principes de la prise en charge

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.

Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le dépistage, le diagnostic, l'évaluation du pronostic et le traitement.

I Prérequis

A Anatomie élémentaire

La prostate est constituée principalement de deux zones :

- la zone périphérique (prédominant dans la zone postérieure en regard du rectum) ;
- et la zone de transition (de chaque côté de l'urètre prostatique).

B Histologie

Dans les deux zones prostatiques, il y a :

- des glandes exocrines avec deux couches de cellules (fig. 10.1A et B) :

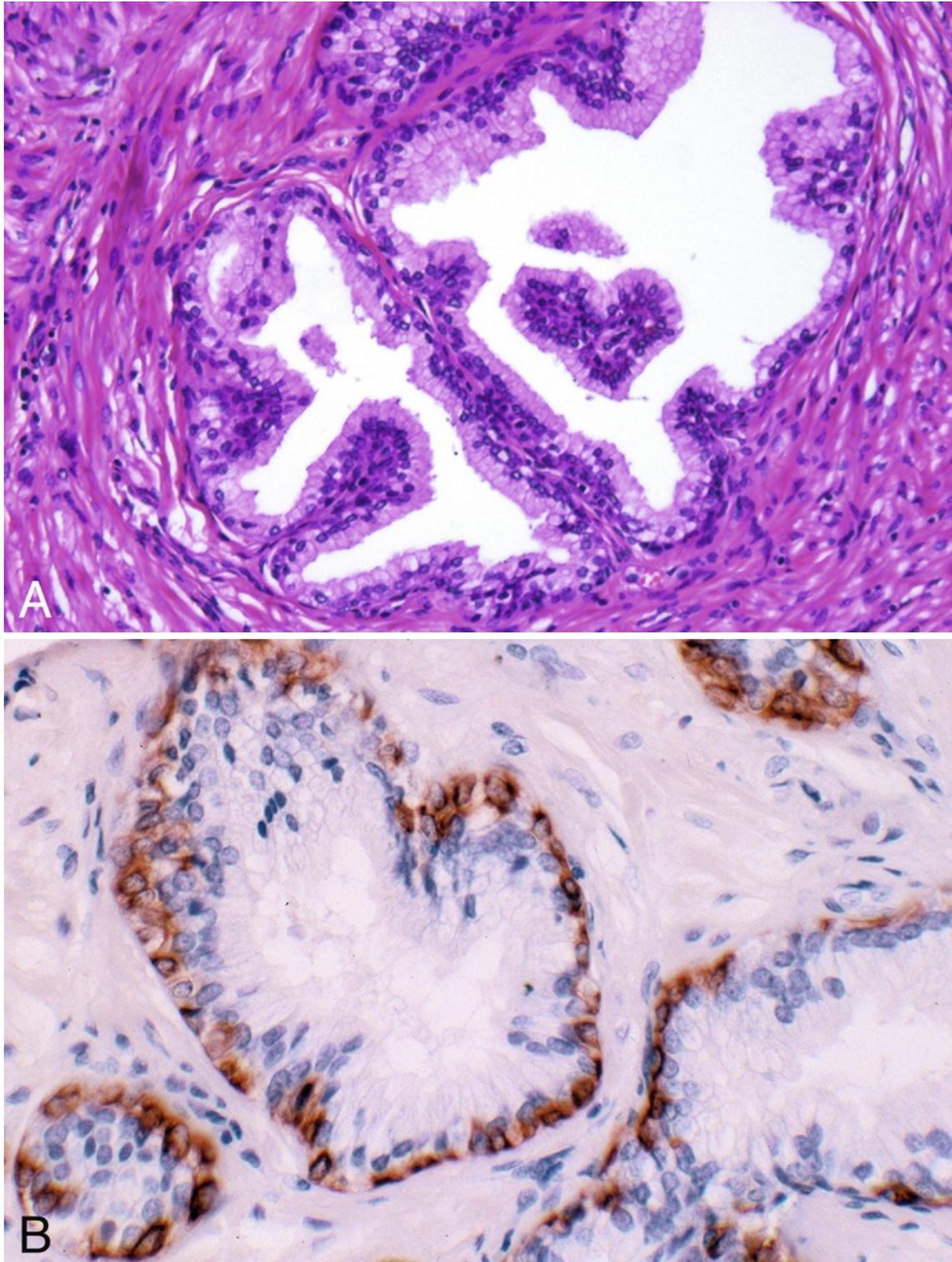


FIG. 10.1 Histologie normale de prostate.

A. Cellules basales bien visibles après immunomarquage p63. B. Glandes avec deux couches de cellules (cellules luminales et basales) entourées par des cellules musculaires lisses.

- les cellules basales en périphérie (marqueur nucléaire p63 +) associées à de rares cellules neuroendocrines (chromogranine A +) ;
- et les cellules luminales au centre (marqueur nucléaire p63 -) qui synthétisent le liquide prostatique, notamment la kallistéine 3, glycoprotéine appelée aussi antigène prostatique spécifique (PSA) ;
- et autour des glandes du tissu musculaire lisse abondant.



N.B. : l'hypertrophie bénigne de la prostate correspond à une hypertrophie des glandes et du tissu musculaire lisse.

II Épidémiologie

- Au premier rang des cancers chez l'homme. Son incidence en France métropolitaine est en diminution ; le taux de survie à 5 ans est > 90 %.
- Environ 50 000 nouveaux cas par an en France, avec 8 000 décès par an.
- Un homme français sur huit au cours de sa vie est affecté par ce cancer.
- Âge moyen au diagnostic : 72 ans.
- Facteurs de risque : antécédents familiaux, ethnie africaine, afro-antillaise, ou afro-américaine, obésité.

III Types histologiques

- Adénocarcinome (> 95 % cas) (fig. 10.2) : les cellules de l'adénocarcinome prostatique ont le phénotype des cellules luminales (p63 -/PSA +) des glandes prostatiques.

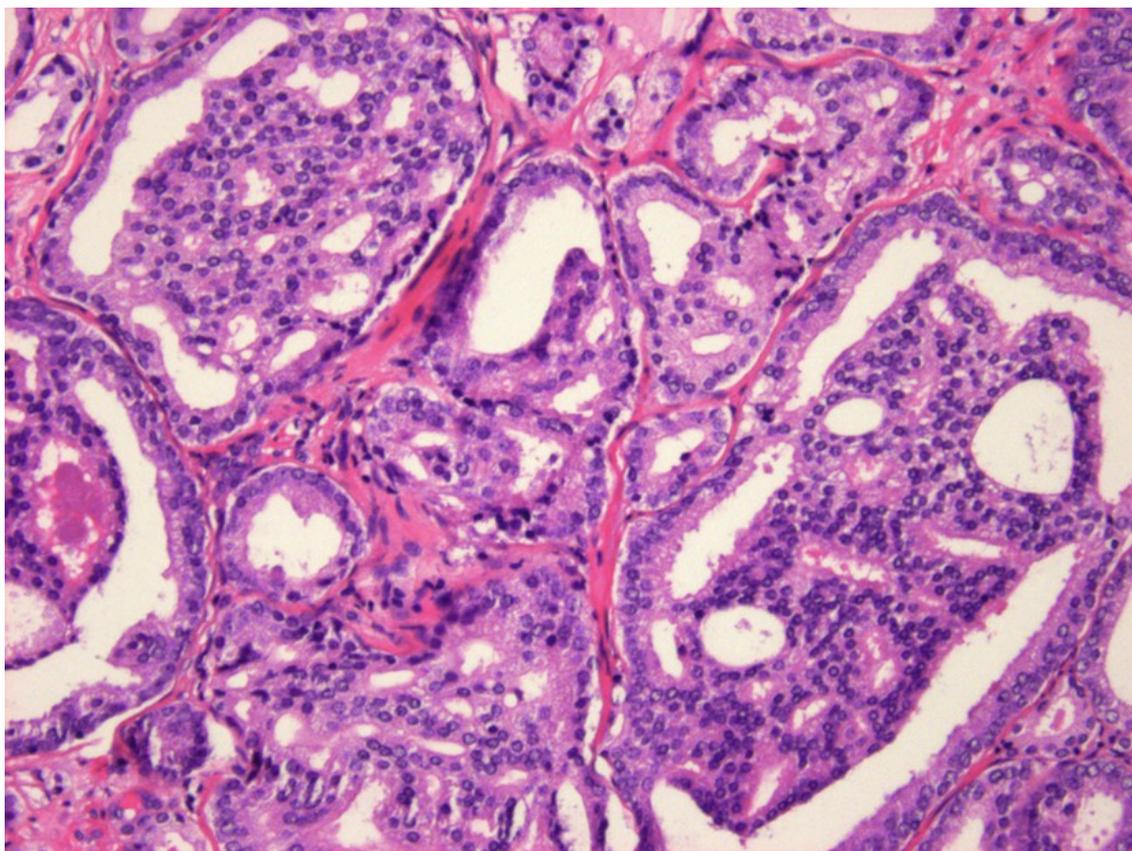


FIG. 10.2 Aspect microscopique d'adénocarcinome prostatique (foyer tumoral avec des glandes fusionnées et cribriformes correspondant à un grade 4 de Gleason, cf. fig. 10.3).

- Carcinome neuroendocrine peu différencié (type à petites ou grandes cellules), rarement d'emblée, le plus souvent correspondant à la transformation d'un adénocarcinome prostatique traité par suppression androgénique.
- Autres tumeurs exceptionnelles (rhabdomyosarcome de l'enfant ou de l'adulte jeune, tumeur stromale, etc.).

IV Histoire naturelle

L'adénocarcinome de prostate ne provient pas de la dégénérescence de l'hyperplasie bénigne.

L'histoire naturelle de l'adénocarcinome est longue. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un cancer qui évolue très lentement.

L'adénocarcinome prostatique :

- est développé le plus souvent dans la zone périphérique (90 %), et plus rarement dans la zone de transition ;
- donne des métastases ganglionnaires d'abord pelviennes puis à distance, après plusieurs années d'évolution en l'absence de traitement ;
- puis des métastases osseuses multiples (le plus souvent ostéocondensantes) ;
- et plus rarement des métastases hépatiques ou pulmonaires.

La tumeur :

- est le plus souvent androgénodépendante (la croissance dépend de la présence d'androgènes) ;
- synthétise notamment, sous l'effet des androgènes, du PSA dont la mesure dans le sang permet de suivre l'évolution de la maladie.

On distingue deux phases évolutives :

- la phase initiale d'hormonodépendance, qui justifie dans les formes métastatiques le traitement par suppression androgénique ;
- la phase de résistance qui survient au bout de deux ans en moyenne de traitement hormonal par un phénomène d'adaptation-sélection des cellules tumorales. À ce stade, les cellules peuvent ne plus élaborer de PSA, et ce marqueur est alors pris en défaut. C'est à cette phase que la tumeur peut prendre une différenciation neuroendocrine, à type de carcinome neuroendocrine à petites ou grandes cellules. En dehors de la transdifférenciation neuroendocrine, il existe d'autres mécanismes de résistance et d'échappement au traitement (amplification, mutations et épissages alternatifs du récepteur aux androgènes par exemple).

V Diagnostic

A Circonstances diagnostiques les plus fréquentes

- Dosage PSA sérique (dépistage individuel après 50 ans discuté, ou dépistage en cas de facteurs ethniques ou familiaux dès 45 ans).
- Anomalie du toucher rectal.
- Découverte fortuite lors d'une prise en charge d'une hyperplasie prostatique bénigne.
- Signes locaux (douleur, dysurie en rapport avec l'obstruction) et/ou métastatiques.

B Dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA)

Il n'est pas spécifique, mais son élévation est statistiquement associée à un risque augmenté de diagnostiquer un cancer.

Une valeur augmentée de PSA (> 4 ng/ml) conduit à réaliser des biopsies (on trouve un cancer dans 35 à 40 % des biopsies réalisées pour « PSA élevé »).

La valeur du PSA peut être aussi augmentée en raison d'une hyperplasie bénigne prostatique, d'un toucher rectal précédant la mesure du PSA, d'une prostatite aiguë, d'une rétention aiguë d'urine, d'un sondage vésical ou d'une cystoscopie, et en général après tout geste sur la prostate.

Inversement, il y a quelques cancers prostatiques (souvent peu différenciés) sans élévation de la valeur du PSA.

La valeur du PSA augmente avec la taille de la prostate (HBP).

C Prélèvements diagnostiques

Ce sont le plus souvent des biopsies prostatiques, plus rarement le diagnostic est réalisé sur les copeaux de résection transurétrale de prostate ou sur les pièces d'adénomectomie prostatique obtenues lors du traitement chirurgical de l'hyperplasie bénigne prostatique.

1 Biopsies prostatiques avec examen anatomopathologique

- Biopsies à l'aiguille fine par voie endorectale (transrectales) et échoguidées, après arrêt des anticoagulants le cas échéant.
- Préparation par lavement.
- ECBU stérile et antibioprophyllaxie (2 heures avant).
- Anesthésie locale.

Cartographie en sextant : 12 prélèvements, échoguidés, aiguille 18 Gauge (apex, médian, base en périphérie [latéral] et en paramédian [médiolobaire], à droite et à gauche) (fig. 10.3). Lorsque les biopsies sont réalisées après une IRM prostatique, des biopsies supplémentaires, ciblées sur le ou les nodules suspects (score radiologique PI-RADS 4 ou 5), sont réalisées.

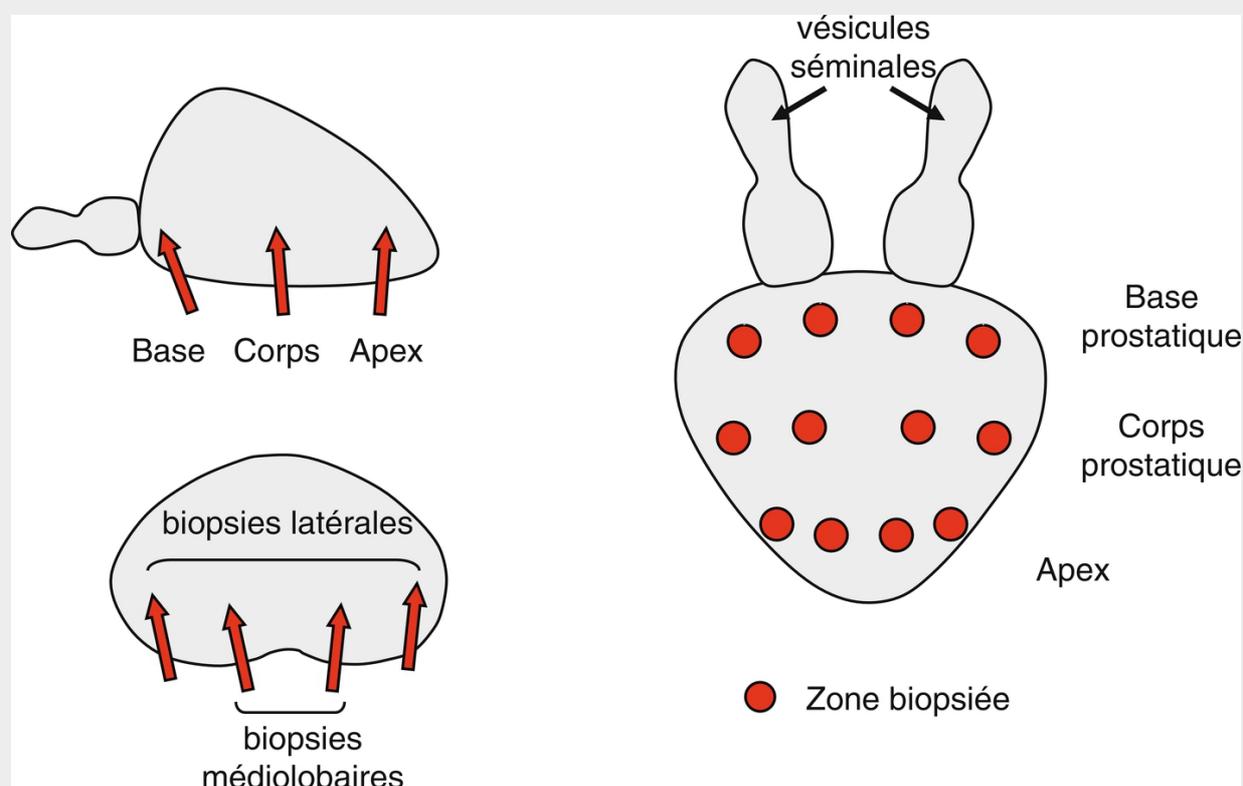


FIG. 10.3 Biopsies avec cartographie en sextant : 12 prélèvements, (apex, médian, base) en périphérie (latéral) et en paramédian (médiolobaire), à droite et à gauche.

Les biopsies sont mises dans des flacons séparés, étiquetés (un flacon par sextant).

Les informations fournies par l'examen anatomopathologique sont :

- le type histologique de cancer (adénocarcinome le plus souvent) ;
- le nombre de biopsies envahies et leur siège ;
- la longueur des biopsies (totale et par biopsie) et la longueur du cancer (totale et par biopsie) ;
- le score histopronostique de Gleason ;

- le pourcentage de grade 4 ;
- l'extension du cancer en dehors de la prostate (si tissu périprostatique ou vésicules séminales observés) : oui/non ;
- l'infiltration périnerveuse : oui/non ;
- l'invasion lymphovasculaires (emboles tumoraux) : oui/non

Le **score de Gleason** est un score évaluant la différenciation des carcinomes (c'est-à-dire leur ressemblance avec le tissu glandulaire prostatique normal). Il a une valeur pronostique considérable, il est donc dit histopronostique.

Chaque foyer tumoral est coté par un grade élémentaire de 1 à 5 en fonction de l'architecture (grades 1 à 3 : glandes bien formées [en pratique le grade 1 n'est jamais utilisé et le grade 2 exceptionnellement], grade 4 : glandes mal formées et/ou fusionnées et/ou cribriformes, grade 5 : cellules isolées ou nappes cellulaires ou massifs sans lumière glandulaire ou comédonécrose au centre des structures tumorales) ([fig. 10.4](#)).

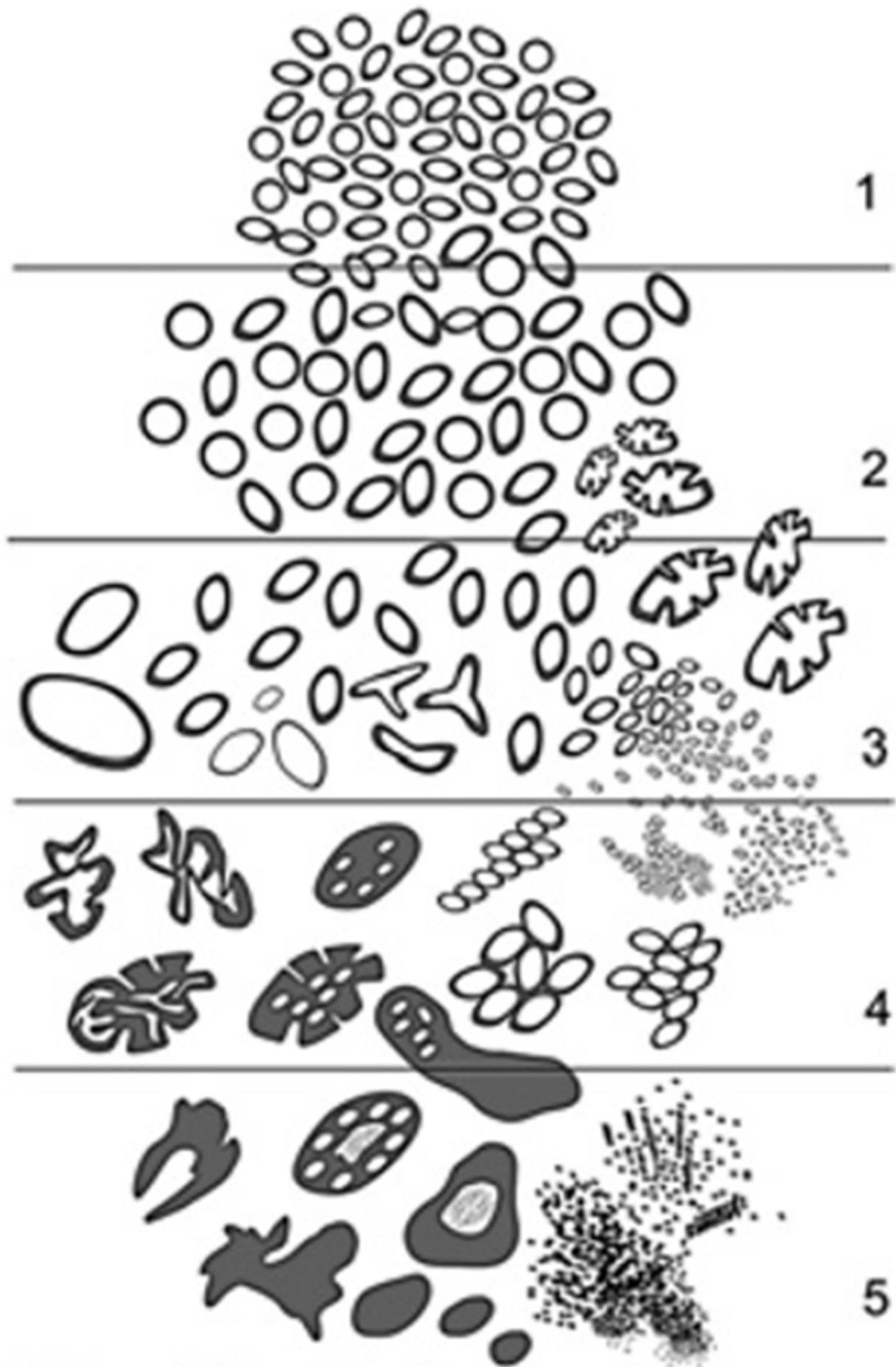


FIG. 10.4 Schéma de notation en fonction de l'architecture des glandes tumorales pour

établissement du score de Gleason. Source : Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA ; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016 ; 40(2) : 244–52.

Comme les tumeurs sont hétérogènes, on combine ensuite les grades observés en un score. Sur les biopsies, le score est la somme en premier du grade le plus représenté sur les prélèvements et ensuite du grade observé le plus élevé. Sur les pièces de prostatectomie (*cf. infra*), le score est la somme des deux grades les plus représentés, le premier étant le grade prédominant.

- Exemple 1 : un score 7 = 3 + 4 est plus grave qu'un score 6 = 3 + 3.
- Exemple 2 : un score 7 = 4 + 3 est plus grave qu'un score 7 = 3 + 4.

Par souci de simplification, en particulier dans le dialogue avec le patient, les scores de Gleason sont regroupés en groupes de grade de 1 à 5 dans la classification de l'OMS 2016 ([tableau 10.1](#)).

Tableau 10.1

Groupes de grade OMS en fonction du score de Gleason.

Groupe 1	Score de Gleason 6 (3 + 3)
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 + 4)
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 + 3)
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10

Source : d'après Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G et al. [CCAFU french national guidelines 2016–2018 on prostate cancer]. *Prog Urol* 2016 ; 27(Suppl 1) : S95–S143.

2 Diagnostic

Le diagnostic est parfois réalisé sur les copeaux de résection transurétrale de prostate ou sur les pièces de résection de prostatite obtenues lors du traitement chirurgical de l'hyperplasie bénigne prostatique.

L'examen anatomopathologique précise alors :

- le type histologique de cancer ;
- le score de Gleason ;
- la surface de copeaux envahie par le cancer (en fonction de la surface de copeaux envahie, T1a : ≤ 5 % cancer, T1b : > 5 % cancer).

VI Facteurs pronostiques avec valeur prédictive indépendante

1. Valeur du PSA sérique au diagnostic
2. Stade clinique :
 - T1 : tumeur non palpable, non visible en imagerie
 - T2 : tumeur intraprostatique
 - T2a : moins de la moitié d'un lobe atteint
 - T2b : plus de la moitié d'un lobe atteint

– T2c : atteinte des deux lobes

3. Score de Gleason (ou groupe de grades OMS 2016)

Pour les formes localisées, on tient compte de la classification de D'Amico pour guider le choix thérapeutique en fonction du pronostic (estimé par la survenue d'une récurrence biochimique à dix ans, c'est-à-dire une réascension des PSA après traitement radical, témoignant d'une reprise évolutive de la maladie) (tableau 10.2).

Tableau 10.2

Groupes à risque pour les formes localisées (D'Amico).

Risque de progression	PSA	T	Score de Gleason	Survie sans récurrence biochimique à dix ans
Faible	PSA \geq 10 ng/ml	T1 ou T2a	\leq 6	80 %
Intermédiaire	10 ng/ml \geq PSA \geq 20 ng/ml	T2b	7	50 %
Élevé	PSA \leq 20 ng/ml	\geq T2c	\geq 8	30 %

VII Principes de la prise en charge

La prise en charge dépend des critères pronostiques précédents et des critères liés au patient : un traitement curatif au stade localisé est proposé aux hommes dont l'espérance de vie est supérieure à dix ans.

A Traitements

Stade localisé à faible risque :

- surveillance active sous réserve de biopsies de surveillance régulières, peut être proposée en raison de la très faible agressivité des cancers à faible risque, certains ne progressant jamais. Il ne s'agit pas de laisser progresser le cancer mais de surveiller le patient et de ne pas proposer de geste thérapeutique tant que le cancer reste localisé et de très petit volume ;
- ou curiethérapie (pour les formes localisées à faible risque seulement) ;
- ou chirurgie par prostatectomie radicale ;
- ou radiothérapie externe 70 à 80 Gy.

Stade localisé à risque intermédiaire :

- chirurgie par prostatectomie radicale et curage ganglionnaire ;
- ou radiothérapie externe 70 à 80 Gy \pm hormonothérapie 6 mois.

Stade localisé à risque élevé ou au stade localement avancé :

- ces patients sont à haut risque de dissémination métastatique, le traitement repose sur :
 - hormonothérapie prolongée 18 mois minimum et radiothérapie externe concomitante ;
 - ou chirurgie par prostatectomie + curage dans le cadre d'un traitement multimodal associant contrôle local par chirurgie \pm radiothérapie et \pm hormonothérapie prolongée.

Stade métastatique :

- castration par : hormonothérapie (castration chimique) = agonistes/antagonistes de la LH-RH ; castration chirurgicale ; acétate de cyprotérone ;
- ± irradiation palliative, chirurgie de décompression médullaire ;
- traitement symptomatique : antalgiques/biphosphonates.

Doit être discutée en RCP une chimiothérapie d'emblée pour les patients avec forte masse tumorale.

B Examen anatomopathologique de la pièce de prostatectomie

L'examen anatomopathologique de la pièce de prostatectomie pour cancer permet de :

- définir le type histologique de cancer ;
- décrire la topographie du ou des foyers tumoraux (le cancer de prostate est souvent multifocal) ;
- évaluer le score de Gleason et le groupe de grade OMS 2016 sur l'ensemble de la pièce ; lorsqu'il y a plusieurs nodules tumoraux (ce qui est fréquent), le score de Gleason et le groupe de grade OMS 2016 sont évalués pour chaque nodule ;
- apprécier le stade d'extension tumorale pT ;
- apprécier les limites chirurgicales (R0 : limite saine, absence de reliquat tumoral ; R1 : reliquat tumoral microscopique = atteinte microscopique de la limite de résection à mesurer en mm) ;
- évaluer les ganglions présents dans la graisse périprostatique ou dans les curages ilio-obturbateurs.



N.B. : R2 correspond à un résidu tumoral macroscopique et est donc défini par le chirurgien.

La marge de sécurité, c'est-à-dire la distance entre la tumeur et la limite chirurgicale, n'a pas d'intérêt pronostique.

Classification pTNM UICC (8^e édition, 2017) appliquée aux pièces de prostatectomie radicale

N.B. : le stade pT1 n'existe pas pour les pièces de prostatectomie, le stade T1 est utilisé dans la stadification en amont de la prostatectomie (T1 : tumeur non palpable, non visible en imagerie, T1a et T1b pour les tumeurs découvertes sur résection transurétrale prostatique si la tumeur représente respectivement $\leq 5\%$ ou $> 5\%$ de la surface totale réséquée, T1c, tumeur découverte sur biopsie) ; les stades T2, T3 et T4 sont des stades évalués cliniquement avant la prostatectomie. Les stades pT2, pT3 et pT4 sont déterminés par l'examen de la pièce de prostatectomie radicale).

- pT2* : tumeur intraprostatique (* la subdivision pT2a/b/c encore présente dans la classification TNM UICC n'a pas été gardée dans la classification TNM AJCC 2017, 8^e édition car sa valeur pronostique est très limitée) :
 - pT2a : moins de la moitié d'un lobe atteint
 - pT2b : plus de la moitié d'un lobe atteint
 - pT2c : atteinte des deux lobes
- pT3 : extension extraprostatique :
 - pT3a : envahissement de la graisse périprostatique ou envahissement microscopique du col vésical
 - T3b : envahissement des vésicules séminales
- T4 : extension à un organe de voisinage autre que la vésicule séminale
- N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale

- N1 : présence de métastases ganglionnaires régionales
- M0 métastase à distance absente
- M1 métastase à distance présente

Points clés

- Le cancer de prostate est le plus souvent un adénocarcinome.
- Le diagnostic de cancer de prostate est anatomopathologique.
- Biopsies : à l'aiguille fine par voie endorectale.
- Cartographie en sextant : 12 prélèvements, échoguidés, aiguille 18 Gauge (apex, médian, base en périphérie [latéral] et en paramédian [médiolobaire]), et le cas échéant biopsies ciblées si une IRM prostatique est réalisée avant les biopsies et repère un nodule suspect.
- Les biopsies sont mises dans des flacons séparés, étiquetés (1 flacon par sextant).
- Sur les biopsies, le compte rendu précisera :
 - le type histologique de cancer (adénocarcinome le plus souvent) ;
 - le nombre de biopsies envahies et leur siège ;
 - la longueur des biopsies et la longueur du cancer ;
 - le score histopronostique de Gleason ;
 - l'extension du cancer en dehors de la prostate (si tissu périprostatique observé) : oui/non ;
 - l'infiltration périnerveuse : oui/non.
- Le score de Gleason est un score histopronostique évaluant la différenciation des carcinomes.
- Chaque foyer tumoral est coté de 1 à 5 en fonction de l'architecture.
- Le score va de 2 à 10 et est la somme sur les biopsies du grade le plus représenté et du grade le plus élevé observés sur le prélèvement. Le 1^{er} chiffre correspond au grade prédominant. Les scores sont regroupés en cinq groupes de grade OMS numérotés de 1 à 5 (6 / 3 + 4 / 4 + 3 / 8 / 9 ou 10).
- En cas de cancer sur une résection de prostate pour hyperplasie bénigne, on évalue la surface de copeaux envahie par le cancer (en fonction de la surface de copeaux envahie, T1a : ≤ 5 % cancer, T1b : > 5 % cancer).
- L'examen anatomopathologique d'une pièce de prostatectomie pour cancer permet de :
 - définir le type histologique de cancer ;
 - réévaluer le score de Gleason sur l'ensemble de la pièce (somme sur la pièce opératoire du grade le plus représenté et du 2^e grade le plus abondant) ; le groupe de grade OMS est aussi donné comme pour les biopsies ;
 - décrire la topographie du ou des foyers tumoraux (le cancer de prostate est souvent multifocal) ;
 - apprécier le stade d'extension tumorale pTN ;
 - apprécier les limites chirurgicales (R0/R1).

Pour en savoir plus

Items minimaux de l'INCa

Société française de pathologie. Items minimaux Inca et compte-rendus fiches standardisés (crfs).

<http://www.sfpathol.org/documents-publics-items-minimaux-inca-et-compte-rendus-fiches-standardises-crfs.html>

Recommandations en onco-urologie

Rozet F., Hennequin C., Beauval J.B., Beuzebec P., Cormier L., Fromont G., et al. Recommandations en onco-urologie 2016–2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie. 2016. ;27(Suppl. 1):S95–144. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-en-onco-urologie->

[2016-2018-du-ccafu-cancer-de-la-prostate.](#)

CHAPITRE 11

Item 308 – UE 9 – Tumeurs du rein

Yves Allory

Relecture: Alexandra Masson-Lecomte

- I. Épidémiologie
- II. Types histologiques principaux
- III. Oncogenèse du carcinome rénal à cellules claires – Voie de dissémination
- IV. Diagnostic
- V. Principes de la prise en charge

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.

Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

I Épidémiologie

Les tumeurs du rein sont :

- le troisième cancer urologique en fréquence après la prostate et la vessie ;
- d'incidence moyenne (13 000 nouveaux cas par an environ) ;
- avec une prédominance masculine (sex-ratio H/F = 2) ;
- observées le plus fréquemment vers 60 ans.

Les facteurs de risque sont : le tabagisme, l'obésité, l'hémodialyse (fréquence plus élevée notamment des carcinomes papillaires du rein chez les hémodialysés).

Il existe des formes héréditaires dont les principales sont :

- la *maladie de von Hippel-Lindau* qui prédispose à la survenue de carcinomes rénaux à cellules claires ;
- et la *sclérose tubéreuse de Bourneville* qui prédispose à la survenue d'angiomyolipomes et plus rarement de carcinomes rénaux.

II Types histologiques principaux

- Tumeurs malignes (90 % des cas) :
 - carcinome rénal à cellules claires (75 % des cas) ;
 - carcinomes papillaires du rein (15 % des cas) ;
 - rarement carcinome rénal à cellules chromophobes (5 % des cas) ;
 - carcinome des canaux collecteurs de Bellini (1 % des cas) ;
 - exceptionnellement localisation rénale d'une métastase ou d'un lymphome.

Tous les carcinomes rénaux peuvent se différencier en carcinomes sarcomatoïdes : il ne s'agit pas d'un type histologique particulier, mais d'une forme évolutive de mauvais pronostic.

- Tumeurs bénignes (10 % des cas) :
 - angiomyolipome (fig. 11.1) ;

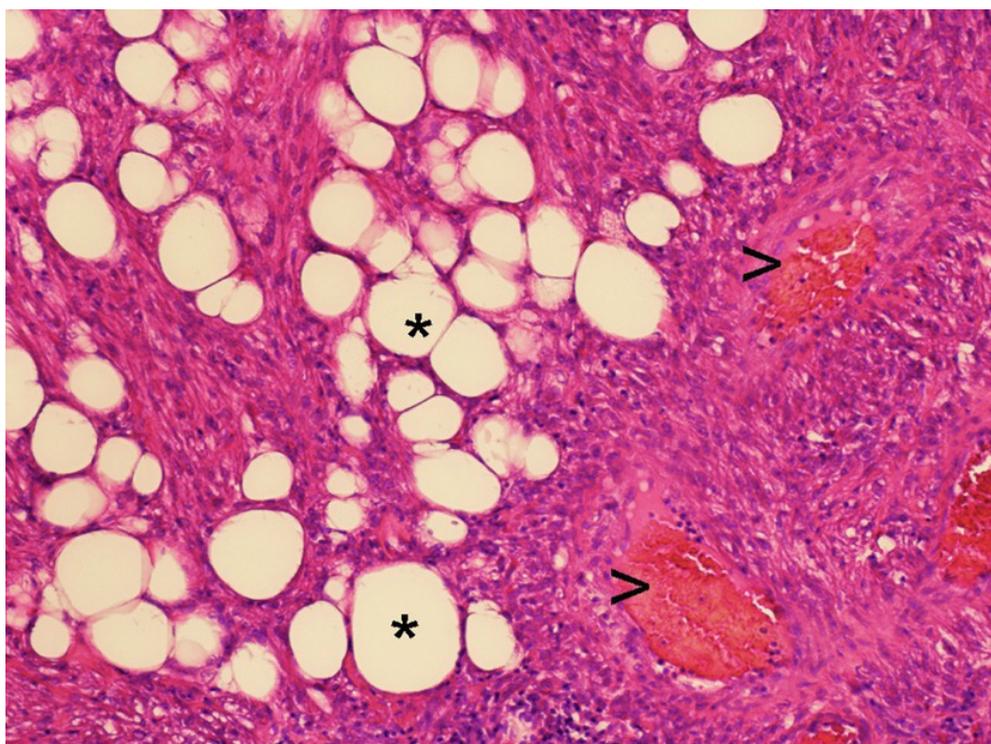


FIG. 11.1 Aspect microscopique d'un angiomyolipome associant des vaisseaux (angio-, flèches), des cellules musculaires lisses (myo-) et des adipocytes (lipome, étoiles).

- oncocytome rénal.

La classification de l'OMS 2016 des tumeurs rénales est basée sur des critères histologiques et moléculaires. Elle a une valeur pronostique pour certains types de tumeur. Exemples :

- carcinomes rénaux à cellules chromophobes : meilleur pronostic que les carcinomes rénaux à cellules claires en l'absence de contingent sarcomatoïde ;
- carcinomes papillaires : pronostic intermédiaire entre les carcinomes rénaux à cellules chromophobes et les carcinomes rénaux à cellules claires ;
- carcinome des canaux collecteurs de Bellini : très mauvais pronostic.

Cette classification est également importante sur le plan clinique pour les formes métastatiques car les traitements systémiques proposés dépendent du type histologique (thérapies ciblées, immunothérapies).

III Oncogenèse du carcinome rénal à cellules claires – Voie de dissémination

L'oncogenèse du carcinome rénal à cellules claires est basée sur l'inactivation des deux allèles du gène VHL (pour gène de von Hippel-Lindau), par mutation, délétion ou méthylation du promoteur.

Cette inactivation conduit à l'activation de la voie de l'hypoxie *via* le facteur HIF, entraînant la croissance des cellules tumorales et la *synthèse de VEGF* qui favorise la *néoangiogenèse* indispensable au développement de la tumeur.

Ce mécanisme explique que les *thérapies ciblées* utilisées dans les carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques sont des molécules antiangiogéniques.

Le rôle du gène VHL explique qu'un sujet atteint de la maladie de von Hippel-Lindau (porteur d'une mutation de VHL) soit prédisposé au développement de carcinomes rénaux à cellules claires.

Le carcinome rénal à cellules claires dissémine :

- par voie lymphatique, donnant des métastases ganglionnaires ;
- par voie hémotogène, donnant des métastases pulmonaires, hépatiques, osseuses, et parfois cérébrales ou pancréatiques ou surrénaliennes. Les métastases peuvent apparaître même très longtemps après la néphrectomie.

Le carcinome rénal à cellules claires peut avoir une extension veineuse (thrombus tumoral dans la veine rénale possible).

N.B. : il a été montré récemment, que les inhibiteurs de checkpoints immunologiques ciblant le récepteur PD1 exprimé par les lymphocytes du stroma tumoral constituaient une autre possibilité pour traiter les carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques.

IV Diagnostic

Les tumeurs du rein sont découvertes :

- souvent fortuitement sur une imagerie ;
- à l'occasion de signes locaux (hématurie, douleurs, masse palpable) ;
- à l'occasion de signes généraux (fièvre, altération de l'état général, syndrome paranéoplasique) ;
- à l'occasion des signes en rapport avec les localisations métastatiques (douleurs osseuses par exemple).

L'examen tomodensitométrique peut apporter un élément d'orientation lorsqu'il détecte une composante grasseuse dans la tumeur, évocatrice d'un angiomyolipome (cf. [fig. 11.1](#)).

En dehors de ce cas, le diagnostic nécessite un prélèvement tissulaire avec examen anatomopathologique qui est réalisé :

- le plus souvent par *examen de la pièce opératoire de néphrectomie partielle ou totale* (diagnostic définitif postopératoire) ;
- parfois par *examen extemporané* de la lésion (lorsque le diagnostic peut modifier l'acte chirurgical) ;
- par *biopsie d'une métastase* (foie, poumon, os).

Une biopsie transpariétale de la masse rénale sous échographie ou scanner peut être indiquée avant tout traitement :

- lorsqu'une surveillance seule est envisagée (tumeur bénigne suspectée) ;
- lorsqu'un traitement non chirurgical est envisagé :
 - suspicion de lymphome,

- cancer du rein métastatique ou inextirpable devant être traité par thérapie ciblée,
- contexte de cancer extrarénal connu (suspicion d'une métastase au rein d'un cancer extrarénal) ;
- lorsqu'un traitement ablatif est envisagé (radiofréquence, cryoablation, par exemple) ;
- chez des patients avec comorbidités notables pour lesquels la néphrectomie doit être discutée.

Sur une biopsie, il faut préciser le type histologique, le grade OMS/ISUP (grade nucléaire de Fuhrman modifié) (fig. 11.2), la présence d'une nécrose, d'un contingent sarcomatoïde ou rhabdoïde de mauvais pronostic.

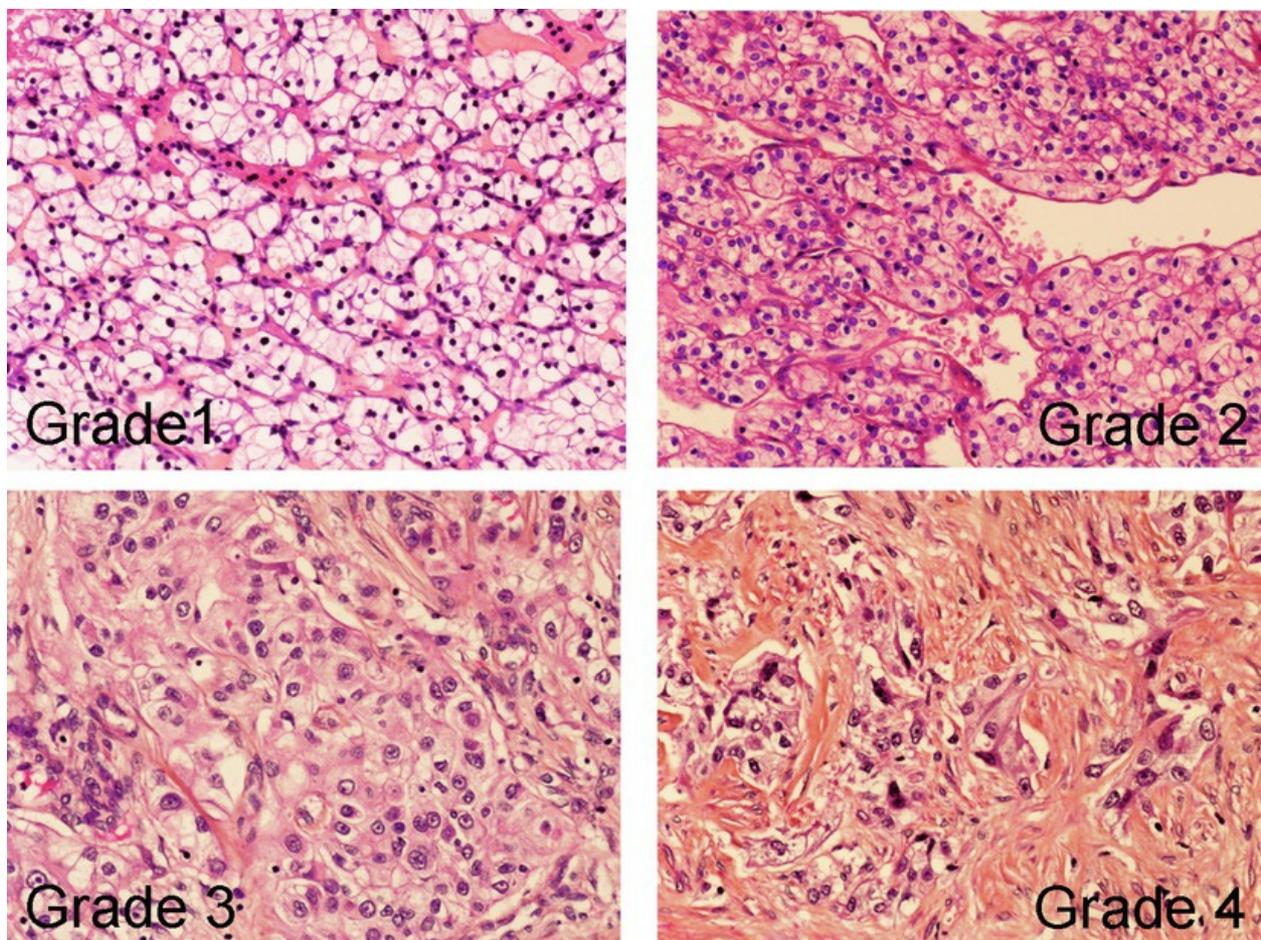


FIG. 11.2 Le grade OMS/ISUP (grade nucléaire de Fuhrman modifié).

Il s'applique aux carcinomes à cellules claires et aux carcinomes papillaires, il est basé sur la taille des nucléoles et pour le grade 4 sur la présence de cellules très atypiques (pléomorphisme nucléaire, cellules géantes, rhabdoïdes, et/ou sarcomatoïdes). Il est coté par ordre croissant de gravité de 1 à 4 et évalue l'agressivité de la tumeur (facteur histopronostique).

Le compte rendu d'une pièce d'exérèse pour cancer du rein devra préciser les éléments suivants (tableau 11.1) :

- taille de la lésion (plus grand diamètre en centimètres) ;
- type histologique suivant la dernière classification de l'OMS (2016) (le plus souvent carcinome rénal à cellules claires) ;
- les facteurs pronostiques :
 - grade OMS/ISUP (grade nucléaire de Fuhrman modifié) basé sur la taille des nucléoles et pour le grade 4 sur la présence de cellules très atypiques (pléomorphisme nucléaire, cellules géantes, rhabdoïdes, et/ou sarcomatoïdes), coté par ordre croissant de gravité de 1 à 4. Il est évalué pour les carcinomes à cellules claires et les carcinomes papillaires, et ne s'applique pas aux carcinomes à cellules chromophobes. Il évalue l'agressivité de la tumeur (cf. fig. 11.2),
 - composante sarcomatoïde ou rhabdoïde en pourcentage,

- nécrose (oui/non, %),
- extension tumorale : extension extrarénale (oui/non). Si oui, préciser si possible :
 - graisse périrénale/graisse hilare/**fascia de Gerota**/autres,
 - voie excrétrice : saine/envahie,
 - surrénale : présente ou absente/saine/envahie par contiguïté/envahie par métastase ;
- limites chirurgicales (saines/envahies),
- sections veineuses au contact du thrombus (oui/non) ;
- autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs : embolies vasculaires (non/oui) ;
- critères permettant de déterminer le pT :
 - nombre de ganglions régionaux envahis (si prélevés)
 - pTNM en précisant l'année d'édition.

Tableau 11.1**Classification TNM UICC (2017, 8^e édition) : stade d'extension tumorale.**

T		N	
Tumeur primitive du rein		Extension ganglionnaire locorégionale	
Tx	Tumeur non évaluable	Nx	Ganglions locorégionaux non évaluables
T0	Pas de tumeur rénale primitive	N0	Pas de ganglions locorégionaux atteints
T1	Tumeur intrarénale ≤ 7 cm	N1	Un ganglion pelvien atteint
	T1a : ≤ 4 cm	N2	Plusieurs ganglions pelviens atteints
	T1b : > 4 cm et ≤ 7 cm	M	Métastases à distance
T2	Tumeur intrarénale > 7 cm		
	T2a : > 7 cm et ≤ 10 cm		
	T2b : > 10 cm	M0	Pas de métastase à distance
T3	Extension macroscopique dans les veines majeures ou dans les tissus périrénaux sans franchissement du fascia de Gerota ni envahissement de la surrénale ipsilatérale	M1	Métastases à distance
	T3a* : graisse périrénale ou graisse hilaire, ou veine rénale ou ses branches macroscopiquement envahies		
	T3b : veine cave sous-diaphragmatique envahie		
	T3c : veine cave sus-diaphragmatique envahie, ou envahissement de la paroi de la veine cave sous- ou sus-diaphragmatique		
T4	Franchissement du fascia de Gerota, y compris envahissement de la surrénale ipsilatérale par contiguïté		

N.B. : selon la classification TNM AJCC (2017, 8^e édition).

* Le stade pT3a comprend aussi l'invasion des cavités pyélocalicielles.

V Principes de la prise en charge

L'angiomyolipome est une tumeur bénigne, dont le diagnostic peut être fait par l'imagerie, qu'il ne faut pas biopsier en raison d'un risque hémorragique. Son traitement est recommandé s'il mesure plus de 4 cm, par embolisation sélective si elle est réalisable ou par chirurgie d'exérèse, ou en cas de douleurs ou d'hémorragie.

Pour les cancers, la néphrectomie partielle ou élargie selon la taille, la localisation et le stade de la tumeur est le

standard de prise en charge des formes localisées (fig. 11.3).

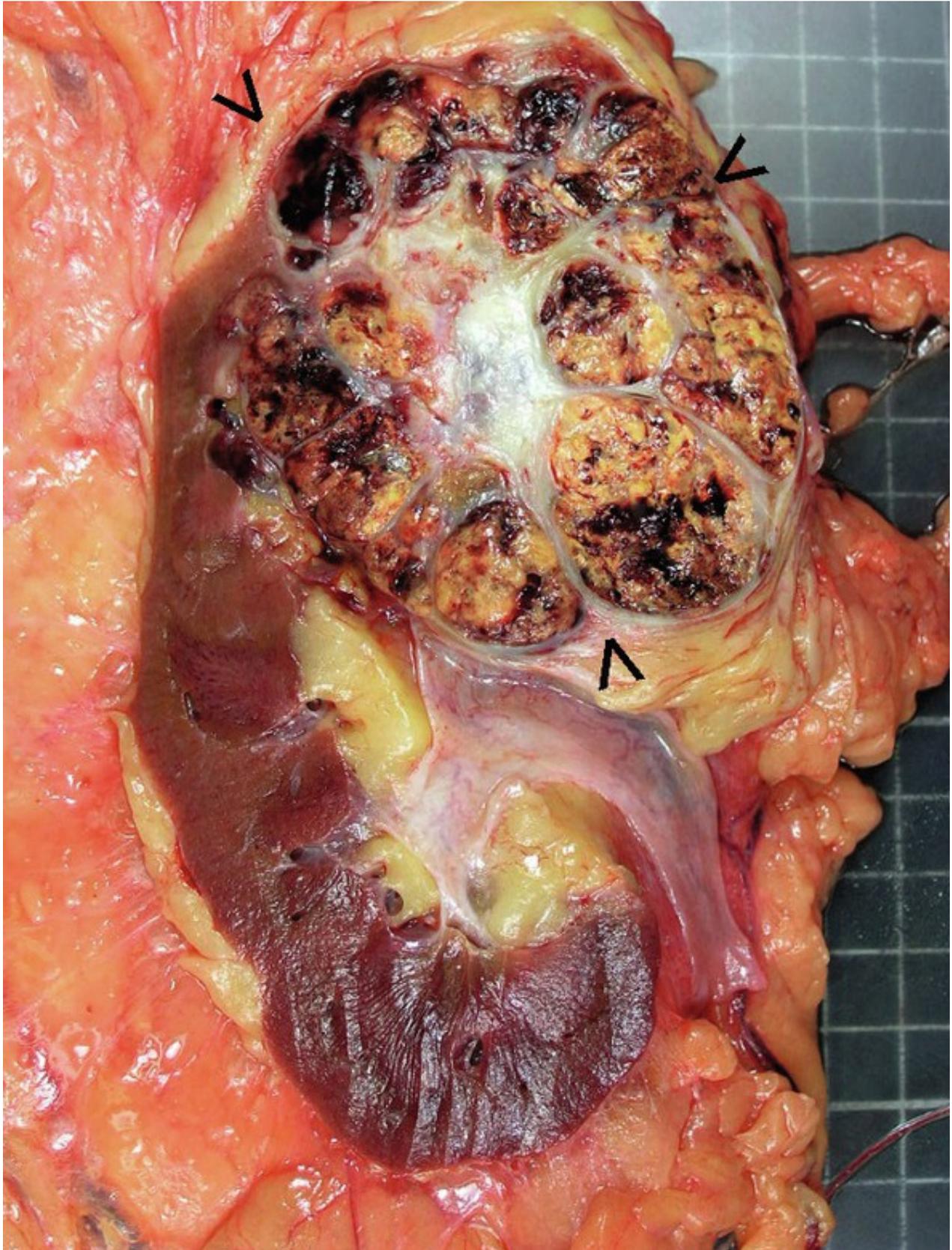


FIG. 11.3 Pièce de néphrectomie avec présence d'une tumeur au pôle supérieur du rein (carcinome à cellules claires).

Le cancer du rein est généralement résistant à la radiothérapie et aux chimiothérapies cytostatiques classiques.

La prise en charge du cancer du rein multimétastatique est désormais basée sur l'utilisation des thérapies antiangiogéniques ou immunothérapies anti-PD1, qui imposent d'avoir le diagnostic du type histologique avant tout traitement (biopsie diagnostique). L'exérèse chirurgicale de métastases peut parfois être envisagée.

Chez un sujet jeune (< 40 ans), avec une tumeur rénale, une consultation spécialisée d'oncogénétique à la recherche d'une prédisposition héréditaire est conseillée.

Points clés

- La classification de l'OMS 2016 des tumeurs rénales est basée sur des critères histologiques et moléculaires. Elle a une valeur pronostique pour certains types de tumeur.
- Le carcinome rénal à cellules claires est de loin le type le plus fréquent (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* (diagnostic définitif postopératoire), parfois par *biopsie transpariétale de la masse rénale sous échographie ou scanner* dans certains cas.
- Sur une biopsie, il faut préciser le type histologique, le grade OMS/ISUP (grade nucléaire de Fuhrman modifié), la présence d'une nécrose, d'un contingent sarcomatoïde ou rhabdoïde de mauvais pronostic.
- Le compte rendu d'une pièce d'exérèse pour cancer du rein devra préciser :
 - la taille de la lésion (plus grand diamètre en centimètres) ;
 - le type histologique ;
 - le grade OMS/ISUP (grade nucléaire de Fuhrman modifié) ;
 - l'extension tumorale (graisse, surrénale, voies excrétrices) ;
 - la composante sarcomatoïde ou rhabdoïde en pourcentage ;
 - une hémorragie/nécrose (oui/non, pourcentage) ;
 - l'état des limites chirurgicales (saines/envahies) ;
 - la présence d'embolies vasculaires (non/oui) ;
 - les ganglions régionaux : nombre de ganglions envahis (si prélevés) ;
 - le pTNM (préciser année et édition).

Pour en savoir plus

Items minimaux de l'INCa

Société française de pathologie. Items minimaux Inca et compte-rendus fiches standardisés (crfs).

<http://www.sfpathol.org/documents-publics-items-minimaux-inca-et-compte-rendus-fiches-standardises-crfs.html>

Recommandations en onco-urologie

Bensalah K., Albiges L., Bernhard J.C., Bigot P., Bodin T., Boissier R., et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein. Progrès en Urologie. 2016;27(Suppl. 1):S27–S52.

<https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-en-onco-urologie-2016-2018-du-ccafu-cancer-du-rein>.

CHAPITRE 12

Item 310 – UE 9 – Tumeurs du testicule

Yves Allory

Relecture: Alexandra Masson Lecomte

- I. Prérequis
- II. Épidémiologie
- III. Types histologiques principaux
- IV. Histoire naturelle
- V. Diagnostic
- VI. Principes de la prise en charge
- VII. Pronostic

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.

Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

I Prérequis

L'histologie et l'anatomie simple du testicule permettent de comprendre la classification des cancers du testicule.

A Histologie

Le testicule est entouré par une fine couche de tissu conjonctif, l'albuginée, puis plus en dehors par une séreuse (cellules mésothéliales) appelée la vaginale, lui permettant d'être mobile dans le scrotum.

Le testicule est constitué :

- de tubes séminifères avec des gamètes en développement (spermatogonies, spermatocytes 1 et 2, spermatides, spermatozoïdes), des cellules de soutien (cellules de Sertoli), le tout limité par une membrane basale ;
- de tissu interstitiel entre les tubes séminifères où siègent les cellules de Leydig qui synthétisent la testostérone.

B Anatomie

- Les tubes séminifères s'abouchent dans le rete testis, un réseau tubulaire situé dans le hile du testicule où se continue la maturation des spermatozoïdes.
- L'épididyme surmontant le testicule poursuit ce réseau tubulaire, et se poursuit par le canal déférent.
- Le canal déférent avec la veine et les artères spermatiques constitue le cordon spermatique.
- Chaque canal déférent rejoint la vésicule séminale au niveau de la prostate, et donne un canal éjaculateur s'abouchant dans l'urètre.

II Épidémiologie

C'est un cancer rare :

- environ 2 350 nouveaux cas de cancer du testicule sont diagnostiqués en France par an (estimation InVS 2017) ;
- 1 à 1,5 % de tous les cancers chez l'homme.

Mais il est le plus fréquent des cancers solides chez l'homme entre 15 et 34 ans.

Les facteurs de risque avérés sont :

- un antécédent de cryptorchidie, même traitée (risque relatif 5 à 10 fois plus élevé) ;
- les dysgénésies gonadiques ;
- la présence ou un antécédent d'une tumeur testiculaire controlatérale.

III Types histologiques principaux

On distingue les tumeurs germinales des tumeurs non germinales, et au sein des tumeurs germinales on différencie les tumeurs séminomateuses des tumeurs non séminomateuses : 95 % des tumeurs du testicule sont des tumeurs germinales avec cependant une différence de fréquence en fonction de l'âge.

Les tumeurs germinales dérivent des cellules germinales primitives qui donneront les gonies (spermatozoïdes chez l'homme).

Lorsqu'elles se cancérisent, elles peuvent avoir un phénotype de cellule gonadique germinale (séminome chez l'homme) ou devenir plus proches des tissus embryonnaires. Dans ce cas, le tissu tumoral de phénotype embryonnaire peut être indifférencié (carcinome embryonnaire) ou se différencier avec formation de tissus spécialisés dérivant des trois feuillets (tératome, avec des tissus matures ou immatures). Il peut aussi se différencier en tissus extra-embryonnaires (vésicule vitelline pour les tumeurs du sac vitellin, placenta pour les choriocarcinomes).



N.B. : chez la femme, les terminologies sont les mêmes en cas de tumeurs germinales ovariennes,

l'équivalent du séminome s'appelle dysgerminome au niveau de l'ovaire.

Il existe d'autres localisations de tumeurs germinales primitives : l'ovaire chez la femme, le médiastin antérieur, la région sacrococcygienne, le cerveau et le rétropéritoine. Ces localisations s'expliquent par la migration des cellules germinales lors de la vie fœtale.

Il n'existe pas de grade pour les tumeurs germinales, le pronostic étant dépendant du type histologique.

D'un point de vue clinique et pronostique, le plus important est de **distinguer les tumeurs séminomateuses** pures des autres tumeurs, appelées alors non séminomateuses, qu'elles soient pures (un seul type histologique) ou mixtes (présence de plusieurs types histologiques).

La présence d'un contingent non séminomateux, même en quantité infime, par rapport au contingent séminomateux doit faire classer cette tumeur dans les tumeurs germinales non séminomateuses.

A Classification de l'OMS simplifiée des tumeurs du testicule (2016)

1 Tumeurs germinales (95 % des tumeurs du testicule)

- Les néoplasies germinales *in situ*.
- Les tumeurs séminomateuses pures (60 %) (fig. 12.1).

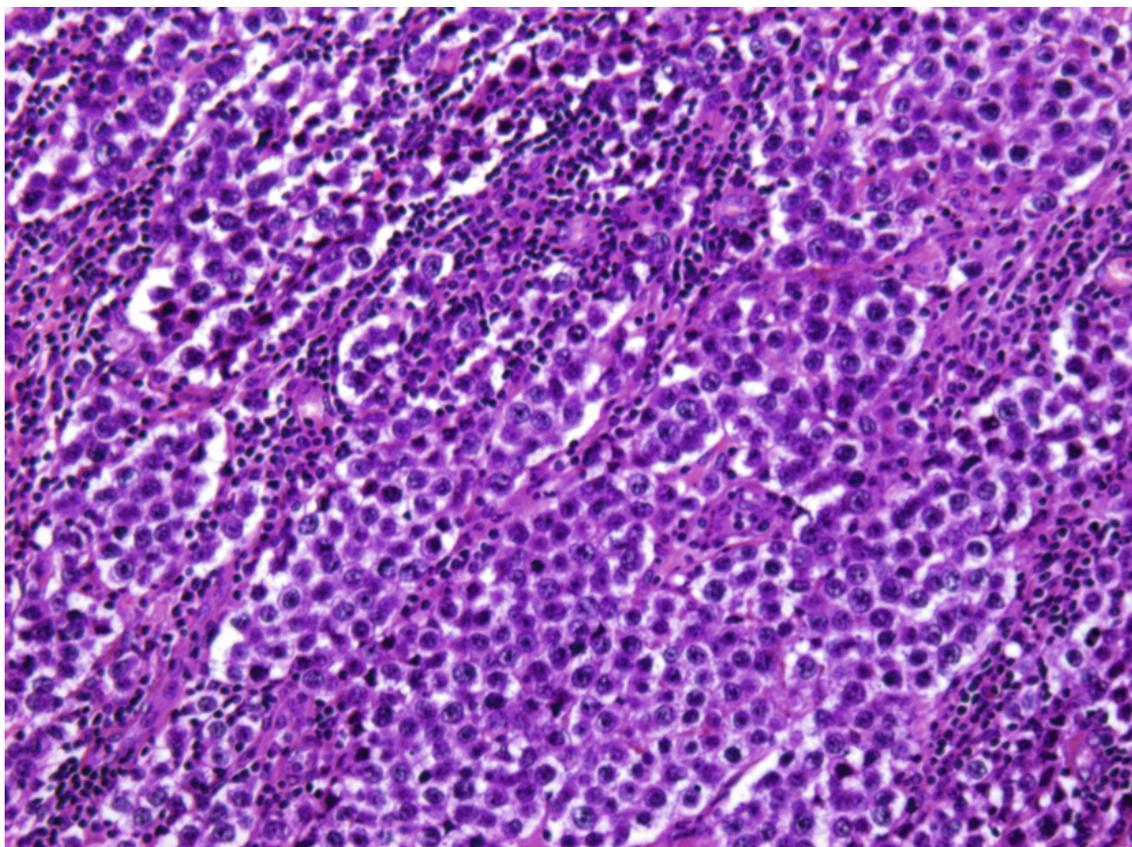


FIG. 12.1 Aspect histologique d'un séminome pur : cellules tumorales monomorphes avec quelques lymphocytes.

Variante : séminome avec cellules syncytiotrophoblastiques dispersées.

- Les tumeurs non séminomateuses (40 %) :
 - carcinome embryonnaire ;
 - tumeur du sac vitellin (*yolk sac tumor*) ;
 - choriocarcinome ;
 - tératome ;
 - tumeurs mixtes (mélange de composants séminomateux et/ou non séminomateux).

2 Autres tumeurs (5 %)

- Tumeurs des cordons sexuels (appelé aussi tumeurs du stroma gonadique) (le plus souvent bénignes) : à cellules de Leydig ou à cellules de Sertoli.
- Lymphome ou localisation de leucémie.
- Tumeurs du rete testis.
- Métastases.
- Autres (hémangiome, kyste dermoïde bénin, etc.).

N.B. : les tumeurs primitives développées aux dépens du cordon spermatique n'appartiennent pas aux tumeurs testiculaires ; ce sont le plus souvent des liposarcomes.

B Fréquence des types tumoraux en fonction de l'âge

- Âge inférieur à 15 ans :
 - tumeurs du sac vitelin (50 %) ;
 - tératome (15–20 %) ;
 - tumeurs des cordons sexuels.
- Âge compris entre 15 et 50 ans : tumeur germinale (95 %) (les tumeurs non séminomateuses tendant à s'observer plutôt entre 20 et 30 ans et les tumeurs séminomateuses après 30 ans).
- Âge supérieur à 50 ans :
 - tumeur germinale (10 %) ;
 - lymphome > 30 % (++).

IV Histoire naturelle

La néoplasie germinale *in situ* est un précurseur des tumeurs germinales testiculaires. Plus de la moitié des hommes porteurs d'une néoplasie germinale *in situ* non traitée développeront une tumeur germinale testiculaire dans les cinq ans. Les tumeurs germinales chez l'enfant prépubère suivent une autre oncogénèse et on n'observe pas de néoplasie germinale *in situ* dans ces cas.

Les tumeurs du testicule peuvent donner une atteinte ganglionnaire puis métastatique.

Les premiers relais ganglionnaires se situent au niveau des hiles rénaux, lieu d'abouchement des veines spermatiques, puis au niveau lombo-aortique ou latérocave.

L'évolution métastatique viscérale atteint préférentiellement le poumon, le foie et le cerveau, et rarement l'os.

V Diagnostic

Circonstances de découverte

- Masse, douleur scrotale, gêne, pesanteur.
- Découverte échographique (exploration pour hypofertilité par exemple).
- Signes généraux ou en rapport avec les métastases.

Examen clinique

- Examen testiculaire bilatéral.
- Recherche d'une masse abdominale ou ganglion sus-claviculaire.
- Recherche d'une gynécomastie.

Échographie

Échographie scrotale bilatérale pour confirmer la masse intratesticulaire hypervascularisée et explorer le testicule controlatéral :

- homogène et hypoéchogène en faveur du séminome ;
- hétérogène en faveur d'une tumeur non séminomateuse.

Marqueurs tumoraux sériques : LDH, HCG totales, α FP (alpha-fœtoprotéine)

Il y a un lien entre marqueurs et type histologique :

- HCG totales (demi-vie 24 à 36 heures) :
 - si faiblement augmentées : cellules syncytiotrophoblastiques dispersées, le plus souvent associées à un séminome ;
 - si augmentées significativement : témoigne de la présence d'une composante de choriocarcinome.

- α FP (demi-vie 5–7 jours) : liée à la présence d'une composante de tumeur vitelline, et de façon inconstante d'une composante de carcinome embryonnaire.
- LDH : non spécifique d'un type histologique, liée au volume tumoral.

Il n'y a pas de marqueur spécifique du tératome.

Les marqueurs sériques ont un intérêt pour le pronostic et la surveillance.

Ils doivent être dosés avant le traitement (valeur de référence) +++ et reflètent la masse tumorale.

Après exérèse de la tumeur primitive, si la tumeur est localisée au testicule, les marqueurs sont censés se normaliser. La durée théorique pour obtenir cette normalisation est fonction de la valeur et de la demi-vie du marqueur. Si les marqueurs restent élevés après cette durée, cela témoigne d'une maladie résiduelle micrométastatique. De même, leur réascension après traitement initial témoigne d'une récurrence métastatique.

Bilan d'extension

- Examen tomodensitométrique thoraco-abdomino-pelvien +++.
- Autres examens en fonction des signes d'appel.

Obligation de proposer un recueil de sperme pour cryopréservation au CECOS.

VI Principes de la prise en charge

Tout nodule testiculaire suspect fait l'objet d'une exploration chirurgicale après dosage des marqueurs sériques et cryopréservation de sperme.

Orchidectomie par voie inguinale après ligature haute du cordon avec examen anatomopathologique de la pièce (**pas de biopsie ++**) (fig. 12.2).

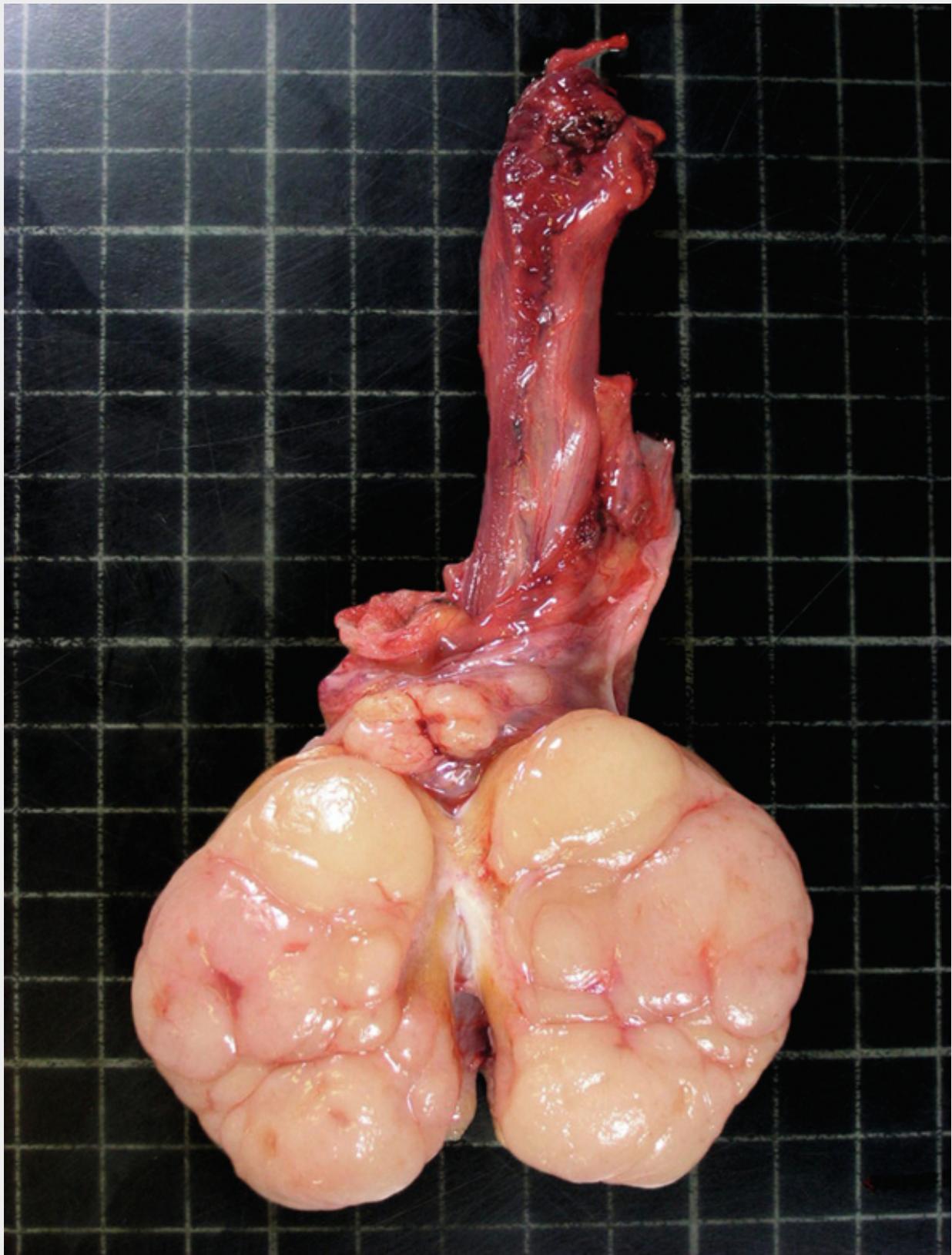


FIG. 12.2 Pièce opératoire d'orchidectomie avec le cordon spermatique pour une tumeur occupant la totalité du testicule (correspondant histologiquement à un séminome pur).



L'examen anatomopathologique précisera obligatoirement (incluant les items minimaux INCa, 2011, <http://www.sfpathol.org/documents-publics-recommandations.html>) :

- le type histologique (suivant la classification de l'OMS en vigueur) (une étude immunohistochimique est fréquemment nécessaire pour définir précisément les composants séminomateux et non séminomateux et doit être mentionnée dans le compte rendu anatomopathologique) ;
- les autres facteurs pronostiques (taille de la tumeur, embolies vasculaires en périphérie de la tumeur, invasion du rete testis) ;
- les éléments permettant de définir l'extension de la tumeur suivant la classification TNM (pTNM, préciser l'année de publication ou l'édition de la classification utilisée) ;
- la qualité de l'exérèse (limite de résection au niveau du cordon) ;
- la présence de néoplasie germinale *in situ*.

La chimiothérapie est utilisée en traitement adjuvant en fonction des critères pronostiques et en situation métastatique, présente soit au diagnostic initial soit apparaissant après orchidectomie. En cas de menace vitale par une maladie métastatique avancée (rare), la chimiothérapie doit être débutée avant l'orchidectomie. Les masses ganglionnaires résiduelles après chimiothérapie (en particulier abdominales) font l'objet d'une exérèse chirurgicale et d'un examen anatomopathologique : la chimiothérapie peut induire une nécrose tumorale ou une différenciation tumorale en tératome (bon pronostic), mais la présence de tissu tumoral vivace non tératomateux après chimiothérapie est un élément pronostique péjoratif justifiant de poursuivre un traitement systémique.

De manière générale, les principaux facteurs pronostiques sont :

- le type histologique (tumeur séminomateuse pure *versus* tumeur germinale non séminomateuse) ;
- le stade pTNM ;
- au stade localisé, en fonction du type histologique :
 - séminome : envahissement du rete testis et/ou taille supérieure à 4 cm (ces critères restent discutés),
 - tumeur non séminomateuse : embolies tumorales (invasions lymphovasculaires) en périphérie de la tumeur ;
- les marqueurs sériques au nadir (point le plus bas) après chirurgie (dosés après la date de normalisation attendue d'après la demi-vie de chaque marqueur) qui servent à définir le stade I-S (maladie métastatique occulte) ([tableau 12.1](#)).

Tableau 12.1**Classification TNM UICC (8^e édition, 2017).**

pT		Tumeur primitive			
pTx		Tumeur primitive non évaluable			
pT0		Absence de tumeur primitive			
pTis		Néoplasie germinale intratubulaire (carcinome <i>in situ</i>)			
pT1*		Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans invasion vasculolymphatique. La tumeur peut atteindre l'albuginée mais pas la vaginale			
pT2*		Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec invasion vasculolymphatique ou tumeur atteignant la vaginale			
pT3*		Tumeur étendue au cordon spermatique avec ou sans invasion vasculolymphatique			
pT4		Tumeur étendue au scrotum avec ou sans invasion vasculolymphatique			
(p)N		Ganglions lymphatiques régionaux (para-aortiques, préaortiques, interaorticocaves, précaves, paracaves, rétrocaves, rétroaortiques, et le long des veines spermatiques), évalués par l'imagerie (N) ou l'examen pathologique (pN)			
(p)Nx		Ganglions lymphatiques régionaux non évaluables			
(p)N0		Absence de métastase ganglionnaire régionale			
(p)N1		Métastase dans un seul ganglion lymphatique de 2 cm au plus de grand axe			
(p)N2		Métastase dans un seul ganglion lymphatique de plus de 2 cm mais de 5 cm au plus de grand axe, ou ganglions métastatiques multiples de 5 cm au plus de grand axe			
(p)N3		Métastase dans un ganglion lymphatique de plus de 5 cm de grand axe			
(p)M		Métastase à distance, évaluée par l'imagerie (N) ou l'examen pathologique (pN)			
(p)M0		Absence de métastase à distance			
(p)M1		Métastase à distance			
	(p)M1a	Métastase dans un ganglion lymphatique non régional ou métastase pulmonaire			
blank cell	(p)M1b	Métastase en dehors d'un ganglion lymphatique non régional ou d'une localisation pulmonaire			
blank cell					
S	Marqueurs sériques au nadir après orchidectomie				
Sx	Marqueurs non disponibles ou non réalisés				
S0	Valeurs normales des marqueurs sériques				
	LDH (U/l)		HCG (mUI/ml)		αFP (ng/ml)
S1	< 1,5 N	et	< 5 000	et	< 1 000
S2	1,5 à 10 N	ou	5 000 à 50 000	ou	1 000 à 10 000
S3	> 10 N	ou	> 50 000	ou	> 10 000

La stadification TNM AJCC (8^e édition, 2017) diffère légèrement de la stadification TNM UICC (8^e édition, 2017) : elle distingue pour les séminomes un stade T1a (≤ 3 cm) et T1b (> 3 cm), elle reconnaît comme pT2, les tumeurs limitées au testicule (rete testis inclus) avec invasion vasculolymphatique (dans le testicule ou le cordon) ou tumeur atteignant la vaginale viscérale mais aussi les tumeurs étendues à l'épididyme ou à la graisse/tissu conjonctif du hile.

De ces facteurs découle la classification AJCC des tumeurs germinales ([tableau 12.2](#)).

Tableau 12.2**Classification en stades (AJCC) des tumeurs germinales.**

Stade		T	N	M	S
Stade 0		pTis	N0	M0	S0, Sx
Stade I		pT1-4	N0	M0	Sx
	Stade IA	pT1	N0	M0	S0
	Stade IB	pT2-4	N0	M0	S0
	Stade IS	pT1-4	N0	M0	S1-3
Stade II		pT1-4	N1-3	M0	Sx
	Stade IIA	pT1-4	N1	M0	S0-1
	Stade IIB	pT1-4	N2	M0	S0-1
	Stade IIC	pT1-4	N3	M0	S0-1
Stade III		pT1-4	N0-3	M1a	Sx
	Stade IIIA	pT1-4	N0-3	M1a	S0-1
		pT1-4	N1-3	M0	S2
	Stade IIIB	pT1-4	N0-3	M1a	S2
		pT1-4	N1-3	M0	S3
		pT1-4	N0-3	M1a	S3
		pT1-4	N0-3	M1b	S0-3

VII Pronostic**A Pronostic du séminome**

- Stade I (localisé au testicule), 80 % des cas (guérison > 98 %).
- Stade II avec ganglions lombo-aortiques de diamètre maximal < 30 mm : 10 % des cas (guérison > 90 %).
- Stade II avec ganglions lombo-aortiques de diamètre maximal > 30 mm, et stades III métastatiques : 10 % des cas (guérison 85 %).

B Pronostic des tumeurs non séminomateuses

- Stade I (localisée au testicule), 40 % des cas (guérison > 98 %).
- Stades II (atteinte des ganglions lombo-aortiques) et III (métastatiques) 60 % des cas :
 - formes de bon pronostic : 35 % des cas (guérison 95 %).
S0 ou S1 et absence de métastases hépatiques cérébrales et osseuses,
 - formes de pronostic intermédiaire : 15 % des cas (guérison 85 %).
S2 et absence de métastases hépatiques, cérébrales et osseuses,
 - forme de mauvais pronostic : 10 % des cas (guérison 45 %).
S3 ou présence de métastases hépatiques, cérébrales et osseuses.

Points clés

- 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 %).
- La prise en charge nécessite des **éléments indispensables** (scanner thoraco-abdomino-pelvien, marqueurs tumoraux, examen anatomopathologique de la tumeur) pour définir un pronostic et proposer le traitement adéquat.
- 95 % des tumeurs du testicule sont des tumeurs germinales.
- Attention, après 50 ans plus de 30 % des tumeurs du testicule sont des lymphomes.
- Il est important de distinguer les tumeurs séminomateuses pures des autres qui sont dites non séminomateuses, qu'elles soient pures (un seul type histologique) ou mixtes (présence de plusieurs types histologiques).
- Tout nodule testiculaire suspect doit faire l'objet d'une exploration chirurgicale après dosage des marqueurs sériques et cryopréservation de sperme.
- Chirurgie = orchidectomie par voie inguinale après ligature haute du cordon avec examen anatomopathologique de la pièce (**pas de biopsie ++**).
- L'examen anatomopathologique précisera obligatoirement :
 - le type histologique (suivant la classification de l'OMS) ;
 - les autres facteurs pronostiques (taille, embolies vasculaires en périphérie de la tumeur, invasion du rete testis) ;
 - les éléments permettant de définir l'extension de la tumeur suivant la classification TNM (pTNM) ;
 - la qualité de l'exérèse (limite de résection au niveau du cordon) ;
 - la présence de néoplasie germinale *in situ*.

Pour en savoir plus

Items minimaux de l'INCa

Société française de pathologie. Items minimaux Inca et compte-rendus fiches standardisés (crfs).

<http://www.sfpathol.org/documents-publics-items-minimaux-inca-et-compte-rendus-fiches-standardises-crfs.html>

Recommandations en onco-urologie

Durand X., Fléchon A., Murez T., Rocher L., Camparo P., Morel-Journal N., et al. Recommandations en onco-urologie 2016–2018 du CCAFU : Tumeurs germinales testiculaires. Progrès en Urologie. 2016;27(Suppl. 1):S147–S166. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-en-onco-urologie-2016-2018-du-ccafu-tumeurs-germinales>.

CHAPITRE 13

Item 311 – UE 9 – Tumeurs vésicales

Yves Allory

Relecture: Alexandra Masson-Lecomte

- I. Prérequis : histologie de la paroi vésicale
- II. Épidémiologie
- III. Types histologiques principaux
- IV. Classifications et pronostic
- V. Diagnostic
- VI. Bilan d'extension et traitement

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.

Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

I Prérequis : histologie de la paroi vésicale

Les couches successives de la vessie de la surface vers la profondeur sont :

- face à la lumière de la vessie, l'*urothélium* reposant sur une *membrane basale* ;
- le *chorion* ;
- la *muscleuse* (appelée aussi détrusor) ;
- la *graisse périvésicale*.

II Épidémiologie

Les tumeurs de vessie sont :

- la cinquième cause de cancer en France (12 000 nouveaux cas invasifs par an environ) ;
- associées à une mortalité significative (4 500 décès par an environ) ;
- le deuxième cancer urologique en fréquence après le cancer de prostate ;
- à forte prédominance masculine (sex-ratio H/F = 4) ;

- observées le plus fréquemment entre 60 et 70 ans.

Les facteurs de risque sont :

- en premier lieu le tabagisme (fraction attribuable au risque : 50 %) ;
- l'exposition à des facteurs professionnels (observée dans environ 10 % des cas) :
 - *amines aromatiques* : industrie des colorants, des matières plastiques, du caoutchouc...
 - *hydrocarbures aromatiques polycycliques* : production d'aluminium, fonderies, bitume, isolants électriques...
 - *nitrosamines* : industrie des colorants, conserves de poisson...
- les inflammations chroniques :
 - *bilharziose urinaire* (en particulier en Égypte ou en Afrique de l'Ouest),
 - *vessie neurologique* avec sondages à demeure, comme par exemple chez les paraplégiques ;
- l'arsenic (dans l'eau de boisson) ;
- les causes iatrogènes :
 - médicamenteuses : *cyclophosphamide* (Endoxan®),
 - *radiothérapie pelvienne* (cancer du rectum, du col utérin ou de la prostate).

III Types histologiques principaux

- Carcinome urothélial, dans la quasi-totalité des cas (> 90 % des cas).
- Carcinome épidermoïde (en se rappelant qu'ils sont surtout développés en cas de bilharziose ou de vessie neurologique).
- Adénocarcinome primitif de la vessie ou variante adénocarcinome de l'ouraqué (autour du résidu ouraquien sur le dôme de la vessie).
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à petites ou grandes cellules.

IV Classifications et pronostic

Les carcinomes de vessie sont développés aux dépens de l'urothélium.

On distingue des tumeurs de vessie de pronostic et de traitement différents.

A Tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM), représentent 75 à 80 % des tumeurs. Elles sont :

- le plus souvent d'architecture papillaire ;
- volontiers multifocales ;
- fréquemment récidivantes ;
- initialement limitées à l'urothélium (stade Ta), sans dépasser la membrane basale. Elles peuvent progresser vers l'invasion du chorion après franchissement de la membrane basale (stade T1), puis éventuellement vers l'invasion de la musculature et au-delà (stade \geq T2) ;
- parfois tumeurs de type *plan* (sans papilles) sans dépasser la membrane basale, et appelées *carcinome in situ* (stade Tis) avec une probabilité forte de progresser vers l'invasion du chorion et au-delà.

L'histoire naturelle des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle permet de les traiter en première intention en conservant la vessie, par des résections successives plus ou moins complétées de BCG-thérapie ou de chimiothérapie intravésicale pour prévenir les récurrences et la progression vers l'invasion musculaire.

B Tumeurs de vessie infiltrant le muscle

Les tumeurs de vessie infiltrant le muscle d'emblée :

- sont souvent d'aspect solide ;
- sont agressives et ont un *risque élevé de métastases* (ganglions, poumon, foie, os) ;
- sont responsables de la grande majorité des décès ;
- justifient en première intention la cystectomie ± associée à la chimiothérapie néoadjuvante.

V Diagnostic

A Cytologie urinaire

- Prélèvement d'un échantillon d'urines fraîches, en évitant la miction du réveil (en l'absence d'infection) (50 ml) à adresser au service d'anatomie et cytologie pathologiques.
- Permet l'analyse morphologique des cellules urothéliales desquamées dans l'urine.
- Les réponses sont codifiées (cytologie tumorale, suspecte, atypique, bénigne, non significative).
- La cytologie est anormale surtout pour les tumeurs de haut grade (carcinome urothélial papillaire non invasif, carcinome *in situ*, ou carcinome urothélial invasif).

La cytologie urinaire est un examen non invasif mais est peu sensible (il existe de nombreux faux négatifs).

La cytologie urinaire n'a de valeur que positive et n'est pas diagnostique. En cas d'anomalie (cytologie tumorale, atypique ou suspecte), il faut faire une cystoscopie.

Principales indications de la cytologie urinaire :

- lors du diagnostic initial de tumeur vésicale (mais toujours suivie d'une cystoscopie) ;
- surveillance des patients à risque (dépistage par exemple en cas d'exposition professionnelle à des carcinogènes) ;
- suivi des patients avec antécédent de tumeur vésicale n'infiltrant pas le muscle.

B Résection endoscopique avec examen anatomopathologique

Le diagnostic est fait par endoscopie vésicale sous anesthésie générale avec :

- une cartographie des lésions ;
- la résection endoscopique complète de la ou des lésions ;
- l'examen anatomopathologique de la totalité des copeaux de résection.

Des biopsies de muqueuse à distance de la tumeur peuvent être aussi réalisées en cas de suspicion de lésion plane (carcinome *in situ*).

La résection doit être complète et profonde (présence de faisceaux musculaires sur les copeaux de résection), car il s'agit également du premier geste thérapeutique en cas de tumeur n'infiltrant pas le muscle vésical.

L'examen anatomopathologique des copeaux de résection doit préciser :

- le **type histologique** (en fonction de la dernière classification de l'OMS [2016]), le plus souvent carcinome urothélial (il existe aussi des variants de carcinome urothélial invasif dont le pronostic est péjoratif : carcinome urothélial micropapillaire, carcinome urothélial avec inflexion, carcinome urothélial sarcomatoïde par exemple) ;
- le **stade** en fonction de la dernière classification TNM (2017) en distinguant les tumeurs n'infiltrant pas la musculature (Ta, Tis ou T1) des tumeurs infiltrant la musculature (T2 au moins) ([tableau 13.1](#)) ;

Tableau 13.1

Classification TNM (2017, 8^e édition) : stade d'extension tumorale.

T Tumeur de vessie		N Extension ganglionnaire locorégionale	
Tx	Tumeur non évaluable	Nx	Ganglions locorégionaux non évaluables
T0	Pas de tumeur vésicale	N0	Pas de ganglions locorégionaux atteints
Ta	Carcinome papillaire ne franchissant pas la membrane basale	N1	Un ganglion pelvien atteint
Tis	Carcinome <i>in situ</i> , plan, et ne franchissant pas la membrane basale	N2	Plusieurs ganglions pelviens atteints
T1	Carcinome ayant franchi la membrane basale et envahissant le chorion	N3	Atteinte d'un ou plusieurs ganglions extrapelviens
T2	Carcinome envahissant la musculature	M	Métastases à distance
	T2a : musculature superficielle envahie		
	T2b : musculature profonde envahie		
T3	Graisse périvésicale envahie	M0	Pas de métastase à distance
	T3a : envahissement microscopique	M1	Métastases à distance
	T3b : envahissement macroscopique		
T4	Envahissement d'un organe de voisinage		
	T4a : prostate, utérus, vagin		
	T4b : paroi pelvienne ou abdominale		



N.B : sur les copeaux de résection, le statut N ne peut pas être connu (= Nx).

Les stades au-delà de T2 ne peuvent être précisés (on ne peut pas diagnostiquer l'invasion de la graisse périvésicale sur les copeaux de résection et la détection d'une invasion du tissu prostatique par la tumeur de vessie nécessite des prélèvements spécifiques).

- le **grade** (basé sur le désordre architectural) en distinguant les lésions de bas grade des lésions de haut grade :
 - les carcinomes papillaires de bas grade (le plus souvent Ta) ont un faible risque de progresser (fig. 13.1),

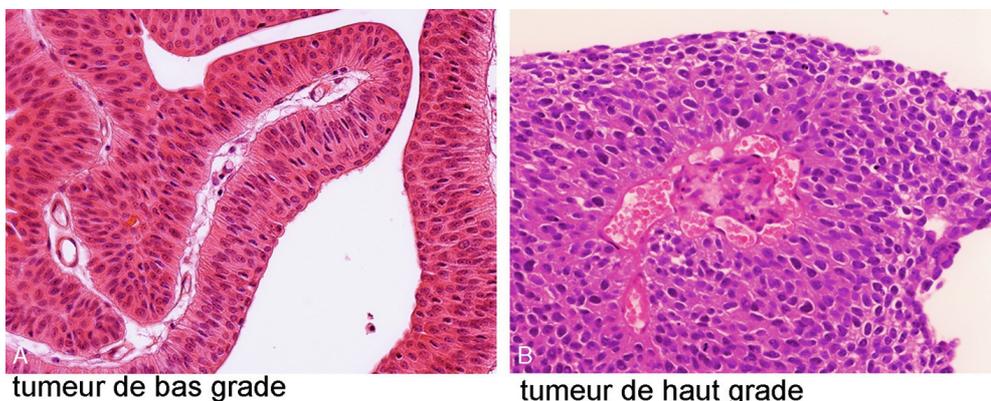


FIG. 13.1 Carcinomes papillaires de la vessie de bas grade et de haut grade : les tumeurs papillaires de bas grade ont un faible risque de progresser, alors que les tumeurs de haut grade ont un risque élevé de progresser.

- les carcinomes papillaires de haut grade (Ta ou T1) ont un risque élevé de progresser, (cf.

fig. 13.1),

- les carcinomes *in situ* sont toujours de haut grade,
- le grade n'a que peu d'intérêt pour les tumeurs infiltrant la musculuse ;
- la présence d'**emboles carcinomateux vasculaires** (oui/non identifiés).

VI Bilan d'extension et traitement

Ils dépendent du résultat de l'examen anatomopathologique des copeaux de résection.

A En cas de tumeur superficielle n'infiltrant pas la musculuse

Il faut seulement éliminer une tumeur associée des voies excrétrices supérieures par un uroscanner (uro-TDM). Le bassinot ou l'uretère sont aussi bordés d'un urothélium associé à un risque de carcinome urothélial.

L'histoire naturelle des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle permet de les traiter en première intention en conservant la vessie, par des résections successives plus ou moins complétées de BCG-thérapie ou de chimiothérapie intravésicale, plus une surveillance avec cytologie urinaire et endoscopie vésicale dont la fréquence dépend des facteurs pronostiques de la tumeur. Ceux-ci sont principalement fonction du grade (bas grade/haut grade/CIS), de la multifocalité, de leur caractère récidivant.

B En cas de tumeur infiltrant la musculuse

Il faut éliminer une tumeur associée des voies excrétrices supérieures, et :

- évaluer le retentissement de la tumeur de vessie sur les voies excrétrices supérieures ;
- faire un bilan d'extension à la recherche de métastases (ganglions, foie, poumon) au moyen d'un examen tomodensitométrique thoraco-abdomino-pelvien avec un uroscanner.

Le traitement curatif de référence est la cystectomie totale (fig. 13.2), avec curage ganglionnaire et dérivation des urines précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante si la fonction rénale le permet.



FIG. 13.2 Pièce opératoire de cystectomie totale pour carcinome infiltrant de la vessie.

Les items anatomopathologiques devant figurer dans un compte rendu d'anatomie pathologique d'une pièce de cystectomie pour cancer de vessie (données minimales de l'INCa, 2011) sont les suivants :

- **type histologique** (en fonction de la dernière classification de l'OMS [2016]) ;
- **grade** : bas grade/haut grade ;
- présence **d'embolies carcinomateuses vasculaires** (oui/non identifiés) ;
- critères permettant d'établir le pTNM (degré d'envahissement dans la paroi vésicale, extension locale et examen des ganglions) ;
- nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés ;
- état des limites chirurgicales (saines oui/non) ;
- pTN (en précisant l'année d'édition).

Points clés

- Les tumeurs de vessie sont des carcinomes urothéliaux dans plus de 90 % des cas.
- On distingue les tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical des tumeurs infiltrant le muscle vésical (traitement/pronostic différents).
- Le diagnostic de tumeur vésicale est fait par une endoscopie vésicale sous anesthésie générale avec cartographie des lésions, résection endoscopique complète de la ou des lésions, et examen anatomopathologique de la totalité des copeaux de résection.
- L'examen anatomopathologique des copeaux de résection doit préciser le type histologique, le grade de la tumeur, le stade T.
- 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 et surveillance ;
- tumeur infiltrant le muscle : recherche d'une autre localisation + bilan d'extension + cystectomie totale avec curage précédée si possible d'une chimiothérapie néoadjuvante ou d'induction ; si patient métastatique, chimiothérapie seule.

- La cytologie urinaire est un examen non invasif mais peu sensible.
- En cas de cytologie anormale, il faut faire une cystoscopie.
- Les principales indications de la cytologie urinaire sont le diagnostic de tumeur vésicale (mais toujours suivi d'une cystoscopie), le dépistage des patients à risque, la surveillance des patients aux antécédents de tumeur n'infiltrant pas le muscle.

Pour en savoir plus

Items minimaux de l'INCa

Société française de pathologie. Items minimaux Inca et compte-rendus fiches standardisés (crfs).
<http://www.sfpathol.org/documents-publics-items-minimaux-inca-et-compte-rendus-fiches-standardises-crfs.html>

Recommandations en onco-urologie

Rouprêt M., Neuzillet Y., Masson-Lecomte A., Colin P., Compérat E., Dubosq F., et al.
Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Progrès en Urologie. 2016;27(Suppl. 1):S67–S92. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-en-onco-urologie-2016-2018-du-ccafu-tumeurs-de-la-vessie>.

v

Néphrologie – Amylose – Maladie de Horton et vascularites

CHAPITRE 14

Item 258 – UE 8 – Néphropathie glomérulaire

David Buob

Relecture: Alexandre Hertig

- I. Prérequis
- II. Introduction
- III. Prise en charge technique anatomopathologique des biopsies rénales
- IV. Lésions élémentaires
- V. Principales glomérulopathies classées selon leur mode de présentation clinique

Objectifs pédagogiques du CoPath

Diagnostiquer une néphropathie glomérulaire.

Connaître les néphropathies glomérulaires les plus fréquentes (syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, glomérulonéphrite extramembraneuse, glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, glomérulonéphrites nécrosantes à croissants) et leurs étiologies.

I Prérequis

L'histologie glomérulaire est relativement complexe, mais il est indispensable de bien connaître la structure normale du glomérule pour comprendre les principes de la classification anatomopathologique des glomérulopathies (fig. 14.1).

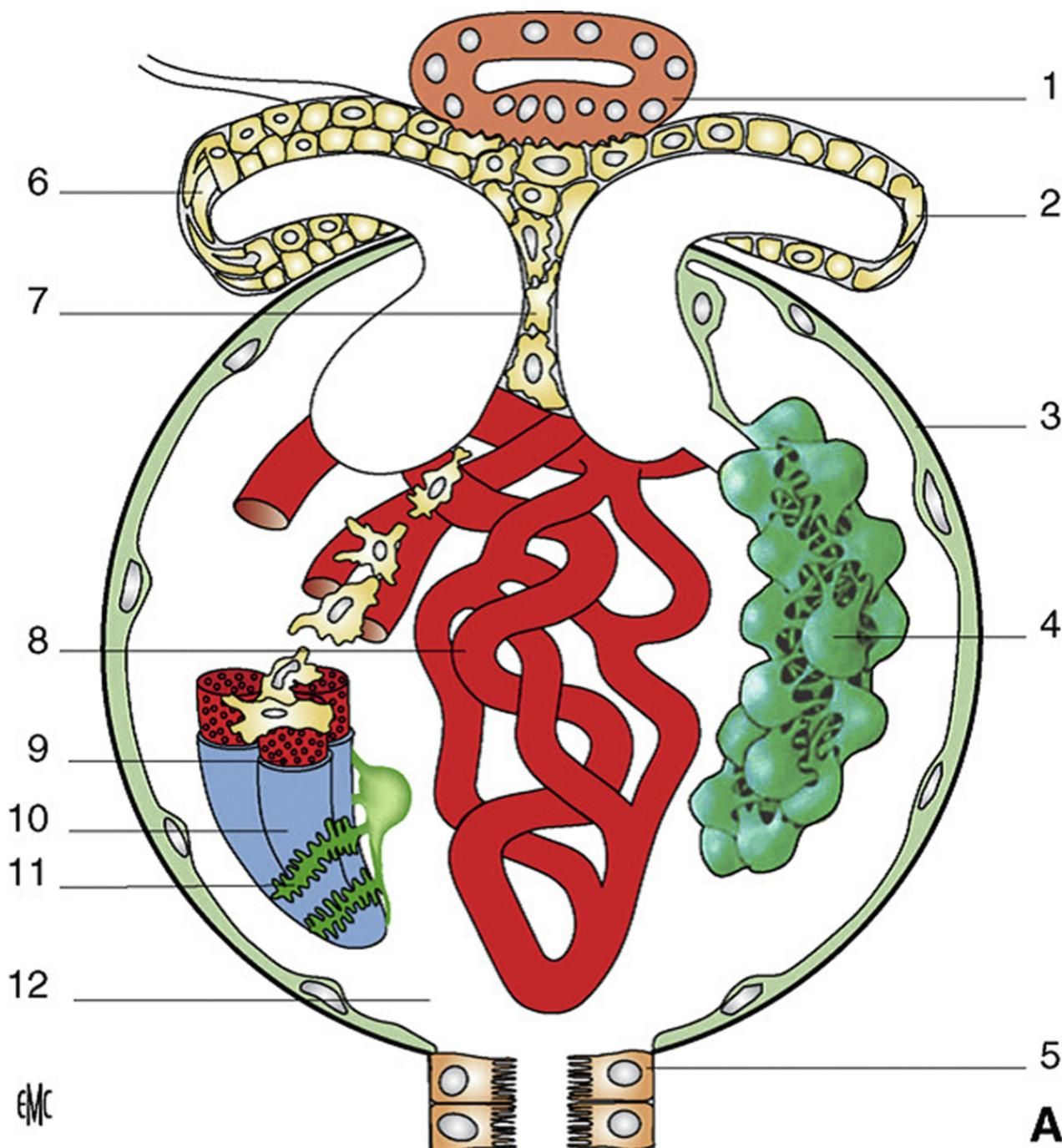


FIG. 14.1 Le glomérule normal.

1 : macula densa ; 2 : artériole efférente ; 3 : capsule de Bowman tapissée de cellules épithéliales pariétales ; 4 : podocytes ; 5 : tube contourné proximal ; 6 : artériole afférente ; 7 : mésangium ; 8 : capillaires glomérulaires ; 9 : cellules endothéliales ; 10 : membrane basale glomérulaire ; 11 : pédicelles ; 12 : chambre urinaire. Source : cet article est paru initialement dans EMC-Néphrologie, I-2006, volume 1, 18-018-A-10, 10 pages. Nous remercions la rédaction de EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

La membrane basale glomérulaire (MBG) du capillaire délimite deux espaces :

- l'un situé en dedans de la MBG, appelé espace endocapillaire ou endomembraneux (compartiment sanguin du glomérule) ;
- l'autre situé en dehors de la MBG, appelé espace extracapillaire ou extramembraneux (compartiment urinaire du glomérule).

L'espace endocapillaire comprend une partie centrale correspondant au mésangium et une partie périphérique

correspondant aux anses capillaires. Le mésangium est constitué d'une matrice conjonctive et de cellules (3 à 5 cellules par tige mésangiale).

L'espace extracapillaire comprend les podocytes qui recouvrent les anses capillaires, la chambre urinaire, les cellules épithéliales pariétales et la capsule de Bowman.

La MBG se situe entre les podocytes et les cellules endothéliales, ainsi qu'entre les podocytes et le mésangium.

II Introduction

A Terminologie

Les termes « néphropathie glomérulaire » et « glomérulopathie » sont synonymes.

Le terme « glomérulonéphrite » doit être utilisé, en toute rigueur, lorsqu'il existe une inflammation glomérulaire. La terminologie francophone ne respecte pas strictement cette règle puisque l'on emploie notamment le terme « glomérulonéphrite extramembraneuse », bien que cette pathologie ne s'accompagne habituellement pas d'inflammation glomérulaire (le terme anglais de *membranous glomerulopathy* est ici plus adapté).

Les glomérulopathies se traduisent par différents *syndromes glomérulaires* (syndrome néphrotique, syndrome néphritique aigu, syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive, syndrome hématurique, syndrome de glomérulonéphrite chronique). Ces modes de présentation clinicobiologiques sont cependant insuffisamment spécifiques pour permettre un diagnostic précis de la néphropathie glomérulaire en cause.

La réalisation d'une ponction-biopsie rénale (PBR) se discute donc devant toute suspicion de glomérulopathie.

En plus de son intérêt diagnostique, la PBR aura également pour but d'apporter des informations thérapeutiques et pronostiques.

B Raisonnement médical

L'analyse d'une PBR va aboutir à un diagnostic anatomopathologique. Pour déterminer la maladie en cause (entité anatomoclinique), il sera souvent indispensable de confronter les données anatomopathologiques aux données cliniques et biologiques.

Cette confrontation anatomoclinique est une étape fondamentale qui permettra en particulier de distinguer les glomérulopathies dites *primitives* (atteintes glomérulaires sans manifestation extrarénale, le plus souvent idiopathiques) des glomérulopathies dites *secondaires* qui s'intègrent dans le cadre de maladies générales.

Exemple

Une glomérulonéphrite nécrosante à croissants pauci-immune (diagnostic anatomopathologique) peut correspondre à plusieurs vascularites à ANCA ([tableau 14.1](#)) : s'il existe une atteinte de la sphère ORL associée à la présence d'ANCA de type PR3, le diagnostic retenu sera celui de granulomatose avec polyangéite ([fig. 14.2](#)).

Tableau 14.1**Principales glomérulopathies.**

Clinique	Glomérulopathies	Anatomie pathologique
Syndrome néphrotique	SNLGM	Glomérules normaux
		<i>Absence de dépôt</i>
	HSF	Lésions segmentaires et focales Sclérose du capillaire avec fibrose Synéchie floculocapsulaire Dépôts hyalins Anomalies podocytaires
		<i>Absence de dépôt immun</i>
	GEM	MBG épaissie ± spicules ± chaînettes
		<i>Dépôts granuleux extramembraneux d'IgG</i>
Diabète	Épaississement mésangial (glomérulosclérose) ± nodulaire	
	<i>Absence de dépôt immun</i>	
Amylose	Dépôts rouge Congo +	
	<i>AL : dépôts kappa + ou lambda + ; AA : dépôts SAA +</i>	
Syndrome hématurique	GN à dépôts d'IgA (maladie de Berger)	Épaississement mésangial ± prolifération mésangiale ± prolifération endocapillaire/extracapillaire Lésions d'âges différents (évolution par poussées)
		<i>Dépôts granuleux mésangiaux d'IgA</i>
	Syndrome d'Alport	Glomérules normaux ou lésions fibreuses aspécifiques
		<i>Absence de dépôt. Anomalie de la distribution de la chaîne alpha-5 du collagène IV (dans la forme liée à l'X)</i>
Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive	GN nécrosante à croissants (GN extracapillaire)	Nécrose du capillaire glomérulaire Prolifération extracapillaire = croissant Lésions d'âges différents (évolution par poussées)
		<i>Absence de dépôt (GN pauci-immune) : vascularite à ANCA</i> <i>Dépôts granuleux immuns : LED, PR, etc.</i> <i>Dépôts linéaires d'IgG : anticorps anti-MBG</i>
Syndrome néphritique	GN aiguë post-infectieuse	Prolifération endocapillaire diffuse
		<i>Dépôts granuleux de C3 endo- et extramembraneux</i>

Principaux signes des glomérulopathies en microscopie optique (romains) et en immunofluorescence (italiques). SNLGM : syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; GEM : glomérulonéphrite extramembraneuse ; GN : glomérulonéphrite ; MBG : membrane basale glomérulaire ; SAA : sérum amyloïde A ; ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) ; LED : lupus érythémateux disséminé ; PR : purpura rhumatoïde.

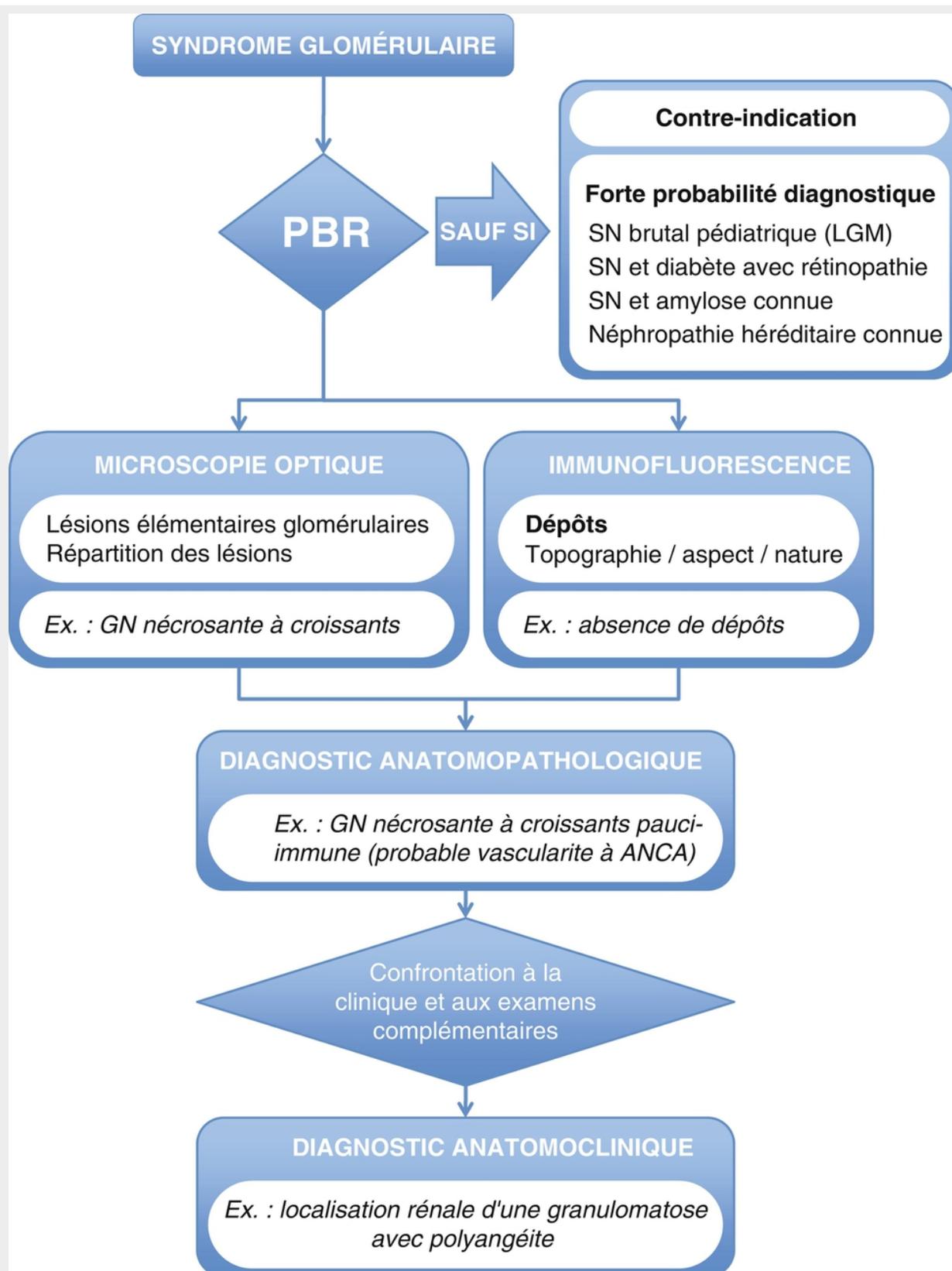


FIG. 14.2 Diagnostic anatomopathologique.

III Prise en charge technique anatomopathologique des biopsies rénales

La prise en charge technique des PBR au sein des services d'anatomie pathologique conditionne la réalisation du

geste lui-même, puisqu'il est nécessaire d'obtenir deux carottes biopsiques : l'une pour l'analyse en microscopie optique et l'autre pour l'immunofluorescence.

Les différentes modalités de cette prise en charge technique doivent donc être connues.

- Étude conventionnelle, dite en **microscopie optique** (MO) :
 - à partir du tissu *fixé* (par le formol ou équivalent) et inclus en paraffine ;
 - mise en évidence de *lésions élémentaires* glomérulaires ;
 - utilisation de colorations adaptées à l'étude des glomérules : trichrome de Masson, acide périodique de Schiff (PAS), imprégnation argentique en plus de la coloration « standard » d'HE ou HES ;
 - nombreux plans de coupe pour mise en évidence de lésions segmentaires et/ou focales.
- Étude en immunofluorescence (IF) :
 - à partir du tissu *congelé* (prélèvement adressé à « l'état frais » = non fixé +++);
 - mise en évidence de *dépôts*, par définition extracellulaires ;
 - apporte souvent des informations sur l'étiologie ;
 - un même panel d'anticorps est testé sur toute biopsie rénale :
 - chaînes lourdes d'immunoglobulines (A, G, M),
 - chaînes légères d'immunoglobulines (kappa, lambda),
 - fractions du complément (C3, C1q),
 - fibrinogène.

MO et IF sont complémentaires et doivent être effectuées pour toute ponction-biopsie rénale.

L'étude par **microscopie électronique** n'est réalisée que dans de rares situations.

IV Lésions élémentaires

A Principales lésions élémentaires en microscopie optique

1 Proliférations cellulaires

- Prolifération endocapillaire : augmentation du nombre de cellules du compartiment endocapillaire (situé en dedans de la MBG) :
 - cellules mésangiales, cellules inflammatoires du sang circulant (macrophages, polynucléaires neutrophiles), cellules endothéliales.



N.B. : la prolifération endocapillaire est toujours liée à la présence de dépôts endomembraneux.

- Prolifération extracapillaire : augmentation du nombre de *cellules épithéliales pariétales* à la suite d'une nécrose glomérulaire :
 - formation d'un *croissant* dans la chambre urinaire (le terme de croissant provient de la forme prise par la lésion sur une coupe histologique en deux dimensions) ;
 - évolution cicatricielle vers la fibrose (« organisation » du croissant) (fig. 14.3).

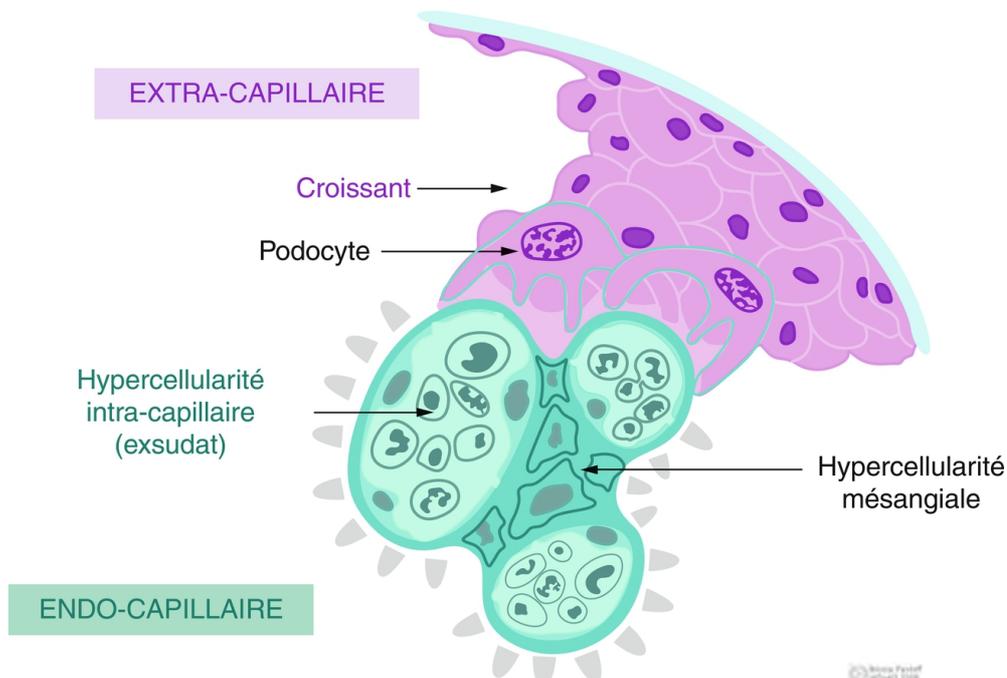


FIG. 14.3 Localisation des proliférations cellulaires.

2 Modifications du tissu conjonctif glomérulaire (mésangium et MBG)

- Épaississement irrégulier de la MBG en réponse à la présence de dépôts extramembraneux (*cf. infra V.A.3. Glomérulonéphrite extramembraneuse*).
- *Doubles contours* de la MBG : souvent liés à la présence de dépôts sous-endothéliaux.
- *Glomérulosclérose* : augmentation de la matrice conjonctive (en particulier le collagène) du mésangium (*cf. infra § V.A.5. Diabète*).

3 Répartition des lésions

- Lésions *focales* : ne touchent qu'une minorité des glomérules. À l'inverse, les lésions *diffuses* touchent tous les glomérules de la même manière.
- Lésions *segmentaires* : pour un glomérule donné, seule une partie du capillaire glomérulaire est atteinte. À l'inverse, les lésions *globales* touchent la totalité du glomérule atteint.

B Analyse des dépôts (IF)

1 Localisation des dépôts

- Dépôts *extramembraneux* : dépôts immuns situés sur le versant externe (sous-épithélial, podocytaire) de la MBG (entre la MBG et le podocyte).
- Dépôts *endomembraneux* : dépôts immuns situés en dedans de la MBG (versant interne) qui comprennent les dépôts *mésangiaux* (intercapillaires) et les dépôts *sous-endothéliaux* (entre la cellule endothéliale et la MBG).
- Les dépôts *intramembraneux*, situés dans la membrane basale, sont beaucoup plus rares (*fig. 14.4*).

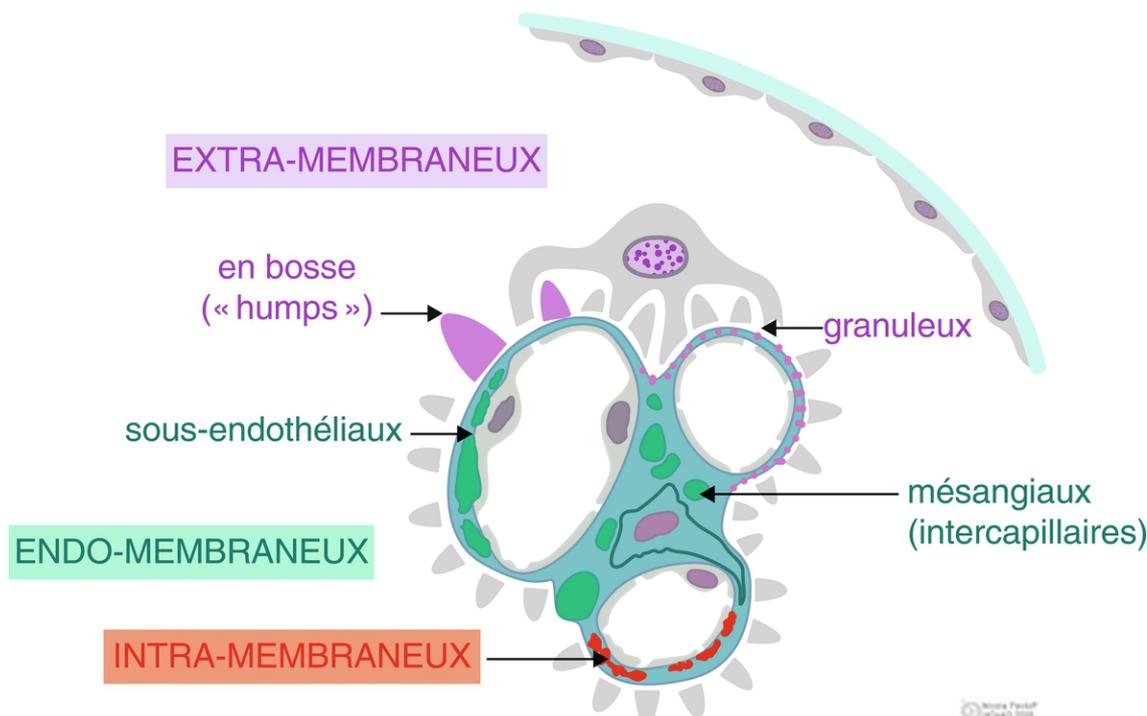


FIG. 14.4 Localisation des dépôts dans le flocculus.

2 Aspect des dépôts en immunofluorescence

- *Granuleux*, de loin les plus fréquents, correspondant aux dépôts *immuns*.
- *Linéaires*, beaucoup plus rares (glomérulonéphrites à anticorps anti-MBG, certaines formes de maladies à dépôts d'immunoglobulines monoclonales).
- Dépôts plus volumineux et homogènes :
 - dépôts « hyalins » (hyalinose segmentaire et focale primitive [HSF]) ;
 - amylose.

3 Nature des dépôts en immunofluorescence

- Immunoglobulines (IgA, IgG, IgM, kappa, lambda).
- Fractions du complément (C1q, C3).



N.B. : lorsqu'ils sont volumineux et abondants, les dépôts peuvent être visibles en microscopie optique ;

l'IF est cependant l'examen de choix pour préciser leur localisation, leur aspect et leur nature.

V Principales glomérulopathies classées selon leur mode de présentation clinique

La présentation des différentes entités en fonction des syndromes cliniques néphrologiques a l'avantage d'insister sur l'importance de la confrontation anatomoclinique en pathologie rénale et particulièrement glomérulaire. Ainsi, le diagnostic de glomérulonéphrite extramembraneuse est peu probable en l'absence de syndrome néphrotique (cf. [tableau 14.1](#)).

A Syndrome néphrotique

1 Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SNLGM)

- MO : absence d'anomalie glomérulaire (les glomérules sont dits « optiquement normaux »).
- IF : absence de dépôts.
- Microscopie électronique : *effacement des pédicelles* (anomalie caractéristique du SNLGM).

Chez l'enfant entre un et dix ans, lorsque la clinique est typique (syndrome néphrotique pur d'apparition brutale), il s'agit de l'une des rares situations où la PBR n'est pas nécessaire pour identifier la glomérulopathie en cause, le diagnostic étant retenu par argument de fréquence.

Si une PBR est réalisée, la microscopie électronique n'est pas nécessaire pour le diagnostic : l'absence d'anomalie glomérulaire en MO et de dépôts en IF suffit pour le diagnostic lorsque le contexte clinique est compatible (fig. 14.5).

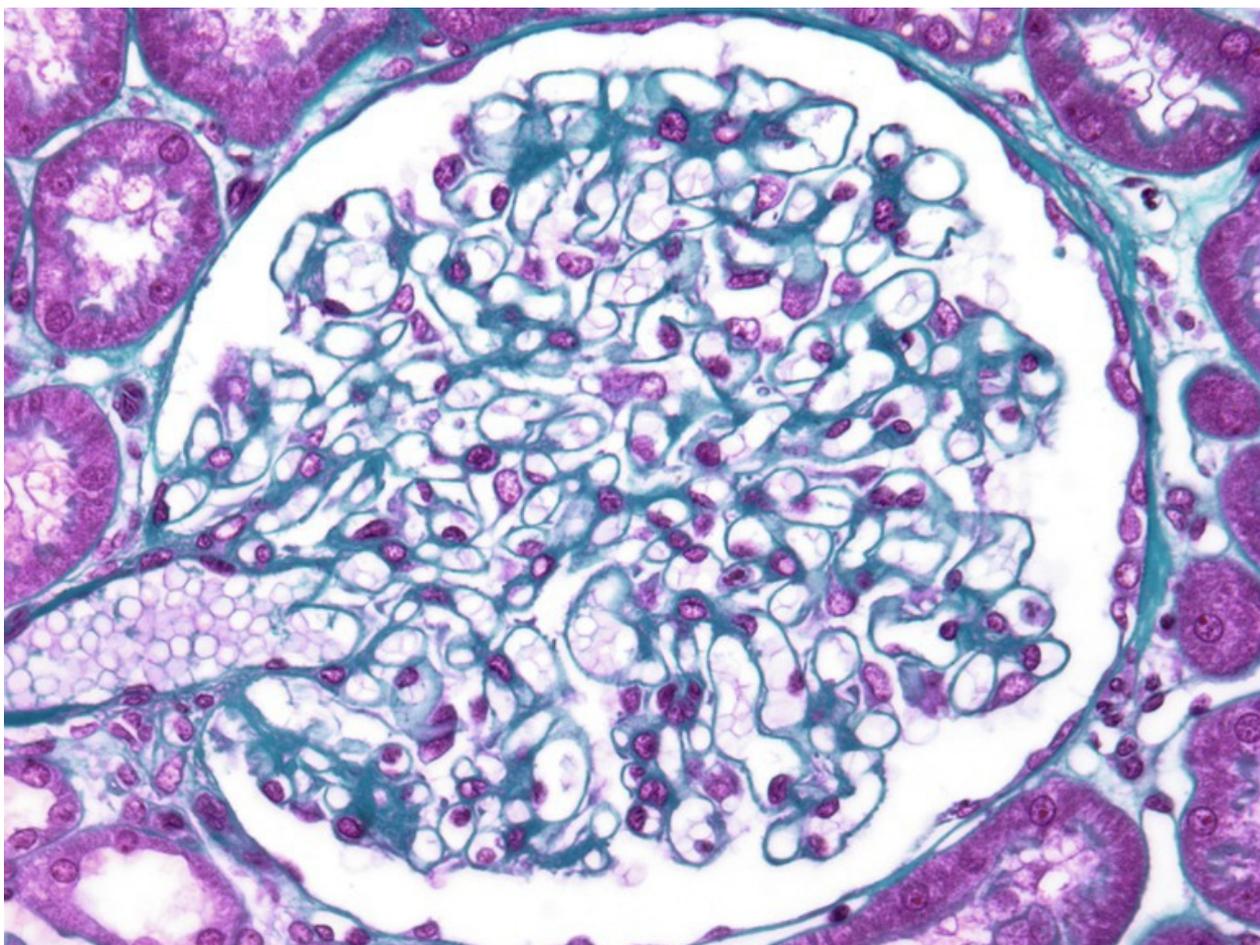


FIG. 14.5 « Lésions glomérulaires minimales » : aspect de glomérule normal (trichrome de Masson, grossissement $\times 400$).



N.B. : le SNLGM était anciennement appelé « néphrose lipéidique » ; ce terme est inadapté et ne doit plus être utilisé.

2 Hyalinose segmentaire et focale primitive (HSF)

Le terme de HSF est ambigu car il désigne à la fois une entité anatomoclinique (HSF dite « primitive ») mais également une forme d'atteinte glomérulaire non spécifique, pouvant compliquer de nombreuses néphropathies (fig. 14.6).

- MO :

- lésions segmentaires et focales ;
 - *sclérose* : fibrose mésangiale entraînant une oblitération du capillaire glomérulaire ;
 - *synéchie floculo-capsulaire* : adhérence entre le capillaire glomérulaire et la capsule de Bowman ;
 - volumineux dépôts hyalins (protéines plasmatiques « piégées » dans les zones de fibrose) ;
 - anomalies podocytaires : vacuolisation, hypertrophie et hyperplasie des podocytes.
- IF :
 - absence de dépôts de type immun ;
 - fixation non spécifique au niveau des dépôts hyalins (IgM, C3).

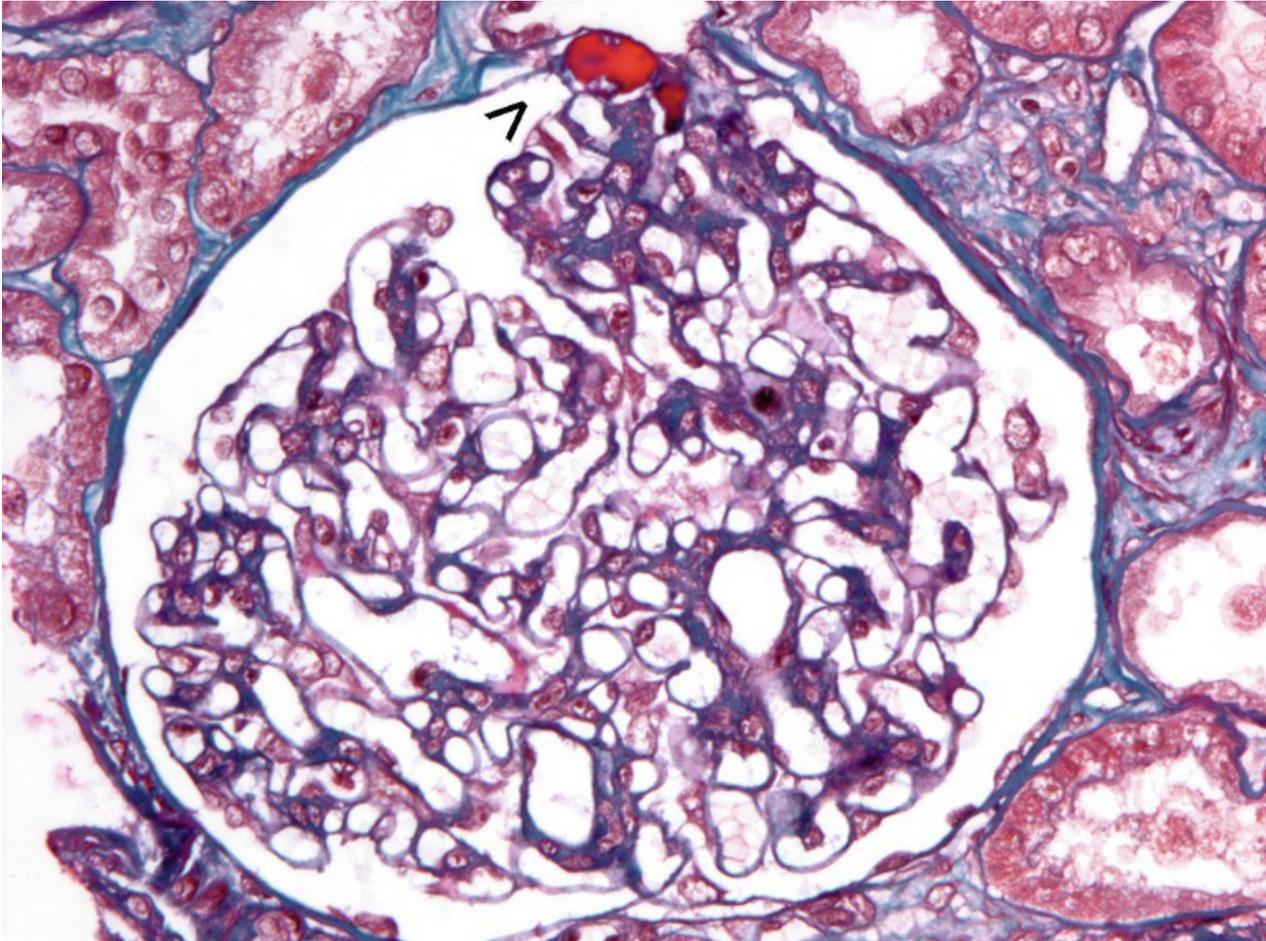


FIG. 14.6 Hyalinose segmentaire et focale : fibrose segmentaire avec dépôts hyalins colorés en rouge (flèche) (trichrome de Masson, grossissement $\times 400$).

3 Glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM)

La GEM est due à la présence de dépôts immuns sur le versant externe (synonymes : versant sous-épithélial, podocytaire) de la MBG. Avec le temps, la présence des dépôts va induire des modifications de la MBG, mieux visibles après imprégnation argentique (fig. 14.7 et 14.8).

- MO :
 - lésions diffuses et globales ;
 - classification :
 - stade 1 : absence d'anomalie glomérulaire en MO ou simple épaissement de la MBG,
 - stade 2 : expansions de la MBG au contact des dépôts (*spicules*),
 - stade 3 : épaissement irrégulier de la MBG lié à l'incorporation des dépôts en son

sein (aspects en « chaînette »).

- IF :
 - dépôts granuleux extramembraneux ;
 - constitués d'IgG et de C3.

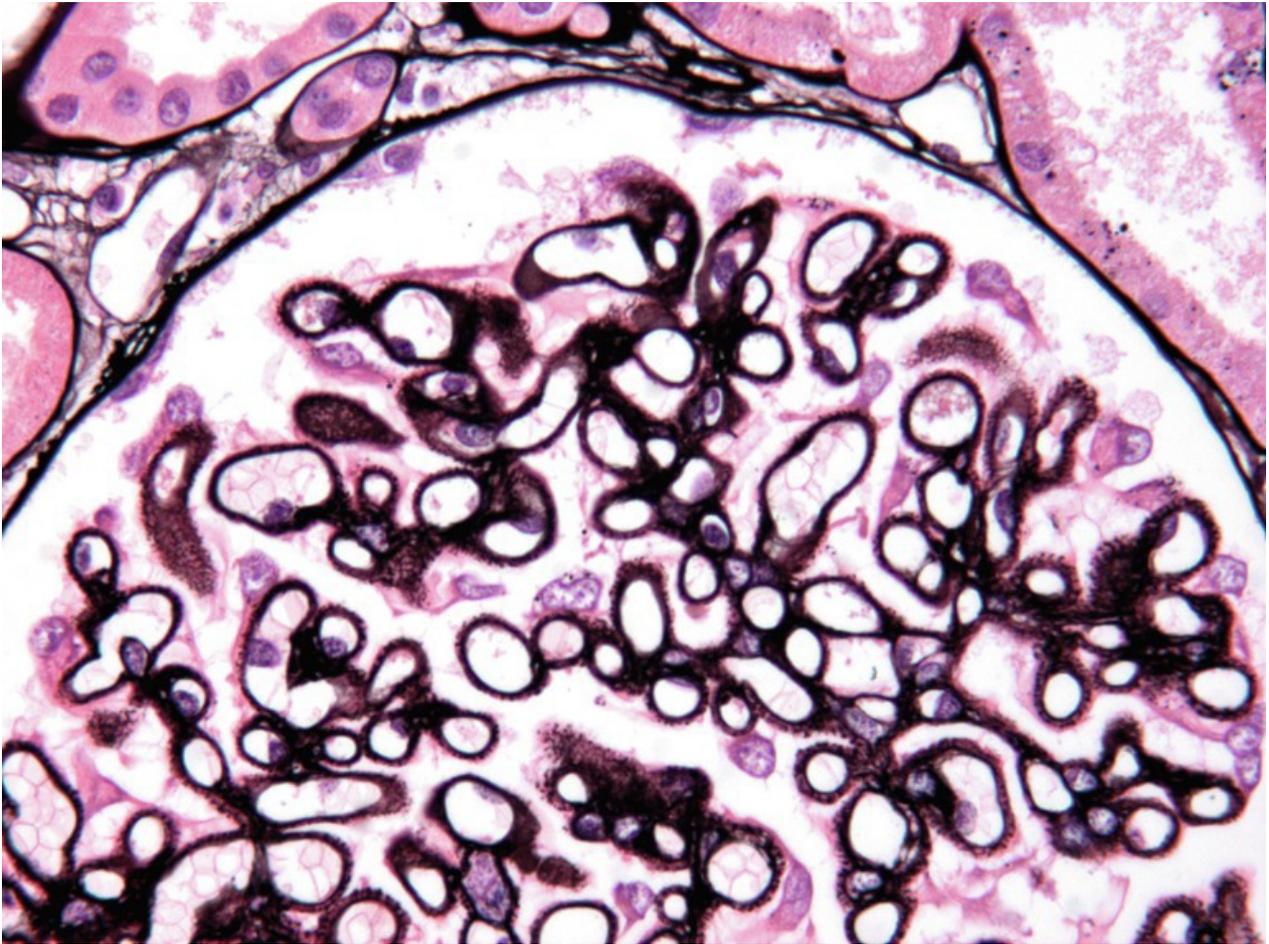


FIG. 14.7 Glomérulonéphrite extramembraneuse : spicules et chaînettes de la membrane basale glomérulaire (imprégnation argentique de Jones, grossissement $\times 630$).

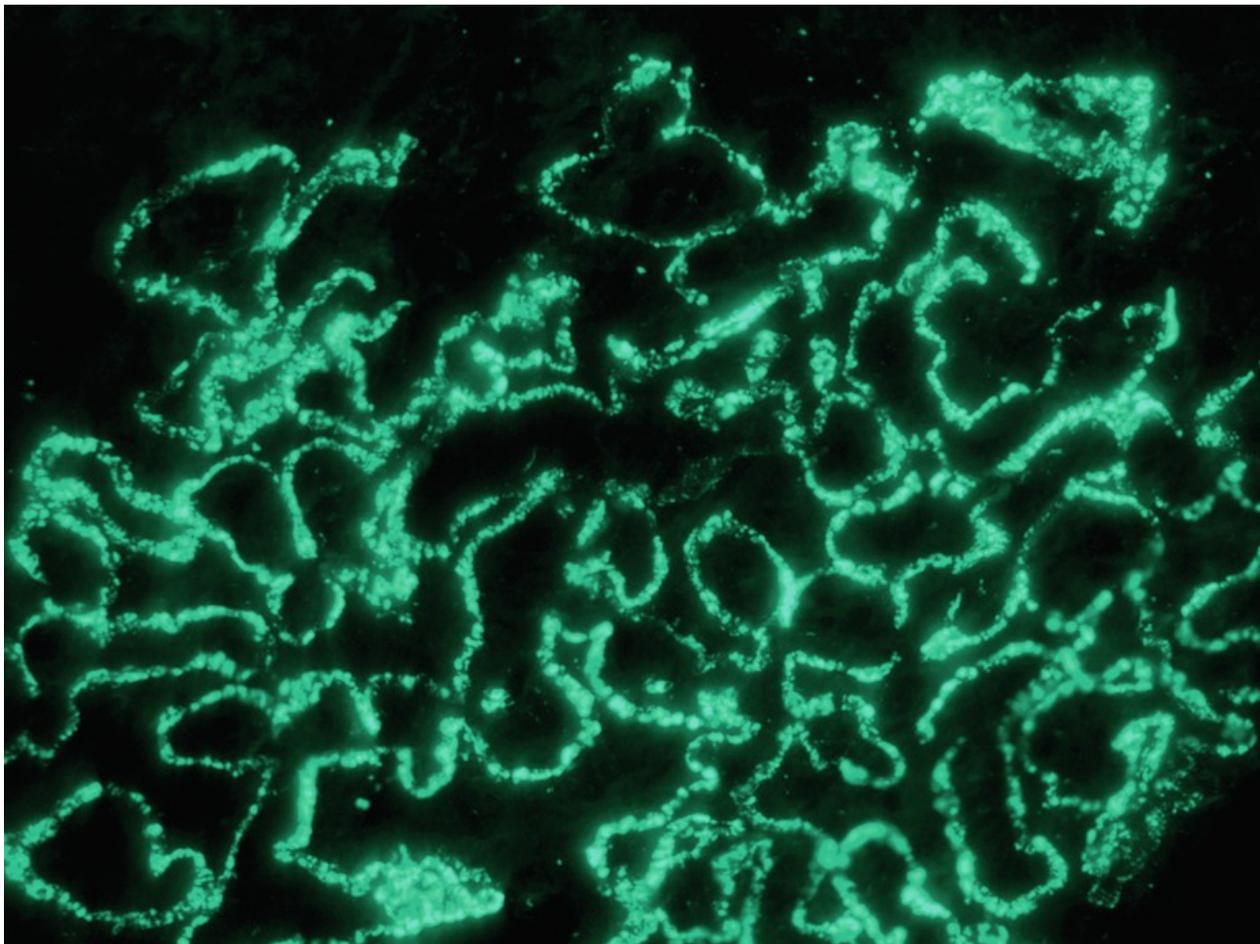


FIG. 14.8 Glomérulonéphrite extramembraneuse : dépôts extramembraneux d'IgG (immunofluorescence avec l'anticorps anti-IgG, grossissement $\times 500$).

Dans 85 % des cas, la GEM est primitive, associée à la présence d'anticorps anti-PLA2R.

Les causes de GEM secondaires (15 %) peuvent être paranéoplasiques (carcinomes en majorité) ou dysimmunitaires (lupus surtout), plus rarement infectieuses (hépatite B) ou médicamenteuses (D-pénicillamine).

4 Amylose

- MO :
 - dépôts amorphes, vert pâle au trichrome de Masson, éosinophiles à l'HE ou HES ;
 - rouge Congo :
 - coloration spécifique de l'amylose +++,
 - dépôts rouges avec biréfringence vert-jaune en lumière polarisée ;
 - les dépôts ne se limitent pas aux glomérules et peuvent toucher tous les constituants du tissu rénal :
 - glomérules : mésangium, parois capillaires,
 - parois des vaisseaux,
 - interstitium.
- IF (dépend du type d'amylose) :
 - amylose AL : dépôts *monotypiques* de chaînes légères d'immunoglobulines, c'est-à-dire marqués par l'anticorps anti-kappa ou anti-lambda (en fonction de la chaîne légère en cause) ;
 - amylose AA : marquage des dépôts par l'anticorps anti-protéine sérum amyloïde A (SAA).

Cf. fig. 14.9 et 14.10.

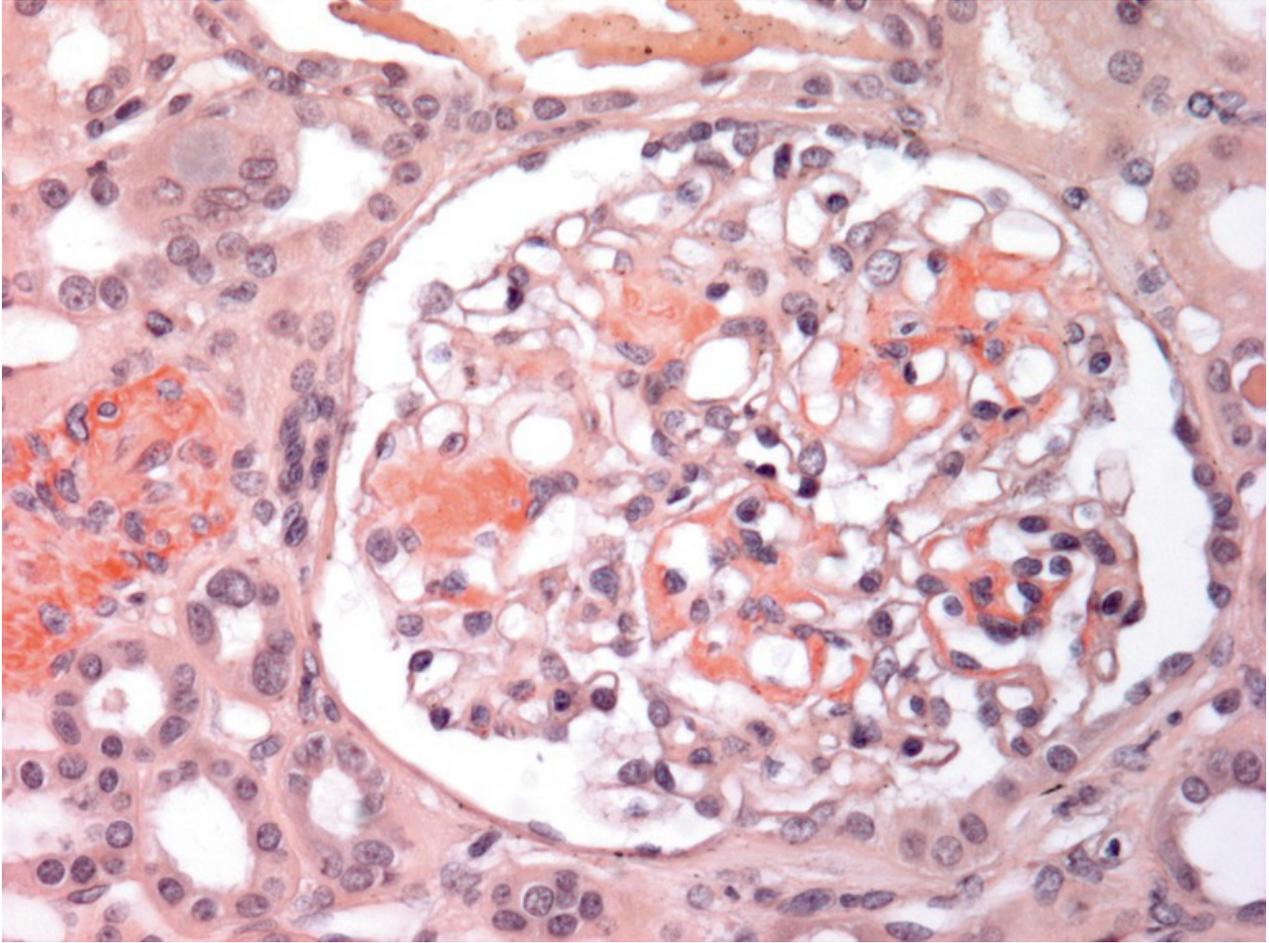


FIG. 14.9 Amylose : dépôts d'amylose de topographie mésangiale et artériolaire rouge (rouge Congo, grossissement $\times 400$).

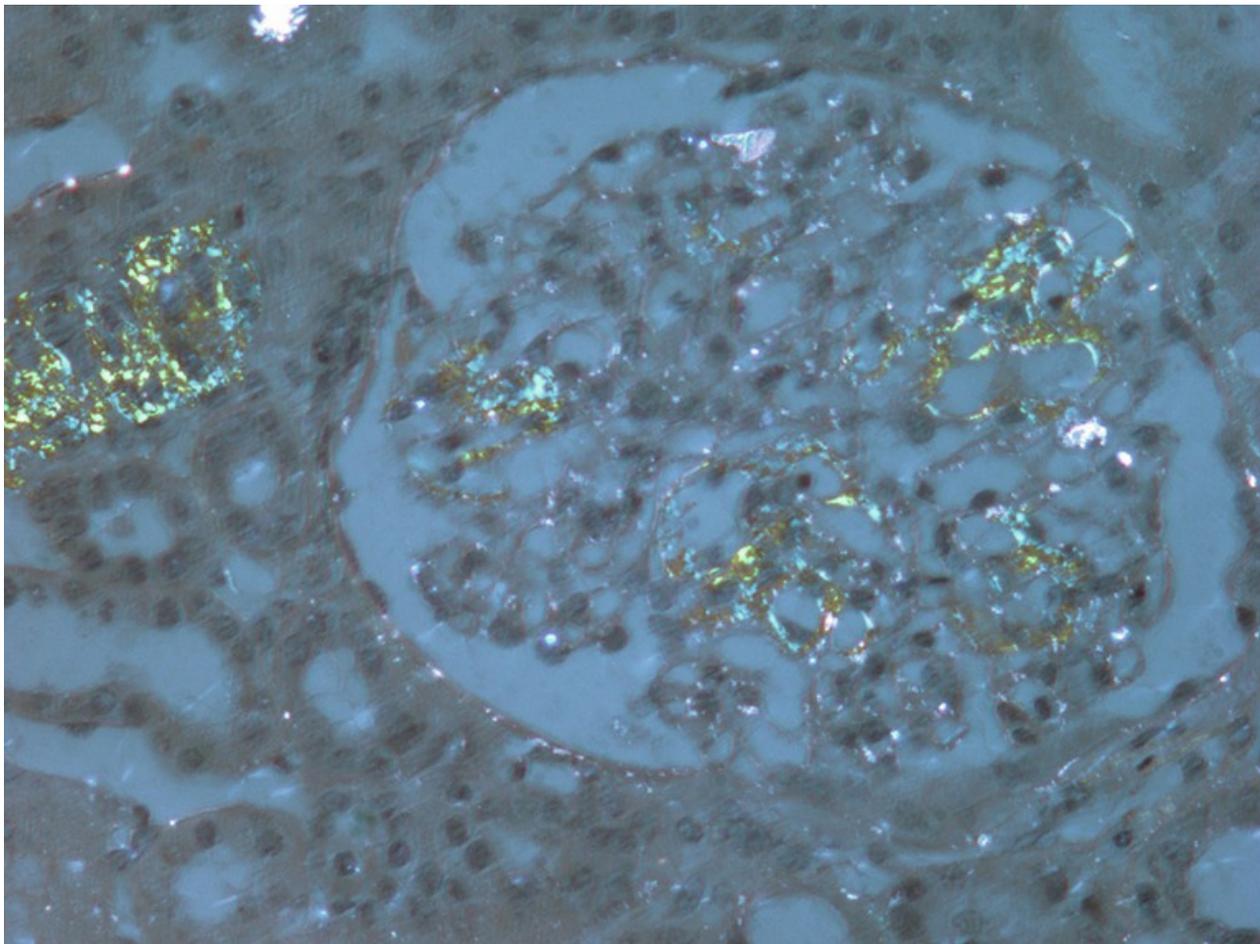


FIG. 14.10 Biréfringence jaune-vert des dépôts amyloïdes en lumière polarisée (rouge Congo, grossissement $\times 400$).

En cas de suspicion d'amylose, on doit privilégier la réalisation de biopsies peu invasives (biopsie de glandes salivaires accessoires par exemple) avant d'envisager une PBR.

5 Diabète

Cf. item 245 – Diabète sucré. Complications.

- MO :
 - augmentation de la taille des glomérules ;
 - puis augmentation de la matrice mésangiale (*glomérulosclérose* diffuse) ;
 - puis glomérulosclérose nodulaire à un stade plus évolué (« nodules de Kimmelstiel-Wilson ») avec épaissement de la MBG et dépôts hyalins glomérulaires ;
 - lésions vasculaires toujours associées : artériosclérose (fibrose de l'intima des artères) et artériolosclérose (dépôts hyalins artériolaires).
- IF :
 - absence de dépôts de type immun ;
 - fixation non spécifique au niveau des dépôts hyalins.

Lorsqu'un syndrome néphrotique survient chez un patient ayant un diabète ancien avec rétinopathie diabétique documentée, un diagnostic présomptif de glomérulopathie diabétique est retenu et la PBR n'est pas réalisée (on considère que l'atteinte rénale du diabète évolue parallèlement à la rétinopathie).

À l'inverse, la PBR est indiquée lorsque les données cliniques suggèrent que la protéinurie n'est pas la conséquence du diabète : diabète récent, absence de rétinopathie diabétique, présence de signes extrarénaux non liés au diabète, hématurie.

B Syndrome hématurique

1 GN à dépôts mésangiaux d'IgA primitive

C'est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente.

La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA primitive (également appelée maladie de Berger) touche exclusivement le rein : il n'y a pas d'atteinte extrarénale (fig. 14.11).

- MO :
 - lésions variables et d'âges différents (évolution par poussées) ;
 - épaissement mésangial ± prolifération mésangiale ;
 - prolifération endocapillaire ± extracapillaire segmentaire et focale ;
 - séquelles glomérulaires fibreuses (poussées antérieures).
- IF :
 - indispensable au diagnostic ;
 - dépôts mésangiaux d'IgA.

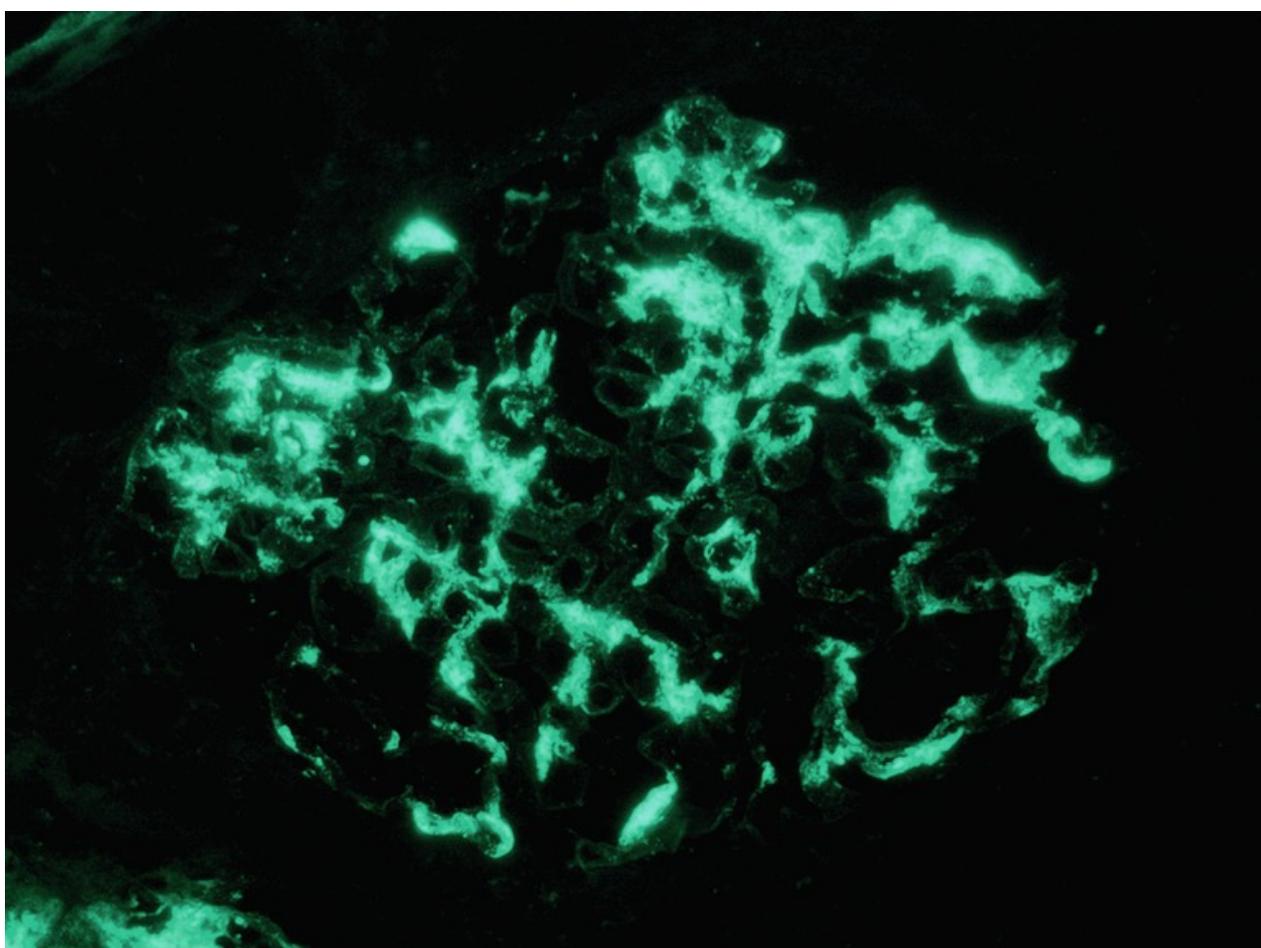


FIG. 14.11 Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA : dépôts mésangiaux d'IgA (immunofluorescence avec l'anticorps anti-IgA, grossissement × 400).

À distinguer des autres glomérulonéphrites avec dépôts mésangiaux d'IgA :

- confrontation anatomoclinique ++ ;
- purpura rhumatoïde :
 - plus fréquent chez l'enfant,
 - vascularite systémique avec atteintes cutanées, articulaires, digestives, etc. ;
- glomérulopathie associée à la cirrhose.

2 Syndrome d'Alport

Atteinte héréditaire, le plus souvent liée à l'X (mutation du gène codant la chaîne alpha-5 du collagène IV).

- MO :
 - absence d'anomalie spécifique ;
 - glomérules normaux ;
OU
 - lésions glomérulaires fibreuses aspécifiques.
- IF :
 - absence de dépôts ;
 - étude de la distribution des chaînes alpha du collagène IV à l'aide d'anticorps spécifiques : perte d'expression de la chaîne alpha-5 du collagène IV au niveau des membranes basales glomérulaires et tubulaires ;
 - l'étude de la distribution des chaînes alpha du collagène IV peut également être réalisée à partir d'une biopsie cutanée (geste moins invasif qu'une PBR) : en cas de syndrome d'Alport lié à l'X, on peut observer une perte d'expression de la chaîne alpha-5 au niveau de la membrane basale dermo-épidermique.

L'examen en microscopie électronique de la biopsie rénale peut également apporter des éléments en faveur du diagnostic.

C Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP)

- Mode de présentation habituel des glomérulonéphrites nécrosantes à croissants également appelées glomérulonéphrites extracapillaires (fig. 14.12 et 14.13).

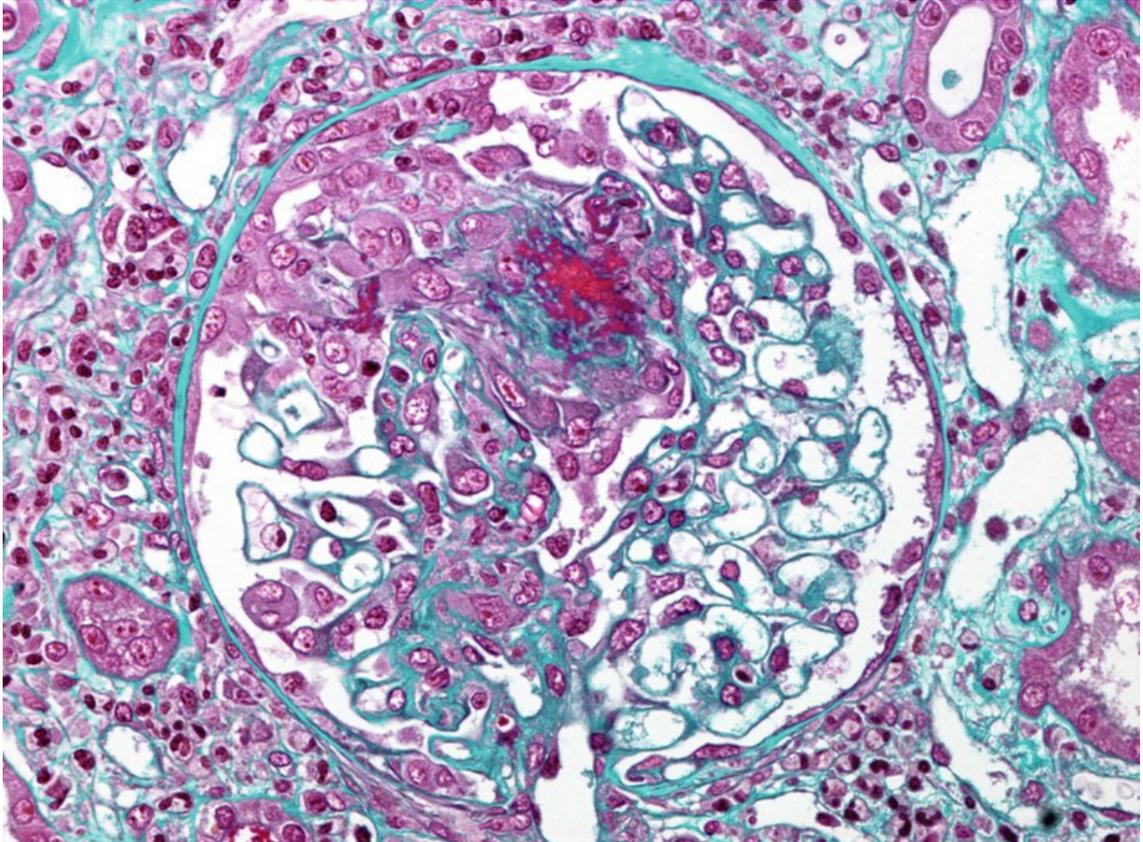


FIG. 14.12 Glomérulonéphrite extracapillaire : glomérulonéphrite nécrosante avec dépôts de fibrine (colorés en rouge) et formation d'un croissant cellulaire extracapillaire (trichrome de Masson, grossissement $\times 400$).

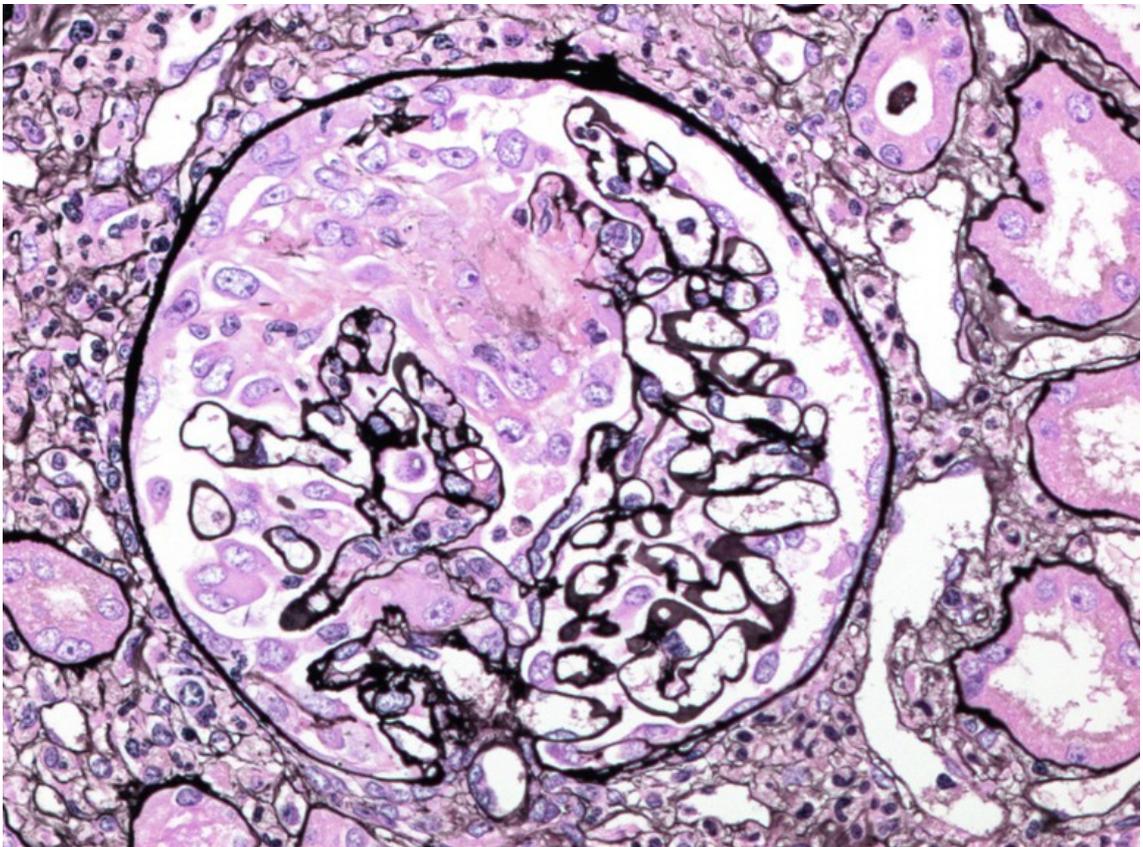


FIG. 14.13 Glomérulonéphrite extracapillaire : même glomérule avec rupture de la membrane basale glomérulaire au niveau du foyer de nécrose (imprégnation argentine $\times 400$).

- Attention à ne pas confondre :
 - GNRP : syndrome clinique,
 - GN nécrasante à croissants : entité diagnostique anatomopathologique.
- MO :
 - foyers de nécrose glomérulaire :
 - rupture de la membrane basale glomérulaire,
 - dépôts de fibrine ;
 - prolifération extracapillaire = *croissant* :
 - en regard du foyer de nécrose,
 - formé à partir des cellules épithéliales pariétales ;
 - ± prolifération endocapillaire associée (en fonction de l'étiologie) : toujours liée à la présence de dépôts immuns endomembraneux ;
 - ± lésions glomérulaires fibreuses, séquelles de poussées antérieures (lésions d'âges différents sur une même PBR).
- IF apporte des éléments étiologiques :
 - absence de dépôt ($\approx 60\%$ des cas) :
 - vascularite dite *pauci-immune* (car absence de dépôts d'Ig en IF) à ANCA (anticorps anti-cytoplasme des PNN) (cf. [chapitre 19](#)),
 - étiologies : *granulomatose avec polyangéite* (anciennement maladie de Wegener), *polyangéite microscopique* ou, beaucoup plus rarement, *granulomatose éosinophilique avec polyangéite* (anciennement syndrome de Churg et Strauss) ;
 - dépôts immuns endomembraneux granuleux d'Ig et/ou de complément ($\approx 30\%$) :
 - prolifération endocapillaire associée,
 - étiologies : lupus (dépôts d'IgG, d'IgA, d'IgM, de C3 et de C1q), purpura rhumatoïde (dépôts d'IgA), cryoglobulinémie (dépôts d'IgG, d'IgM, de C3 ± de C1q) ;
 - dépôts *linéaires* d'IgG le long de la MBG ($\approx 10\%$) :
 - si atteinte rénale isolée : GN à anticorps anti-MBG,
 - si atteinte pulmonaire associée : syndrome de Goodpasture.

D Syndrome néphritique

- Mode de présentation habituel des *glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses* (classiquement post-streptococciques).
- Glomérulonéphrites devenues rares depuis l'introduction des antibiotiques.
- MO ([fig. 14.14](#)) :

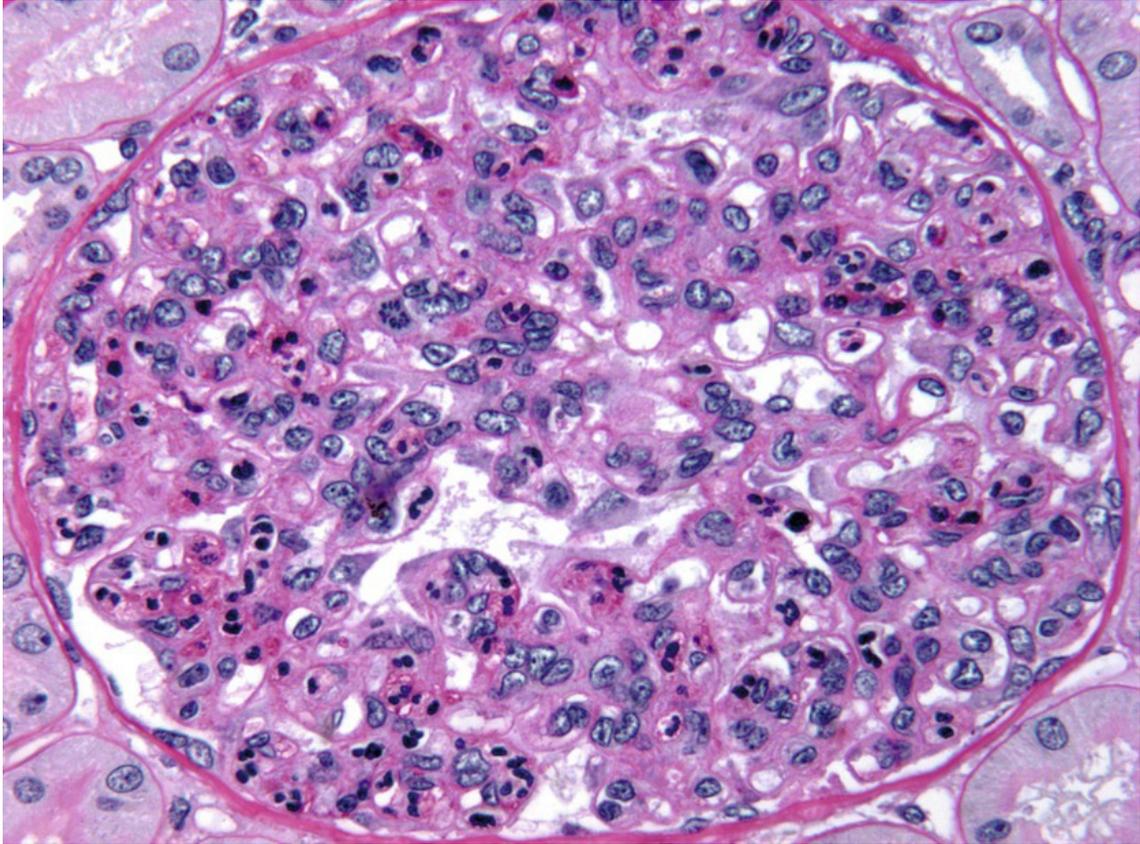


FIG. 14.14 Glomérulonéphrite aiguë : prolifération endocapillaire avec présence de nombreux polynucléaires neutrophiles (PAS, grossissement $\times 500$).

- prolifération endocapillaire diffuse : afflux de cellules inflammatoires circulantes (polynucléaires neutrophiles ++);
- volumineux dépôts extramembraneux irrégulièrement répartis (*humps*).
- IF :
 - dépôts immuns endomembraneux et extramembraneux (aspect en « ciel étoilé »); majoritairement constitués de C3.

Points clés

- Il est indispensable de bien connaître la structure normale du glomérule pour comprendre les principes de la classification anatomopathologique des glomérulopathies ainsi que la terminologie utilisée.
- La biopsie rénale est l'examen de référence pour le diagnostic des néphropathies glomérulaires.
- 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 et l'autre congelée.
- L'examen en microscopie optique recueille des lésions élémentaires, tandis que l'examen en immunofluorescence met en évidence des dépôts.
- Le diagnostic est souvent anatomoclinique par confrontation des lésions anatomopathologiques et des données cliniques.

CHAPITRE 15

Item 317 – UE 9 – Atteinte rénale au cours du myélome

Julien Moroch; David Buob
Relecture: Alexandre Hertig

- I. Néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse
- II. Amylose AL
- III. Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MIDD) ou maladie de Randall
- IV. Syndrome de Fanconi associé au myélome

Objectif pédagogique du CoPath



Connaître les aspects anatomopathologiques des atteintes rénales au cours du myélome.

Les atteintes rénales sont fréquentes dans les maladies avec prolifération monoclonale de plasmocytes ou de lymphocytes B avec différenciation plasmocytaire (myélome, lymphome lymphoplasmocytaire).

Elles peuvent être révélatrices de la pathologie et ont une part importante dans le pronostic et la décision thérapeutique.

Dans le myélome, l'atteinte rénale touche plus d'un patient sur deux au cours de l'évolution de la maladie.

Les atteintes rénales sont principalement :

- la néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) ou tubulopathie myélomateuse ;
- l'amylose AL ;
- la maladie à dépôts non amyloïdes d'immunoglobulines monoclonales (ou maladie de Randall) ;
- le syndrome de Fanconi associé au myélome.



N.B. : le terme *monoclonal* s'applique à une prolifération de cellules tumorales génétiquement identiques.

La monoclonalité est affirmée par des examens de biologie moléculaire (recherche d'un réarrangement des gènes des chaînes des immunoglobulines par PCR).

La *monotypie* correspond à l'expression par une prolifération lymphoïde B monoclonale d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline en excès. Le caractère monotypique de certains dépôts protéiques peut donc être affirmé par l'immunohistochimie ([tableau 15.1](#)).

Tableau 15.1**Atteintes rénales associées au myélome.**

Nom	Anatomie pathologique
Tubulopathie myélomateuse	Cylindres protéiques intratubulaires <i>Cylindres monotypiques</i>
Amylose AL	Dépôts colorés par le rouge Congo Touchent tous les constituants du parenchyme rénal <i>Dépôts monotypiques</i>
Maladie de Randall	Épaississement des membranes basales (tubulaires, glomérulaires) ± Épaississement mésangial Absence de coloration par le rouge Congo <i>Dépôts monotypiques linéaires au niveau des membranes basales</i>
Syndrome de Fanconi	Microcristaux dans le cytoplasme des cellules tubulaires proximales
	<i>Microcristaux monotypiques</i>

En romain : microscopie optique ; en italique : immunofluorescence.

I Néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse

C'est la complication rénale la plus fréquente du myélome, liée à la précipitation de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales dans la lumière des tubules distaux.

La tubulopathie myélomateuse complique les myélomes avec élimination urinaire de chaînes légères : c'est la première cause d'insuffisance rénale aiguë et chronique chez le patient atteint de myélome.

Il existe presque toujours un facteur déclenchant qui augmente la concentration en chaînes légères libres dans l'urine primitive, et favorisera la précipitation des chaînes légères dans les tubules rénaux (déshydratation, infection, hypercalcémie, médicament néphrotoxique : AINS, aminosides, produit de contraste iodé).

La ponction-biopsie rénale (PBR) n'est pas toujours réalisée lorsque la clinique est très évocatrice d'une tubulopathie myélomateuse : insuffisance rénale aiguë avec un facteur déclenchant identifié chez un patient ayant un myélome connu avec protéinurie de Bence-Jones.

Si une PBR est réalisée :

- microscopie optique (MO) :
 - *cylindres* protéiques intratubulaires (prédominant au niveau des tubules distaux),
 - altérations de l'épithélium tubulaire secondaires à la formation des cylindres ([fig. 15.1](#)) ;

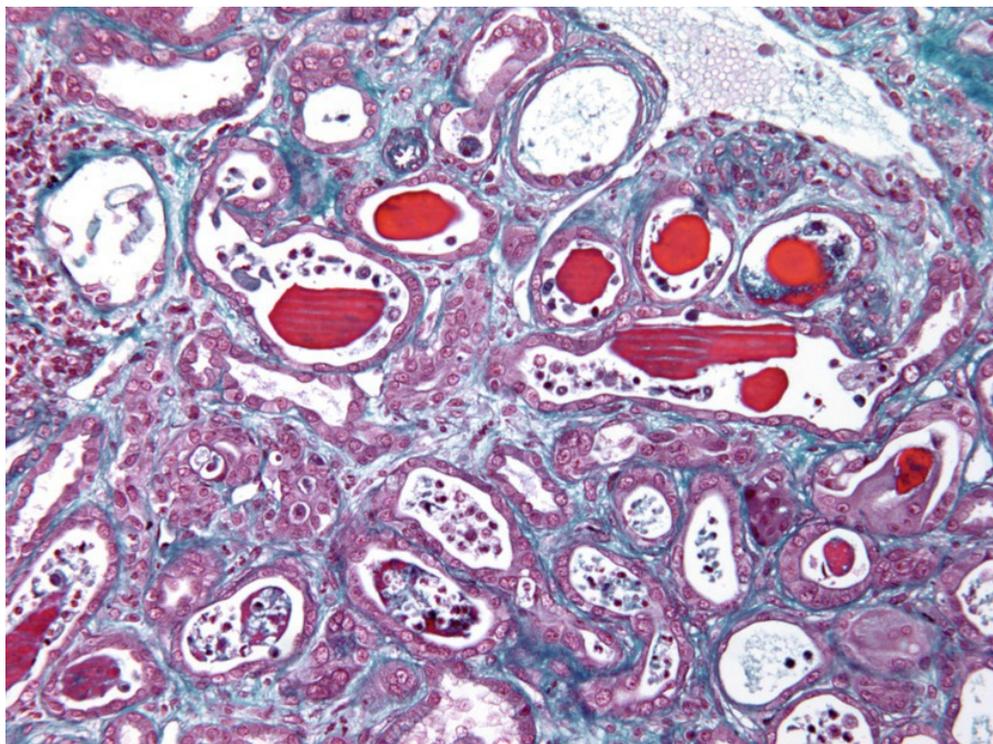


FIG. 15.1 Cylindres myélomateux dans les tubules rénaux (trichrome de Masson, grossissement $\times 200$).

- immunofluorescence (IF) : fixation de l'une des deux chaînes légères (kappa ou lambda) au niveau des cylindres protéiques (*monotypie* des cylindres).

II Amylose AL

Il s'agit d'une amylose dont les dépôts sont constitués de chaînes légères entières ou de fragments de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale (cf. chapitre 17).

Elle concerne moins de 20 % des patients avec une atteinte rénale liée au myélome. L'amylose AL complique en fait plus souvent une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) qu'un myélome.

- MO :
 - dépôts amorphes, vert pâle au trichrome de Masson, éosinophiles à l'HE ou HES ;
 - rouge Congo (**coloration spécifique de l'amylose +++**) :
 - dépôts rouges en lumière blanche transmise (examen microscopique habituel) (« congophiles »),
 - biréfringence vert-jaune en lumière polarisée ;
 - les dépôts ne se limitent pas aux glomérules et peuvent toucher tous les constituants du tissu rénal :
 - glomérules (mésangium, parois capillaires),
 - parois des vaisseaux,
 - interstitium.
- IF : dépôts marqués par l'anticorps anti-kappa ou anti-lambda, en fonction de la chaîne légère en cause (dépôts *monotypiques*).

Généralités sur l'amylose :

- le diagnostic d'amylose nécessite une preuve histologique ;
- d'autres prélèvements biopsiques diagnostiques moins invasifs que la PBR peuvent éventuellement être

faits (biopsie des glandes salivaires accessoires ou du tissu adipeux péri-ombilical [cf. chapitre 17]).

La forme systémique de l'amylose AL peut aussi être responsable, en plus de l'atteinte rénale, d'une infiltration de très nombreux organes et tissus, du myocarde, du parenchyme hépatique, du système nerveux autonome.

III Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MIDD) ou maladie de Randall

Définition : dépôts **non amyloïdes** d'immunoglobulines monoclonales, généralement des chaînes légères isolées, plus rarement des chaînes lourdes isolées, ou une association de chaînes légères et lourdes.

Cette affection est plus rare que l'amylose AL.

- MO :
 - dépôts non colorés par le rouge Congo ;
 - localisation préférentielle des dépôts au niveau des membranes basales (tubulaires et glomérulaires) qui apparaissent épaissies ;
 - ± épaississement mésangial ressemblant à la glomérulosclérose diabétique.
- IF : dépôts **linéaires** monotypiques (kappa plus souvent que lambda) au niveau des membranes basales tubulaires et glomérulaires ainsi que du mésangium (fig. 15.2A et B).

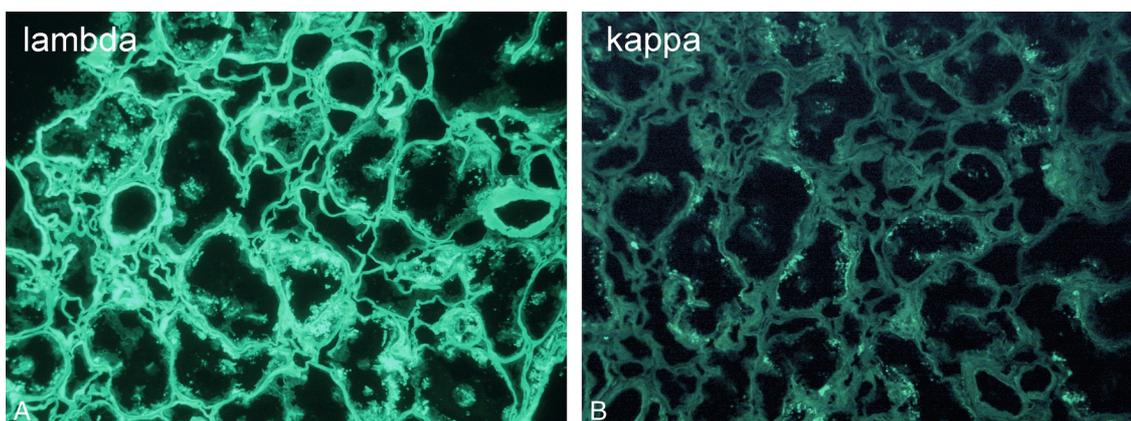


FIG. 15.2 Maladie de Randall avec : dépôts linéaires monotypiques lambda le long des membranes basales tubulaires.
A. Immunofluorescence avec l'anticorps anti-lambda (grossissement $\times 400$). B. Absence de marquage avec l'anticorps anti-kappa.

IV Syndrome de Fanconi associé au myélome

Il est rare et secondaire à un dysfonctionnement tubulaire proximal lié à l'accumulation intracytoplasmique de microcristaux constitués de chaînes légères d'immunoglobulines monotypiques, entraînant un trouble de la réabsorption du potassium, des bicarbonates, du phosphore, du glucose, de l'acide urique et des acides aminés contenus dans l'urine primitive.

Il y aura donc, à des degrés variables, une acidose métabolique avec hypokaliémie, une glycosurie normoglycémique, une hypo-uricémie avec hyperuraturie, une hypophosphatémie avec hyperphosphaturie, et une aminoacidurie.

- MO : cellules tubulaires proximales avec microcristaux dans le cytoplasme + altérations épithéliales (vacuolisation cytoplasmique).
- IF : chaînes légères monotypiques (kappa ou lambda) d'immunoglobulines au niveau des cristaux.

Points clés

- L'atteinte rénale au cours du myélome touche plus d'un patient sur deux, elle peut être révélatrice et tient une part importante dans le pronostic et la décision thérapeutique.
- Les atteintes rénales sont principalement :
 - la néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse. C'est la complication rénale la plus fréquente du myélome. Il existe presque toujours un facteur déclenchant. La PBR n'est pas réalisée lorsque la clinique est très évocatrice ;
 - l'amylose AL. Elle concerne moins de 20 % des patients. Le diagnostic d'amylose nécessite une preuve histologique ;
 - la maladie à dépôts non amyloïdes d'immunoglobulines monoclonales (ou maladie de Randall) secondaire à des dépôts non amyloïdes d'immunoglobulines monoclonales ;
 - le syndrome de Fanconi associé au myélome. Il est rare, et secondaire à un dysfonctionnement tubulaire proximal lié à l'accumulation intracytoplasmique de microcristaux constitués de chaînes légères d'immunoglobulines.

CHAPITRE 16

Item 190 – UE 7 – Atteinte rénale au cours du lupus

David Buob

Relecture: Alexandre Hertig

Objectif pédagogique du CoPath



Prise en charge au long cours.

L'atteinte rénale est fréquente au cours du lupus. Elle se voit chez environ la moitié des patients. Elle apparaît dans 50 % des cas au cours de la première année de la maladie et peut parfois être inaugurale.

Elle doit être systématiquement recherchée (bandelette urinaire).

Une ponction-biopsie rénale (PBR) est indiquée devant une hématurie avec protéinurie supérieure à 0,5 g/j, une protéinurie supérieure à 1 g/j, ou en cas d'insuffisance rénale.

La grande hétérogénéité des formes d'atteinte glomérulaire du lupus conditionne le mode de présentation clinique néphrologique, qui est donc très variable : hématurie microscopique, protéinurie glomérulaire ± syndrome néphrotique, syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP).

Les lésions histologiques sont principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires.

- MO : différentes formes d'atteinte glomérulaire possibles (pouvant être associées) :
 - glomérulonéphrite proliférative endocapillaire ;
 - glomérulonéphrite nécrosante à croissants ;
 - glomérulonéphrite extramembraneuse ;
 - ± lésions vasculaires (thromboses artérielles = syndrome des antiphospholipides) ;
 - ± inflammation interstitielle.
- IF :
 - dépôts immuns endomembraneux ± extramembraneux ;
 - IgG et C1q prédominant ;
 - dépôts extraglomérulaires possibles (membranes basales des tubules, parois des vaisseaux).

Les classes I et II sont de bon pronostic. La classe IV est la plus fréquente et de pronostic réservé.

Classification des glomérulonéphrites lupiques

Classification de 2003 de l'*International Society of Nephrology* et de la *Renal Pathology Society* (ISN/RPS 2003)

Classification des glomérulonéphrites lupiques en six classes :

- I : glomérules normaux en MO avec dépôts mésangiaux en IF ;
- II : prolifération mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF ;

- III/IV : GN proliférative ± croissants :
 - III : focale (< 50 % des glomérules atteints),
 - IV : diffuse (> ou = 50 % des glomérules atteints) ;
- V : glomérulonéphrite extramembraneuse ;
- VI : > 90 % des glomérules détruits (forme « scléreuse », cicatricielle d'une classe III ou IV).

Points clés

- L'atteinte rénale au cours du lupus doit être systématiquement recherchée (bandelette urinaire).
- Une PBR est indiquée devant une hématurie avec protéinurie supérieure à 0,5 g/j, une protéinurie supérieure à 1 g/j, ou en cas d'insuffisance rénale.
- Les lésions histologiques sont principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires.
- Il existe six classes de **glomérulonéphrite lupique** (classification de 2003 de l'*International Society of Nephrology* et de la *Renal Pathology Society* [ISN/RPS 2003]).
- La classe IV (GN proliférative ± croissants, diffuse) est la plus fréquente et de pronostic réservé.

CHAPITRE 17

Item 217 – UE 7 – Amylose

Julien Moroch; David Buob

Relecture: Gilles Grateau

- I. Définition
- II. Nature et caractéristiques de la substance amyloïde
- III. Diagnostic

Objectifs pédagogiques du CoPath

Diagnostiquer une amylose de type AA ou AL.

Citer les principaux organes pouvant être impliqués dans le développement de l'amylose.

Les maladies avec dépôts d'amylose apparaissent dans des circonstances très variées et sont responsables d'une grande variété de manifestations cliniques.

I Définition

Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par des dépôts tissulaires extracellulaires faits de protéines insolubles, fibrillaires, organisées en feuillets bêta plissés.

Le diagnostic nécessite la mise en évidence de ces dépôts au plan anatomopathologique.

II Nature et caractéristiques de la substance amyloïde

Au cours des amyloses, une protéine « précurseur » normalement soluble va devenir insoluble et former des agrégats extracellulaires organisés en feuillets bêta plissés (dépôts d'amylose ou substance amyloïde). La plupart des amyloses sont des maladies acquises mais certaines sont héréditaires.

La nature biochimique de la protéine fibrillaire amyloïde donne le nom du type d'amylose (ex. : amylose AL = amylose constituée de chaînes légères d'immunoglobulines).

De nombreuses protéines peuvent être à l'origine de dépôts d'amylose.

Par définition, les dépôts des amyloses multisystémiques (ou généralisées) touchent plusieurs organes et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Les amyloses localisées ne seront pas abordées dans ce chapitre.

Les organes préférentiellement atteints dépendent du type d'amylose.

Les symptômes dépendent des organes atteints et de l'importance des dépôts :

- rein : protéinurie, syndrome néphrotique et insuffisance rénale ;
- cœur : insuffisance cardiaque (cardiomyopathie restrictive ++), troubles du rythme et de la conduction ;
- nerfs : neuropathies périphériques ;
- foie : cholestase ;
- etc.

Les caractéristiques des principales amyloses sont résumées dans le [tableau 17.1](#).

Tableau 17.1

Amyloses multisystémiques les plus fréquentes.

Nom de l'amylose	Synonyme	Précurseur	Étiologie	Principaux organes cibles
AL	Amylose immunoglobulinique	Chaînes légères d'immunoglobulines (λ plus souvent que κ)	Prolifération tumorale plasmocytaire (MGUS plus souvent que myélome) produisant une Ig monoclonale	Rein, cœur, SNP (potentiellement tous les organes à l'exception du système nerveux central)
AA	Amylose réactionnelle ou inflammatoire	Protéine sérum amyloïde A (SAA, protéine de l'inflammation)	Toute inflammation chronique : infections, polyarthrite rhumatoïde, Crohn, FMF, tumeurs, etc.	Rein +++
ATTR	Amylose portugaise, neuropathie amyloïde familiale	Transthyrétine mutée	Génétique (héréditaire)	SNP, cœur
	Amylose sénile	Transthyrétine sauvage	Idiopathique	Cœur, tendons

FMF : fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique) ; MGUS : *monoclonal gammopathy of undetermined significance* ; SNP : système nerveux périphérique.

III Diagnostic

La mise en évidence anatomopathologique des dépôts d'amylose est indispensable et se fait à partir d'un prélèvement adressé au laboratoire, fixé par le formol et inclus en paraffine. Un second prélèvement doit être adressé à « l'état frais » (= non fixé) pour une immunofluorescence effectuée sur le fragment après congélation : cette technique est la plus sensible pour déterminer la nature de l'amylose (« typage » *cf. infra*).

A Aspect histologique des amyloses

Quel que soit le type d'amylose, c'est-à-dire quelle que soit la nature biochimique de la protéine amyloïde, l'aspect histologique est identique ([fig. 17.1](#), [17.2A](#) et [B](#)) :

- dépôts extracellulaires ;
- homogènes, éosinophiles, anhistes après coloration standard (hémateïne-éosine-safran [HES]) ;
- colorés par le rouge Congo avec biréfringence vert-jaune en lumière polarisée.

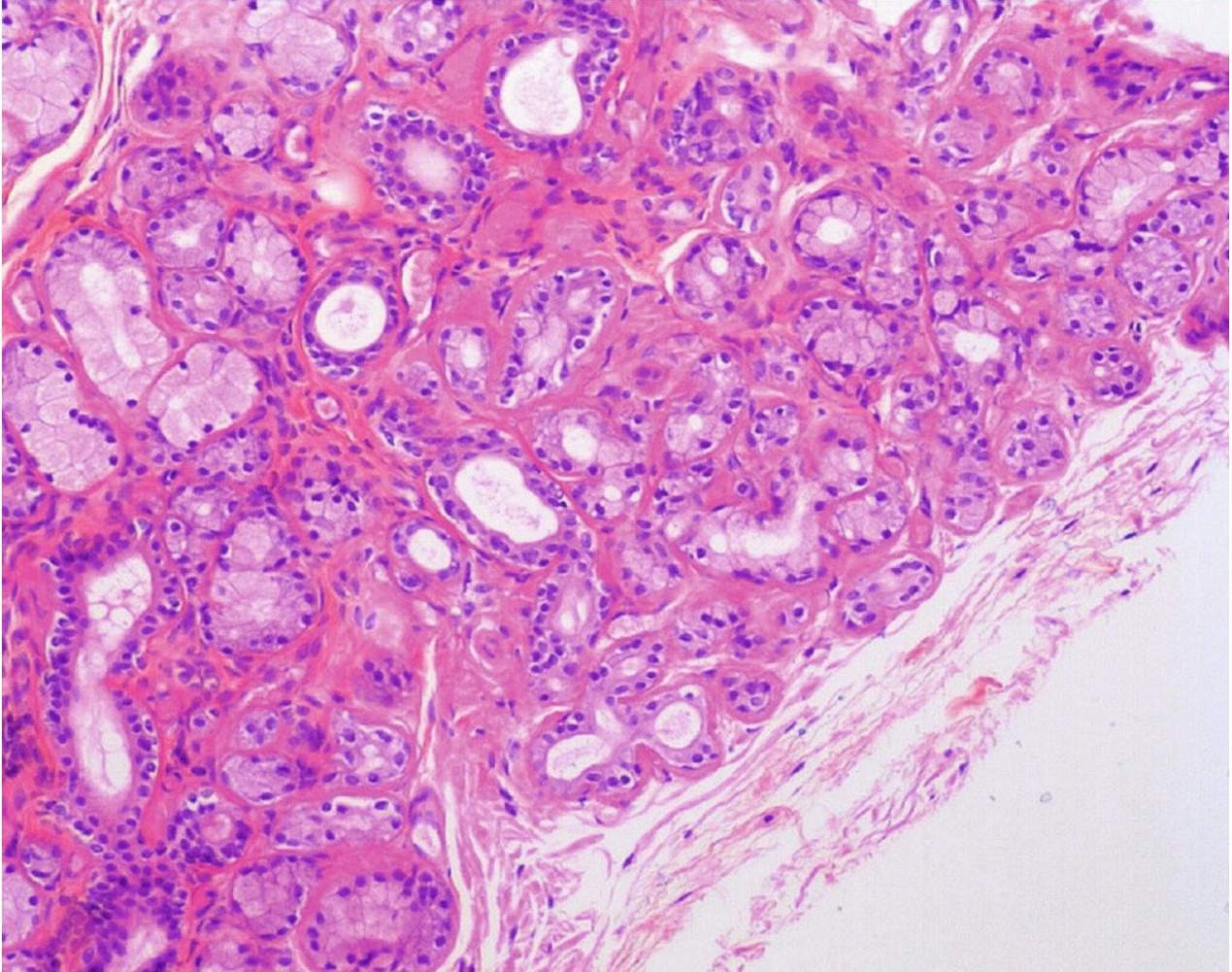


FIG. 17.1 Biopsie de glandes salivaires accessoires avec dépôts extracellulaires, éosinophiles au contact des acini et des canaux excréteurs (HES).

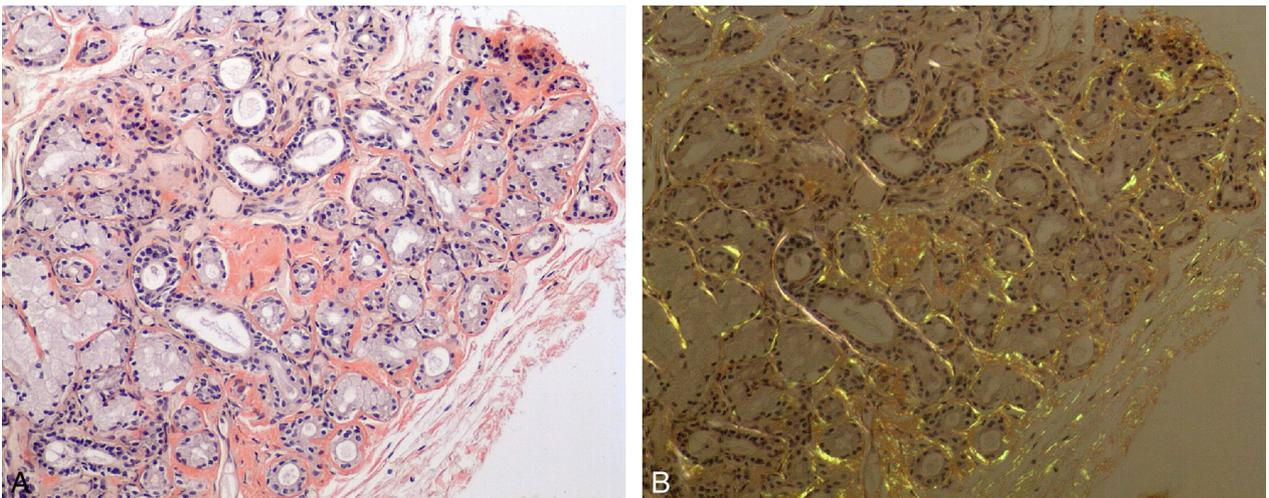


FIG. 17.2 Coloration par le rouge Congo.

A. Examen en lumière transmise (non polarisée) : coloration rouge des dépôts. B. Examen en lumière polarisée : biréfringence vert-jaune des dépôts.

La coloration par le rouge Congo permet d'affirmer le diagnostic d'amylose en mettant en évidence, lors de l'examen en lumière polarisée, la biréfringence vert-jaune spécifique des dépôts.

Le rouge Congo a également l'avantage de mettre en évidence des dépôts peu abondants qui ne sont pas détectés

sur une coloration standard (hématoxyne-éosine ± safran) : le rouge Congo augmente la sensibilité de l'examen.

B Typage des amyloses

Une fois que des dépôts d'amylose sont détectés, la seconde étape consiste à en préciser le type biochimique. Cela peut se faire par immunohistochimie sur le tissu fixé par le formol et inclus en paraffine ou par immunofluorescence (IF) sur le tissu congelé. L'IF est plus sensible et plus spécifique, ce qui justifie qu'un fragment biopsique soit adressé non fixé pour congélation et immunofluorescence lors du prélèvement d'un patient pour lequel il existe une forte suspicion clinique d'amylose.

Le panel d'anticorps à tester comprend les anticorps anti-kappa et anti-lambda (pour l'amylose AL), l'anticorps anti-SAA (pour l'amylose AA) et l'anticorps anti-transthyrétine (pour les amyloses ATTR à transthyrétine mutée ou sauvage).

C Sites biopsiques

Les biopsies des organes cibles de l'amylose (rein, cœur, foie) ont un risque de complications hémorragiques. La stratégie diagnostique biopsique privilégiera donc des sites moins invasifs, tels que les biopsies de glandes salivaires accessoires (dont la sensibilité pour le diagnostic d'amylose est d'environ 85 %), la biopsie ou ponction-aspiration de graisse abdominale péri-ombilicale (sensibilité de l'ordre de 80 % ; relativement peu pratiquée en France) ou les biopsies digestives (sensibilité de l'ordre de 80 %).



N.B. : les biopsies digestives doivent intéresser la sous-muqueuse car les dépôts sont localisés surtout dans les parois des artérioles de la sous-muqueuse.

Ce n'est que lorsque les biopsies de ces sites sont non contributives que la biopsie d'un organe cliniquement atteint (tel que le rein ou le cœur) sera envisagée. Pour le foie il est préférable de faire une biopsie hépatique transjugulaire (transveineuse).

Points clés

- Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par des dépôts tissulaires extracellulaires de protéines insolubles, organisées en feuillets bêta plissés.
- Le diagnostic nécessite d'être prouvé au plan anatomopathologique, par la mise en évidence de ces dépôts qui sont d'aspect homogène, éosinophile, anhiste.
- La coloration rouge des dépôts par le rouge Congo avec biréfringence vert-jaune en lumière polarisée permet d'affirmer le diagnostic d'amylose.
- Le typage de l'amylose est une étape indispensable pour déterminer la nature de l'amylose (AL, AA ou ATTR) et nécessite dans l'idéal de disposer de tissu congelé pour la réalisation de techniques d'immunofluorescence qui sont plus sensibles et spécifiques que l'immunohistochimie sur tissu fixé et inclus en paraffine.
- Pour le diagnostic d'amylose généralisée, les biopsies de glandes salivaires accessoires, la biopsie ou ponction-aspiration de graisse abdominale péri-ombilicale ou les biopsies digestives profondes (avec de la sous-muqueuse) sont à privilégier par rapport aux biopsies d'organes profonds tels que le rein, cœur.

CHAPITRE 18

Item 260 – UE 8 – Néphropathie vasculaire

David Buob

Relecture: Alexandre Hertig

- I. Généralités
- II. Néphroangiosclérose « bénigne »
- III. Microangiopathie thrombotique
- IV. Maladie des emboles de cristaux de cholestérol
- V. Périartérite noueuse

Objectif pédagogique du CoPath



Diagnostiquer une néphroangiosclérose, une microangiopathie thrombotique, une maladie des emboles de cristaux de cholestérol, une périartérite noueuse.

I Généralités

Le rein est un organe cible au cours des pathologies vasculaires.

La présentation clinique des néphropathies vasculaires se caractérise par une insuffisance rénale avec hypertension artérielle marquée tandis que la protéinurie et l'hématurie sont habituellement modérées.

La biopsie rénale est réalisée dans le cadre du bilan d'une insuffisance rénale chronique (en cas de néphroangiosclérose) ou, plus rarement, aiguë (en cas de microangiopathie thrombotique, d'emboles de cristaux de cholestérol...).

Ne sont développées dans ce qui suit que quelques pathologies.

II Néphroangiosclérose « bénigne »

C'est le retentissement rénal de l'hypertension artérielle, entraînant l'apparition d'une insuffisance rénale chronique après de nombreuses années d'évolution de l'hypertension artérielle (HTA).

C'est une cause majeure d'insuffisance rénale chronique.

La biopsie rénale n'est pas toujours indispensable pour le diagnostic.

- MO :

- épaissement fibreux de l'intima des artères (*artériosclérose*) ;
 - dépôts hyalins artériolaires (*artériolosclérose*) ;
 - fibrose interstitielle ;
 - absence de lésion glomérulaire.
- IF : absence de dépôts.

III Microangiopathie thrombotique

La microangiopathie thrombotique (MAT) se traduit cliniquement par un *syndrome hémolytique et urémique* (SHU).
Il existe de nombreuses causes :

- SHU dit « typique » (post-diarrhémique, surtout chez l'enfant) : infection à entérobactéries productrices de « shiga-like toxins » : *E. coli* O157:H7 ++ ;
- purpura thrombotique thrombocytopenique ;
- médicaments (ciclosporine, gemcitabine, quinine...) ;
- SHU compliquant une maladie sous-jacente : HTA maligne, syndrome des antiphospholipides, sclérodermie, cancers ;
- *HELLP syndrome* au cours de la grossesse ;
- origine génétique : anomalie des gènes codant les protéines régulatrices de la voie alterne du complément (SHU dit « atypique »).

La lésion initiale est endothéliale, à l'origine d'une agrégation plaquettaire et de la formation de thrombi fibrino-plaquettaires.

- MO : les lésions touchent les artéioles et/ou les glomérules :
 - turgescence des cellules endothéliales ;
 - œdème sous-endothélial ;
 - thrombi de fibrine et/ou de plaquettes ;
 - hyperplasie concentrique des myocytes artériolaires (aspect en « bulbe d'oignon ») ;
 - séquelles glomérulaires et artériolaires fibreuses à un stade chronique.
- IF : thrombi de fibrine mis en évidence par l'anticorps anti-fibrinogène.

Chez l'enfant, la biopsie rénale n'est pas nécessaire au diagnostic lorsque le tableau clinique est typique, c'est-à-dire un syndrome hémolytique et urémique survenant dans les suites d'un épisode digestif lié à une infection à entérobactérie.

IV Maladie des emboles de cristaux de cholestérol

C'est une migration des cristaux de cholestérol par rupture de plaques athéromateuses, le plus souvent déclenchée par un geste chirurgical vasculaire, un cathétérisme artériel ou la prise de médicaments anticoagulants/antiagrégants.

Elle se traduit par une insuffisance rénale d'installation rapide, s'accompagnant habituellement de lésions cutanées (livedo).

Le diagnostic peut être fait par examen du fond d'œil ou biopsie cutanée.

- MO :
 - cristaux de cholestérol artériolaires et/ou artériels ;
 - absence de lésion glomérulaire.
- IF : absence de dépôts.

V Périartérite noueuse

(Cf. chapitre 19)

C'est une vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre qui épargne les artérioles et les capillaires (donc ne touche pas les glomérules).

L'atteinte rénale (HTA, insuffisance rénale) s'associe à d'autres signes cliniques (fièvre, altération de l'état général, myalgies, neuropathie périphérique, AVC, livedo cutané, etc.).

La périartérite noueuse (PAN) pouvant entraîner l'apparition d'anévrismes artériels intrarénaux, la biopsie rénale est habituellement contre-indiquée dans cette situation en raison du risque d'accident hémorragique.

Les prélèvements pour examen anatomopathologique seront donc plutôt neuromusculaires ou cutanés.

Points clés

- Le rein est un organe cible au cours des pathologies vasculaires.
- Cliniquement, l'hypertension artérielle est au premier plan, et l'insuffisance rénale souvent sévère. La protéinurie et l'hématurie sont habituellement modérées.
- La *néphroangiosclérose* « *bénigne* » correspond au retentissement rénal de l'hypertension artérielle, entraînant l'apparition d'une insuffisance rénale chronique. La biopsie rénale n'est pas toujours indispensable pour le diagnostic.
- La *microangiopathie thrombotique* se traduit cliniquement par un syndrome hémolytique et urémique. La lésion initiale est endothéliale, provoquant une agrégation plaquettaire et la formation de thrombi fibrino-plaquettaires. Chez l'enfant, la biopsie rénale n'est pas nécessaire au diagnostic lorsque le tableau clinique est typique.
- La *maladie des embolies de cristaux de cholestérol* correspond à la migration des cristaux de cholestérol par rupture de plaques athéromateuses, le plus souvent déclenchée par un geste chirurgical vasculaire, un cathétérisme artériel ou la prise de médicaments anticoagulants/antiagrégants. Le diagnostic peut être fait par examen du fond d'œil ou biopsie cutanée.
- La *périartérite noueuse* est une vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre qui épargne les artérioles et les capillaires (donc ne touche pas les glomérules). L'atteinte rénale s'associe à d'autres signes cliniques (fièvre, altération de l'état général, myalgies, neuropathie périphérique, AVC, livedo cutané, etc.). La PAN pouvant entraîner l'apparition d'anévrismes artériels intrarénaux, la biopsie rénale est habituellement contre-indiquée. Les prélèvements pour examen anatomopathologique seront donc plutôt neuromusculaires ou cutanés.

CHAPITRE 19

Artérite à cellules géantes – Vascularites systémiques

David Buob; Julien Moroch
Relecture: Claude Bachmeyer

Item 191 – UE 7 – Artérites à cellules géantes

Item 189 – UE 7 – Vascularites systémiques

Item 191 – UE 7 – Artérites à cellules géantes

- I. Généralités
- II. Artérite à cellules géantes
- III. Maladie de Takayasu

Objectifs pédagogiques du CoPath

-  Connaître la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic de l'artérite à cellules géantes et de la maladie de Takayasu.
-  Connaître les principaux types de vascularites systémiques, les organes cibles et les moyens diagnostiques.

I Généralités

Les vascularites sont caractérisées au plan microscopique par une inflammation de la paroi vasculaire (artère, veine ou capillaire) conduisant à une altération de la paroi vasculaire.

II Artérite à cellules géantes

L'artérite à cellules géantes est la vascularite systémique la plus fréquente après 50 ans. Elle atteint les artères de gros (aorte et ses branches de division) et moyen (principales artères viscérales et leurs branches de division) calibre, préférentiellement les branches de l'artère carotide externe.

L'appellation « artérite à cellules géantes » supprime progressivement celle de maladie de Horton afin d'aligner la terminologie française sur celle actuellement la plus utilisée dans le monde.

C'est une panartérite segmentaire et focale.

- Panartérite : atteinte de toute l'épaisseur de la paroi de l'artère (adventice + media + intima).

- Segmentaire : atteinte souvent non circonférentielle.
- Focale : l'atteinte se fait en foyers épars le long de l'artère.

A Manifestations cliniques de l'artérite à cellules géantes

Dans sa forme typique, l'artérite à cellules géantes associe des signes d'installation progressive :

- signes généraux (fièvre et amaigrissement) ;
- signes rhumatismaux (inconstants mais qui dans la forme typique réalisent un tableau de pseudo-polyarthrite rhizomélique [PPR]) ;
- signes vasculaires d'abord fonctionnels (céphalées temporales uni- ou bilatérales, douleurs de la nuque, claudication intermittente de la mâchoire) puis physiques (artères céphaliques superficielles tortueuses et indurées, parfois nodulaires et douloureuses à la palpation).

Les principales complications sont **ischémiques**. Elles sont liées à l'oblitération complète de l'artère. Il s'agit plus particulièrement des complications oculaires qui apparaissent brutalement et sont irréversibles.

Dans 10 % des cas, l'artérite à cellules géantes ne se limite pas au territoire céphalique et peut toucher :

- la crosse de l'aorte thoracique et les gros vaisseaux de la base du crâne (avec des risques de dissection ou de rupture d'anévrisme, d'insuffisance valvulaire aortique...)
- les vaisseaux à destinée cérébrale (dans leur portion extracrânienne) avec des syndromes déficitaires ;
- les vaisseaux périphériques et profonds (syndrome de Raynaud pour les membres supérieurs, artérite oblitérante des membres inférieurs, atteinte coronaire, rénale, mésentérique...).

B Diagnostic/histologie

La biopsie de l'artère temporale (BAT) avec examen anatomopathologique +++ :

- ne doit pas retarder le début du traitement ;
- doit être unilatérale, guidée par la clinique (et parfois par l'échographie) ;
- doit être de bonne taille (au moins 10 mm de long) ;
- a une sensibilité diagnostique de l'ordre de 90 % (sa négativité n'exclut pas le diagnostic).

L'examen anatomopathologique (modalités techniques) :

- analyse en totalité le prélèvement (inclusion en totalité) ;
- sur de multiples niveaux (car lésions segmentaires et focales) ;
- avec coloration (telle que l'orcéine) soulignant les fibres élastiques (pour rechercher une rupture de la limitante élastique).

Cette prise en charge technique permet d'améliorer l'efficacité diagnostique de l'examen anatomopathologique de la BAT pour le diagnostic d'artérite à cellules géantes.

C Lésions

- Panartérite : atteinte de toute l'épaisseur de la paroi (fig. 19.1 et 19.2).

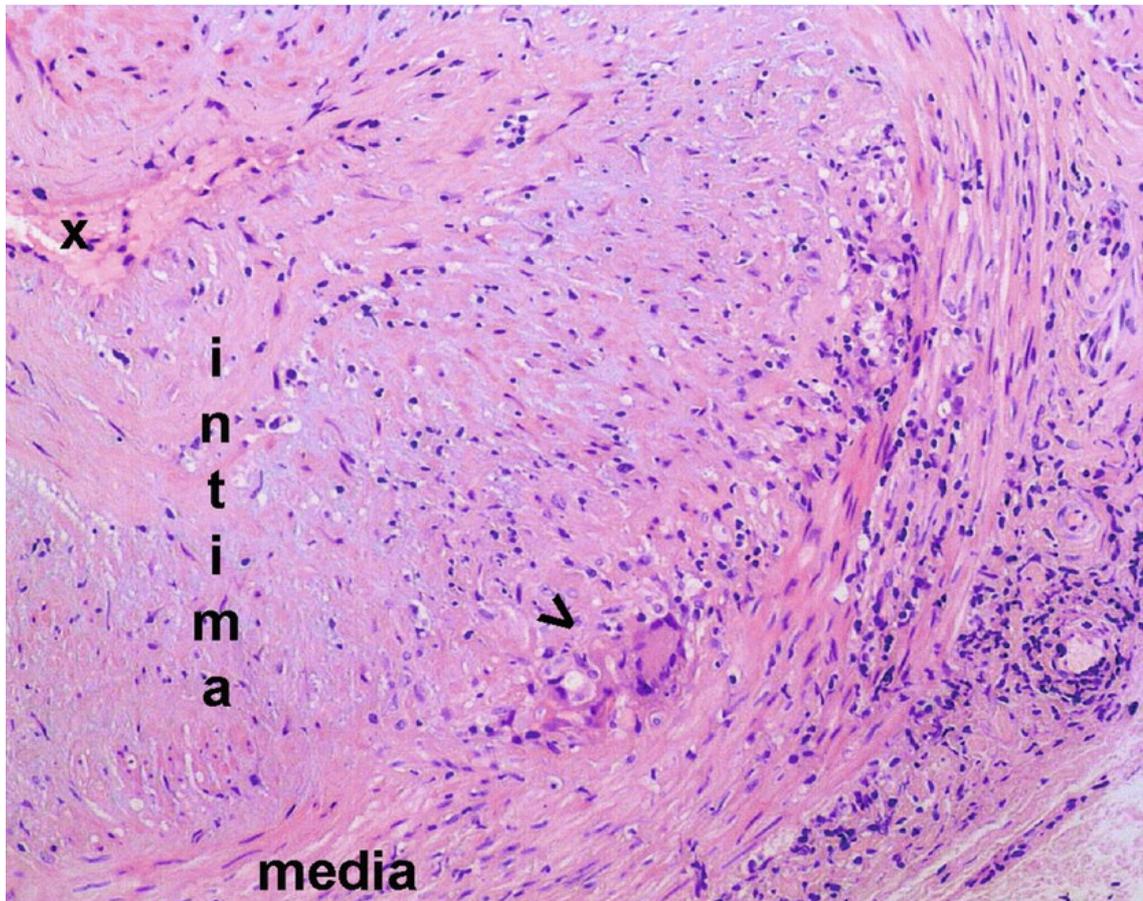


FIG. 19.1 Aspect microscopique d'artérite à cellules géantes.

Panartérite avec épaissement de l'intima et diminution de la lumière artérielle (x), amincissement de la média et infiltrat inflammatoire de la paroi comportant des cellules géantes (flèche).

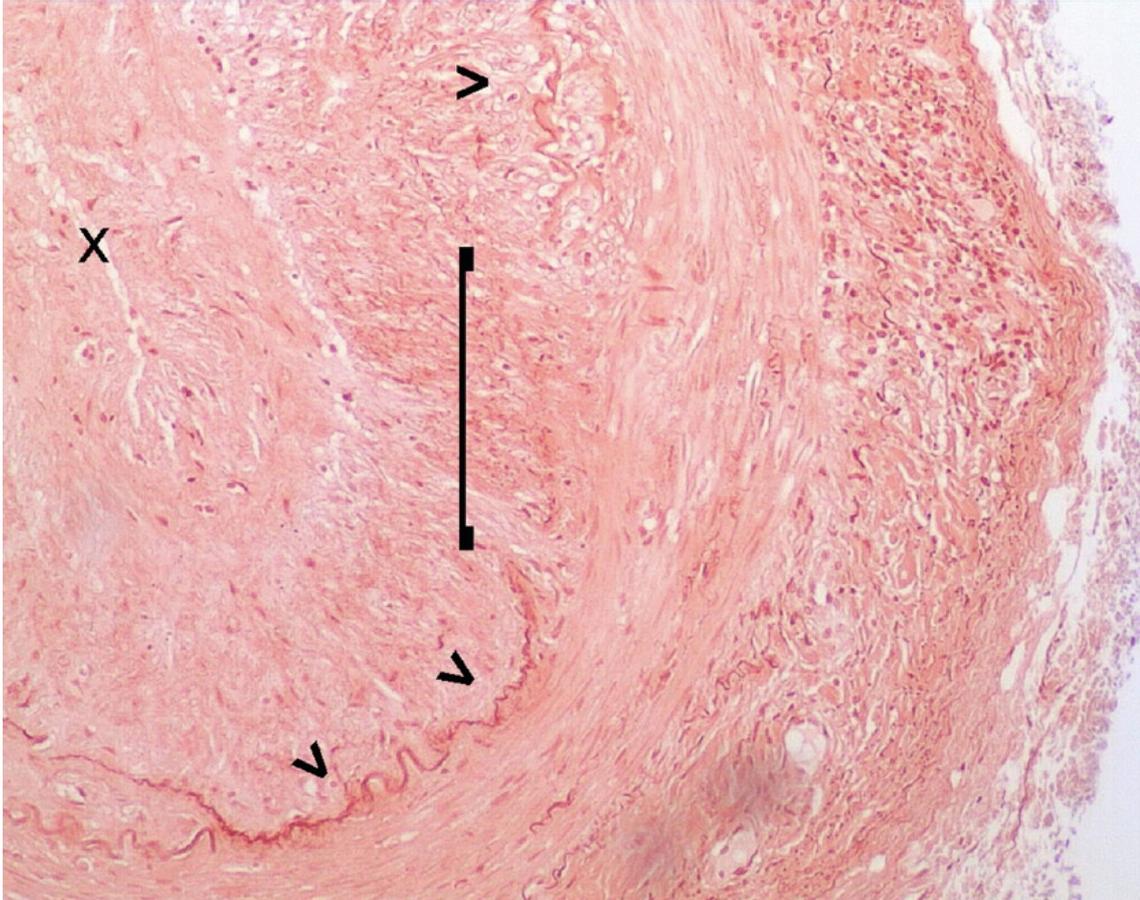


FIG. 19.2 Coloration par l'orcéine montrant une rupture de la limitante élastique (flèches).
X = lumière artérielle.

- Inflammation : lymphocytes, macrophages, cellules géantes (inconstantes), parfois polynucléaires neutrophiles et plasmocytes.
- Rupture de la limitante élastique interne (avec souvent cellules géantes au contact de fibres élastiques rompues ou « élastophagie »). L'artérite à cellules géantes est parfois qualifiée d'artérite « granulomateuse » de manière impropre.
- Épaississement de l'intima.



N.B : bien que les cellules géantes soient inconstantes en histologie, le terme d'artérite à cellules géantes est retenu actuellement dans la littérature.

III Maladie de Takayasu

La maladie de Takayasu est une artérite des gros vaisseaux.

Sa comparaison avec l'artérite à cellules géantes est résumée dans le [tableau 19.1](#).

Tableau 19.1**Critères diagnostiques de l'artérite à cellules géantes et de la maladie de Takayasu.**

	Artérite à cellules géantes	Maladie de Takayasu
Définition	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division (carotide externe – artère temporale ++)	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division et des artères pulmonaires
Terrain	Patient > 50 ans (moyenne : 70 ans) F > H, association avec la PPR	Patient < 50 ans F > H
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> – Signes généraux : fièvre, AEG – Signes rhumatologiques : PPR – Signes vasculaires : <ul style="list-style-type: none"> • céphalées temporales, claudication intermittente de la mâchoire • aspect tortueux, induré, nodulaire des artères céphaliques superficielles – Complications ischémiques : <ul style="list-style-type: none"> • oculaires • extension aux grosses artères dans 10 % des cas 	<ul style="list-style-type: none"> – Phase préocclusive : <ul style="list-style-type: none"> • signes généraux : fièvre et AEG • signes rhumatologiques : myalgies, arthralgies, mono-/polyarthrite • signes cutanés : érythème noueux, nodules cutanés, pyoderma gangrenosum – Phase occlusive : <ul style="list-style-type: none"> • sténoses et dilatations • manifestations ischémiques des troncs aortiques et supra-aortiques, atteinte des vaisseaux abdominaux et viscéraux, manifestations cardiaques, atteinte de l'artère pulmonaire...
Biologie	Syndrome inflammatoire marqué	Syndrome inflammatoire plus modeste
Prélèvement pour histologie	Biopsie d'artère temporale, unilatérale, > 10 mm, guidée par la clinique	Histologie non nécessaire au diagnostic Possible en cas de chirurgie pour confirmation diagnostique
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> – Atteinte segmentaire et focale – Panartérite : atteinte de toute l'épaisseur de la paroi – Inflammation : lymphocytes, macrophages, cellules géantes (non constantes) ± polynucléaires et plasmocytes – Rupture de la limitante élastique interne (élastophagie) – Épaississement de l'intima 	Assez identique à l'artérite à cellules géantes mais lésions prédominant dans l'adventice et média (atteinte moindre de l'intima)

Points clés

- Les vascularites sont caractérisées microscopiquement par une inflammation de la paroi vasculaire (artère et/ou veine).
- Concernant l'artérite à cellules géantes :
 - c'est une vascularite systémique qui atteint les artères de gros et moyen calibre ;
 - c'est une panartérite segmentaire et focale ;

- la biopsie de l'artère temporale est l'examen diagnostique clé ;
- la biopsie ne doit pas retarder le début du traitement. Elle doit être unilatérale, guidée par la clinique et de bonne taille (au moins 10 mm).
- Sa sensibilité diagnostique est de l'ordre de 90 % (sa négativité n'exclut pas le diagnostic) ;
 - l'examen anatomopathologique analyse la totalité du prélèvement sur de multiples niveaux avec coloration des fibres élastiques ;
 - les lésions typiques sont une panartérite avec rupture de la limitante élastique interne et épaissement de l'intima.

Item 189 – UE 7 – Vascularites systémiques

I. Vascularites intéressant des vaisseaux de moyen calibre

II. Vascularites des petits vaisseaux

Objectif pédagogique du CoPath



Connaître les vaisseaux atteints et l'histologie des principales vascularites systémiques.

Les vascularites systémiques, groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins (artères, capillaires ou veines), sont classées en fonction du calibre des vaisseaux qu'elles touchent (nomenclature de Chapel Hill) :

- vascularites des vaisseaux de gros calibre : artérite à cellules géantes et maladie de Takayasu (abordées dans le sous-chapitre précédent) ;
- vascularites des vaisseaux de moyen calibre : périartérite noueuse et maladie de Kawasaki ;
- vascularites des vaisseaux de petit calibre : associées aux ANCA (granulomatose avec polyangéite, polyangéite microscopique et granulomatose éosinophilique avec polyangéite) ou associées à des dépôts de complexes immuns (vascularite cryoglobulinémique, vascularite à IgA, vascularite urticarienne hypocomplémentémique, vascularite à anticorps anti-membrane basale glomérulaire).

L'examen anatomopathologique d'une biopsie d'un organe cliniquement atteint a un rôle important pour la confirmation du diagnostic de vascularite.

I Vascularites intéressant des vaisseaux de moyen calibre

Deux vascularites intéressent des vaisseaux de moyen calibre (artère viscérale principale et leurs branches de division).

La **périartérite noueuse** (PAN) est une vascularite nécrosante qui touche les artères de moyen calibre, parfois de petit calibre :

- la symptomatologie est bruyante : fièvre, amaigrissement, myalgies, multinévrites, signes cutanés, respiratoires, arthralgies, rénaux et hypertension artérielle ;
- histologie : nécrose fibrinoïde de la média artérielle, infiltrat inflammatoire panpariétal avec polynucléaires neutrophiles ± thrombose de la lumière ;
- les biopsies cutanées et neuromusculaires dirigées ont la meilleure rentabilité pour le diagnostic ([tableau 19.2](#)).

Tableau 19.2

Caractéristiques des vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA et de la périartérite noueuse.

Vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA				
	Granulomatose avec polyangéite (ex-maladie de Wegener)	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex-syndrome de Churg et Strauss)	Polyangéite microscopique	Périartérite noueuse
Terrain	<ul style="list-style-type: none"> – Âge moyen : 40–50 ans – Légère prédominance H 	<ul style="list-style-type: none"> – Âge moyen : 30–50 ans – F = H avec ATCD allergiques 	<ul style="list-style-type: none"> – Âge moyen : 40–60 ans – F = H 	<ul style="list-style-type: none"> – Âge moyen : 40–60 ans F = H – Rarement : hépatite B
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> – Fièvre, amaigrissement – Poumons : toux, dyspnée, hémoptysie, pleurésie, nodules pulmonaires ± excavés, HIA – Signes ORL : obstruction/sinusite, rhinite croûteuse/hémorragique, perforation nasale, otalgies/otite – Atteinte rénale : GN nécrosante à croissants – Inflammation oculaire – Purpura vasculaire > livedo – Mononévrite – Péricardite/myocardite – Arthralgies 	<ul style="list-style-type: none"> – Fièvre, amaigrissement – Asthme tardif constant sévère corticodépendant – Mononévrite ± multiple (75 %) – Atteinte rénale peu fréquente (GN nécrosante à croissants) – Purpura vasculaire, livedo et nodules sous-cutanés – Douleurs abdominales, hémorragies et perforations digestives – Péricardite, myocardite (rare) – Arthralgies et myalgies 	<ul style="list-style-type: none"> – Fièvre, amaigrissement – Atteinte rénale fréquente (> 80 %) : GN nécrosante à croissants – Purpura vasculaire – Complication pulmonaire : HIA (15 %) – Mononévrite ± multiple (15 %) – Inflammation oculaire – Douleurs abdominales – Arthralgies/myalgies 	<ul style="list-style-type: none"> – Fièvre, amaigrissement – Mononévrite ± multiple – Arthralgies, myalgies – Purpura vasculaire, livedo – HTA, coronarite – Néphropathie vasculaire : insuffisance rénale, sténoses artérielles, infarctus rénaux. – Jamais de GN – Colite ischémique, hémorragies, perforations – Atteinte pulmonaire rare
Biologie	<ul style="list-style-type: none"> – Syndrome inflammatoire – c-ANCA anti-PR3 positifs (70 %) 90 % si forme diffuse 	<ul style="list-style-type: none"> – Syndrome inflammatoire – ↑↑ PN éosinophiles > 1 500/mm³ (c'est un critère diagnostique) et des IgE – p-ANCA anti-MPO (60 %) 	<ul style="list-style-type: none"> – Syndrome inflammatoire – p-ANCA anti-MPO (50-80 %) 	<ul style="list-style-type: none"> – Syndrome inflammatoire – ANCA négatifs (90 %)
Vaisseaux atteints	Vaisseaux de petit calibre, et plus rarement de moyen calibre, (artères, artérioles, veinules, capillaires)	Vaisseaux de petit calibre (artères et veines de diamètre inférieur à 0,5 mm)	Vaisseaux de petit calibre (artères, artérioles, veinules, capillaires)	Artères de moyen et petit calibre à destinée viscérale (rein, foie, cœur, tube digestif. Veines et capillaires non atteints ++)
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> – Biopsie pulmonaire/ORL/rénale/cutanée – Vascularite nécrosante – Inflammation granulomateuse possible (rare au niveau rénal) – PBR : GN extracapillaire ; absence de dépôt en IF ; granulomes interstitiels exceptionnels 	<ul style="list-style-type: none"> – Vascularite nécrosante – Infiltrat inflammatoire riche en éosinophiles – Inflammation granulomateuse possible (rare au niveau rénal) – PBR : GN extracapillaire ; absence de dépôt en IF 	<ul style="list-style-type: none"> – Vascularite nécrosante – Absence d'inflammation granulomateuse – PBR : GN extracapillaire ; absence de dépôt en IF 	<ul style="list-style-type: none"> – Biopsie du muscle, peau ou nerf ; PBR contre-indiquée – Vascularite nécrosante – Absence d'inflammation granulomateuse – Absence de GN (pas d'atteinte

				des capillaires) – Thromboses et microanévrismes cicatriciels au stade tardif
--	--	--	--	---

PBR : ponction-biopsie rénale ; GN : glomérulonéphrite ; HIA : hémorragie intra-alvéolaire ; ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires ; c-ANCA : ANCA cytoplasmique en IF ; p- ANCA : ANCA périnucléaire en IF ; PR-3 : protéinase 3 ; MPO : myéloperoxydase ; PN : polynucléaires.

La PAN ne touche jamais les capillaires. Elle n'est ainsi jamais à l'origine d'une glomérulonéphrite nécrisante à croissants.

Attention : la PAN (ou une suspicion de PAN) est une contre-indication à la biopsie rénale en raison de la présence fréquente d'anévrismes intrarénaux.

La **maladie de Kawasaki** est une artérite touchant les artères de moyen et parfois petit calibre :

- elle survient habituellement chez le nourrisson et le sujet jeune (première vascularite infantile). C'est une artérite associant une fièvre à un syndrome lympho- (adénopathies cervicales) cutané- (exanthème du tronc et érythème de la paume des mains et des pieds) muqueux (conjonctivite, langue framboisée, pharyngite). Les complications sont avant tout cardiaques avec une atteinte préférentielle des artères coronaires responsable de la formation de microanévrismes et/ou de thromboses ;
- le diagnostic est clinique.

II Vascularites des petits vaisseaux

A Vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA

Trois entités sont regroupées dans la famille des vascularites des petits vaisseaux (artérioles, veinules, capillaires) associées aux ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibody* ou anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires) : granulomatose avec polyangéite (ex-maladie de Wegener), polyangéite microscopique (PAM) et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex-syndrome de Churg et Strauss).

Ces trois vascularites sont, comme la PAN, des vascularites nécrisantes. Mais contrairement à la PAN :

- elles touchent les vaisseaux de petit calibre ;
- elles touchent artères et veines ;
- elles sont en général associées à la présence d'ANCA, d'où le terme de « vascularites à ANCA ».

Au plan anatomopathologique, la biopsie d'un organe cliniquement atteint aura pour but de confirmer l'existence de lésions de vascularite nécrisante, c'est-à-dire se caractérisant par la présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux atteints. Un examen en immunofluorescence à partir de tissu congelé (dont les modalités techniques sont décrites au [chapitre 14](#)) peut être nécessaire pour distinguer les deux grands groupes de vascularites des petits vaisseaux : en cas de vascularite associée aux ANCA, l'IF ne mettra pas en évidence de dépôt d'immunoglobulines ou de complément au niveau des lésions vasculaires (d'où le terme de « vascularite pauci-immune ») ; à l'inverse, des dépôts s'observeront en cas de vascularite des petits vaisseaux avec dépôts de complexes immuns.

Les organes habituellement biopsiés sont le rein, le plus souvent dans un contexte de syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (cf. [chapitre 14](#)), et la peau en cas de purpura. Plus rarement, en cas d'atteinte de la sphère ORL et de suspicion de granulomatose avec polyangéite, des biopsies sinusiennes peuvent être réalisées.

Dans certains cas, un contexte clinique très évocateur associé à des anomalies radiologiques et/ou biologiques peut être considéré comme suffisant pour retenir un diagnostic de vascularite en l'absence de preuve histologique : par exemple, la présence de C-ANCA en immunofluorescence (IF), confirmée par technique ELISA et de type anti-PR3, au cours de la granulomatose avec polyangéite.

Les principales caractéristiques des vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA et de la PAN sont récapitulées dans le [tableau 19.2](#).

B Vascularites des petits vaisseaux avec dépôts de complexes immuns

Trois entités font partie de la famille des vascularites des petits vaisseaux avec dépôts de complexes immuns : vascularite cryoglobulinémique, vascularite à IgA (purpura rhumatoïde) et vascularite à anticorps anti-membrane basale glomérulaire. La plupart de ces entités sont abordées dans le [chapitre 14](#).

Comme pour les vascularites associées aux ANCA, les biopsies vont surtout intéresser le rein et la peau.

Les lésions artérielles sont grossièrement superposables à celles décrites au cours de la PAN et des vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA. En revanche, l'atteinte glomérulaire au cours des vascularites cryoglobulinémiques et des vascularites à IgA va se distinguer par la présence d'une prolifération endocapillaire (cf. [chapitre 14](#)).

L'examen en immunofluorescence va apporter des informations importantes, en mettant en évidence la présence de dépôts immuns constitués d'immunoglobulines et de complément :

- dépôts granuleux d'immunoglobulines de complément au cours des vascularites cryoglobulinémiques ; la constitution des dépôts varie en fonction de la nature de la cryoglobuline ;
- dépôts granuleux d'IgA au cours des vascularites à IgA ;
- dépôts **linéaires** d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire au cours des vascularites (ou glomérulonéphrites) à anticorps anti-membrane basale glomérulaire.

Points clés

Deux vascularites intéressent des vaisseaux de moyen calibre (artères viscérales principales et leurs branches de division) :

- la périartérite noueuse (PAN) : c'est une vascularite nécrosante avec inflammation et nécrose fibrinoïde de la paroi artérielle. Les biopsies cutanées et neuromusculaires dirigées ont la meilleure rentabilité pour le diagnostic ;
- la maladie de Kawasaki est une artérite touchant les artères de moyen et parfois petit calibre. Le diagnostic est clinique.

Les vascularites des petits vaisseaux sont :

- soit associées aux ANCA :
 - granulomatose avec polyangéite,
 - polyangéite microscopique (PAM),
 - granulomatose éosinophilique avec polyangéite ;
- soit associées à des dépôts de complexes immuns :
 - vascularite cryoglobulinémique,
 - vascularite à IgA (purpura rhumatoïde),
 - vascularite à anticorps anti-membrane basale glomérulaire.

La confirmation diagnostique repose avant tout sur la biopsie d'un organe atteint.

Les vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA se caractérisent par l'absence de dépôt à l'examen en immunofluorescence (« vascularites pauci-immunes »). À l'inverse, des dépôts d'immunoglobulines et/ou de complément s'observent en immunofluorescence au cours des vascularites associées aux dépôts de complexes immuns.

VI

Pathologie thoracique – Pneumologie

Item 155 – UE 6 – Tuberculose de l'adulte et de l'enfant

Jérôme Cros; Marine Nervo; Audrey Lupo; Cécile Badoual
Relecture: Françoise Barthes

I. Prérequis

II. Histoire naturelle de la tuberculose et lésions tissulaires

III. Diagnostic et prélèvements

Objectif pédagogique du CoPath



Connaître la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Prérequis

La tuberculose est une infection mycobactérienne chronique liée aux mycobactéries du groupe *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) comportant sept espèces dont *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacille de Koch) est la plus fréquente (95 %). Ces espèces sont contagieuses principalement par voie aérienne avec transmission interhumaine à partir d'un patient excréteur de BK.

A Définition d'inflammation granulomateuse

Il ne faut pas confondre un « granulome inflammatoire » et une « inflammation granulomateuse ».

- Le « granulome inflammatoire » est un ensemble d'éléments cellulaires inflammatoires, associant des leucocytes et des macrophages, visible sur un prélèvement tissulaire, sans architecture particulière.
- L'« inflammation granulomateuse » est une dénomination plus restrictive d'une lésion limitée, d'aspect nodulaire. Elle est majoritairement constituée de cellules mononucléées histiocytaires (macrophages, cellules épithélioïdes et/ou cellules géantes multinucléées) et de lymphocytes, avec participation de fibroblastes. Cette lésion correspond au granulome épithélioïde et géantocellulaire. C'est la traduction morphologique visible d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire de type Th1.

Attention : l'inflammation granulomateuse est parfois appelée à tort « inflammation spécifique » correspondant à des lésions dont les caractéristiques morphologiques sont évocatrices d'un agent causal. Or, celle-ci n'est pas toujours spécifique de la tuberculose, notamment en l'absence de mise en évidence du BAAR à la coloration de Ziehl-Neelsen, puisqu'elle peut se rencontrer dans de très nombreuses autres circonstances (sarcoïdose, maladie de Crohn, cholangite biliaire primitive, infections fongiques...).

Le granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse est parfois aussi appelé granulome tuberculoïde.

B Réaction immunitaire à médiation cellulaire de type Th1 et constitution du granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse

Il s'agit d'une réaction immunitaire déclenchée principalement par des pathogènes à multiplication intracellulaire (*Mycobacterium tuberculosis* par exemple).

Après inhalation de microgouttelettes contenant des mycobactéries, ces dernières migrent jusque dans les alvéoles pulmonaires où elles sont phagocytées par les macrophages alvéolaires. Ces macrophages infectés sécrètent des médiateurs solubles permettant le recrutement d'autres populations cellulaires, telles que les neutrophiles, les cellules dendritiques (DC). Les DC sont des cellules présentatrices de l'antigène capables de migrer vers les organes lymphoïdes secondaires afin de recruter les lymphocytes T. De retour sur le site d'infection, les différentes populations cellulaires vont s'organiser afin de former un granulome nécessaire au confinement de l'infection.

Les macrophages, acteurs principaux de cette interaction, sont au carrefour entre les réponses immunitaires innées (réponses immunitaires rapides, non spécifiques et de courte durée) et adaptatives (réponses immunitaires tardives, spécifiques et durables), faisant d'eux la cible des mécanismes de résistance mycobactériens.

Les différentes étapes de cette réaction (fig. 20.1) :

- la cellule présentatrice d'antigène sécrète de l'IL-12 induisant une différenciation de type Th1 au niveau des lymphocytes T, pour ensuite leur présenter l'antigène ;
- les lymphocytes Th1, en reconnaissant l'antigène, sécrètent de l'IL-2 et de l'interféron γ (IFN- γ) ;
- l'IFN- γ active les macrophages provoquant une augmentation de leur bactéricidie et une sécrétion de TNF- α ;
- le TNF- α recrute de nombreux autres macrophages qui vont changer de morphologie (transformation en cellules épithélioïdes et formation de cellules géantes multinucléées) et former ainsi le granulome épithélioïde et géantocellulaire.

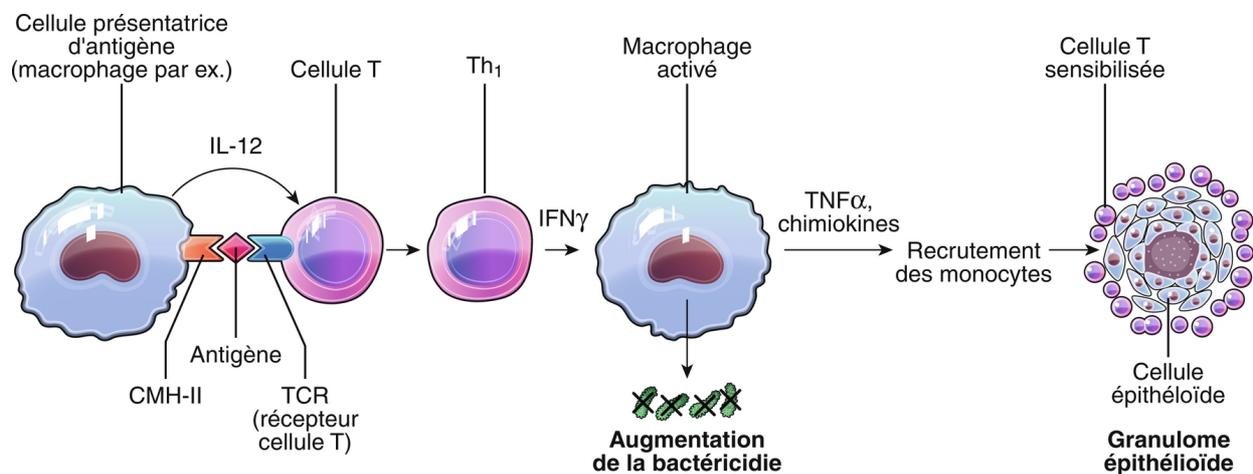


FIG. 20.1 Réaction immunitaire à médiation cellulaire type Th1. Source : d'après Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Elsevier Saunders, 2005.



N.B :

- L'IFN- γ et le TNF- α sont les médiateurs essentiels de cette réaction immunitaire.
- Toute réaction immunitaire Th1, quelle qu'en soit la cause, se traduira par la présence de granulomes épithélioïdes.
- Ce mécanisme explique le principe des tests de type QuantiFERON® pour le diagnostic de tuberculose, qui repose sur la mise en évidence d'une sécrétion d'IFN- γ par les lymphocytes du patient en présence d'antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*, ainsi que le risque de développement d'une tuberculose maladie chez des patients avec infection latente traités par anti-TNF- α .

La pathogénicité des mycobactéries n'est pas liée à la sécrétion de toxines ou d'enzymes. Elle dépend de leur capacité à résister au pouvoir bactéricide des macrophages et donc de la rapidité de la mise en place d'une réponse immunitaire cellulaire T-dépendante.

C Caractéristiques des mycobactéries

Elles ont une paroi bactérienne particulière, riche en acides gras à longues chaînes carbonées, la rendant relativement imperméable au colorant notamment la fuchsine (colorant rose). Il faut donc utiliser des colorants concentrés. Une fois colorées, les mycobactéries résistent à l'action décolorante des acides et de l'alcool, c'est pourquoi on les appelle des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR). C'est le principe de la coloration de Ziehl-Neelsen. Une bactérie Ziehl positive est un BAAR, et cette propriété est commune à toutes les mycobactéries.

II Histoire naturelle de la tuberculose et lésions tissulaires

- Contamination : transmission aérienne (interhumaine directe) par inhalation d'« aérosols » de gouttelettes infectantes (contenant du BK), entraînant la primo-infection.
- Primo-infection tuberculeuse \rightarrow infection tuberculeuse latente ou patente (active) \rightarrow tuberculose maladie.

A Primo-infection tuberculeuse (PIT)

Inhalation de *Mycobacterium tuberculosis* et développement d'un foyer alvéolaire préférentiellement localisé aux parties postérieures des lobes supérieurs.

→ Les bacilles sont phagocytés par les macrophages intra-alvéolaires dans lesquels ils se multiplient.

→ Drainage des bactéries vers le ganglion hilair satellite.

→ L'immunité à médiation cellulaire (type Th1) se développe en deux à trois semaines et induit la formation de granulomes épithélioïdes ± géantocellulaires avec possibilité de nécrose caséuse centrale au niveau du foyer pulmonaire primaire et du ganglion, permettant le plus souvent de limiter la multiplication du BK.

Les éléments du « complexe primaire », foyer granulomateux pulmonaire initial associé à une adénopathie satellite de drainage, ne sont presque jamais biopsiés.

Cette PIT évolue vers une phase plus ou moins longue de latence (dépendante du statut immunitaire du patient) pouvant évoluer vers la tuberculose maladie dans 5 % des cas.

B Tuberculose maladie

Elle est liée à une réactivation au cours d'une baisse de l'immunité (âge, diabète, immunosuppression, traitement par anti-TNF- α , etc.) et peut se développer au niveau pulmonaire (classique ou miliaire) ou par dissémination à distance.

1 Localisation pulmonaire

a Forme classique

Au sein des foyers primaires anciens, les mycobactéries se multiplient et induisent une réaction inflammatoire granulomateuse avec nécrose caséuse détruisant le parenchyme pulmonaire.

Ce foyer s'entoure progressivement d'une coque fibreuse pour former un tubercule mesurant de 1 à plusieurs centimètres et se traduit radiologiquement, par une opacité visible à contours plus ou moins nets.

Le caséum peut se liquéfier et le tubercule se fistuliser dans une bronche donnant une caverne (fig. 20.2). Il y a alors une dissémination bronchogène du bacille.

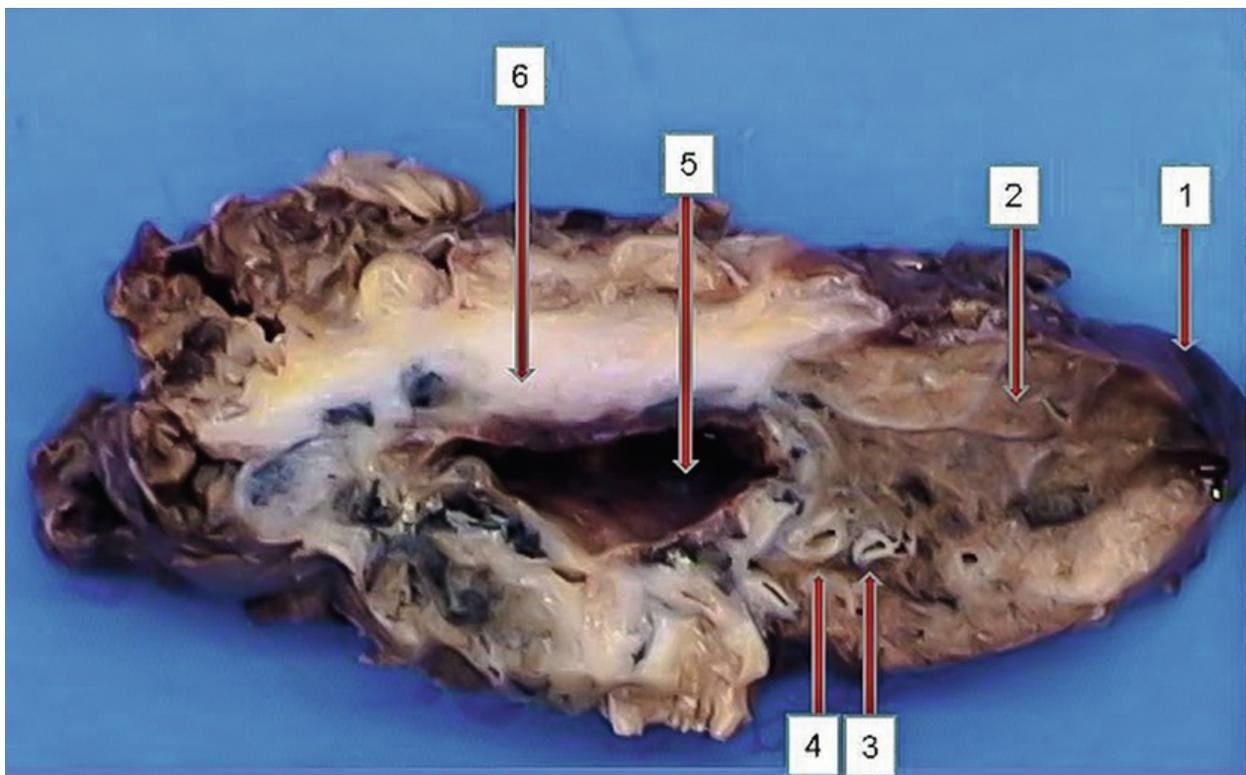


FIG. 20.2 Caverne tuberculeuse.

Pièce de lobectomie pulmonaire : 1 : plèvre ; 2 : parenchyme normal ; 3 : branche artère pulmonaire ; 4 : bronche ; 5 : cavité (caverne) ; 6 : coque fibreuse.

Reproduction avec la permission du Dr Claire Danel.

b Miliaire tuberculeuse

Elle correspond à la **dissémination hémotogène des bacilles** (fistulisation d'un tubercule dans un vaisseau ou sujet très immunodéprimé). Il ne s'agit donc pas à proprement parler d'une forme pulmonaire mais d'une forme généralisée, le poumon et beaucoup d'autres organes, sont ici atteints.

Radiologiquement, au niveau pulmonaire, il y aura un aspect de pneumopathie interstitielle diffuse micronodulaire. Les micronodules inframillimétriques vus en radiologie correspondent à des granulomes confluent (fig. 20.3).

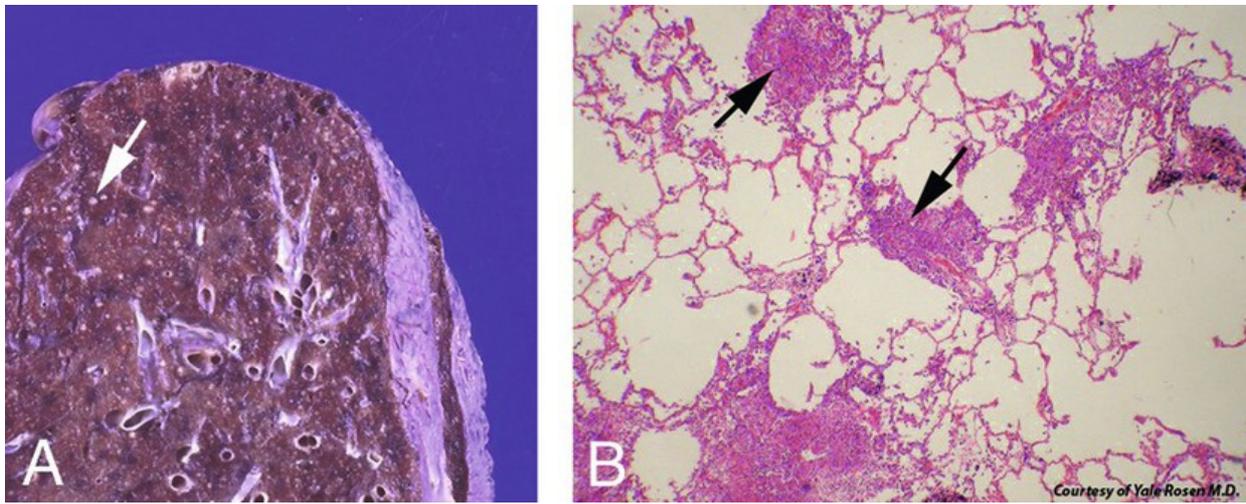


FIG. 20.3 Miliaire tuberculeuse.

Macroscopie (image de gauche) : parenchyme pulmonaire contenant de très nombreux micronodules blanchâtres (flèche blanche) correspondant microscopiquement (image de droite) à des granulomes confluents disséminés (flèches noires). Reproduction avec la permission du Dr Yale Rosen.

2 Localisations extrapulmonaires

Après dissémination hémotogène, tous les organes peuvent être atteints : os, ganglion, plèvre, atteinte neuroméningée, génito-urinaire, hépatique...

III Diagnostic et prélèvements

Le diagnostic de tuberculose repose sur la mise en évidence du germe (*Mycobacterium tuberculosis*, rarement *bovis* ou *africanum*).

La mise en évidence du germe est souvent difficile (peu nombreux, culture difficile), d'où des prélèvements multiples avec envoi en bactériologie (crachats, tubages gastriques, urines, liquide cérébro-spinal, etc.).

Si des prélèvements tissulaires sont faits, il faut prévoir **l'analyse bactériologique et aussi anatomopathologique.**

A Bactériologie des liquides et prélèvements multiples

- Examen direct avec coloration de Ziehl (BAAR) et d'auramine (immunofluorescence).
- Culture sur milieux spéciaux solides (Löwenstein-Jensen) ou liquides.
- Identification du germe (sous-type de mycobactérie).
- Antibiogramme.

B Anatomie pathologique

En cas de biopsie, il faut envoyer un fragment en anatomie pathologique pour recherche, sur les prélèvements fixés en formol et inclus en paraffine, de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires avec nécrose caséuse centrale et coloration de Ziehl pour mise en évidence des bacilles. Cette coloration doit être faite dès lors que le diagnostic de tuberculose est suspecté (fig. 20.4), mais c'est une coloration peu performante et **sa négativité n'élimine pas le diagnostic +++** (les bacilles sont très peu nombreux dans les lésions granulomateuses et dans la nécrose caséuse).

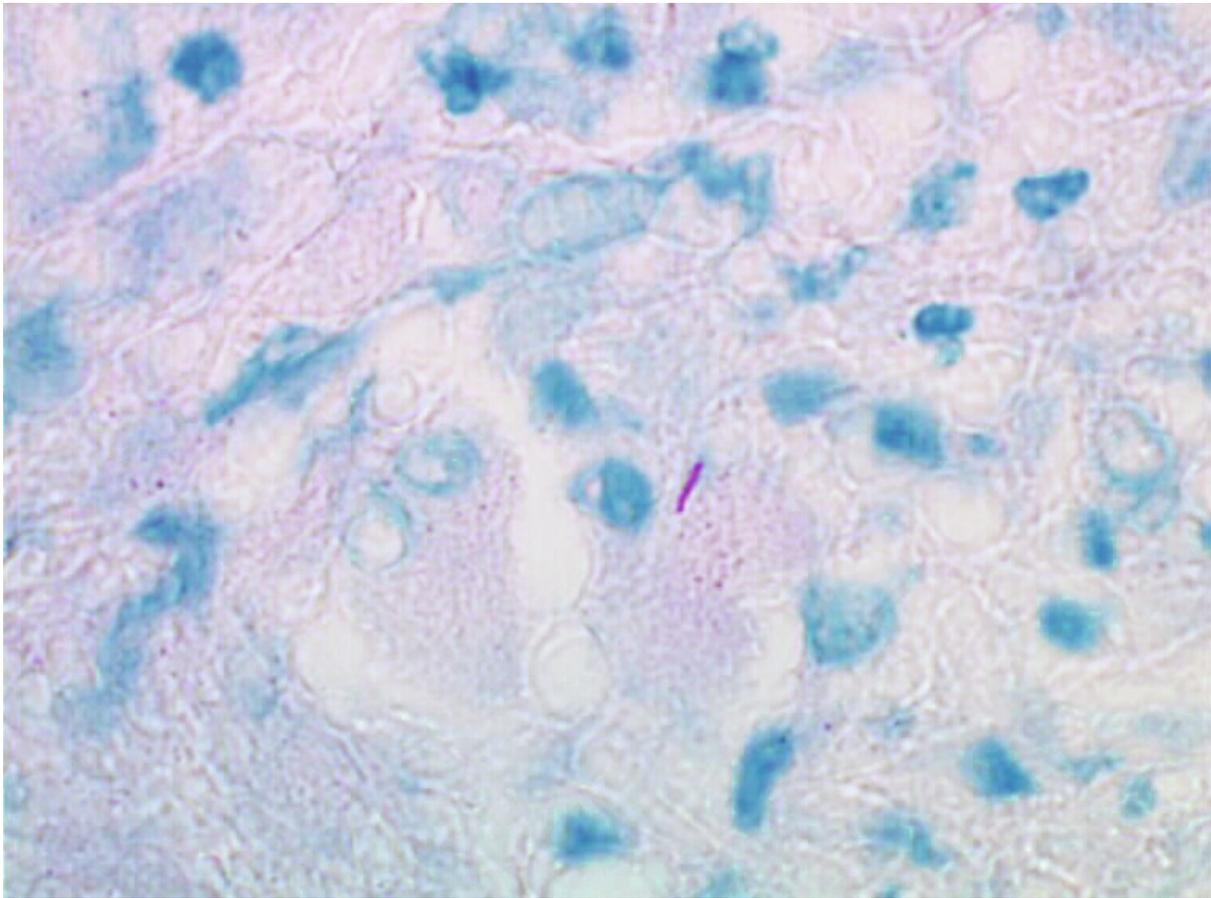


FIG. 20.4 Mise en évidence d'un bacille acido-alcool-résistant (BAAR) par coloration de Ziehl-Neelsen.

Le BAAR (mycobactérie) apparaît sous la forme d'un bâtonnet rose.

Aspect du granulome (fig. 20.5) : association des cellules épithélioïdes (cellules histiocytaires de grande taille, allongées) et des cellules géantes multinucléées autour de la nécrose caséuse (matériel acellulaire, éosinophile et granuleux). Présence de lymphocytes en périphérie.

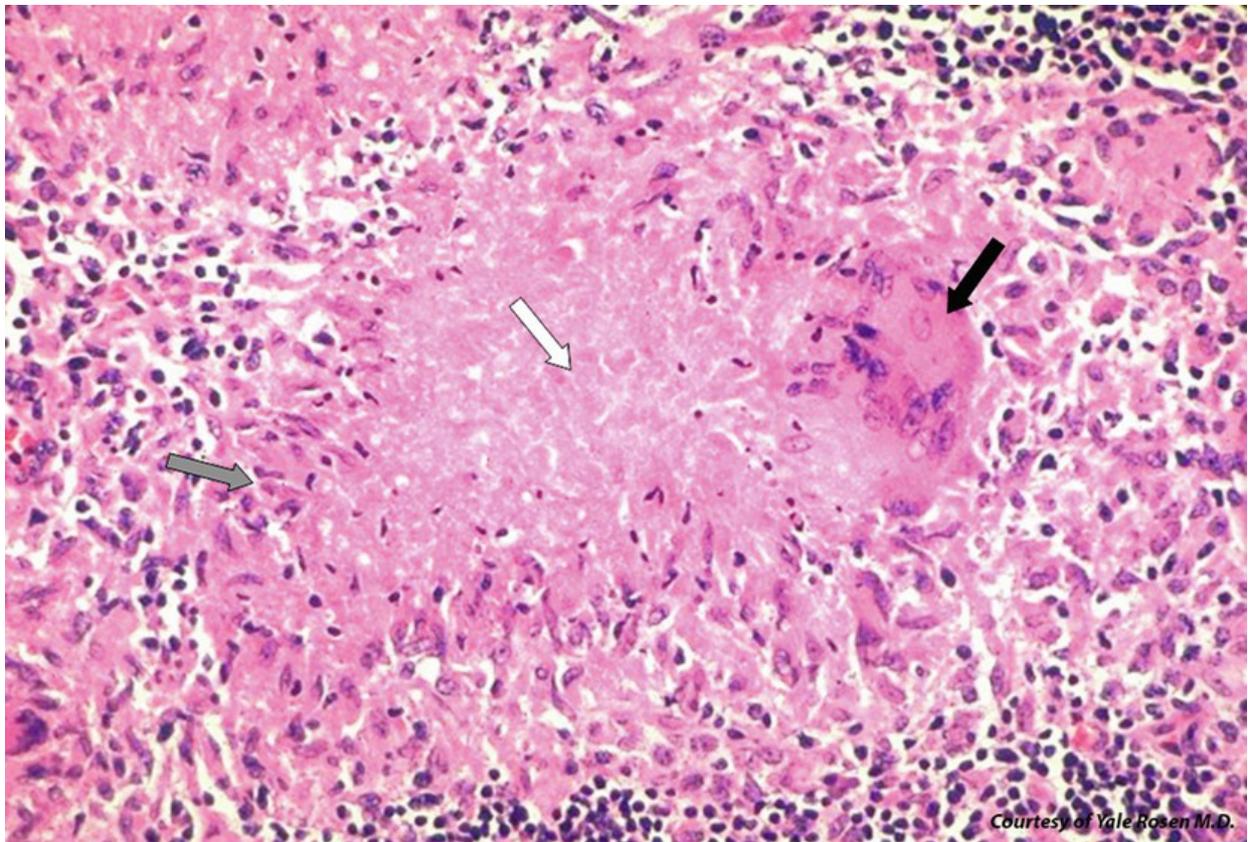


FIG. 20.5 Granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse.

Il associe des cellules épithélioïdes (flèche grise : cellules histiocytaires de grande taille, allongées, au cytoplasme éosinophile et au noyau allongé excentré) et des cellules géantes multinucléées (flèche noire) entourant la nécrose caséuse (flèche blanche : matériel acellulaire, éosinophile et granuleux). Reproduction avec la permission du Dr Yale Rosen.

La présence de granulomes épithélioïdes sera un argument fort en faveur du diagnostic de tuberculose.

N.B. :

- La nécrose centrale caséuse n'est pas constante. Lorsqu'elle est présente, elle est très évocatrice de tuberculose, mais non totalement spécifique.
- Des granulomes avec nécrose caséuse peuvent se voir au cours d'autres infections (champignons par exemple).

Les prélèvements tissulaires possibles sont : biopsie d'une lésion sous repérage écho- ou scanographique en fonction de la clinique (os, foie, biopsie transbronchique, biopsie pleurale).



N.B. : les ganglions doivent faire l'objet d'une biopsie-exérèse (risque de fistulisation après ponction).

Les prélèvements tissulaires sont toujours à partager entre la bactériologie et l'anatomie pathologique.

Points clés

- Pour le diagnostic de tuberculose, les prélèvements **tissulaires** doivent être adressés en bactériologie et en anatomie pathologique.
- La lésion élémentaire tissulaire quasi diagnostique est le granulome épithélioïde et

gigantocellulaire avec nécrose caséuse centrale.

- La recherche des BAAR visibles grâce à la coloration de Ziehl-Neelsen permet d'affirmer la présence de mycobactéries.
- L'absence de BAAR après coloration de Ziehl ou l'absence de nécrose caséuse n'élimine pas le diagnostic (la nécrose caséuse est inconstante et les BAAR sont peu nombreux dans les lésions granulomateuses).

Item 206 – UE 7 – Pneumopathie interstitielle diffuse

*Thomas Denize; Jérôme Cros; Aurélie Cazes; Cécile Badoual
Relecture: Françoise Barthes*

- I. Généralités – Définitions
- II. Examens cytologiques et histologiques diagnostiques ou d'orientation diagnostique
- III. Aspects cytologiques et histologiques des pneumopathies interstitielles diffuses

Objectif pédagogique du CoPath



Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Généralités – Définitions

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) rassemblent plus d'une centaine d'entités différentes.

Anatomiquement, elles se caractérisent par une atteinte prédominante de l'interstitium pulmonaire (fig. 21.1 et 21.2), c'est-à-dire :

- le tissu conjonctif de soutien des axes bronchovasculaires ;
- les cloisons interlobulaires (du lobule secondaire de Miller) ;
- les cloisons interalvéolaires ;
- le tissu sous-pleural.

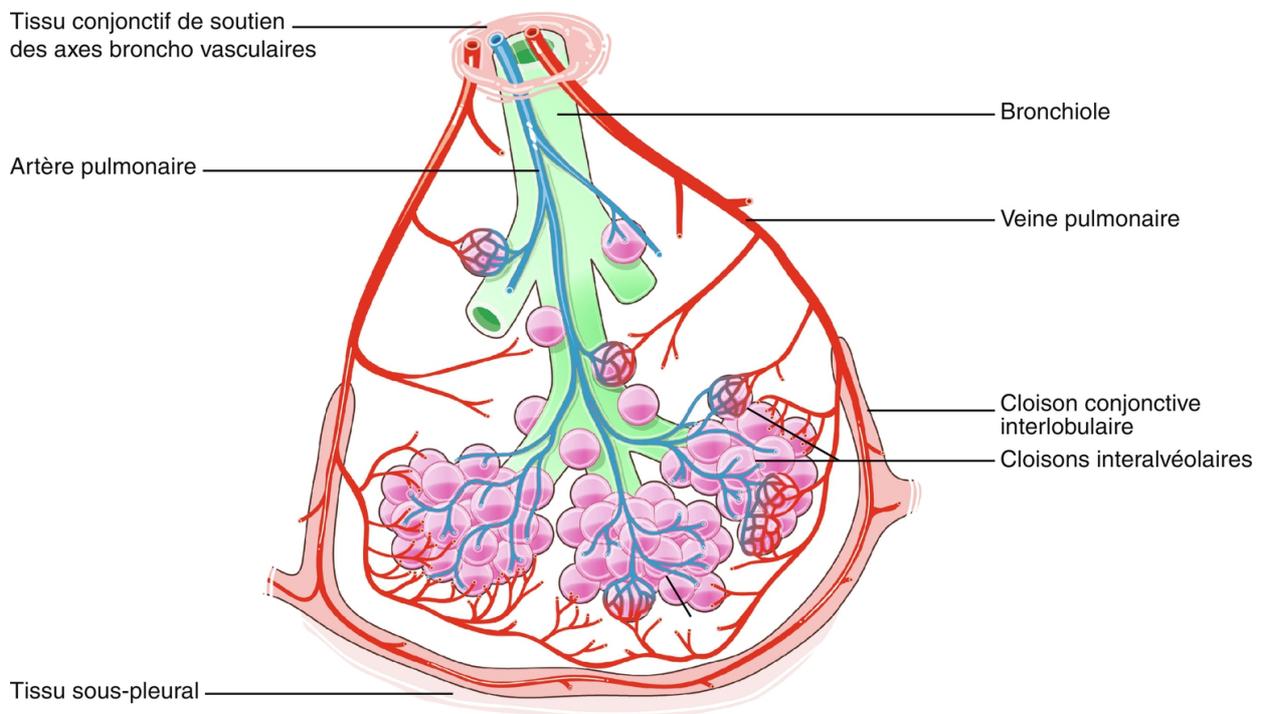


FIG. 21.1 Lobule pulmonaire (dit de Miller).

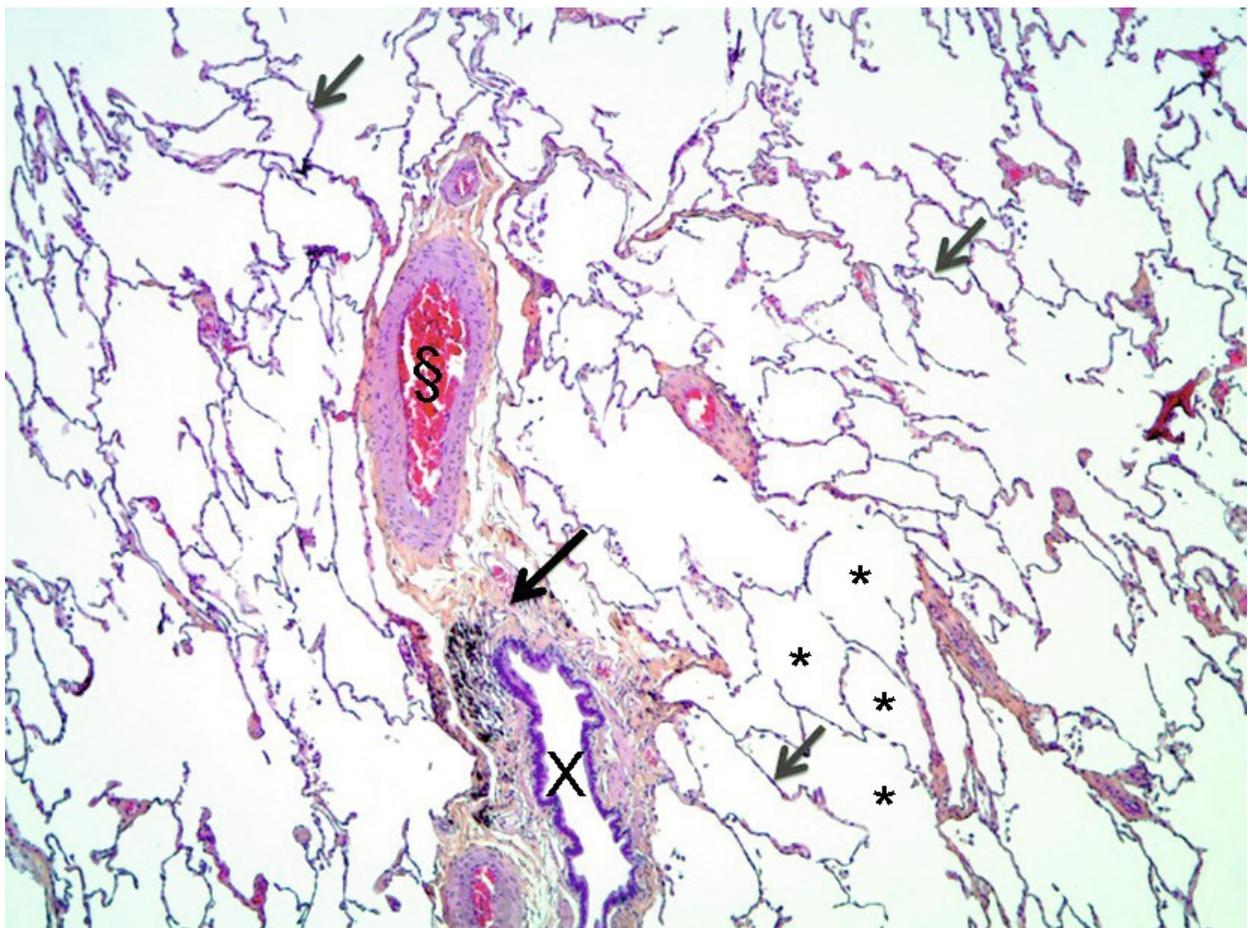


FIG. 21.2 Interstitium pulmonaire en microscopie.

L'interstitium pulmonaire au sein du lobule pulmonaire correspond au tissu conjonctif de soutien des axes bronchovasculaires (flèche noire) et des cloisons interalvéolaires (flèches grises) (* = lumière alvéolaire, X = bronchiole, § = vaisseau).

Il existe souvent des lésions alvéolaires associées (alvéolite). C'est pour cela que le terme de

pneumopathie infiltrative diffuse est actuellement préféré.

La topographie et l'atteinte de ces différentes structures histologiques sont différentes en fonction des pathologies. Par exemple :

- les lésions de la sarcoïdose sont majoritairement localisées autour des axes bronchiques ++ ;
- les atteintes de la fibrose pulmonaire idiopathique sont majoritairement localisées au niveau de la cloison interlobulaire.

D'un point de vue microscopique, il peut exister un infiltrat cellulaire et/ou une fibrose, celle-ci étant le plus souvent irréversible.

La démarche diagnostique sera différente pour les PID aiguës et pour les PID chroniques.

L'interstitium pulmonaire correspond aux :

- tissu conjonctif de soutien des axes bronchovasculaires ;
- cloisons interlobulaires ;
- cloisons interalvéolaires ;
- tissu sous-pleural.

Le diagnostic de PID est multidisciplinaire et repose sur un faisceau d'arguments : interrogatoire + présentation clinique + anomalies radiologiques pulmonaires (scanner +++) + explorations fonctionnelles respiratoires + lavage bronchoalvéolaire (cytologie) + examens biologiques ± prélèvement histologique.

II Examens cytologiques et histologiques diagnostiques ou d'orientation diagnostique

A Lavage bronchoalvéolaire (cytologie)

1 Réalisation

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) est effectué au cours d'une fibroscopie bronchique. Il est réalisé avant toute biopsie bronchique +++.

Technique : instillation de sérum physiologique stérile à température ambiante dans un territoire alvéolaire (2 à 3 instillations de 100 ml), puis recueil entre chaque lavage et analyse du liquide.

Il recueille donc les cellules et substances des cavités aériques distales.

Sa composition reflète l'infiltrat cellulaire interstitiel et le contenu alvéolaire.

Le LBA peut faire l'objet :

- d'une analyse microbiologique (obligatoire si suspicion d'une pathologie infectieuse) ;
- d'une analyse cytologique ;
- d'autres analyses : recherche de corps asbestosiques ou de silice au LAFP (Laboratoire Amiante, Fibres et Particules ex-LEPI), immunophénotypage lymphocytaire (rapport CD4/CD8).

En cas de suspicion d'infection : envoi du premier lavage en microbiologie +++.

2 Aspects techniques

Au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques il sera procédé à :

- la mesure du volume ;
- la description de l'aspect ;
- une numération (cellularité) ;
- une cytocentrifugation (centrifugation du liquide permettant de former une petite pastille

avec les cellules du LBA sur une lame) (fig. 21.3) ;



FIG. 21.3 Liquide bronchoalvéolaire – Pastille de cyto centrifugation sur lame (flèche). Les cellules recueillies lors du lavage sont concentrées par centrifugation sur une lame de verre qui peut être colorée de différentes manières afin d'apprécier l'ensemble des cellules et leurs caractéristiques ainsi que les agents pathogènes. Ici la lame est colorée par le MGG (May-Grünwald-Giemsa).

- des colorations systématiques : May-Grünwald-Giemsa (fig. 21.4) (distinction des cellules)/Papanicolaou (distinction des cellules, inclusions nucléaires virales, mise en évidence des cellules malpighiennes contaminantes)/Perls pour la recherche de sidérophages (fer) (fig. 21.5) ;

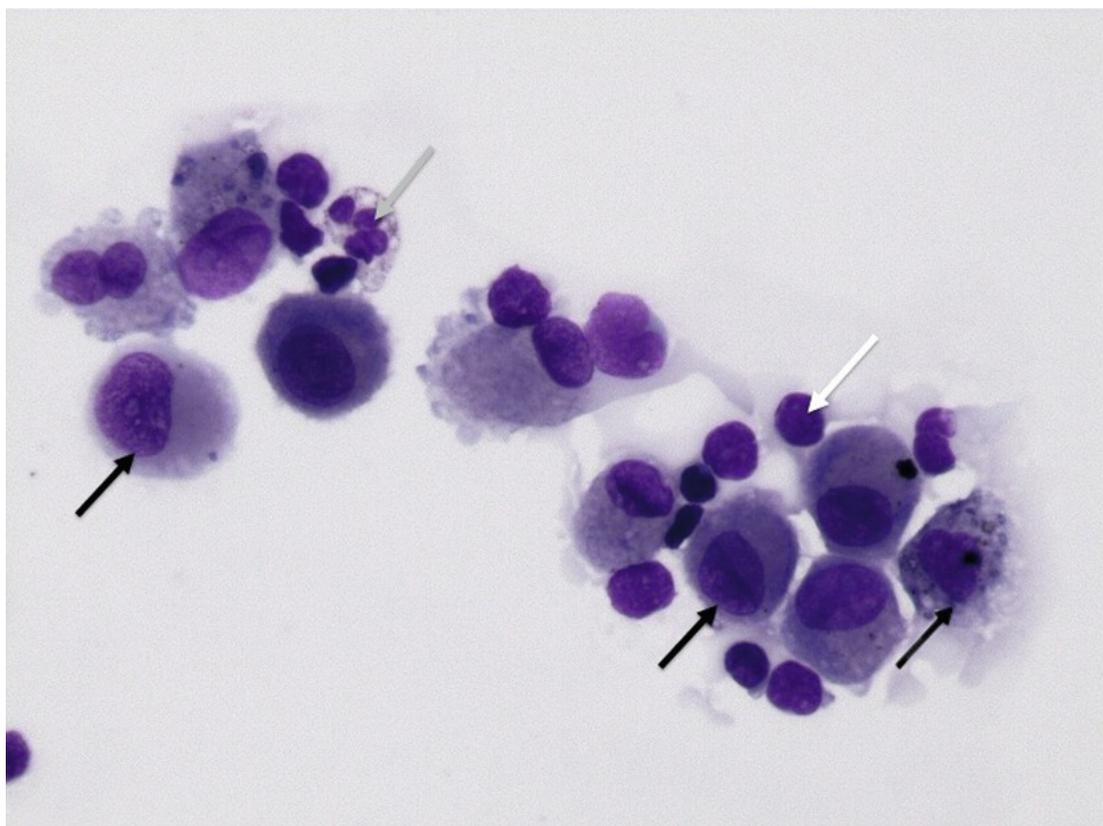


FIG. 21.4 Liquide bronchoalvéolaire – Coloration de May-Grünwald-Giemsa (fort grandissement).

Coloration standard pour le comptage des différentes populations de cellules et l'étude de leurs caractéristiques. Un macrophage (flèches noires) dont le cytoplasme, important par rapport au noyau, est parfois spumeux (vacuoles optiquement transparentes) ou contenant du pigment tabagique ou des poussières. Un polynucléaire neutrophile (flèche grise) plus petit au noyau à plusieurs lobes (3–4). Les lymphocytes (flèche blanche) sont de petite taille et possèdent un noyau rond et très peu de cytoplasme.

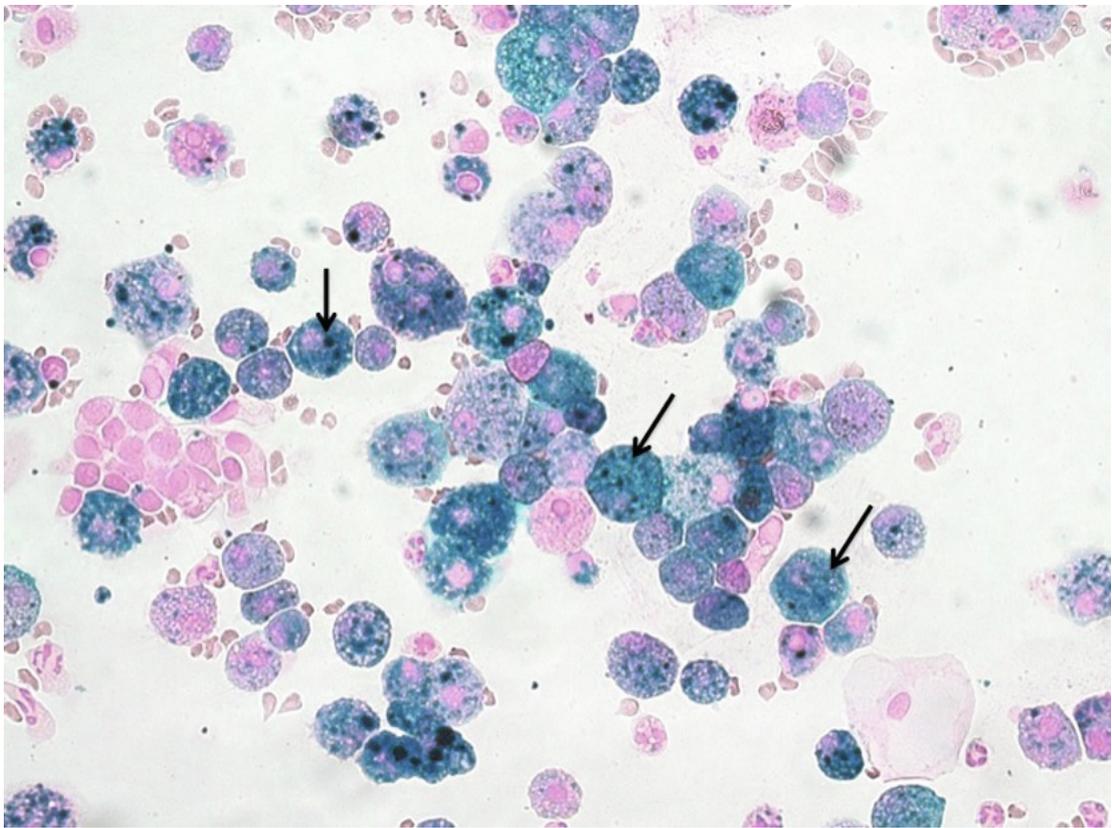


FIG. 21.5 Liquide bronchoalvéolaire – Coloration de Perls (grandissement moyen).

Cette coloration permet de mettre en évidence le pigment ferrique intramacrophagique qui apparaît sous forme de petits grains bleus (flèches noires). Ces macrophages contenant du pigment sont appelés sidérophages. À l'état normal, ils sont absents ou très peu nombreux. Leur abondance et leur charge ferrique sont évaluées par le score de Golde. Lorsqu'il est supérieur à 100, une hémorragie intra-alvéolaire est très probable.

- des lames non colorées pour d'autres colorations éventuelles (Gomori-Grocott pour recherche de champignons, Gram pour la recherche de bactéries intracellulaires, Ziehl pour la recherche de mycobactéries) ;
- des lames non colorées conservées au froid pour d'éventuels marquages immunochimiques (CD4, CD8, CD1a par exemple).

3 Analyse du LBA

L'analyse comprend en plus de la mesure du volume et de la description de son aspect :

- l'établissement de la formule (répartition en pourcentage des différents types de cellules) ;
- une recherche d'éléments cellulaires anormaux (cellules cancéreuses ou lymphomateuses) ;
- une recherche d'agents pathogènes sur les colorations habituelles ou spéciales (champignons, parasites, mycobactéries, bactéries intracellulaires, virus par mise en évidence de l'effet cytopathogène, etc.) ;
- une recherche de sidérophages sur la coloration de Perls (macrophages contenant du pigment hémossidérinique ou surcharge en fer témoignant d'une phagocytose d'hématies) avec établissement d'un score (score de Golde) ;
- une recherche de corps ferrugineux en faveur d'une exposition à l'amiante.

B LBA normal

- Aspect : clair.
- Cellularité : < 150 000 à 200 000 cellules/ml (sujet non fumeur).
- Composition cellulaire (formule) :
 - macrophages : > 85 % ;
 - lymphocytes : 15 %, rapport CD4/CD8 normal : 1,5 ;

- polynucléaires neutrophiles : < 3 % ;
- polynucléaires éosinophiles : < 1 %.

Les cellules bronchiques doivent rester très minoritaires, sinon il s'agit d'une contamination bronchique rendant le prélèvement non représentatif de l'alvéole.

Score de Golde : il se fait sur la coloration de Perl's pour mise en évidence de l'hémosidérine avec analyse de 100 macrophages. À chaque cellule est attribué un score de 0 à 4 en fonction de la quantité d'hémosidérine dans le macrophage (score de 0 à 400) :

- valeur normale < 20 ;
- > 100 : hémorragie intra-alvéolaire.

En cas de PID aiguë fébrile, les lames et leur lecture sont faites de manière prioritaire (urgence) ([tableau 21.1](#)).

Tableau 21.1

Orientations diagnostiques en fonction de la composition du LBA.

Hypercellularité avec formule macrophagique, c'est-à-dire normale (> 250 000 cellules/ml et 90 % de macrophages)	Fumeur actif Histiocytose langerhansienne
Lymphocytose (> 15 % de lymphocytes)	Sarcoïdose (CD4 ↑, rapport CD4/CD8 > 2) Pneumopathie d'hypersensibilité (CD8 ↑ rapport CD4/CD8 < 1) Pneumoconiose Tuberculose, infection virale Pneumopathie médicamenteuse Pneumopathie interstitielle lymphoïde
Formule éosinophilique (> 5 % d'éosinophiles)	Pneumopathie à éosinophiles (asthme, parasite, médicament, granulomatose éosinophile avec polyangéite, aspergillose bronchopulmonaire allergique...)
Formule neutrophilique (> 10 % de neutrophiles)	Infection (pourcentage souvent très élevé, > 50 %) Fibrose pulmonaire idiopathique Connectivites (polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, etc.) Pneumopathie d'hypersensibilité (phase aiguë, réexposition à l'antigène) Asbestose
Formule mixte (lymphocytose et polynucléose neutrophile)	Tuberculose Pneumopathie interstitielle non spécifique, pneumopathie organisée cryptogénétique
Aspect rosé du LBA Sidérophages > 20 % Score de Golde > 100 Érythrophagocytose (présence de globules rouges dans les macrophages)	Hémorragie intra-alvéolaire
CD1a > 5 %	Possible histiocytose langerhansienne (notion qui reste discutée...)

Le LBA apporte dans certains cas la certitude diagnostique. C'est le cas de :

- la mise en évidence de mycobactéries ;
- la mise en évidence de *Pneumocystis jirovecii* ;
- le pourcentage de sidérophages > 20–30 % pour l'hémorragie intra-alvéolaire, score de Golde > 100 ;
- l'aspect laiteux et matériel amorphe coloré par le PAS pour la protéinose alvéolaire. Confirmation par les colorations de PAS et l'Oil Red O qui soulignent la présence d'un matériel extracellulaire amorphe et qui marque des macrophages spumeux abondants remplis de ce matériel.

C Prélèvements histologiques

1 Biopsies par endoscopie bronchique

Biopsies d'éperons ou biopsies pulmonaires transbronchiques : bonne rentabilité (> 50 % de sensibilité) pour les diagnostics de sarcoïdose ou lymphangite carcinomateuse car elles permettent de prélever le tissu péribronchique (muqueuse et sous-muqueuse avec lymphatiques ++).

Les biopsies transbronchiques prélèvent des bronchioles terminales et seulement quelques alvéoles, elles sont donc trop petites pour une analyse précise des structures très distales.

Les biopsies radioguidées sous scanner sont plus invasives et ne ramènent pas plus de matériel. Elles ont un rôle clé dans le diagnostic des lésions tumorales périphériques, mais moins dans le contexte de pneumopathie interstitielle.

2 Biopsies pulmonaires chirurgicales par vidéothoroscopie

Si possible, elles doivent être multiples, en fonction des atteintes radiologiques.

En l'absence de diagnostic scanographique, le diagnostic des pneumopathies interstitielles idiopathiques est obtenu par biopsies pulmonaires chirurgicales sous vidéothoroscopie.

3 Biopsies extrapulmonaires possibles en fonction des hypothèses diagnostiques

- Ganglions médiastinaux devant une suspicion de sarcoïdose (cytoponction ganglionnaire sous échoendoscopie possible).
- Glandes salivaires accessoires devant une suspicion de sarcoïdose ou de connectivite (syndrome de Goujerot-Sjögren).

Dans tous les cas, il est indispensable de **fournir au pathologiste les éléments cliniques et radiologiques** ainsi que les hypothèses diagnostiques.

III Aspects cytologiques et histologiques des pneumopathies interstitielles diffuses

Le diagnostic est multidisciplinaire et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques, d'EFR, anatomopathologiques, bactériologiques...

Il est important de distinguer les PID aiguës/subaiguës et les PID chroniques.

A PID aiguës/subaiguës

Les PID aiguës sont dominées par les causes infectieuses et hémodynamiques.

Le lavage bronchoalvéolaire avec examen microbiologique et anatomopathologique est l'examen clé au cours des PID aiguës fébriles.

Le bilan cardiologique est indispensable au cours des PID aiguës non fébriles.

1 Causes infectieuses

Le diagnostic repose sur la présentation clinique, les caractéristiques du LBA et son analyse bactériologique, mycologique, virale (\pm analyses sériques).

a Infections bactériennes/mycobactériennes

Les infections bactériennes aiguës donnent rarement des tableaux de PID.

La **tuberculose dans sa forme miliaire** : LBA avec formule panachée, mise en culture ++ ou PCR. Si biopsie, recherche de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires avec nécrose caséeuse centrale, coloration de Ziehl-Neelsen (*cf. chapitre 20*).

b Infections fongiques

La pneumocystose se diagnostique sur le LBA. La formule est variable.

La coloration utile est le May-Grünwald-Giemsa et le Grocott. Il est également possible de mettre en évidence le champignon grâce à un anticorps fluorescent spécifique. Attention : ce germe n'est

pas cultivable, il est donc uniquement mis en évidence par des techniques cytologiques et de biologie moléculaire (PCR).

c Infections virales

Il s'agit des virus respiratoires type VRS, grippe, et du CMV/herpes chez les sujets immunodéprimés. L'**effet cytopathogène** viral, inclusion nucléaire avec halo clair périphérique en « œil de hibou », peut être visualisé dans le LBA (CMV/HSV), parfois de prédominance lymphocytaire. Le diagnostic de certitude est fait en virologie (détection par anticorps ou PCR).

2 Œdème pulmonaire hémodynamique ou lésionnel

Le diagnostic ne fait pas ou peu appel à l'analyse cytologique ou histologique. En cas de LBA on observera un liquide hémorragique avec des polynucléaires neutrophiles et des pneumocytes altérés.

3 Lymphangite carcinomateuse

La présentation est plutôt subaiguë.

Le diagnostic se fait sur biopsies bronchiques et transbronchiques mettant en évidence des embolies lymphatiques tumoraux dans les septa.

Un adénocarcinome lépidique ou un lymphome peuvent prendre l'aspect de PID. Dans ces cas, le LBA (\pm biopsie) met en évidence des cellules tumorales sur lesquelles des analyses moléculaires diagnostiques peuvent être effectuées en fonction de l'abondance de matériel.

4 Pneumopathie d'hypersensibilité

Rechercher la notion d'exposition (antigènes organiques, substances chimiques ou médicaments [méthotrexate, sel d'or]).

Le LBA est très lymphocytaire ($> 50\%$), notamment CD8 + (rapport CD4/CD8 < 1). En cas de réexposition à l'antigène on peut observer une polynucléose neutrophile.

La biopsie, rarement réalisée, montre des lésions de pneumonie organisée (ex-bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée) avec des petits granulomes mal formés périlobulaires sans nécrose et un infiltrat inflammatoire interstitiel polymorphe. La pneumopathie d'hypersensibilité peut devenir chronique et entrer dans le diagnostic différentiel des PID fibrosantes.

5 Pneumopathie à éosinophiles

Étiologie parasitaire ou médicamenteuse (AINS), plus rarement une vascularite (granulomatose éosinophilique avec polyangéite). Il existe des formes idiopathiques. La présentation peut également être chronique (allergie médicamenteuse, asthme, forme idiopathique, etc.).

Le LBA montre une hyperéosinophilie ($> 5\%$).

La biopsie, inconstamment réalisée, montre un infiltrat interstitiel riche en éosinophiles et possiblement des lésions de vascularite en fonction de l'étiologie.

6 Hémorragie intra-alvéolaire

- Le diagnostic se fait au LBA montrant de nombreux sidérophages évalués par le score de Golde.
- Score de Golde > 100 ou sidérophages $> 20\%$.
- Érythrophagocytose.

Les principales causes d'hémorragie intra-alvéolaire sont d'origine immunitaire (syndrome de Goodpasture, vascularites systémiques [granulomatose avec polyangéite, polyangéite microscopique, etc.], connectivites [lupus érythémateux disséminé]), toxique, traumatique, infectieuse, insuffisance cardiaque aiguë ou des troubles de l'hémostase.

B PID chroniques

Les étiologies de présentation subaiguë (insuffisance cardiaque, lymphangite carcinomateuse,

pneumopathie d'hypersensibilité, etc.) peuvent également devenir chroniques.

La démarche est méthodique en recherchant les causes les plus fréquentes (sarcoïdose, fibrose pulmonaire idiopathique, lymphangite carcinomateuse, insuffisance cardiaque gauche, pneumopathie médicamenteuse ou d'hypersensibilité) ou éventuellement curables.

En plus de la clinique (antécédents, interrogatoire) et des EFR, le diagnostic repose essentiellement sur :

- le scanner +++ ;
- la fibroscopie bronchique avec LBA ;
- et des biopsies bronchiques si suspicion de sarcoïdose ou de lymphangite carcinomateuse.

1 Pneumoconioses (silicose > asbestose > béryliose)

Rechercher la notion d'exposition.

Le LBA peut orienter le diagnostic en mettant en évidence des corps ferrugineux asbestosiques intramacrophagiques traduisant la présence de fibres d'amiante (fig. 21.6) ou d'autres particules inhalées. Ceci traduit une exposition et non la maladie +++. Une analyse minéralogique déterminera avec précision le type de particule (prélèvement envoyé au LAFP [Laboratoire Amiante, Fibres et Particules ex-LEPI]).

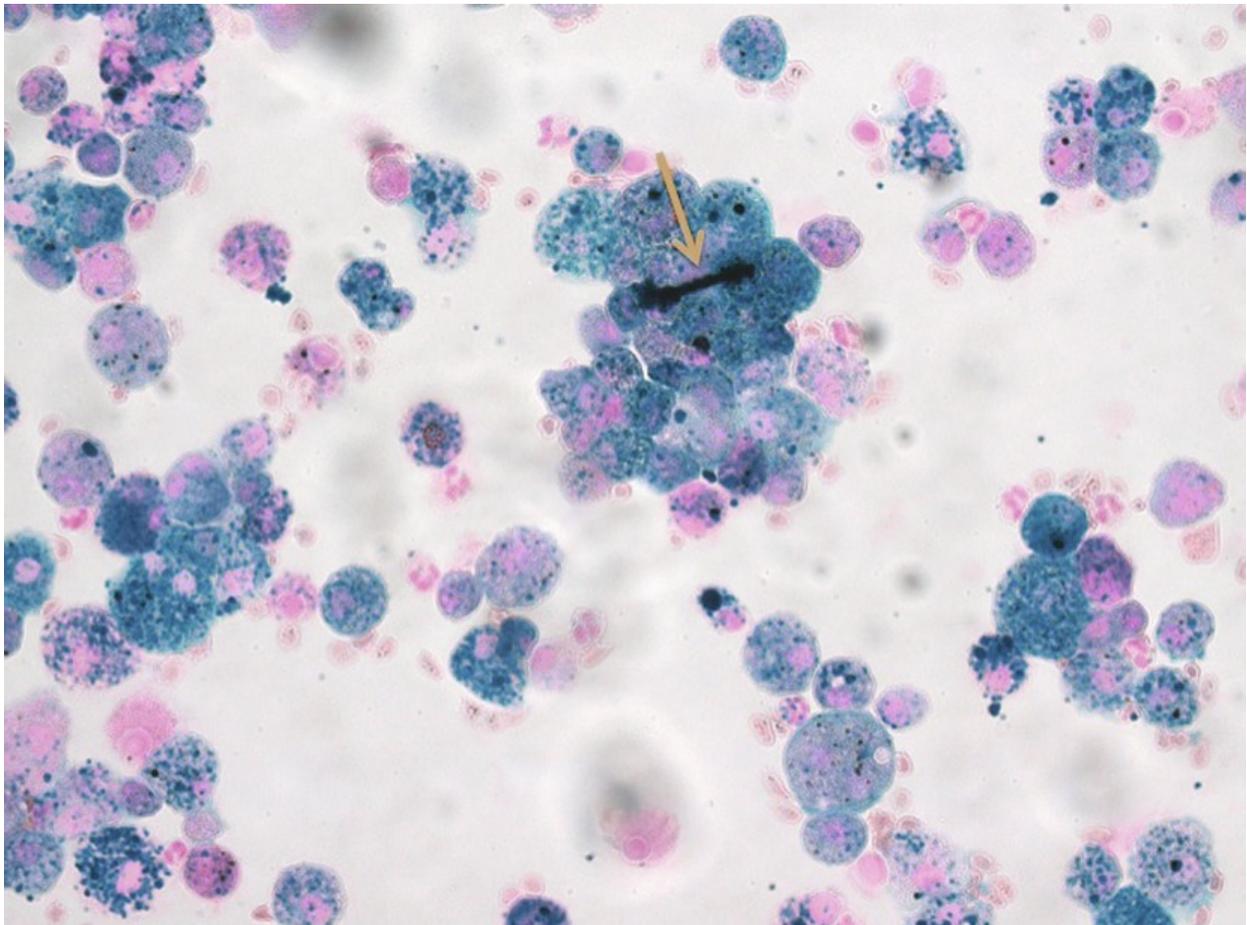


FIG. 21.6 Liquide bronchoalvéolaire – Corps asbestosique (ferrugineux) sur une coloration de Perls.

Ces fibres sont recouvertes d'une gaine protéino-ferrugineuse qui apparaît en noir (flèche). Elles doivent se trouver dans le cytoplasme des macrophages. Elles ont une grande valeur d'orientation pour l'exposition à l'amiante si l'on note plus de 10 fibres par ml de lavage.

La biopsie pulmonaire montre dans la silicose des nodules bien limités de l'interstitium composés d'une fibrose hyaline contenant des particules de silice biréfringentes en lumière polarisée et entourée d'histiocytes. Dans l'asbestose, des corps asbestosiques sont présents au sein d'une

fibrose interstitielle discontinue.

2 Sarcoïdose

Le LBA montre une lymphocytose avec rapport CD4/CD8 supérieur à 2 (typiquement > 3,5).

La biopsie bronchique ou transbronchique recherche de petits granulomes épithélioïdes et géantocellulaires, bordés par une couronne lymphocytaire, classiquement sans nécrose caséuse centrale (cf. chapitre 22).

3 Histiocytose langerhansienne

Le LBA montre une alvéolite macrophagique avec une proportion élevée de cellules de Langerhans mises en évidence en immunohistochimie (CD1a +). Le diagnostic de certitude est histologique mais dans un contexte clinique et scanographique compatible, une proportion de cellules CD1a + > 5 % est fortement évocatrice du diagnostic.

La biopsie (transbronchique le plus souvent) montre des amas cellulaires interstitiels stellaires riches en cellules de Langerhans CD1a +.

4 Pneumopathies infiltrantes diffuses idiopathiques

L'aspect scanographique est capital pour orienter le diagnostic +++.

a Fibrose pulmonaire idiopathique (pathologie fréquente)

Le LBA n'est pas spécifique, il montre une élévation modérée de la proportion des polynucléaires neutrophiles (15–20 %) et éosinophiles (5 %).

La biopsie, réalisée uniquement si la présentation radioclinique n'est pas caractéristique, montre des lésions appelées lésions de **pneumopathie interstitielle commune** :

- lésions d'âges différents (évolution par poussées) ;
- de répartition hétérogène et prédominant sous la plèvre ;
- avec des foyers fibroblastiques (lésions jeunes cellulaires) et de la fibrose constituée (lésions fixées, riches en collagène) ;
- résultant en une désorganisation et destruction architecturale (fig. 21.7).

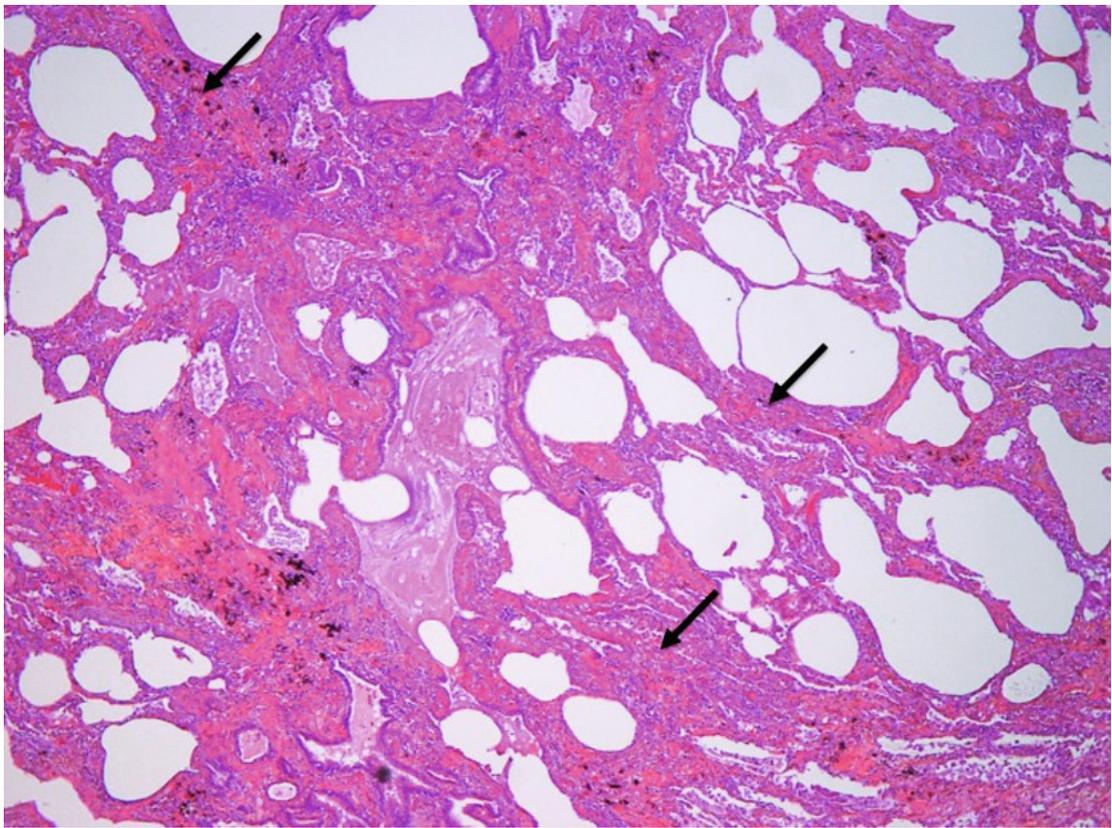


FIG. 21.7 Fibrose pulmonaire idiopathique (microscopie).

Aspect de pneumopathie interstitielle commune : l'architecture pulmonaire est modifiée de façon hétérogène et des lésions d'âges différents sont présentes. Des foyers fibroblastiques, responsables des dépôts de collagène, et générant, à un stade ultérieur, une fibrose mutilante (flèches noires) aboutissent à la constitution d'images en « rayon de miel ».

Fibrose pulmonaire idiopathique en clinique = pneumopathie interstitielle commune (PIC) en anatomie pathologique.

b Pneumopathie interstitielle non spécifique

Le LBA n'est pas spécifique mais peut montrer une hyperlymphocytose.

Les lésions fibreuses interstitielles sont homogènes et de même âge, sans destruction de l'architecture pulmonaire (contrairement à la pneumopathie interstitielle commune). Les alvéoles sont peu altérées.

Il existe une inflammation lymphoplasmocytaire et une fibrose collagène. C'est un diagnostic d'exclusion.

Pneumopathie interstitielle non spécifique en clinique = pneumopathie interstitielle non spécifique en anatomie pathologique.

c Pneumonie organisée idiopathique

Il s'agit d'une affection débutant sur un mode subaigu, dont l'aspect scanographique est évocateur. Le LBA n'est pas spécifique.

À la biopsie, l'architecture est préservée sans fibrose interstitielle. Des nodules conjonctifs (tissu de granulation) endoluminaux alvéolaires ou bronchiolaires sont présents. Ces lésions de pneumonie organisée peuvent également être de causes multiples (bactérienne, connectivite, radiothérapie, etc.).

5 Lymphangio-léiomyomatose

L'aspect des lésions multikystiques diffuses, chez une femme non ménopausée, est très évocateur en radiologie. La biopsie montre en bordure de dilatations kystiques et de lymphatiques dilatés des

nodules de cellules musculaires lisses immatures. Ces cellules sont considérées comme des cellules épithélioïdes périvasculaires et coexpriment l'actine du muscle lisse et un marqueur mélanocytaire, l'HMB-45 (présence de prémélanosomes dans les cellules !).

Points clés

- Le diagnostic est multidisciplinaire et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques, d'EFR, anatomopathologiques, bactériologiques.
- Le lavage bronchoalvéolaire est un bon examen d'orientation et possiblement diagnostique. Une biopsie parenchymateuse, parfois large (ou multiple) peut être nécessaire pour le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse chronique idiopathique.
- Prévoir une analyse bactériologique et/ou minéralogique en fonction des hypothèses cliniques envisagées.
- Certaines lésions histologiques peuvent fortement orienter vers une étiologie (granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse [sarcoïdose], avec nécrose caséuse [tuberculose], nombreuses cellules de Langerhans CD1a + [histiocytose langerhansienne], corps asbestosiques ou silicotiques [pneumoconioses], etc.). Mais beaucoup ne sont pas spécifiques et nécessitent une expertise multidisciplinaire pour poser un diagnostic.

Item 207 – UE 7 – Sarcoïdose

*Jérôme Cros; Marine Nervo; Laure Gibault; Cécile Badoual
Relecture: Françoise Barthes*

- I. Prérequis
- II. Définition
- III. Lésion élémentaire histologique
- IV. Prélèvements pour mise en évidence des granulomes
- V. Diagnostics différentiels en pathologie

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître l'aspect lésionnel permettant le diagnostic.

Connaître la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et la stratégie des prélèvements.

I Prérequis

Inflammation granulomateuse (cf. chapitre 20).

II Définition

La sarcoïdose est une pathologie inflammatoire chronique :

- systémique (atteinte de multiples organes) ;
- de cause inconnue ;
- avec présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires typiquement sans nécrose caséuse (synonyme : granulome tuberculoïde).

Le diagnostic repose sur l'association de :

- la clinique (qui doit être compatible) ;
- la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose

- caséuse (preuve histologique quasiment obligatoire +++);
- l'élimination des autres causes d'inflammations granulomateuses (en particulier la tuberculose +++).

Les atteintes cliniques (non développées dans ce chapitre) peuvent être médiastino-pulmonaires (90 %), cutanées, ganglionnaires, hépatiques, ostéoarticulaires, cardiaques, oculaires, etc.

III Lésion élémentaire histologique

C'est le granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose centrale caséuse (fig. 22.1).

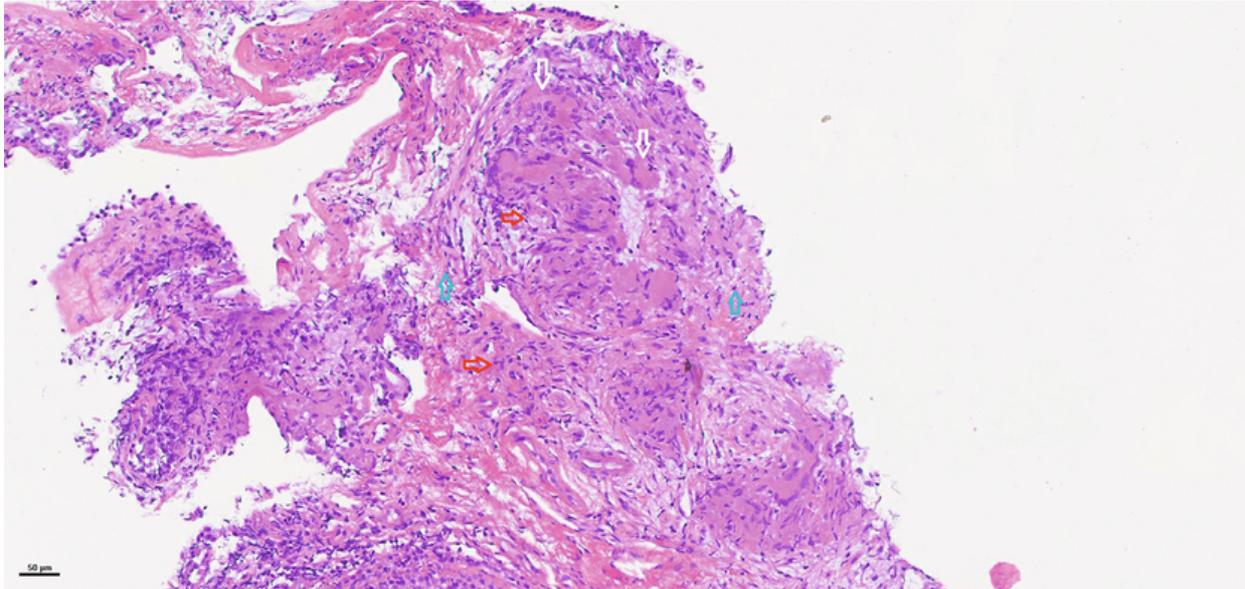


FIG. 22.1. Granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse centrale.

Cellules épithélioïdes de grande taille au cytoplasme éosinophile et au noyau allongé excentré (flèches rouges), et cellules géantes multinucléées (flèches blanches). Des lymphocytes sont présents en périphérie (flèches bleues) (HES x 40). Jérôme Cros, Marine Nervo, Laure Gibault, Cécile Badoual.

Il associe :

- des cellules épithélioïdes (cellules de grande taille au cytoplasme éosinophile et au noyau allongé excentré dérivant des phagocytes mononucléés) ;
- des cellules géantes multinucléées provenant de la fusion des cellules épithélioïdes ;
- des lymphocytes T CD4 + organisés en couronne autour des cellules épithélioïdes ;
- l'absence de nécrose centrale caséuse, (à l'exception des rares formes de sarcoïdose nécrosante).



N.B : l'absence de nécrose caséuse n'est pas un argument permettant d'éliminer le diagnostic de tuberculose, notamment chez les patients immunodéprimés ++.

Le granulome épithélioïde témoigne d'une réaction immunitaire de type Th1 (cf. chapitre 20), en général déclenchée par des antigènes ou organismes à multiplication intracellulaire. Dans le cas de la sarcoïdose, on ne connaît pas l'agent déclenchant.

Le plus souvent, le granulome évolue spontanément ou sous traitement vers la résolution sans

séquelles. Plus rarement, il persiste pendant plusieurs années sans altération de l'architecture de l'organe concerné ou évolue vers une fibrose.

Au niveau pulmonaire, ils sont souvent multiples, de petite taille, de distribution péri-lymphatique, responsables d'un syndrome interstitiel (fig. 22.2). Ils deviennent ensuite confluents, formant alors des micronodules.

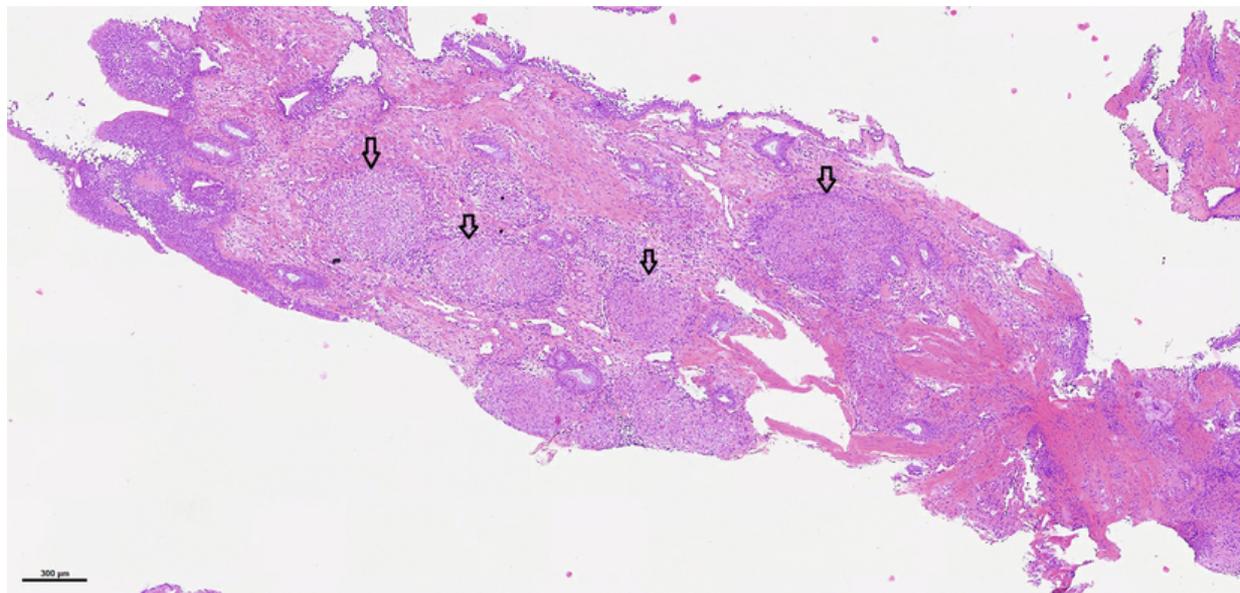


FIG. 22.2. Sarcoïdose pulmonaire floride avec de très nombreux granulomes épithélioïdes et géantocellulaires (flèches noires) (HES x 10). Jérôme Cros, Marine Nervo, Laure Gibault, Cécile Badoual.

IV Prélèvements pour mise en évidence des granulomes

Il faut réaliser des **biopsies le moins invasives possible** en fonction de la présentation clinique.

La lésion histologique est la même, quel que soit le site de biopsie : granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose centrale.

Les lésions sont discontinues, et donc à rechercher sur des niveaux de coupe multiples. Un examen négatif n'élimine pas le diagnostic.

Seront discutées dans l'ordre les biopsies suivantes :

- **biopsies des glandes salivaires accessoires :**
 - site le plus accessible,
 - rentabilité moyenne (présence de granulomes chez 40 % des patients asymptomatiques) ;
- **biopsies de lésions cutanées :**
 - **ne jamais biopsier un érythème noueux.** Bien que la sarcoïdose soit la cause la plus fréquente d'érythème noueux en France, l'aspect histologique est aspécifique et ne contient jamais de granulome,
 - les autres lésions (sarcoïdes à petits ou gros nodules ou le lupus pernio) sont spécifiques et contiennent des granulomes ;
- **biopsies d'une adénopathie superficielle :**
 - ces ganglions sont le plus souvent de petite taille, indolores et sans réaction inflammatoire cutanée périphérique,
 - les localisations les plus courantes sont au niveau des aires ganglionnaires cervicales, sus-claviculaires et axillaires ;
- **biopsies bronchiques étagées proximales à l'endoscopie :**

- au cours d'une fibroscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire (LBA) à faire avant les biopsies,
- aspect normal de la muqueuse ou granulations jaunâtres, épaissement des éperons ou zones d'atrophies,
- **sensibilité 50 %**,
- nécessité de réaliser plusieurs niveaux de coupe afin de mettre en évidence les granulomes souvent focaux ;
- **lavages bronchoalvéolaires** : montrent des aspects évocateurs mais non spécifiques :
 - technique : cf. LBA, [chapitre 21](#),
 - hypercellularité ($N < 200\ 000$ cellules/ml pour un non-fumeur)
 - (moyenne en cas de sarcoïdose 600×10^3 cellules/mm³),
 - alvéolite lymphocytaire ($> 20\ %$ de lymphocytes dans le LBA),
 - ratio lymphocytes T dans le LBA CD4/CD8 typiquement $> 3,5$ (valeur normale < 2), par typage lymphocytaire *via* un marquage immunohisto- ou immunocytochimique utilisant les anticorps anti-CD4 et CD8 ou par envoi du lavage en phénotypage lymphocytaire en cytométrie de flux ;
- **biopsies transbronchiques étagées** : en cas d'atteinte parenchymateuse. Elles sont plus sensibles que les biopsies bronchiques mais risque hémorragique et de pneumothorax augmenté ;
- **biopsies hépatiques** : en cas de perturbation du bilan hépatique, bonne sensibilité (60 %) ;
 - ponction ganglionnaire sous échographie bronchique (EBUS) avant la médiastinoscopie ;
- **médiastinoscopie/ponction à l'aiguille de ganglions médiastinaux** : en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale, examen le plus sensible (90-100 %).

Les autres sites atteints (œil, cœur, rate, etc.) ne sont classiquement pas biopsiés.

Exceptions à la preuve histologique : il n'est pas licite de réaliser des biopsies pour confirmer la granulomatose devant un syndrome de Löfgren typique (érythème noueux + adénopathies hilaires et médiastinales) et du stade I radiographique isolé et asymptomatique (sous réserve d'une surveillance évolutive) ou associé à une uvéite.

V Diagnostics différentiels en pathologie

Les principales autres causes de granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse sont les suivantes :

- granulomatoses infectieuses ++ :
 - tuberculose et autres mycobactéries : rechercher une nécrose centrante les granulomes (inconstante), coloration de Ziehl,
 - instillation intravésiculaire de BCG (bacille de Calmette et Guérin : forme atténuée de *Mycobacterium bovis*), BCGite,
 - mycose (histoplasmoses ++): intérêt de réaliser une coloration de Grocott et/ou PAS,
 - brucellose, syphilis,
 - infections à *Chlamydia*, *Bartonella* ou *Yersinia pseudotuberculosis* : présence de granulomes épithélioïdes parfois suppurés (centrés par une nécrose avec polynucléaires neutrophiles) ;
- granulomes à corps étrangers ;
- maladies d'exposition (béryllose ++)
- médicaments :
 - granulomatoses hépatiques (isoniazide, quinine, diltiazem, carbamazépine, interféron...) et rénales (bêta-lactamines, rifampicine, AINS, paracétamol),
 - granulomes épithélioïdes et géantocellulaires développés chez les patients sous immunothérapie par anticorps anti-PD1 ou PDL1, de même aspect que ceux de la sarcoïdose : importance du contexte clinique ++,
 - pneumopathie d'hypersensibilité médicamenteuse ;

- pneumopathies d'hypersensibilité : granulomes de petite taille, mal formés, interstitiels ou péricentrolobulaires, vus sur les prélèvements de poumon distal ou biopsies transbronchiques, pas sur les biopsies bronchiques ;
- réactions granulomateuses péricancéreuses : cancers ou lymphomes. Les ganglions des territoires de drainage des cancers contiennent souvent de petits granulomes épithélioïdes d'origine paranéoplasique. On peut voir des granulomes en périphérie des lésions cancéreuses ou associés à des lymphomes (lymphome de Hodgkin, lymphome T...) ;
- autres maladies inflammatoires auto-immunes : maladie de Crohn, cholangite biliaire primitive, etc.
- déficit immunitaire commun variable : groupe hétérogène de maladies caractérisées par une hypogammaglobulinémie avec déficit de production d'anticorps spécifiques après immunisation. Il provoque des infections bactériennes récidivantes, en général par bactéries encapsulées (pouvant donner des granulomes) ;
- restauration immunitaire par traitement anti-VIH.

Points clés

- Le diagnostic de sarcoïdose repose sur l'association de :
 - la clinique et notamment la connaissance des pathologies associées et traitements reçus dans le cadre du diagnostic différentiel ;
 - la mise en évidence de granulomes ;
 - l'élimination des autres causes d'inflammations granulomateuses (en particulier infectieuses avec en premier plan la tuberculose +++).
- La lésion élémentaire histologique : granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse.
- Adaptation de la stratégie diagnostique à la recherche des granulomes pour être le moins invasif possible (biopsie de sites périphériques).

Item 306 – UE 9 – Tumeurs du poumon, primitives et secondaires

Jérôme Cros; Thomas Denize; Marie Crahes; Cécile Badoual
Relecture: Françoise Barthes

- I. Prérequis
- II. Tumeurs primitives du poumon
- III. Tumeurs secondaires du poumon (métastases)

Objectifs pédagogiques du CoPath

-  Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
-  Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic, l'évaluation du pronostic et le traitement.

I Prérequis

Poumon = arbre bronchique + parenchyme périphérique.

- **Arbre bronchique** : il est recouvert d'un épithélium respiratoire pseudo-stratifié constitué des cellules épithéliales (ciliées ou mucosécrétantes) et de quelques cellules épithéliales neuroendocrines. Le chorion contient des glandes bronchiques.
- **Parenchyme périphérique** : bronchiole terminale, bronchiole respiratoire, alvéole (*cf. fig. 21.1*). Les alvéoles sont tapissées de pneumocytes (deux types).

II Tumeurs primitives du poumon

Le cancer du poumon est le deuxième cancer de l'homme et le troisième de la femme en France par sa fréquence, mais il est la première cause de mort par cancer. L'espérance de vie à cinq ans tout

stade confondu est de 17 %.

A Types histologiques des tumeurs malignes bronchopulmonaires primitives

La très grande majorité des tumeurs sont des carcinomes (tumeurs malignes épithéliales). On distingue les carcinomes à petites cellules des carcinomes non à petites cellules ([encadré 23.1](#)).

Encadré 23.1

Principaux types histologiques des carcinomes bronchopulmonaires

Carcinomes non à petites cellules (≈ 85 %)

- Carcinome épidermoïde (≈ 25 %)
- Adénocarcinome (> 45 %), en augmentation

Carcinome à petites cellules (≈ 15 % environ)

L'entité carcinome à grandes cellules a délibérément été retirée de cet encadré car grâce aux progrès de la génétique ce diagnostic d'élimination est de moins en moins porté.

Avant l'avènement des thérapies dites « ciblées », le traitement était assez homogène au sein des carcinomes non à petites cellules. Il est maintenant indispensable de réaliser le sous-typage des carcinomes ainsi que l'analyse du profil mutationnel des adénocarcinomes afin de choisir la thérapeutique la plus efficace et avec le meilleur rapport bénéfice/risque.

1 Carcinome épidermoïde

- Histologie : tumeur maligne épithéliale avec une différenciation malpighienne. Cette différenciation peut être reconnue morphologiquement par la présence de ponts d'union ou de kératine ou par une expression nucléaire de p40 mise en évidence par immunohistochimie ([fig. 23.1](#)).

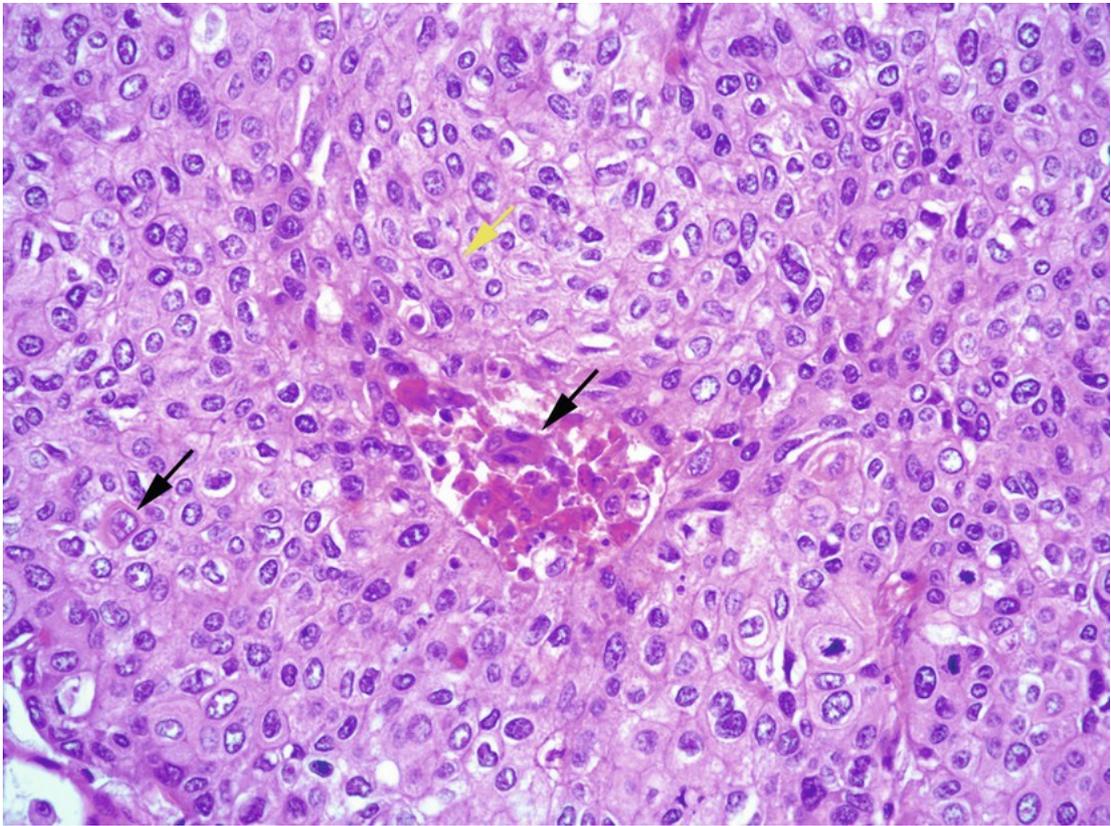


FIG. 23.1 Carcinome épidermoïde bien différencié.

Microscopie : prolifération tumorale avec des cellules dont les limites cytoplasmiques sont bien visibles (flèche jaune) et produisant par endroits de la kératine (flèches noires).

- Association forte avec la consommation de tabac.



N.B. : faire un bilan des voies aérodigestives supérieures (VADS) à la recherche d'un autre cancer, surtout s'il existe une consommation d'alcool associée ++.

- Localisation souvent proximale, péri- ou endobronchique.

2 Adénocarcinome

- Histologie : tumeur épithéliale avec différenciation glandulaire. Cette différenciation peut être reconnue morphologiquement par la présence de glandes et/ou d'une mucosécrétion (fig. 23.2). D'un point de vue immunohistochimique ces tumeurs sont CK7 + (CK = cytokératine), CK20- et TTF1 +.

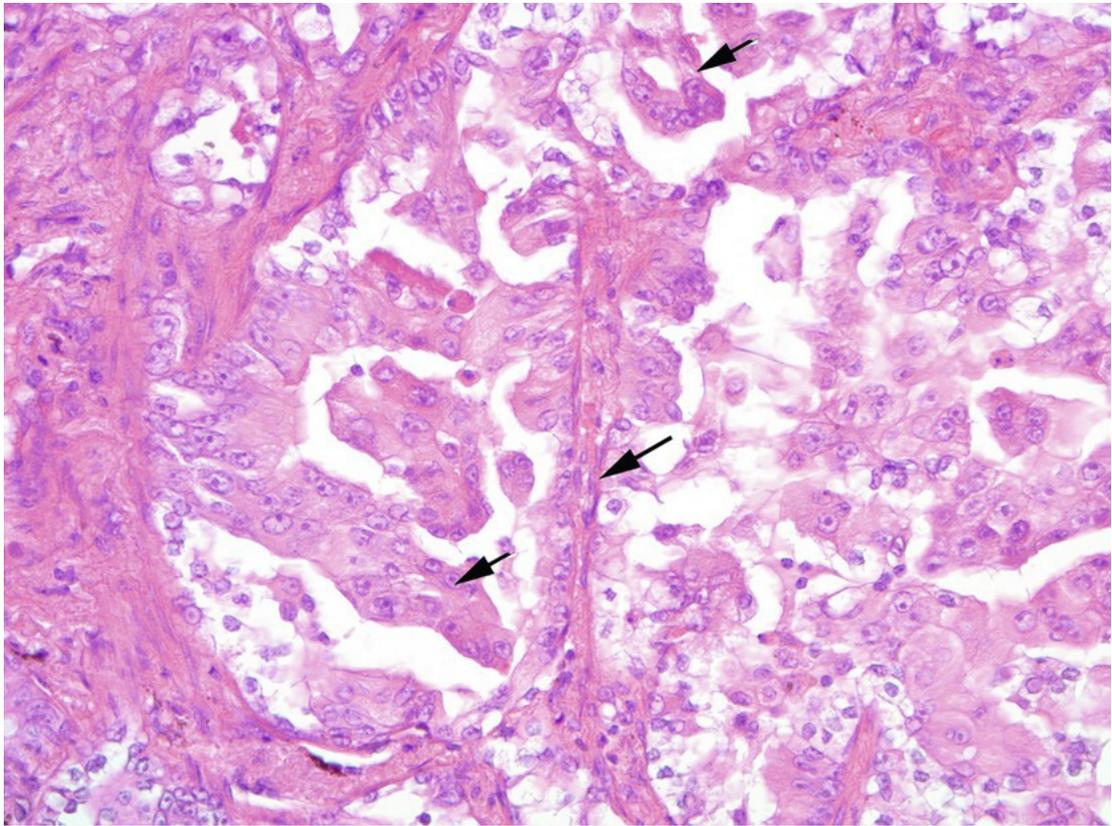


FIG. 23.2 Adénocarcinome bien différencié.
 Microscopie : prolifération tumorale formant des papilles ou des glandes (flèches).

- Association avec le tabac.
- Type de cancer le plus fréquent chez les non-fumeurs (femmes, origine asiatique).
- Localisation le plus souvent périphérique.
- Forme particulière : adénocarcinome lépidique (ex-carcinome bronchioloalvéolaire). Il est de meilleur pronostic, il s'agit d'une prolifération de cellules carcinomateuses le long des alvéoles sans invasion stromale, vasculaire ou pleurale, ni métastases ganglionnaires ou à distance.

3 Carcinome à petites cellules

Les carcinomes à petites cellules font partie du groupe des tumeurs neuroendocrines qui comprend également les carcinoïdes (tumeurs bénignes) et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules. La distinction entre ces différentes entités repose principalement sur le compte des mitoses et sur l'index de prolifération après immunomarquage de Ki67.

- Histologie : c'est un carcinome neuroendocrine peu différencié. Les cellules sont petites avec un haut rapport nucléocytoplasmique (peu de cytoplasme) et de très nombreuses mitoses (fig. 23.3). **L'immunohistochimie est obligatoire pour le diagnostic**, elle permet de mettre en évidence la double différenciation épithéliale et neuroendocrine.

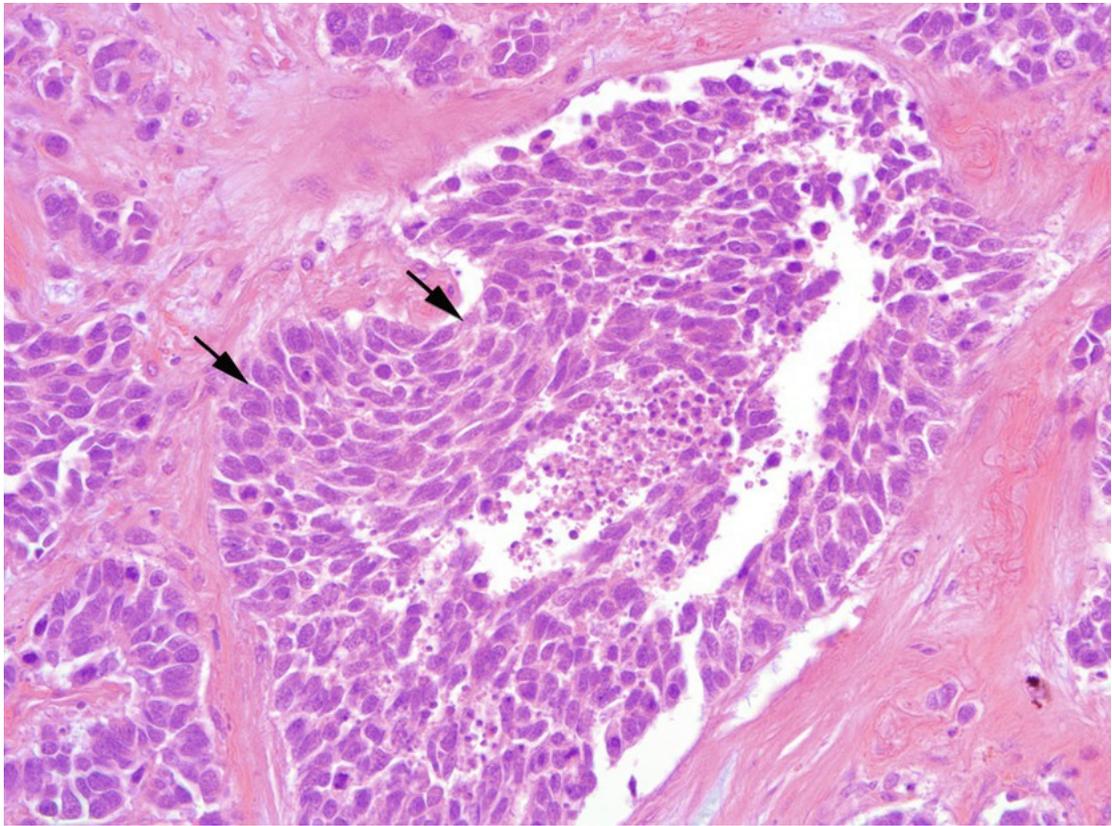


FIG. 23.3 Carcinome à petites cellules.

Les cellules tumorales de petite taille (flèches) présentent un haut rapport nucléocytoplasmique (volumineux noyau, peu de cytoplasme) et une chromatine fine. La différenciation neuroendocrine des cellules tumorales nécessite de faire des marquages immunohistochimiques (synaptophysine, CD56, chromogranine A...).



N.B : le terme de neuroendocrine traduit le fait que les cellules expriment des marqueurs

nerveux et produisent des hormones. Les marqueurs immunohistochimiques neuroendocrines utilisés sont CD56 (N-CAM), la synaptophysine, la chromogranine A. La NSE (*neurone specific enolase*) n'est plus utilisée en raison de son manque de spécificité.

- Localisation : masse hilare, médiastinale.

B Carcinogénèse, lésions pré tumorales et précancéreuses

La carcinogénèse multiétape par diverses agressions chroniques (tabac +++, amiante...) est bien caractérisée dans les voies aériennes pulmonaires proximales, moins bien caractérisée dans l'alvéole.

Au niveau proximal :

- métaplasie malpighienne de l'épithélium respiratoire ;
- dysplasie de l'épithélium malpighien (bas grade, haut grade/carcinome *in situ*) (lésion précancéreuse) ;
- carcinome épidermoïde infiltrant.

Au niveau périphérique : l'hyperplasie adénomateuse atypique (prolifération localisée de cellules aux atypies modérées le long des alvéoles) peut progresser vers l'adénocarcinome *in situ* puis infiltrant.

C Méthodes et stratégies diagnostiques d'une tumeur pulmonaire

Il n'y a pas de dépistage organisé en France, même chez les sujets à risque.

Séquence diagnostique des tumeurs pulmonaires

Symptomatologie clinique évocatrice (souvent tardive et peu spécifique) → imagerie thoracique → choix d'une technique de prélèvement de la lésion en fonction de la localisation tumorale → diagnostic histologique (preuve histologique obligatoire +++).

1 Méthodes de prélèvement

a Fibroscopie bronchique

La fibroscopie bronchique est réalisée sous anesthésie locale avec biopsies multiples ++ pour examen anatomopathologique.

S'il existe un doute avec une lésion infectieuse, il faut faire des prélèvements microbiologiques.

D'autres prélèvements à but diagnostique peuvent être faits pendant la fibroscopie :

- le brossage bronchique (analyse cytologique) ;
- le recueil de l'aspiration bronchique (analyse cytologique) ;
- le LBA (lavage bronchoalvéolaire) qui permet éventuellement un diagnostic cytologique (adénocarcinome *in situ*, ex-adénocarcinome lépidique).

b Biopsie transbronchique

Biopsies transbronchiques du parenchyme ou de ganglions médiastinaux.

c Biopsie transpariétale

La biopsie transpariétale est réalisée sous repérage scanographique, sous anesthésie locale.

d Prélèvements chirurgicaux

Médiastinoscopie axiale (ganglions latérotrachéaux ou sous-carénaux) ou en dernier recours la vidéothoracotomie exploratrice.

e Prélèvements d'une lésion à distance

Biopsie d'une adénopathie, d'une métastase sous-cutanée, osseuse ou hépatique, voire d'une lésion cérébrale.

2 Stratégie des prélèvements

a Tumeurs proximales

Fibroscopie bronchique sous anesthésie locale avec **biopsies multiples ++** et examen anatomopathologique (sensibilité de 90 %).

b Tumeurs distales

La fibroscopie bronchique est réalisée mais sera souvent non contributive pour le diagnostic anatomopathologique.

Un LBA permettra éventuellement un diagnostic cytologique.

La méthode de choix est la biopsie transpariétale sous repérage scanographique sous anesthésie locale avec examen anatomopathologique des prélèvements.

c Tumeurs à développement médiastinal ou ganglions tumoraux médiastinaux

- **Échoendoscopie bronchique avec ponction transbronchique** (ponction ganglionnaire médiastinale sous repérage échographique) : permet une analyse cytologique ± histologique selon la technique employée.
- Exploration chirurgicale à visée diagnostique (médiastinoscopie sous anesthésie générale).

d Tumeurs disséminées

Biopsie d'un site métastatique facilement accessible.

D Principes de traitement et anatomie pathologique

Les décisions thérapeutiques doivent être validées par une concertation pluridisciplinaire.

1 Cancer à petites cellules

Chimiothérapie. L'anatomie pathologique n'intervient plus.

2 Cancer non à petites cellules résecable avec patient opérable

Lobectomie ou pneumonectomie avec curage ganglionnaire et examen anatomopathologique de la pièce.

Le compte rendu anatomopathologique devra préciser les éléments suivants :

- type histologique (classification de l'OMS en vigueur) ;
- nombre de tumeurs ;
- taille de la tumeur ;
- état de la tranche de section bronchique et des recoupes vasculaires (limites) ;
- distance par rapport à la section bronchique (marge) ;
- extension à la plèvre/paroi/organes du médiastin ;
- examen des ganglions pulmonaires ;
- examen des ganglions médiastinaux ;
- pTNM (préciser l'édition ou année d'édition).

3 Cancer non à petites cellules métastatique

Le traitement dépendra de l'existence ou non d'une mutation activatrice d'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) et de l'expression éventuelle de PD-L1 par les cellules tumorales.

Deux inhibiteurs réversibles spécifiques de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR ont été développés dans le cancer du poumon : le géfitinib (Iressa®, en première ligne) et l'erlotinib (Tarceva®, en deuxième ligne). Leur efficacité est liée à la présence d'une mutation activatrice du récepteur à l'EGF au niveau des cellules tumorales. Globalement, 15 % des adénocarcinomes ont une mutation activatrice d'EGFR.

La recherche de ces mutations s'effectue au sein de plateformes de biologie moléculaire et peut être faite à partir de tissu inclus en paraffine (biopsies ayant servi au diagnostic). Elle peut être faite sur des prélèvements congelés en s'assurant auparavant qu'ils contiennent bien de la tumeur (contrôle morphologique préalable nécessaire). Le diagnostic anatomopathologique ainsi que la caractérisation moléculaire des tumeurs sont indispensables pour la prescription de ces thérapeutiques innovantes.

D'autres cibles moléculaires sont en développement et nécessitent aussi des analyses moléculaires (réarrangement de ALK et réarrangement de ROS1 recherchés par hybridation *in situ*).

La recherche de l'expression de *programmed death-ligand 1* (PD-L1) par immunohistochimie sur les cellules tumorales doit être systématique pour tous les cancers non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique. Une surexpression de PD-L1 permet une immunothérapie par anticorps monoclonal dirigé contre PD-L1.

En l'absence de mutation activatrice d'EGFR, de réarrangement de ALK ou ROS1 ou d'expression de PD-L1 : chimiothérapie « classique ».

III Tumeurs secondaires du poumon (métastases)

De nombreuses tumeurs malignes peuvent métastaser au poumon (carcinomes extrapulmonaires, carcinomes bronchiques, mélanomes, sarcomes...).

Les métastases pulmonaires peuvent être révélatrices d'un cancer.

Les métastases peuvent se présenter sous la forme d'un nodule unique.

Tumeurs métastasent préférentiellement au poumon : carcinome rénal, mélanome, adénocarcinome du sein, carcinome thyroïdien, adénocarcinome du pancréas, carcinome prostatique, adénocarcinome de l'estomac...

Si l'on y intègre l'incidence de ces tumeurs, les sites primitifs les plus probables devant une métastase pulmonaire sont dans l'ordre : sein, côlon, pancréas, estomac, peau, rein, ovaire...

L'aspect radiologique peut également orienter vers le cancer primitif :

- nodule pulmonaire unique ou peu nombreux : thyroïde, mélanome, rein, ovaire ;
- multiples nodules (aspect en « lâcher de ballons ») : sarcome, ORL, sein, testicule ;
- micronodule (aspect de miliaire) : sarcome, côlon, mélanome, rein ;
- lymphangite carcinomateuse (syndrome interstitiel) : sein, estomac, prostate, pancréas.

La nécessité d'une biopsie dépend :

- de la connaissance ou non d'un primitif ;
- du projet thérapeutique envisagé.

Une biopsie de métastase peut être indiquée dans les cas suivants :

- pas de cancer primitif connu ou retrouvé ;
- antécédent de cancer primitif très ancien ;
- plusieurs antécédents de cancers différents ;
- recherche d'une cible thérapeutique spécifique si elle ne peut être faite sur la lésion primitive.

En effet, le traitement est dépendant :

- du type histologique (mélanome, adénocarcinome, tumeur endocrine, etc.) ;
- du site primitif (adénocarcinomes métastatiques coliques ou pancréatiques, mammaires, etc.) ;
- des éventuelles caractéristiques moléculaires de la tumeur.

L'étude anatomopathologique a donc pour but de :

- préciser le type et sous-type histologique de cancer (mélanome, sarcome, carcinome : épidermoïde, adénocarcinome, carcinome peu différencié, endocrine...) ;
- en cas d'adénocarcinome, orienter vers certains primitifs en fonction de l'expression de certains marqueurs immunohistochimiques ;



N.B. : de très nombreux marqueurs sont disponibles. Ils ne sont jamais tout à fait

spécifiques, ni forcément très sensibles. Le choix des marqueurs et leur interprétation doivent être faits en fonction des résultats des autres examens et de l'incidence thérapeutique éventuelle.

- rechercher des cibles thérapeutiques particulières.

Points clés

Tumeurs primitives

- Diagnostic : éléments cliniques (inconstants) → image radiologique suspecte → preuve

- histologique (obligatoire ++).
- Fibroscopie bronchique sous anesthésie locale avec biopsies multiples et examen anatomopathologique ++ (sensibilité de 90 % pour le diagnostic des tumeurs proximales).
 - Deux grands groupes de tumeurs pulmonaires avec traitements et pronostics différents :
 - les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes...);
 - les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) (15 %).
 - Le diagnostic de cancer à petites cellules nécessite des immunomarquages (CD56, synaptophysine, chromogranine A..).
 - En cas d'adénocarcinome, des analyses moléculaires sont faites à but thérapeutique (mutations EGFR, réarrangements de ALK et ROS1). Ces analyses peuvent être réalisées à partir de tissu inclus en paraffine.
 - La recherche de l'expression de *programmed death-ligand 1* (PD-L1) par immunohistochimie sur les cellules tumorales doit être systématique pour tous les cancers non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique. Une surexpression de PD-L1 permet une immunothérapie par anticorps monoclonal dirigé contre PD-L1.

Tumeurs secondaires du poumon (métastases)

- La nécessité éventuelle d'une biopsie dépend de la connaissance ou non d'un primitif et/ou du projet thérapeutique envisagé.
- L'étude anatomopathologique précise le type histologique de cancer, peut orienter la recherche d'un primitif et rechercher des cibles thérapeutiques particulières.

Item 203 – UE 7 – Opacités et masses intrathoraciques chez l'enfant et chez l'adulte

Jérôme Cros; Thomas Denize; Aurélie Cazes; Cécile Badoual
Relecture: Françoise Barthes

- I. Masses et nodules pulmonaires
- II. Opacités médiastinales

Objectif pédagogique du CoPath

 Diagnostiquer une opacité ou une masse intrathoracique, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

I Masses et nodules pulmonaires

A Généralités

Pour les lésions pulmonaires intraparenchymateuses, la terminologie dépend de la taille de la lésion :

- ≤ 3 mm = micronodule ;
- 3–30 mm = nodule ;
- > 30 mm = masse.

La stratégie diagnostique s'appuie sur :

- la clinique ;
- la radiologie (radio de thorax + scanner) ;
- très souvent la TEP ;
- et l'histologie.

Le but est de ne pas passer à côté d'une lésion maligne.

Inversement, tout nodule, même chez un sujet « à risque », n'est pas forcément un cancer.

La stratégie diagnostique s'élabore en fonction du risque de malignité (terrain, antécédent, aspect de la lésion, etc.).

Cependant, aucun argument radioclinique ne peut formellement affirmer la malignité +++ . Pour le diagnostic de tumeur maligne, il y a nécessité d'une preuve histologique.

B Méthodes de prélèvement

1 Fibroscopie bronchique avec biopsies

Elle est systématique.

La biopsie est souvent précédée d'une aspiration bronchique ou d'un **lavage bronchoalvéolaire** (cf. chapitre 21).

La fibroscopie est plus rentable pour les lésions proximales qui pourront être directement biopsiées, mais elle est faite quand même en cas de lésion distale (recherche de localisation synchrone et bilan d'opérabilité).

Elle peut comporter des biopsies transbronchiques.

2 Fibroscopie bronchique avec échoendoscopie

Cette technique permet de réaliser des cytoponctions ganglionnaires et/ou de masses péricitrachéobronchiques.

3 Ponction transpariétale sous scanner

(Pour les lésions périphériques, se reporter au [chapitre 23](#).)

Un prélèvement pour une étude histologique est toujours préférable à un prélèvement cytologique (permet d'étudier l'architecture et pas seulement la morphologie cellulaire, mais plus risqué car le calibre de l'aiguille est supérieur).

4 Biopsie chirurgicale sous thoracoscopie ou par thoracotomie

Un examen extemporané peut parfois être demandé afin de s'assurer de la représentativité du matériel.

Il existe des contre-indications à la biopsie :

- absolues :
 - suspicion de kyste hydatique,
 - malformation vasculaire ;
- relatives : diagnostic par d'autres moyens moins invasifs.

Exemples

Aspect typique d'hamartochondrome à l'imagerie, diagnostic d'infection obtenu par d'autres moyens (tuberculose, aspergillome, abcès...).

C Principales pathologies donnant des opacités pulmonaires

Cf. [tableau 24.1](#).

Tableau 24.1

Principales pathologies donnant des opacités pulmonaires.

Tumeurs malignes	Tumeurs bénignes	Infections	Maladies de système	Anomalies vasculaires	Autres
<ul style="list-style-type: none"> – Cancer primitif – Cancer secondaire (métastases) 	<ul style="list-style-type: none"> – Hamartochondrome 	<ul style="list-style-type: none"> – Abscès – Tuberculose – Aspergillome – Kyste hydatique – Pneumopathies chroniques atypiques 	<ul style="list-style-type: none"> – Granulomatose avec polyangéite – Nodule rhumatoïde 	<ul style="list-style-type: none"> – Malformations artérioveineuses – Infarctus – Séquestre 	<ul style="list-style-type: none"> – Atélectasie ronde – Nodule silicotique

1 Tumeurs malignes : cancers primitifs et secondaires (métastases)

(Cf. [chapitre 23](#))

Les métastases pulmonaires peuvent être révélatrices d'un cancer.

Les métastases pulmonaires peuvent apparaître sous forme de lésion unique ++.

2 Tumeur bénigne : hamartochondrome

C'est une lésion bénigne, hamartomateuse (malformation tissulaire d'origine embryonnaire composée d'un mélange anormal d'éléments constitutifs normalement présents dans l'organe dans lequel il se développe). C'est une malformation qui correspond dans le poumon à **du tissu cartilagineux et adipeux sans signes histologiques de malignité**.

L'aspect scanographique est typique (calcifications lamellaires en « pop-corn »).

La biopsie ou l'exérèse ne sont donc presque jamais réalisées.

3 Lésions infectieuses

a Tuberculome/caverne tuberculeuse

(Cf. [chapitre 20](#))

Il faut parfois faire une biopsie si le diagnostic ne peut être obtenu autrement. Le diagnostic repose sur la présence de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires avec nécrose centrale caséuse et mise en évidence (inconstante) de BAAR à la coloration de Ziehl-Neelsen.

b Aspergillome

L'aspect caractéristique en imagerie « en grelot » au sein d'une cavité aérienne ancienne couplé à la sérologie rend la biopsie le plus souvent inutile. Elle mettrait en évidence aux colorations de Gomori-Grocott et de PAS des filaments mycéliens septés embranchés à angle aigu, de 2 à 4 µm. Le diagnostic est également possible sur un LBA.

c Kyste hydatique

Jamais de biopsie ++++. Sur une pièce opératoire, on observe une coque réactionnelle fibreuse épaisse, puis une membrane externe ou cuticule et une membrane interne ou prolifère accolée à laquelle se trouvent les vésicules prolifères contenant le

scolex.

d Abscès

La présentation clinique bruyante et l'aspect radiologique rendent la biopsie inutile au diagnostic. Un LBA peut être réalisé afin de définir l'agent pathogène s'il existe une résistance au traitement antibiotique administré de façon probabiliste.

4 Maladies de système

Les résultats de la biopsie s'interprètent en fonction des éléments clinicobiologiques et radiologiques. Des biopsies de grande taille (chirurgicales) sont préférables.

a Granulomatose avec polyangéite

(Cf. chapitre 19)

- Atteinte des vaisseaux de petit et parfois moyen calibre (artères, veines, capillaires).
- Atteinte ORL, pulmonaire, rénale (glomérules).

L'histologie montre une vascularite nécrosante granulomateuse avec :

- des granulomes, souvent centrés par un vaisseau ;
- une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et parfois moyen calibre ;
- des foyers de nécrose.

b Nodules rhumatoïdes

La biopsie montre une zone centrale de nécrose d'aspect fibrinoïde entourée d'une bordure palissadique d'histiocytes et macrophages. En périphérie, un tissu conjonctif plus ou moins fibreux et inflammatoire est présent.

5 Lésions vasculaires

Les gaz du sang et l'angioscanner font le diagnostic de malformation artérioveineuse. Ces lésions ne sont jamais biopsiées +++.

6 Autres

a Atélectasie ronde

Les épaissements pleuraux (par exemple dus à l'amiante) peuvent s'accompagner d'une attraction du parenchyme adjacent et donner un aspect d'opacité nodulaire.

Attention aux lésions néoplasiques cachées +++. Demander une tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) et une biopsie au moindre doute.

b Pneumoconioses

Le nodule correspond à une fusion de nodules silicotiques. Il s'y associe des calcifications et un syndrome interstitiel radiologique. À la biopsie, des particules de silice biréfringentes en lumière polarisée sont visibles entourées d'histiocytes. Le diagnostic peut être évoqué dans un LBA.

II Opacités médiastinales

A Définition et anatomie du médiastin

Le médiastin est la région anatomique située au milieu (média) de la cage thoracique, entre les deux poumons.

Il est divisé en neuf quadrants virtuels selon deux axes verticaux et horizontaux.

- Médiastin antérieur : en avant de la trachée et du péricarde. Il contient le cœur, les gros vaisseaux (aorte ascendante, artères pulmonaires, veine cave supérieure) et le thymus.
- Médiastin moyen : en regard de l'axe trachéobronchique. Il contient la trachée, la carène, les bronches souches et la crosse de l'aorte, des ganglions.
- Médiastin postérieur : en arrière de l'axe trachéobronchique. Il contient l'œsophage, des nerfs et l'aorte descendante.

Le médiastin supérieur est la partie située au-dessus de la portion horizontale de la crosse de l'aorte.

Le médiastin moyen est la partie située entre l'aorte et la carène.

Le médiastin inférieur est à l'étage inférieur la partie située sous la carène (fig. 24.1).

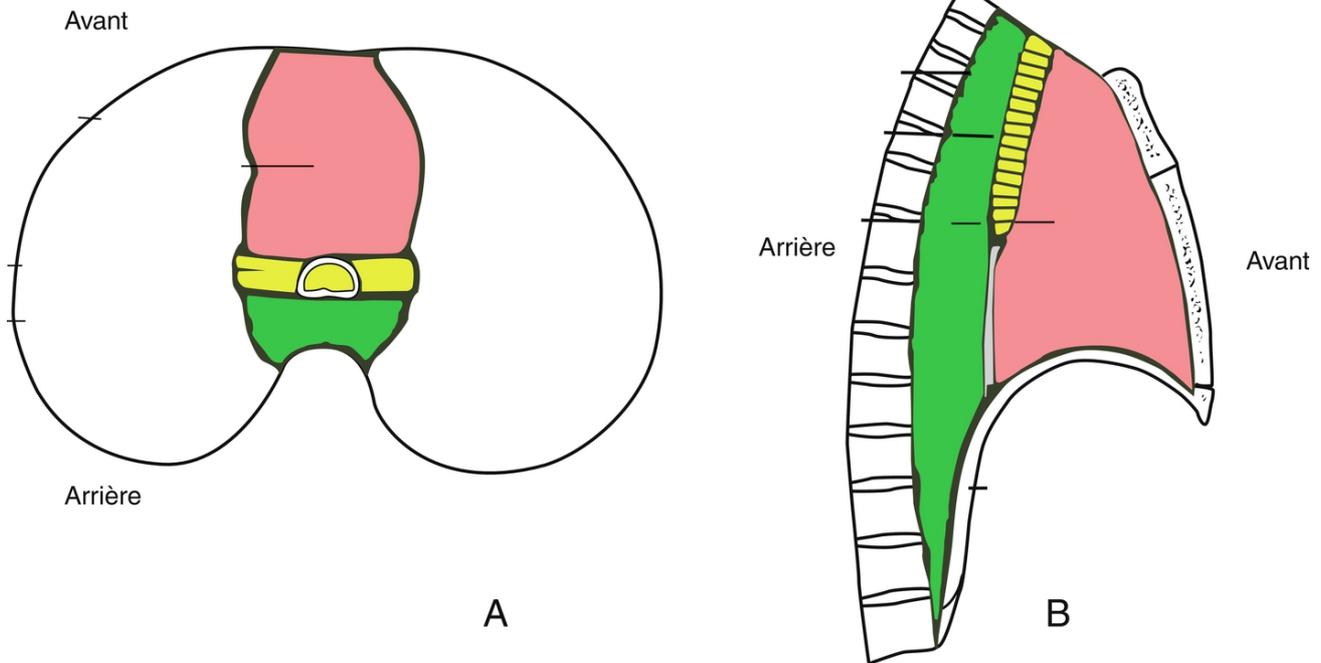


FIG. 24.1 Schéma du médiastin.

A. Coupe transversale. B. Coupe sagittale.

Rose : médiastin antérieur ; jaune : médiastin moyen ; vert : médiastin postérieur.

Les diagnostics envisagés dépendent de la localisation de la lésion dans les neuf loges médiastinales ainsi définies (tableau 24.2).

Tableau 24.2

Diagnostics en fonction de la localisation dans les loges médiastinales.

Médiastin	Antérieur	Moyen	Postérieur
Supérieur	Goitre plongeant	Adénopathies	Tumeurs nerveuses Pathologies de l'œsophage
Moyen	Thymomes Lymphomes intrathymiques Tumeurs germinales	Adénopathies Kystes bronchogéniques	Tumeurs nerveuses Pathologies de l'œsophage
Inférieur	Kystes pleuropéricardiques	Kystes bronchogéniques Hernie hiatale	Tumeurs nerveuses Pathologies de l'œsophage

La stratégie diagnostique s'appuie principalement sur :

- l'imagerie (scanner) + IRM pour les lésions du médiastin postérieur ;
- et les prélèvements pour l'histologie.

B Méthodes de prélèvement

- Tumeurs du médiastin antérieur : ponction transpariétale à l'aiguille, médiastinotomie antérieure ou autre chirurgie ± examen extemporané si une exérèse complète semble possible radiologiquement.
- Tumeurs du médiastin moyen : ponction transbronchique ou transcœsophagienne sous échoendoscopie en première intention, suivie d'une médiastinoscopie si le diagnostic n'est pas fait.
- Tumeurs du médiastin postérieur : ponction transpariétale à l'aiguille ou chirurgie.

Place de l'examen extemporané (non systématique) : lors d'une thoracotomie ou médiastinoscopie, l'examen extemporané est indiqué pour évaluer la qualité et la représentativité du prélèvement et son abondance (le matériel ramené est-il adéquat pour faire le diagnostic ?). Il permet aussi de savoir s'il y a nécessité de faire des prélèvements en congélation pour d'éventuelles études moléculaires (lymphomes).

Les lésions typiques (goitres, kystes) ne nécessitent pas de confirmation histologique extemporanée.

C Lésions du médiastin antérieur

4T = thyroïde, lésions thymiques, testicule, « terrible lymphome » (moyen mnémotechnique).

1 Goitres thyroïdiens endothoraciques

(Cf. chapitre 27)

Le diagnostic repose sur la mise en évidence scanographique d'une continuité entre la masse et un des lobes thyroïdiens. La biopsie n'a pas ici d'intérêt. Une cytoponction est souvent réalisée avant un geste chirurgical.

2 Tumeurs de la loge thymique

Le thymus est un organe constitué des cellules lymphoïdes et épithéliales (organe lympho-épithélial) et c'est le lieu de maturation des lymphocytes T (T pour thymus !). Sa taille est maximale au cours de la puberté, puis il involue (involution adipeuse et déplétion lymphocytaire à l'âge adulte).

Il peut être le siège de lésions kystiques (**kyste thymique**), de tumeurs constituées d'un contingent épithélial et d'un contingent lymphocytaire (thymomes), ou de tumeurs malignes développées à partir du contingent épithélial (carcinomes thymiques) ou lymphoïde (lymphomes).

Tumeurs thymiques :

- thymomes : tumeurs des cellules épithéliales du thymus. Ils contiennent aussi un fond plus ou moins abondant de lymphocytes T (non tumoraux). Ils sont classés selon l'abondance des contingents (épithélial tumoral et lymphoïde non tumoral), l'aspect et le profil immunohistochimique des cellules épithéliales et le degré de maturation des lymphocytes T. Cette classification n'est pas à connaître, mais on associe un risque de malignité différent en fonction du type (bas risque thymomes A, AB et B1 ; risque modéré thymomes B2 et B3). Il existe une relation entre le type histologique de thymome et la possibilité d'invasion et de métastase (A < AB < B1 < B2 < B3). Cependant tout type de thymome peut être associé à une invasion directe de la plèvre ou du péricarde ou à des métastases.
Le thymome de type C est un carcinome thymique (tumeur maligne de l'épithélium thymique).
Le potentiel de malignité des thymomes dépend de son type histologique et de son extension (classification de Masaoka).
Le traitement des *thymomes* est la résection *chirurgicale* complète ;
- tumeurs malignes :
 - carcinomes thymiques,
 - des lymphomes peuvent se développer dans le thymus (principalement lymphome de Hodgkin, lymphome lymphoblastique T, lymphome B à grandes cellules...).

3 Tumeurs germinales

(Cf. chapitre 12)

La localisation des tumeurs germinales au niveau du médiastin antérieur s'explique par la migration des cellules germinales lors de la vie fœtale.

Ce sont des tumeurs du sujet jeune, le plus souvent masculin.

Les tumeurs germinales sont des tumeurs développées à partir des cellules germinales primitives.

Les **tératomes** (70 %) sont le plus souvent matures (bénins) et sont alors constitués d'un ou de plusieurs tissus (bronche, thyroïde, tissu nerveux, adipeux, os, dents, etc.) bien différenciés, matures. Plus rarement, il s'agit de formes immatures (présence de tissus peu différenciés, de type embryonnaire dans la lésion) à pronostic plus réservé.

Les **tumeurs germinales séminomateuses** présentent les mêmes caractéristiques histologiques que dans le testicule.

Les **tumeurs germinales non séminomateuses** sont également similaires aux tumeurs testiculaires :

- carcinomes embryonnaires ;
- tumeurs du sac vitellin ;
- choriocarcinome.

Comme dans les tumeurs testiculaires, les **dosages hormonaux** (α -fœtoprotéine pour les tumeurs du sac vitellin, β -HCG pour les choriocarcinomes) et l'étude immunohistochimique peuvent orienter le diagnostic ou faire rechercher un contingent non séminomateux particulier.

4 Médiastin antérieur, étage inférieur

Kyste pleuropéricardique, lipome : le diagnostic est fait à l'imagerie, et ces lésions ne sont que très rarement biopsiées. Une taille volumineuse fait exceptionnellement discuter leur exérèse.

D Lésions du médiastin moyen

Ce sont principalement des adénopathies.

1 Adénopathies bénignes, non tumorales

- Sarcoïdose.
- Tuberculose.
- Pneumoconiose.
- Infections parenchymateuses chroniques.
- Histoplasmose.

Les lésions sont identiques à celles observées dans les poumons ou les autres sites atteints (cf. chapitres 20, 21 et 22).



N.B. : l'histoplasmose est retrouvée chez des sujets ayant résidé en Amérique du Nord, du Sud ou en Afrique (non endémique en Europe) et peut ressembler à une tuberculose avec des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires parfois centrés par une nécrose caséuse. Les levures peuvent être mises en évidence par la coloration spéciale (PAS/Grocott) ou par

immunofluorescence avec les anticorps appropriés.

2 Adénopathies malignes

a Lymphomes

Chez le sujet jeune, un lymphome de Hodgkin sera suspecté en premier lieu (*cf. chapitre 34*).

Toujours rechercher s'il existe une adénopathie périphérique plus facilement accessible à la biopsie +++.
Prévoir des prélèvements pour congélation et cryopréservation (recommandation INCa).

b Métastases ganglionnaires de tumeurs primitives pulmonaires ou extrapulmonaires

Les tumeurs pulmonaires, notamment les **carcinomes bronchopulmonaires à petites cellules ou non à petites cellules** sont à rechercher s'il n'y a pas de contexte néoplasique connu.

Les carcinomes mammaires, thyroïdiens, œsophagiens... sont également possibles. L'aspect histologique et le profil immunohistochimique permettront d'identifier ou d'orienter le diagnostic.

3 Kyste bronchogénique, hernie hiatale

Ces diagnostics sont radiologiques et ne nécessitent pas de biopsie.

E Lésions du médiastin postérieur

1 Tumeurs nerveuses

On distingue les tumeurs des gaines nerveuses, des cellules nerveuses et des paraganglions.

a Tumeurs des gaines nerveuses

Un faisceau d'un nerf est constitué d'axones, de cellules de Schwann, d'endonèvre (tissu conjonctif), et en périphérie il est entouré par du périnèvre.

Les tumeurs des gaines nerveuses sont principalement des tumeurs bénignes :

- schwannome (appelé parfois neurilemmome) : tumeur bénigne encapsulée constituée de cellules de Schwann. Peut être associée à la neurofibromatose de type 2. Dégénérescence maligne exceptionnelle.
Attention : il ne faut plus utiliser le terme de neurinome ;
- neurofibrome : tumeur bénigne constituée de cellules de Schwann, d'axones et fibroblastes (combinaison d'éléments nerveux). Association avec la neurofibromatose de type 1 (maladie de von Recklinghausen). Peut dégénérer en sarcome (*cf. infra* MPNST) ;
- péri-neuriome : prolifération des cellules du périnèvre, tumeur bénigne ;
- MPNST (*malignant peripheral nerve sheath tumor*) : tumeur maligne périphérique des gaines nerveuses. C'est un sarcome avec une différenciation schwannienne (anciennes terminologies : schwannome malin, sarcome neurogène). À évoquer si sarcome chez un patient avec maladie de von Recklinghausen, ou développé à partir d'un gros nerf périphérique.

b Tumeurs des cellules nerveuses orthosympathiques

Ce sont essentiellement des **tumeurs de l'enfant** développées aux dépens des cellules nerveuses des ganglions autonomes sympathiques (origine crête neurale).

Lorsque ces cellules sont immatures, on les appelle des neuroblastes. Elles se différencient en cellules ganglionnaires. Plus le pourcentage de composants cellulaires immatures est important, plus la tumeur est agressive.

- Neuroblastome : tumeur maligne constituée de neuroblastes (petit enfant +++), plus fréquent dans la surrénale (même origine embryologique).
- Ganglioneuroblastome : composante mixte neuroblastique + cellules ganglionnaires matures.
- Ganglioneurome : bénin, cellules ganglionnaires sans contingent neuroblastique (plutôt adolescents, adultes jeunes).

c Tumeurs des paraganglions

Les paraganglions sympathiques peuvent être vus comme des « mini-médullosurrénales ». Il en existe de multiples dans le thorax et l'abdomen. Les tumeurs des paraganglions (paragangliomes) sont donc semblables aux phéochromocytomes surrénaliens. Ils sont le plus souvent non sécrétants.

d Tumeurs neuroectodermiques primitives

Elles sont aussi appelées pPNET (*peripheral primitive neuroectodermal tumors*). La tumeur d'Ewing en fait partie. Ce sont des tumeurs malignes très peu différenciées avec parfois une différenciation neuroectodermique (tissu nerveux embryonnaire) reconnaissable ou induite par le traitement chimiothérapique. Elles se caractérisent et se diagnostiquent principalement par la mise en évidence d'une translocation chromosomique 11;22 aboutissant à un gène de fusion EWS-FLI1. Cette **anomalie moléculaire diagnostique** peut se détecter par PCR ou par hybridation *in situ* avec des sondes fluorescentes (FISH).

2 Tumeurs de l'œsophage

Par extension locale, les tumeurs de l'œsophage (adénocarcinome sur endobranchyœsophage et carcinome épidermoïde chez l'alcoololo-tabagique schématiquement) peuvent envahir le médiastin postérieur (*cf. chapitre 4*).

Points clés

- La majorité des masses pulmonaires sont infectieuses ou tumorales.
- Une preuve histologique est nécessaire pour affirmer la nature tumorale d'une lésion.
- Le LBA peut permettre le diagnostic d'une lésion bactériologique et/ou mycologique et parfois celui d'une tumeur.
- Masse du médiastin antérieur (4 T = thyroïde, thymus, testicule [tumeur germinale primitive dont les types histologiques sont identiques aux tumeurs germinales du testicule]), « terrible lymphome » (moyen mnémotechnique).
- Masse du médiastin moyen : adénopathie (bénigne [infectieuse...] ou métastatique).
- Masse du médiastin postérieur : tumeurs nerveuses, extension de tumeurs œsophagiennes.

Tumeurs primitives de la plèvre – Mésothéliome malin

*Charles Lépine; Jérôme Cros; Cécile Badoual; Laure Gibault
Relecture: Françoise Barthes; Delphine Wermert*

I. Prérequis

II. Mésothéliome malin

Ce sujet n'apparaît pas en tant que tel mais est à connaître. Il est rattaché aux items suivants :

- item 178 – UE 6 – Environnement professionnel et santé au travail
- item 306 – UE 9 – Tumeurs du poumon, primitives et secondaires
- item 202 – UE 7 – Épanchement pleural

Objectif pédagogique du CoPath



Diagnostic.

I Prérequis

L'espace pleural est une cavité virtuelle délimitée par deux feuillets (les plèvres à la surface des tissus sous-jacents) : la plèvre pariétale bordant la cavité thoracique qui se réfléchit au niveau du hile pour donner la plèvre viscérale tapissant la surface du parenchyme pulmonaire. La plèvre pariétale est divisée en trois parties en fonction des zones anatomiques qu'elle recouvre : la plèvre costale, diaphragmatique ou médiastinale. Macroscopiquement, elles présentent un aspect lisse, rosé, fin, avec une vascularisation sous-pleurale bien visible ([fig. 25.1A](#)).

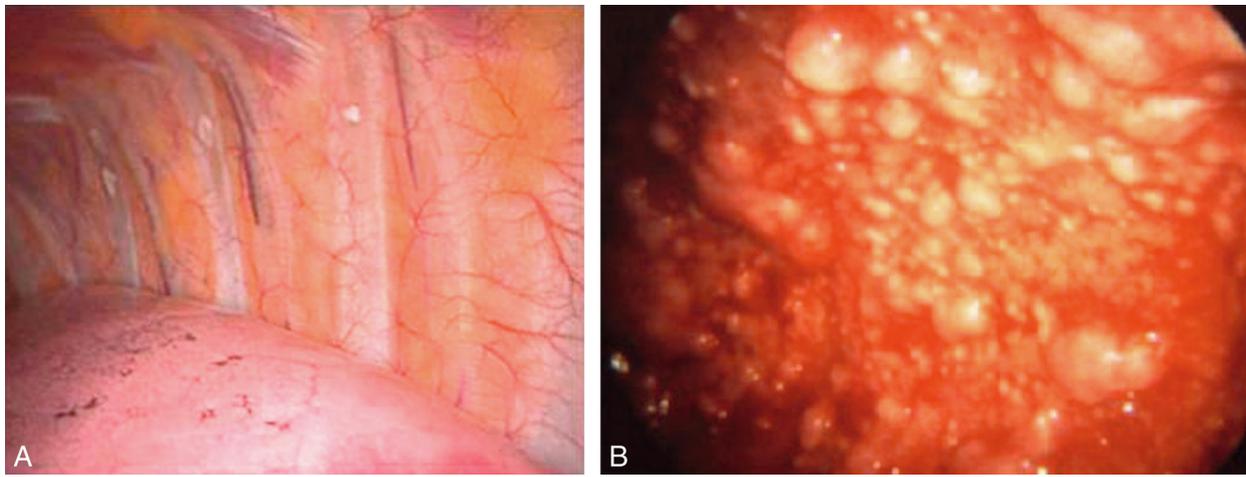


FIG. 25.1 Vues de la plèvre en vidéothoroscopie.

A. Plèvre normale, lisse, rosée avec vascularisation sous-pleurale bien visible.

B. Mésothéliome avec multiples nodules au sein d'une plèvre blanchâtre, épaissie.

Ces plèvres sont bordées par une unique assise de cellules mésothéliales. Ce sont des séreuses comme le péritoine, le péricarde et la vaginale testiculaire.

À l'état physiologique, le liquide pleural (5 ml en permanence qui lubrifient la cavité) est principalement produit par la plèvre pariétale et est réabsorbé par les lymphatiques situés entre les cellules mésothéliales de la plèvre pariétale (cela représente un débit de production/réabsorption d'environ 100 ml/j).

Un épanchement pleural est presque toujours pathologique, et il résulte soit d'un excès de production soit d'un défaut de réabsorption, voire les deux.

II Mésothéliome malin

A Généralités

C'est une tumeur rare : le taux d'incidence dans la population générale en France est d'environ 1,2 cas pour 100 000 habitants par an chez les hommes et 0,4 pour 100 000 chez les femmes, soit environ 800 à 1 000 nouveaux cas par an. L'incidence est stable depuis 2000 en France (voire petite diminution chez l'homme entre 2000 et 2005), une phase de plateau semble être atteinte.

L'exposition à l'amiante constitue le facteur étiologique de loin le plus fréquent. Le tabac n'augmente pas le risque de mésothéliome. Le mésothéliome pleural peut, entre autres, survenir après des expositions cumulées de niveau faible. Le temps de latence entre l'exposition et le diagnostic est de l'ordre de 20 à 40 ans.

Il y a une très nette **prédominance masculine** en raison des professions les plus exposées (plombiers, tuyauteurs, tôliers-chaudronniers, soudeurs, monteurs de charpente et de structure métallique, électriciens, charpentiers, menuisiers, garagistes, chauffagistes, travailleurs des chantiers navals, dans les travaux publics...). Chez les hommes l'exposition professionnelle à l'amiante est responsable d'environ 80 % des mésothéliomes malins alors que chez la femme cette proportion tombe à environ 40 %. Cette différence reste encore mal expliquée, d'autres facteurs de risques sont suspectés comme certaines fibres minérales (érionite et fluoro-édénite) ou une irradiation thérapeutique antérieure.



N.B. : les autres pathologies liées à une exposition à l'amiante sont des pneumopathies

interstitielles (asbestose), des plaques/calcifications pleurales, le cancer du poumon, la pleurésie bénigne à l'amiante.

Le mésothéliome survient en général entre 50 et 70 ans.

La symptomatologie est le plus souvent la survenue d'un épanchement pleural.

Le diagnostic est anatomopathologique.

Depuis 2012, les mésothéliomes malins font partie des maladies à déclaration obligatoire.

B Prélèvements

1 Liquide de ponction d'un épanchement pleural

Il s'agit d'un **exsudat** (riche en protéines : > 35 g/l ou entre 25–35 g/l + LDH > 200 UI/l ou protides pleuraux/sériques > 0,5 ou LDH pleuraux/sériques > 0,6).

En plus de l'analyse cytologique faite dans les laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques, le prélèvement doit être partagé pour réaliser une analyse biochimique, mycologique et bactériologique (systématique).

L'examen cytologique recherchera des cellules malignes. La négativité de cet examen n'élimine pas le diagnostic (sensibilité de l'ordre de 30 %).

En cas de présence de cellules malignes, il est parfois difficile de déterminer le type des cellules tumorales (cellules adénocarcinomateuses ? cellules de mésothéliome malin ?).

La cytologie seule ne peut pas affirmer le diagnostic de mésothéliome malin.

2 Prélèvements diagnostiques : biopsies avec examen anatomopathologique

Les biopsies pleurales peuvent être réalisées à l'aveugle (rentabilité < 50 %), sous scanner ou sous contrôle de la vue (**biopsies sous thoracoscopie** : excellente rentabilité).

Remarque : il faut noter les trajets de ponction et de biopsie pour irradiation ultérieure de la paroi, compte tenu du caractère agressif de la tumeur et de sa particularité à envahir puis à traverser les parois (paroi thoracique, péritoine, péricarde).

Prélèvement idéal : biopsie large et allant jusqu'à la graisse sous-pleurale par thoracoscopie.

Si une biopsie pulmonaire est réalisée dans le même temps opératoire, un fragment pourrait être placé dans du formol dépoussiéré pour envoi au LAFP (Laboratoire Amiante, Fibres et Particules, ex-LEPI) afin de rechercher des corps asbestosiques signant l'exposition à des fibres d'amiantes. Cette recherche se fait le plus souvent sur les lavages bronchoalvéolaires.

La plèvre présente un aspect épaissi, induré et blanchâtre (fig. 25.1B). La tumeur se présente sous forme de nodules ou masses nodulaires mesurant de quelques millimètres à 10 cm, ou sous forme d'un épaississement diffus.

Le diagnostic de mésothéliome malin est un diagnostic anatomopathologique souvent difficile car il existe de nombreuses variantes morphologiques, et donc de nombreux diagnostics différentiels.

L'étude immunohistochimique complémentaire est **obligatoire** pour affirmer le diagnostic.

Le diagnostic de mésothéliome étant un diagnostic difficile, il y a une double lecture systématisée par un réseau de référence anatomopathologique sous l'égide de l'INCa (groupe Mesopath).

En histologie, on distingue, principalement :

- des mésothéliomes malins épithélioïdes (ayant un aspect épithélial) (fig. 25.2), 50 % des cas ;

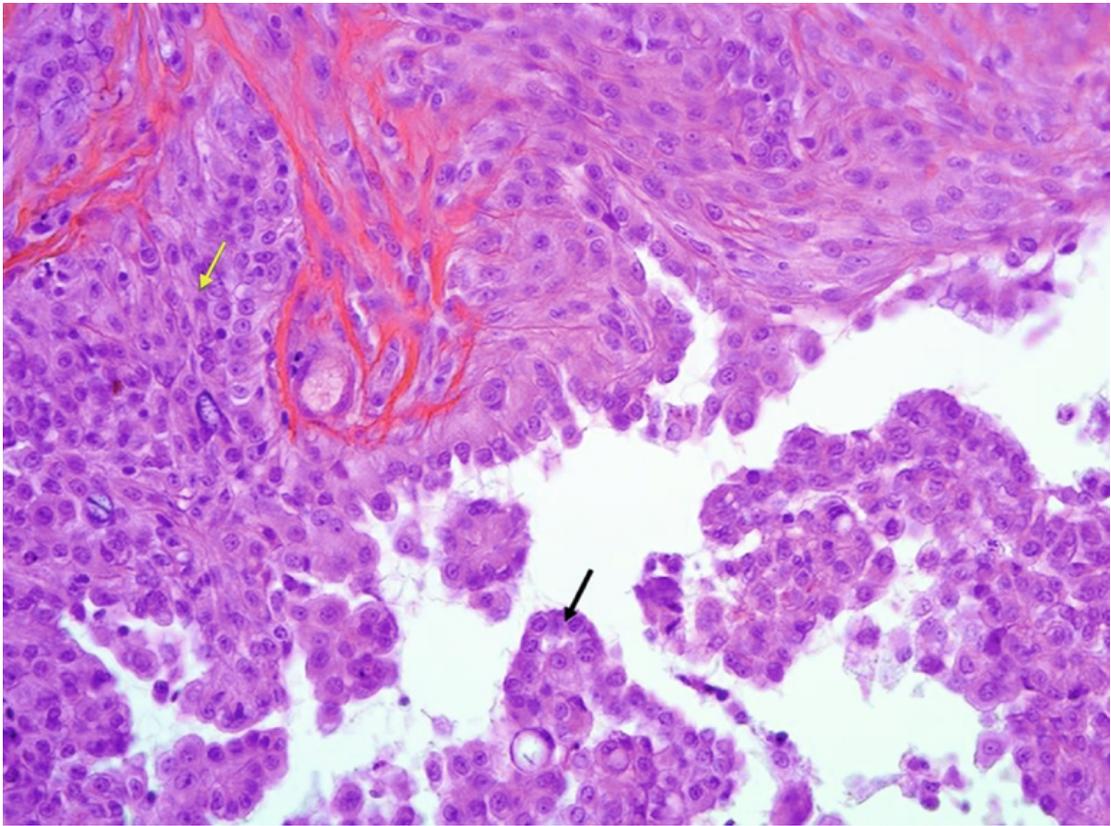


FIG. 25.2 Microscopie : mésothéliome de type épithélioïde d'architecture massive (flèche jaune) ou tubulaire (flèche noire) composé de cellules cubiques, cohésives, atypiques avec un volumineux nucléole.

- des mésothéliomes malins sarcomatoïdes (à cellules fusiformes) (fig. 25.3), 20 % des cas ;

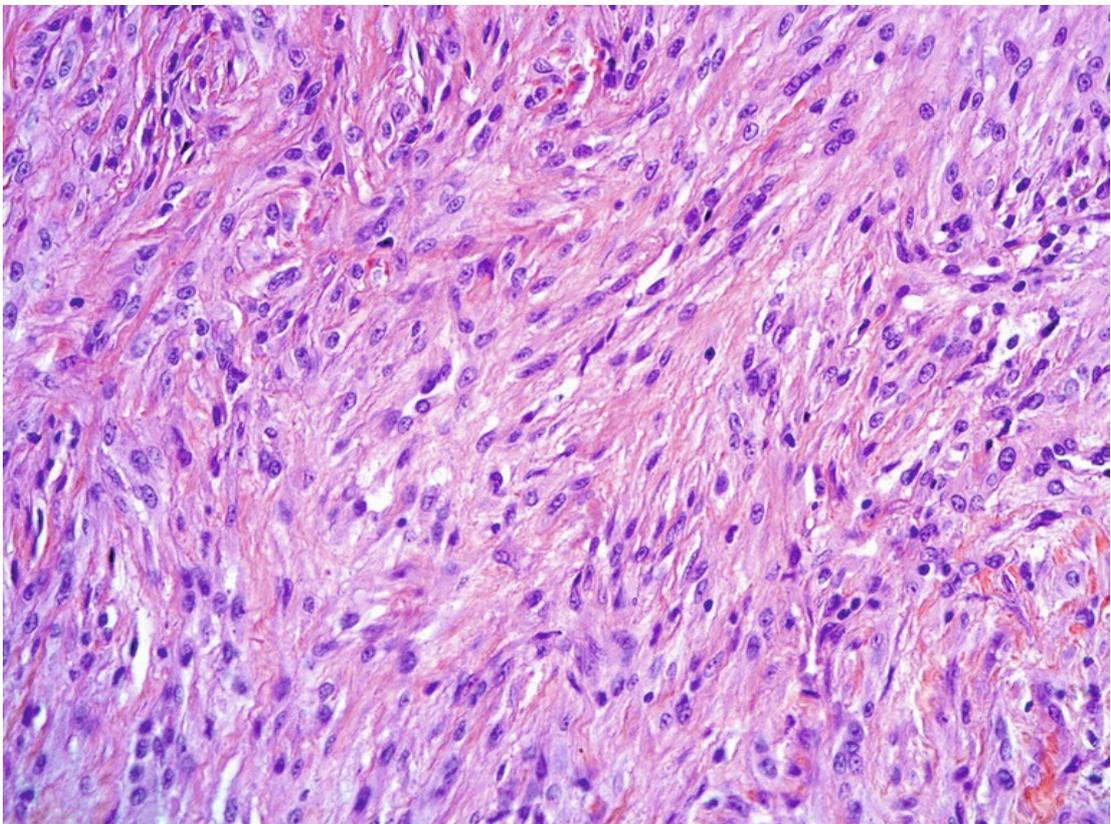


FIG. 25.3 Microscopie : mésothéliome de type sarcomatoïde d'architecture massive constitué de cellules fusiformes plus ou moins atypiques.

- des mésothéliomes malins biphasiques (épithélioïdes et sarcomatoïdes).

Points clés

- Le mésothéliome malin est une tumeur rare, survenant le plus souvent chez l'homme entre 50 et 70 ans.
- La notion d'exposition à l'amiante aide au diagnostic mais n'est pas indispensable (absent dans 20 à 60 % des cas).
- Maladie professionnelle (tableau 30). Demande d'indemnisation à la FIVA (Fonds d'indemnisation aux victimes de l'amiante). Maladie à déclaration obligatoire.
- En l'absence de mésothéliome, si l'exposition à l'amiante est recherchée, un fragment de biopsie pulmonaire ou une portion du LBA doivent être envoyés au LAFP (Laboratoire Amiante, Fibres et Particules, ex-LEPI).
- La cytologie du liquide pleural peut mettre en évidence des cellules malignes mais ne permet pas d'affirmer le diagnostic de mésothéliome malin sur ces seules données.
- Prélèvement diagnostique idéal : biopsie large par thoracoscopie (faible rentabilité de la biopsie « à l'aveugle »).
- Le diagnostic de mésothéliome malin est un diagnostic anatomopathologique difficile. L'étude immunohistochimique complémentaire est **obligatoire** pour affirmer le diagnostic.
- Il y a une double lecture systématisée par un réseau de référence anatomopathologique (groupe Mesopath).

VII

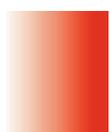
Tête et cou

Item 295 – UE 9 – Tumeurs de la cavité buccale, nasosinusiennes et du cavum, et des voies aérodigestives supérieures

*Jérôme Cros; Thomas Denize; Muriel Hourseau; Cécile Badoual
Relecture : Stéphane Hans*

- I. Types histologiques des tumeurs de la cavité buccale et des voies aérodigestives supérieures (VADS)
- II. Prélèvements à visée diagnostique
- III. Prélèvements à visée thérapeutique (pièce opératoire)

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.

Connaître l'apport et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

I Types histologiques des tumeurs de la cavité buccale et des voies aérodigestives supérieures (VADS)

A En fonction de la localisation

Majorité des cancers toutes localisations confondues : carcinome épidermoïde invasif ([tableau 26.1](#)).

Tableau 26.1

Types histologiques et facteurs de risque des tumeurs de la cavité buccale et des VADS en fonction de la localisation.

Localisation	Types histologiques	Facteurs de risque/facteurs carcinogènes
Cavité buccale Larynx Hypopharynx	Carcinome épidermoïde	Tabac avec alcool comme cofacteur Tabac seul (larynx)
Oropharynx (Amygdale + base de langue)	Carcinome épidermoïde	HPV Tabac-alcool
	Lymphome	–
Ethmoïde	Adénocarcinome	Bois (reconnu comme maladie professionnelle)/nickel
	Neuroblastome olfactif	–
Sinus maxillaire	Carcinome épidermoïde	Tabac
Rhinopharynx (cavum)	Carcinome épidermoïde kératinisant	Tabac
	Carcinome nasopharyngé peu différencié non kératinisant (ex-UCNT)	EBV – Ethnies (Afrique du Nord, bassin méditerranéen, Chine du Sud et Inuits) Rôle de la consommation de poisson séché et salé (nitrosamines)
	Lymphome	

B Carcinome épidermoïde

Homme (95 % des cas) entre 50 et 65 ans.

1 Histologie

Carcinome épidermoïde : tumeur maligne épithéliale avec une différenciation malpighienne (cellules squameuses) reconnue morphologiquement par la présence de ponts d'union ou de kératine (fig. 26.1).

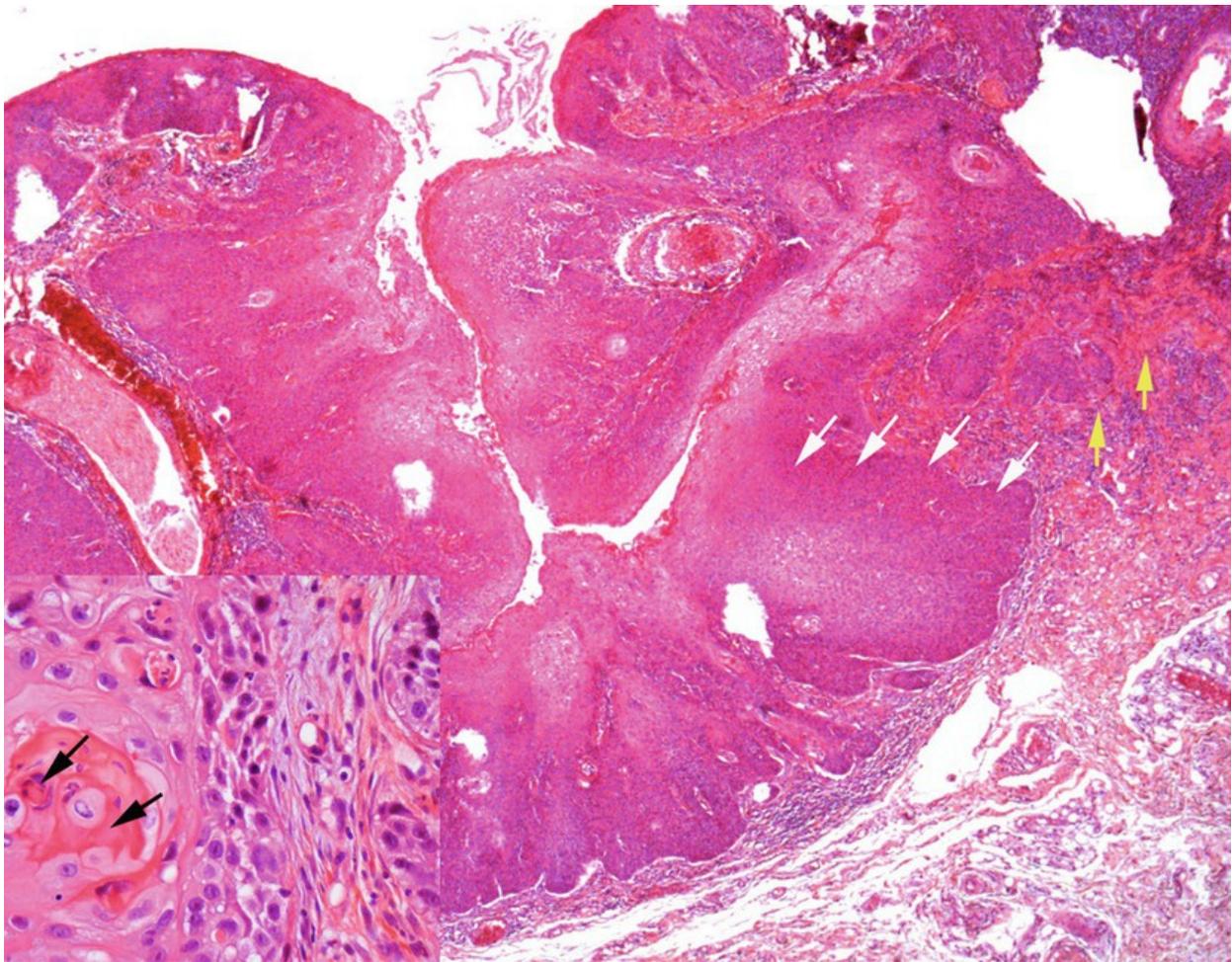


FIG. 26.1 Carcinome épidermoïde bien différencié.

La muqueuse malpighienne est tumorale, très épaissie, et forme de gros bourgeons (flèches blanches) à partir desquels se détachent des amas de cellules tumorales infiltrantes (flèches jaunes). À fort grandissement, les cellules tumorales sont de grande taille, cohésives et produisent de la kératine (flèches noires).

Il existe trois grades de différenciation associés au pronostic : bien/moyennement/peu différencié. Ces grades sont déterminés en fonction de la ressemblance de la tumeur à un épithélium malpighien non tumoral. La production de kératine définit la maturation.

2 Lésions précancéreuses du carcinome épidermoïde

Ces lésions sont parfois visibles cliniquement (**leucoplasie** : plaque blanche ; **érythroplasie** : plaque rouge) et leur diagnostic est fondamental (exérèse, surveillance).

En anatomie pathologique on parle de **dysplasie**.

L'OMS (classification de l'OMS 2017) définit deux grades de dysplasie : bas et haut. C'est un parallèle à la classification des dysplasies dans le col utérin : dans les dysplasies de bas grade, les atypies nucléaires, la désorganisation architecturale et les mitoses se limitent au tiers inférieur de l'épithélium. Les dysplasies de haut grade regroupent les atteintes de la muqueuse à partir des deux tiers inférieurs (ex-dysplasie modérée) et de toute la hauteur de l'épithélium (ex-dysplasie sévère, équivalent de carcinome *in situ*).

3 Virus HPV

Le virus HPV (*human papilloma virus*) est retrouvé de plus en plus fréquemment dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures, notamment de l'oropharynx. Les HPV à haut risque oncogène sont, entre autres, les sous-types 16, 18, 31 et 33 (comme pour le cancer du col de l'utérus). Les cancers liés à l'infection à HPV sont de meilleur pronostic, en effet les patients présentent plus souvent des métastases ganglionnaires au diagnostic mais répondent mieux à la radiochimiothérapie (TNM spécifique cancer de l'oropharynx HPV +).

La recherche du virus peut se faire :

- par PCR sur fragment tumoral frais, congelé ou fixé et inclus en paraffine ;
- par hybridation *in situ* avec une sonde à ADN sur matériel inclus en paraffine ;
- indirectement par la mise en évidence d'une surexpression de la protéine p16 en immunohistochimie par les cellules tumorales qui est en faveur d'une infection par un virus HPV à haut risque. En pratique courante, c'est la technique la plus fréquemment utilisée.



N.B. : p16 est une molécule capable de réguler négativement le cycle cellulaire. Elle est exprimée de façon réactionnelle dans les cellules infectées par un virus HPV à haut risque dont la protéine oncogénique E7 induit le cycle et la prolifération cellulaire.

C Adénocarcinome

- Type de tumeur la plus fréquente dans l'ethmoïde (85 %). Le plus souvent, il s'agit d'une maladie professionnelle due à l'exposition aux **poussières de bois/nickel/nitrosamines** avec un délai de survenue parfois long (30 ans !).
- Histologie : tumeur épithéliale avec différenciation glandulaire (peut ressembler aux tumeurs du côlon).
- Métastase ganglionnaire exceptionnelle.

D Carcinome peu différencié non kératinisant de type nasopharyngé (*ex-undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type, UCNT*)

- Localisation préférentielle dans le rhinopharynx chez des sujets d'Asie du Sud-Est, d'Afrique du Nord et chez les Inuits.
- Rôle pathogène du virus d'Epstein-Barr (EBV) dont le génome est intégré dans les cellules tumorales épithéliales.
- Histologie : massifs cohésifs de cellules tumorales avec un stroma lymphoïde abondant (fig. 26.2). La tumeur étant peu différenciée et les lymphocytes abondants, le diagnostic peut s'appuyer sur l'immunohistochimie et l'hybridation *in situ*.

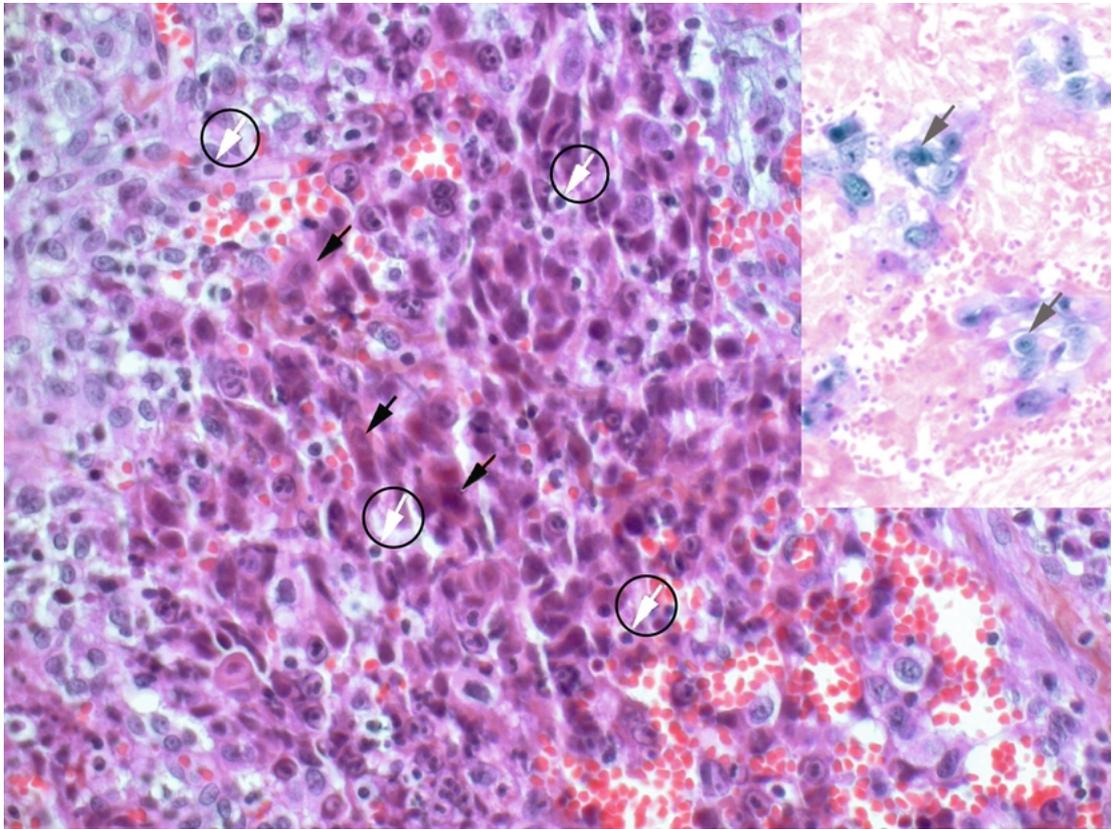


FIG. 26.2 Carcinome peu différencié non kératinisant de type nasopharyngé (ex-UCNT). Massifs de cellules tumorales à noyaux vésiculeux, (flèches noires) avec un stroma lymphoïde abondant (flèches blanches). En haut à droite : mise en évidence du génome de l'EBV par hybridation *in situ* dans les cellules tumorales (les cellules tumorales avec EBV ont un noyau bleuté, flèches grises).

- Immunohistochimie : mise en évidence de cytokératines dans les cellules tumorales (carcinome). La mise en évidence d'EBV dans les cellules tumorales se fait par immunohistochimie ou par hybridation *in situ* (plus sensible).



N.B. : tous les cancers du rhinopharynx ne sont pas des carcinomes peu différenciés de

type nasopharyngé.

On peut voir aussi :

- des carcinomes épidermoïdes kératinisants (non associés à EBV et liés au tabac) ;
- des lymphomes.

E Lymphome

La localisation la plus fréquente est l'amygdale.

Il s'agit le plus souvent d'un lymphome B non hodgkinien.

F Tumeurs des glandes salivaires

Les glandes salivaires accessoires peuvent se localiser dans la totalité de la sphère ORL, et des tumeurs primitives (bénignes ou malignes) de type glandes salivaires peuvent s'y développer.

G Tumeurs bénignes

Les tumeurs bénignes sont les plus fréquentes en fonction des localisations.

- Cavités nasosinusiennes, nasopharynx :
 - polype inflammatoire des fosses nasales, fréquent mais non tumoral (œdème ++)
 - papillome nasosinusal (dit schneiderien) exo- ou endophytique (papillome inversé)
 - angiome/angiofibrome juvénile nasopharyngé (pas de biopsie, embolisation avant exérèse)
 - tumeur bénigne des glandes salivaires.
- Cavité buccale, oropharynx :
 - papillome ou hyperplasie papillaire
 - condylome acuminé
 - tumeur bénigne des glandes salivaires
 - épulis, polype fibro-épithélial, angiome, etc.
- Larynx, hypopharynx :
 - polype bénin de la corde vocale (angiomateux, myxoïde, amyloïde...), fréquent, non tumoral
 - papillome.

II Prélèvements à visée diagnostique

A Biopsies d'une lésion des VADS avec examen anatomopathologique

Pour une lésion palpable de la cavité buccale, elles peuvent éventuellement être réalisées sous contrôle de la vue, sous anesthésie locale en consultation.

Mais pour toutes les tumeurs, il faut faire systématiquement une **panendoscopie des VADS au tube rigide sous anesthésie générale** pour recherche d'une localisation synchrone.

S'il existe une forte suspicion de lymphome (lésion amygdale ou cavum), prévoir des prélèvements à l'état frais (sans fixateur) pour congélation et cryopréservation ++.

- Pour le cavum : cavoscopie sous anesthésie générale, prélèvement état frais (sans fixateur).
- Pour le cancer de l'ethmoïde : examen des fosses nasales sous anesthésie générale avec des optiques et biopsies sous contrôle de la vue.

B Adénopathie cervicale suspecte de malignité

Il peut s'agir d'une métastase ganglionnaire ou d'un lymphome.

Lorsqu'il s'agit de la métastase d'un carcinome épidermoïde, il faut rechercher une tumeur primitive : TEP-scanner puis endoscopie sous anesthésie générale avec biopsies de toutes les lésions, biopsies systématiques de la base de la langue et amygdalectomie.

Il est possible que l'exploration des VADS ne retrouve pas de lésion.

Il faut alors réaliser une adénectomie cervicale lors d'une cervicotomie exploratrice (exérèse complète du ganglion sans effraction capsulaire. Jamais de biopsie partielle chirurgicale ganglionnaire dans ce contexte [risque d'essai]).

Un examen extemporané peut permettre une orientation diagnostique, et orientera le geste chirurgical (curage si métastase).

S'il s'agit d'un lymphome, un fragment ganglionnaire sera congelé (cryopréservation) (cf. chapitre 34).

III Prélèvements à visée thérapeutique (pièce opératoire)

Les pièces chirurgicales sont très variées en fonction de la localisation et de l'extension (ne rentre pas dans le cadre de cet ouvrage). Ces cancers étant très lymphophiles il y aura un évidement

ganglionnaire sélectif ou radical.

Les items devant figurer dans le compte rendu sont :

- localisation de la tumeur ;
- type histologique de tumeur (suivant la classification de l'OMS en vigueur) ;
- degré de différenciation de la tumeur (pronostic) ;
- si traitement néoadjuvant : réponse tumorale au traitement néoadjuvant ;
- emboles vasculaires/engainements périnerveux (présents/absents) ;
- taille et extension de la tumeur (profondeur, organes adjacents...) afin de faire le T du pTNM ;
- évaluation des limites chirurgicales :
 - saines (oui/non),
 - si oui, mesure de la marge (distance minimale tumeur/limite),
 - si non, préciser si les limites sont atteintes par du carcinome infiltrant ou *in situ* (dysplasie de haut grade) ;
- envahissement ganglionnaire :
 - nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés,
 - si ganglions envahis, préciser s'il existe une rupture capsulaire,
 - taille des ganglions envahis ;
- pTNM (préciser l'année d'édition).

Points clés

Tumeurs malignes :

- majorité des cas :
 - carcinome épidermoïde,
 - émergence du rôle des virus HPV oncogènes pour le carcinome épidermoïde de l'oropharynx. Les cancers épidermoïdes HPV induits sont de meilleur pronostic par rapport à ceux liés au tabac ;
- plus rarement :
 - adénocarcinome de l'ethmoïde chez un travailleur du bois/cuir,
 - carcinome peu différencié non kératinisant nasopharyngé associé à l'EBV,
 - lymphome de l'amygdale ou rhinopharynx,
 - tumeur maligne des glandes salivaires.

Item 239 – UE 8 – Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens

Thomas Denize; Jérôme Cros; Geneviève Belleannée; Cécile Badoual
Relecture : Stéphane Hans

- I. Prérequis : histologie de la glande thyroïdienne
- II. Cancers de la thyroïde
- III. Diagnostic d'un nodule thyroïdien
- IV. Autres lésions thyroïdiennes

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.

Connaître l'apport et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et la thérapeutique.

I Prérequis : histologie de la glande thyroïdienne

Les vésicules thyroïdiennes sont bordées par des thyrocytes (synonyme : cellules vésiculaires ou folliculaires) qui synthétisent de la thyroglobuline, stockée dans la colloïde au centre des vésicules.

Au sein du parenchyme, entre les vésicules, on trouve des cellules C (cellules épithéliales sécrétant de la calcitonine).

II Cancers de la thyroïde

A Types histologiques des cancers

On distingue :

- les carcinomes bien différenciés issus des **thyrocytes** (carcinomes papillaires, carcinomes vésiculaires de la thyroïde) ;
- les carcinomes issus des **cellules C** (carcinomes médullaires de la thyroïde) ;

- et les carcinomes peu différenciés et les carcinomes anaplasiques ([tableau 27.1](#)), qui dérivent aussi des thyrocytes.

Tableau 27.1.

Types histologiques des cancers de la thyroïde.

Fréquence Terrain/clinique		Macroscopie		Microscopie		Évolution Pronostic
Carcinome papillaire	70 % environ	20–60 ans	Nodule bien limité ou non, parfois kystique Calcifications	Noyaux caractéristiques (= critère diagnostique +++) Architecture papillaire Calcosphérites		Extension lymphatique aux ganglions cervicaux Bon pronostic
Carcinome vésiculaire	20 % environ	40 ans	Nodule souvent encapsulé	Vésicules avec noyaux non papillaires Invasion/franchissement de la capsule, embolies vasculaires		Extension vasculaire Métastases viscérales (os, poumon) Adénopathies cervicales rares
Carcinome médullaire	5 à 10 %	70 % sporadique 30 % familial : NEM 2 → Diarrhée, flush	Nodule blanc non encapsulé (souvent à l'union des 1/3 supérieur et moyen)	Cellules tumorales épithéliales avec marqueurs neuroendocrines et expression de la calcitonine Stroma amyloïde (80 %)		Extension lymphatique fréquente et vasculaire
Carcinome peu différencié	< 5 %	Âge intermédiaire entre cancers bien différenciés et anaplasiques	Tumeur souvent très infiltrante			Pronostic intermédiaire entre cancers bien différenciés et anaplasiques
Carcinome anaplasique	< 5 %	> 60 ans	Tumeur très volumineuse, très infiltrante	Cellules tumorales très atypiques et très peu différenciées Expression de cytokératines inconstante		Très mauvais Décès rapide Diagnostic différentiel : lymphome

1 Carcinome papillaire

Cancer thyroïdien le plus fréquent (60 à 80 % des cancers de la thyroïde).

Terrain : 20–60 ans (4 F/1 H).

Il a une diffusion lymphatique régionale sous forme de métastases ganglionnaires, cervicales et sus-claviculaires. Les métastases systémiques sont rares.

- Macroscopie : nodule induré (souvent multiples nodules) non encapsulé avec des calcifications fréquentes ([fig. 27.1](#)).

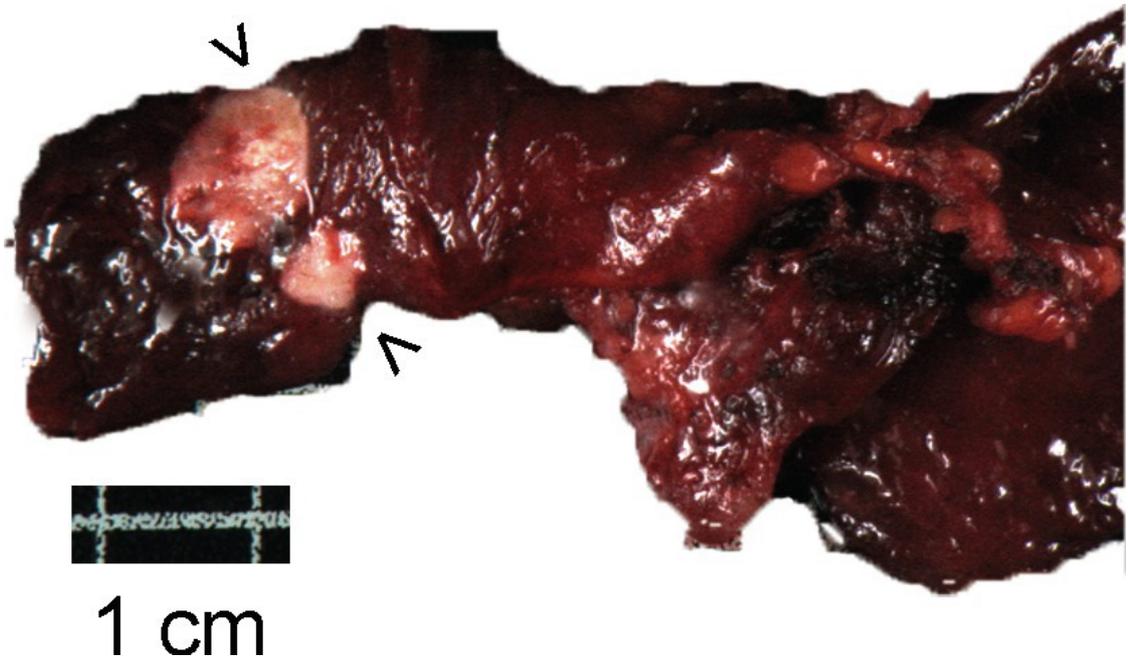


FIG. 27.1. Aspect macroscopique de carcinome papillaire de la thyroïde : présence de deux nodules blanchâtres (flèches) sans capsule.

- Microscopie (fig. 27.2) : le diagnostic repose sur des **anomalies nucléaires** :

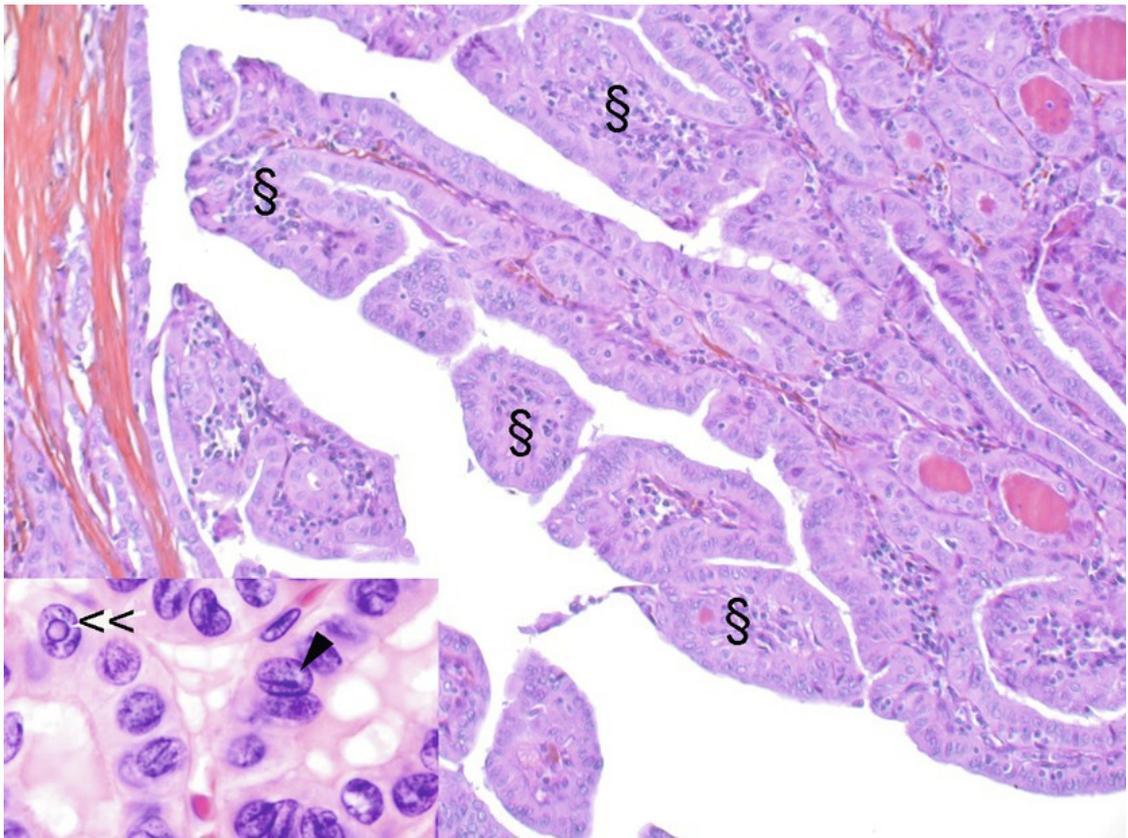


FIG. 27.2. Aspect microscopique de carcinome papillaire de la thyroïde.

Notez l'architecture papillaire de la tumeur (§ = papilles = axes fibrovasculaires tapissés de cellules tumorales) et des noyaux caractéristiques se chevauchant (tête de flèche noire), présentant des incisures nucléaires (tête de flèche noire) et des pseudo-inclusions nucléaires (double flèche).

- noyaux plus gros que ceux des thyrocytes normaux ;
- noyaux d'aspect « verre dépoli » ou **clarifiés** ;
- incisures nucléaires (en grain de café) ;
- empilement des noyaux (chevauchements) ;
- **pseudo-inclusions nucléaires.**

L'architecture est le plus souvent papillaire. Des calcosphérites sont souvent présentes dans l'axe des papilles.



N.B. : l'architecture papillaire peut être absente. Les cellules tumorales peuvent aussi

s'organiser en vésicules, mimant un carcinome vésiculaire. Il faut rechercher les anomalies nucléaires qui sont toujours présentes dans les carcinomes papillaires. On parle alors de carcinome papillaire d'architecture vésiculaire quand il est invasif.

2 Carcinome vésiculaire

C'est le deuxième cancer thyroïdien en fréquence (environ 20 % des cancers thyroïdiens).

Terrain : autour de 40 ans (H > F).

Diffusion par voie sanguine avec métastases osseuses et pulmonaires (métastases ganglionnaires cervicales rares).

- Macroscopie : nodule avec souvent une capsule épaisse, charnu, plein, beige.
- Microscopie : tumeur formée de vésicules souvent de petite taille.

Le diagnostic de malignité repose exclusivement sur la mise en évidence de signes d'invasion :

- des invasions/franchissements de la capsule ;
- des embolies tumorales vasculaires.

Le diagnostic de malignité se fait donc uniquement sur l'histologie (pièce opératoire) et pas sur les prélèvements cytologiques.

En cytologie, il est donc impossible de différencier un adénome vésiculaire (tumeur vésiculaire bénigne) d'un carcinome vésiculaire (tumeur vésiculaire maligne).

3 Carcinome médullaire

Terrain : les formes familiales prédominent, association à une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 2.

Diffusion par voie lymphatique et sanguine.

- Macroscopie : la tumeur est localisée à l'union des tiers supérieur et moyen. Elle est blanche, non encapsulée.
- Microscopie : les cellules tumorales expriment les marqueurs neuroendocrines (synaptophysine, chromogranine A), la calcitonine et n'expriment pas la thyroglobuline. Le stroma est abondant, fibreux avec fréquemment des dépôts de substance amyloïde (contenant de la calcitonine altérée déposée en feuillets bêta plissés, antiparallèles) et des calcifications.

4 Carcinome anaplasique

Touche le sujet âgé.

Évolution rapide avec invasion locale.

- Macroscopie : tumeur très volumineuse, envahissant souvent les tissus adjacents. Les remaniements, notamment nécrotiques, sont fréquents.
- Microscopie : les cellules sont très peu différenciées voire indifférenciées, fusiformes. Les atypies nucléaires sont majeures (noyaux très irréguliers, monstrueux,...), ces tumeurs sont tellement indifférenciées que la positivité des marqueurs épithéliaux est inconstante.

Diagnostic différentiel :

- lymphome dont le pronostic est plus favorable ;
- métastase.

B Traitement des cancers de la thyroïde

Le traitement d'un cancer de la thyroïde est principalement chirurgical, parfois complété pour les tumeurs dérivant des thyrocytes, par une irathérapie (à l'iode 131 radioactif).

Classification pTNM (8^e édition 2017)

Tumeur

- Tx non évalué
- T1 \leq 2 cm, limitée à la thyroïde :
 - T1a : $<$ 1 cm
 - T1b : 1 à 2 cm
- T2 : 2 à 4 cm limitée à la thyroïde
- T3 :
 - T3a : $>$ 4 cm mais limitée à la thyroïde
 - T3b : toute taille avec extension extrathyroïdienne aux muscles avoisinant la thyroïde
- T4 : dépassant largement la thyroïde :
 - T4a : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent
 - T4b : vers aponévrose prévertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide

Adénopathies

- **Nx** : non évalué
- **N0** : absence de métastase dans les ganglions voisins
- **N1a** : adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou
- **N1b** : adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni-, bi- ou controlatérales ou médiastinales supérieures

Métastases

- **M0** : pas de métastases distantes
- **M1** : métastases distantes

L'examen de 1^{re} intention pour explorer un nodule thyroïdien est la cytoponction.

En cas d'absence de certitude diagnostique préopératoire, un examen extemporané peut être demandé. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire d'un cancer de la thyroïde doit préciser les items minimaux (recommandations de l'INCa 2011) :

- type de prélèvement ;
- localisation de la tumeur dans l'organe ;
- type histologique (classification de l'OMS en vigueur) ;



N.B. : il n'y a pas de grade histopronostique pour les cancers de la thyroïde car le type histologique de tumeur est à lui seul d'une très grande valeur histopronostique.

- embolies vasculaires tumorales présents (oui/non) ;
- état de la capsule péri-tumorale si présente ;
- taille de la tumeur ;
- multifocalité (oui/non) ;
- envahissement du tissu périthyroïdien ;

- marge chirurgicale/caractère complet de l'exérèse ;
- nombre de ganglions régionaux envahis ;
- pTN (préciser l'année d'édition).

III Diagnostic d'un nodule thyroïdien

Les nodules thyroïdiens sont fréquents (4 à 5 % de la population), mais seuls 5 à 10 % d'entre eux sont des cancers.

La stratégie diagnostique d'un nodule de la thyroïde fait intervenir :

- le dosage de la TSH ;
- l'échographie thyroïdienne ;
- la cytoponction de la lésion (au mieux sous échographie).

Si la TSH est basse → hyperthyroïdie → scintigraphie. La stratégie n'est pas la même car ces nodules « toxiques » (avec hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes entraînant par rétrocontrôle une baisse de la TSH) sont exceptionnellement des cancers.

En cas de nodule avec TSH normale, la stratégie diagnostique est la suivante (fig. 27.3).

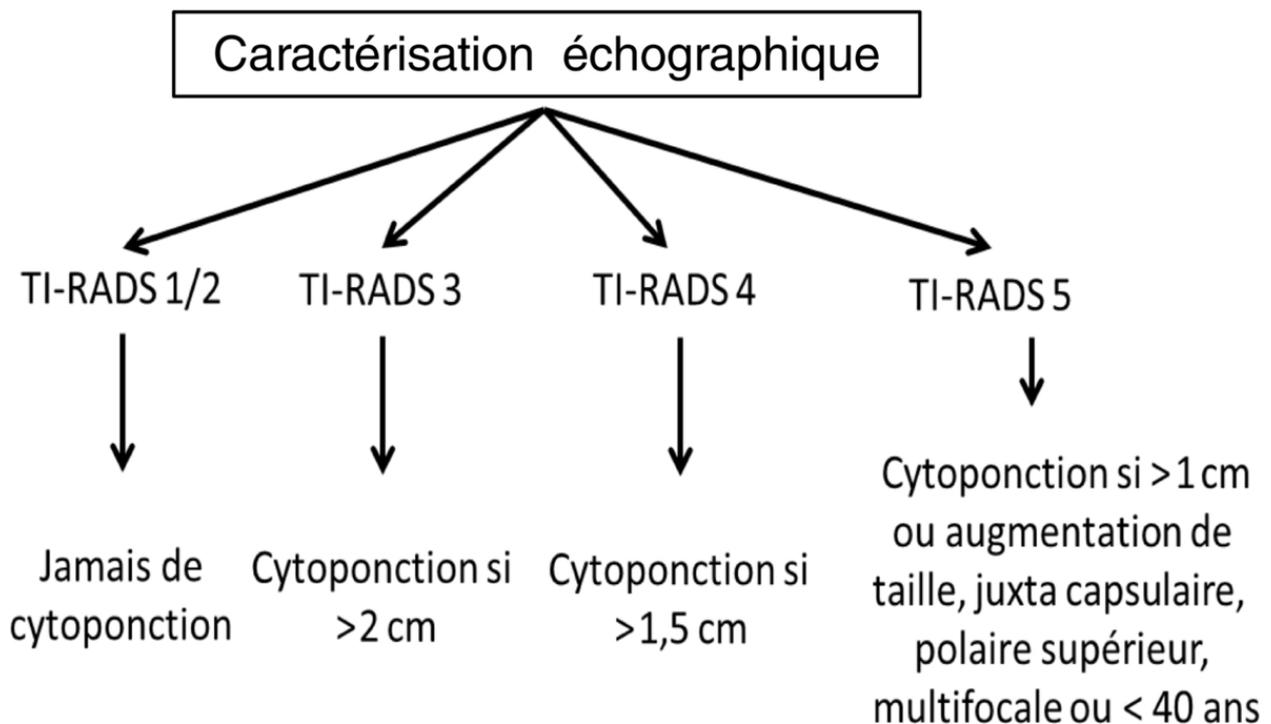


FIG. 27.3. Stratégie diagnostique d'un nodule thyroïdien à TSH normale. Source : d'après les données de Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017 ; 6(5) : 225–37.

A Échographie thyroïdienne

Elle permet de classer les nodules en fonction de leur potentiel de malignité (classification EU-TIRADS « Thyroid Imaging Reporting and Data System » 2017), ce qui permet de rationaliser les indications de cytoponction.

- Les groupes TI-RADS 1 et 2 ne sont jamais malins, ils nécessitent donc juste une surveillance.
- Le groupe TI-RADS 3 ou risque faible, a une probabilité de malignité de 2 à 4 %, il fera l'objet d'une cytoponction si sa taille est supérieure à 2 cm
- Le groupe TI-RADS 4 ou risque intermédiaire, a une probabilité de malignité entre 6 et 17 % il

fera l'objet d'une cytoponction si sa taille est supérieure à 1,5 cm.

- Le groupe TI-RADS 5 ou risque élevé, a une probabilité de malignité entre 26 et 87 % et doit donc faire l'objet d'une cytoponction si sa taille est supérieure à 1 cm ou quelle que soit la taille si on observe une augmentation de la taille, une localisation juxtacapsulaire, une localisation polaire supérieure, une multifocalité ou un âge inférieur à 40 ans.

La cytoponction est systématique quelle que soit la taille s'il s'agit de la recherche d'un primitif face à une métastase à distance ou en cas de ganglion suspect.

B Cytoponction thyroïdienne

La cytoponction thyroïdienne est l'examen clé dans l'exploration d'un nodule thyroïdien.

La cytoponction est un examen peu invasif, peu coûteux, qui possède une valeur prédictive forte pour le diagnostic de cancer.

Technique :

- palpation ou repérage sous échographie ;
- ponction par aiguille fine ;
- étalement immédiat sur lame ou transmission du matériel en phase liquide (*liquid based cytology*).

Les résultats des cytoponctions thyroïdiennes sont codifiés par un système dit système de Bethesda (révisé en 2017) en six catégories, chacune associée à un risque de malignité et à une conduite à tenir recommandée ([tableau 27.2](#)).

Tableau 27.2.

Réponses possibles (codifiées selon le système de Bethesda 2017) et conduite habituelle.

Réponse	Risque de malignité	Conduite habituelle (dépend également d'autres facteurs : clinique, échographie...)
1. Non-diagnostic	5–10 %	Refaire la ponction
2. Bénin	0–3 %	Suivi clinique/échographique
3. Atypies de signification indéterminée ou lésion vésiculaire de signification indéterminée	10–30 %	Refaire la ponction, test moléculaire (BRAF, H ou NRAS, RET...) ou lobectomie
4. Néoplasme ou tumeur vésiculaire/oncocyttaire	25–45 %	Test moléculaire ou chirurgie (lobectomie)
5. Suspect de malignité	50–75 %	Chirurgie : lobectomie ou thyroïdectomie subtotale
6. Malin	97–99 %	Chirurgie : lobectomie thyroïdectomie subtotale

Pour la catégorie « suspicion de tumeur vésiculaire », le risque de malignité est modéré mais non nul. Les principaux critères de diagnostic de malignité sur ce type de tumeur sont les emboles et l'invasion ou l'effraction de la capsule périlésionnelle nécessitant donc une étude histologique de la lésion dans sa totalité (chirurgie).

IV Autres lésions thyroïdiennes

A Goitres (augmentation de volume de la thyroïde)

1 Goitre simple ou diffus

Il s'agit d'une hyperplasie diffuse de la glande (augmentation de volume sans lésion nodulaire).

2 Goitre multihétéronodulaire

Les indications chirurgicales sont dictées principalement par les complications :

- goitre toxique ;
- goitre plongeant compressif ;
- suspicion de carcinome (fig. 27.4).

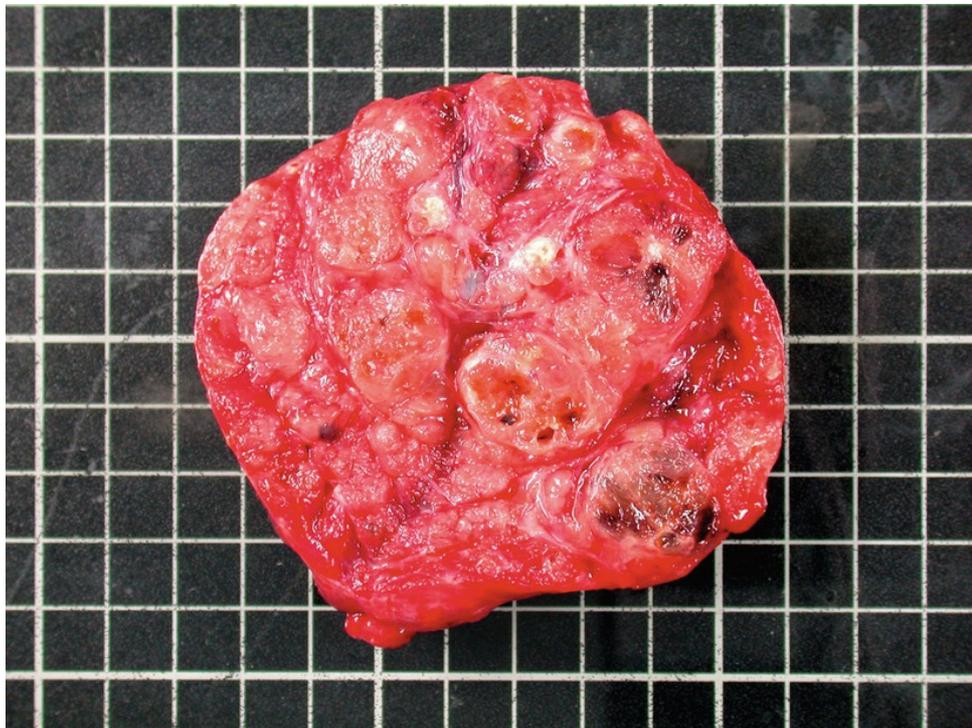


FIG. 27.4. Aspect macroscopique d'un goitre multihétéronodulaire thyroïdien.
Parenchyme thyroïdien contenant de multiples nodules colloïdes parfois remaniés.

- Macroscopie : thyroïde augmentée de volume (goitre), bosselée, avec de nombreux nodules, de taille variable, le plus souvent colloïdes (à contenu gélatineux). Des remaniements hémorragiques ou fibreux avec calcifications sont possibles.
- Microscopie : vésicules thyroïdiennes de taille très variable, remaniements inflammatoires, nécrotiques, œdémateux ou fibreux.



N.B : il n'est pas rare de trouver des microcancers (< 1 cm) sur des pièces opératoires de goitre (5 % des pièces environ). Ces cancers sont d'excellent pronostic et un traitement complémentaire n'est en général pas nécessaire.

B Maladie de Basedow

- Macroscopie : la thyroïde est augmentée de volume, brune/rouge et homogène à la coupe (goitre diffus).
- Microscopie : accentuation de la lobulation et de la vascularisation (goitre soufflant) ; vésicules hyperplasiques, hyperfonctionnelles.

C Thyroïdites

1 Thyroïdite de Hashimoto

- Macroscopie : la thyroïde est ferme, blanchâtre et élastique à la coupe.
- Microscopie : infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire plus ou moins important qui progressivement atrophie les vésicules et est remplacé par de la fibrose.

Elle peut se compliquer d'un lymphome (lymphome du MALT). Il n'y a pas d'indication à une chirurgie prophylactique.

2 Thyroïdite de Riedel

- Macroscopie : parenchyme très dur, avec d'importantes adhérences.
- Microscopie : sclérose intense. Disparition des vésicules thyroïdiennes.

3 Thyroïdite de De Quervain

- Macroscopie : thyroïde, ferme, jaunâtre et élastique à la coupe.
- Microscopie : destruction du parenchyme thyroïdien avec granulomes tuberculoïdes d'âges différents au contact de plaques de colloïde.

D Nodule toxique

Le nodule toxique est un nodule hyperfonctionnel, avec hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes. Il induit une baisse de la TSH et apparaît comme « chaud » à la scintigraphie à l'iode (hyperfixation du nodule et extinction du reste du parenchyme).

Il s'agit quasiment toujours d'un adénome vésiculaire (lésion bénigne) d'où l'absence habituelle de cytoponction des nodules toxiques.

- Macroscopie : nodule unique encapsulé d'aspect plein, beige, avec souvent des remaniements hémorragiques.
- Microscopie : lésion vésiculaire sans signe de malignité, c'est-à-dire sans invasion de la capsule de la lésion ou sans emboles.

Lorsque plusieurs nodules se développent, on parle de goitre hétéromultinodulaire.

Points clés

- L'exploration d'un nodule thyroïdien avec TSH normale repose souvent sur une cytoponction, décidée en fonction de la taille et des critères échographiques du nodule (score EU-TIRADS).
- Les résultats d'une cytologie thyroïdienne sont codifiés comme suit (Bethesda 2017) : non-diagnostic/bénin/atypies de signification indéterminée/tumeur vésiculaire ou oncocytaire/suspect de malignité/malin, chaque catégorie étant associée à un risque de malignité et à une conduite à tenir recommandée.
- Contrôle histologique recommandé (chirurgie) de toute lésion dont la cytologie conclut à :
 - « tumeur vésiculaire ou suspicion de tumeur vésiculaire » ;
 - « suspect de malignité » ;
 - ou « malin ».
- Carcinome papillaire : diagnostic = atypies nucléaires caractéristiques ++, architecture souvent papillaire.
- Carcinome vésiculaire : diagnostic = images d'invasion-franchissement de la capsule, emboles tumoraux vasculaires, architecture en général vésiculaire.

Item 88 – UE 4 – Pathologie des glandes salivaires

Thomas Denize; Jérôme Cros; Emmanuelle Uro-Coste; Cécile Badoual
Relecture : Stéphane Hans

I. Prérequis

II. Pathologie tumorale des glandes salivaires

III. Orientation diagnostique devant une augmentation de volume des glandes salivaires – Place de l'anatomie pathologique

Objectifs pédagogiques du CoPath

Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.

Connaître l'apport et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et le traitement.

Biopsies des glandes salivaires accessoires : indications.

I Prérequis

Les glandes salivaires principales sont paires : parotides (traversées par le nerf facial et drainées par le canal de Sténon), sublinguales et sous-mandibulaires (drainées par le canal de Warthin).

Les glandes salivaires accessoires ne sont pas individualisées en organe et sont éparpillées dans le chorion de la muqueuse buccale au niveau des lèvres, de la langue, du palais et des joues. Elles comprennent également un parenchyme salivaire et des canaux excréteurs.

II Pathologie tumorale des glandes salivaires

Les tumeurs des glandes salivaires sont très variées. La classification de l'OMS 2017 des tumeurs épithéliales reconnaît 11 sous-types de tumeurs bénignes, 1 sous-type de tumeur borderline, 4 types de lésions pseudo-tumorales et 24 sous-types de carcinomes. Environ deux tiers des tumeurs sont bénignes et un tiers malignes. Cette variété contraste avec la rareté de ces tumeurs, puisque les carcinomes salivaires ne correspondent qu'à 3 à 5 % des tumeurs de la tête et du cou, avec une incidence inférieure à 1/100 000 individus. Il existe une discrète prédominance féminine sur la plupart des tumeurs. Seules les tumeurs les plus fréquentes seront développées ci-après ([tableau 28.1](#)).

Tableau 28.1.**Les principales tumeurs des glandes salivaires.**

blank cell	Terrain habituel	Localisation	Clinique	Aspects histologiques	Évolution
Adénome pléomorphe (fig. 28.1)	Âge moyen 40 ans Mais possible dès l'enfance Représente 50 % des tumeurs des glandes salivaires	Parotide > autres glandes salivaires	Évolution lente Tendance à la récurrence locale +++	Cellules : épithéliales et myoépithéliales Stroma : myxoïde/chondroïde Peu d'atypies cellulaires	Bénin Récidives Transformation en carcinome sur adénome pléomorphe (environ 5 %)
Tumeur de Warthin (fig. 28.2)	Tabac +++ 60 ans	Parotide (quasi uniquement) Bilatérale (15 %)	Évolution lente	Papilles avec double assise cellulaire Pas d'atypies cellulaires Stroma lymphoïde	Bénin Dégénère exceptionnellement Surveillance possible
Carcinome mucoépidermoïde (fig. 28.3)	Tout âge (enfant aussi) Tumeur maligne la plus fréquente	Moitié dans les glandes salivaires principales, moitié dans les accessoires	Durée moyenne des symptômes 6 ans pour les faibles grades et 1,5 an pour les grades élevés	Trois types de cellules – mucosécrétantes – épidermoïdes – intermédiaires	Malin mais pronostic variable en fonction du grade
Carcinome adénoïde kystique (fig. 28.4)	Tout âge avec un pic à 60 ans	Par ordre de fréquence : – parotide, – glande sous-mandibulaire, glandes salivaires accessoires : palais, langue	Douloureux (neurotropisme) Infiltrant	Architecture variable, de valeur pronostique Infiltration périnerveuse ++ Emboles vasculaires	Malin Récidives Métastase
Carcinome à cellules acineuses	Tout âge mais âge moyen 40 ans	Parotide > autres glandes salivaires	Croissance lente 1/3 douleurs 1/10 paralysie faciale	Cellules acineuses PAS positives	Métastases rares Bas grade de malignité
Adénocarcinome (SAI)	Âge moyen 60 ans	Parotide > autres glandes salivaires	Douleurs Paralysie faciale	Diagnostic d'exclusion	Malin mais pronostic variable en fonction du grade

A Généralités

Toutes localisations confondues : deux tiers de tumeurs bénignes et un tiers de tumeurs malignes (tableau 28.2).

Tableau 28.2.**Fréquence des pathologies tumorales des glandes salivaires en fonction de la localisation et pourcentage de tumeur maligne par localisation.**

Localisation		Fréquence (%)	% de tumeur maligne
Glandes salivaires principales	Parotides	80–85	25
	Glandes sous-mandibulaires	5–10	40–45
	Glandes sous-linguales	< 1	70–90
Glandes salivaires accessoires		10–15	75

B Tumeurs bénignes

Les deux tumeurs bénignes les plus fréquentes sont l'adénome pléomorphe et la tumeur de Warthin.

1 Adénome pléomorphe

Il représente 80 % des tumeurs bénignes des glandes salivaires (fig. 28.1).

- Macroscopie : encapsulé, polylobé, blanchâtre, de consistance hétérogène (dure à gélatineuse). Nodule(s) satellite(s) possible(s), expliquant les récurrences fréquentes.
- Microscopie : double contingent cellulaire (cellules épithéliales et cellules myoépithéliales) + stroma myxoïde (lâche, rempli de mucopolysaccharides) ou chondroïde (ressemblant à du cartilage).

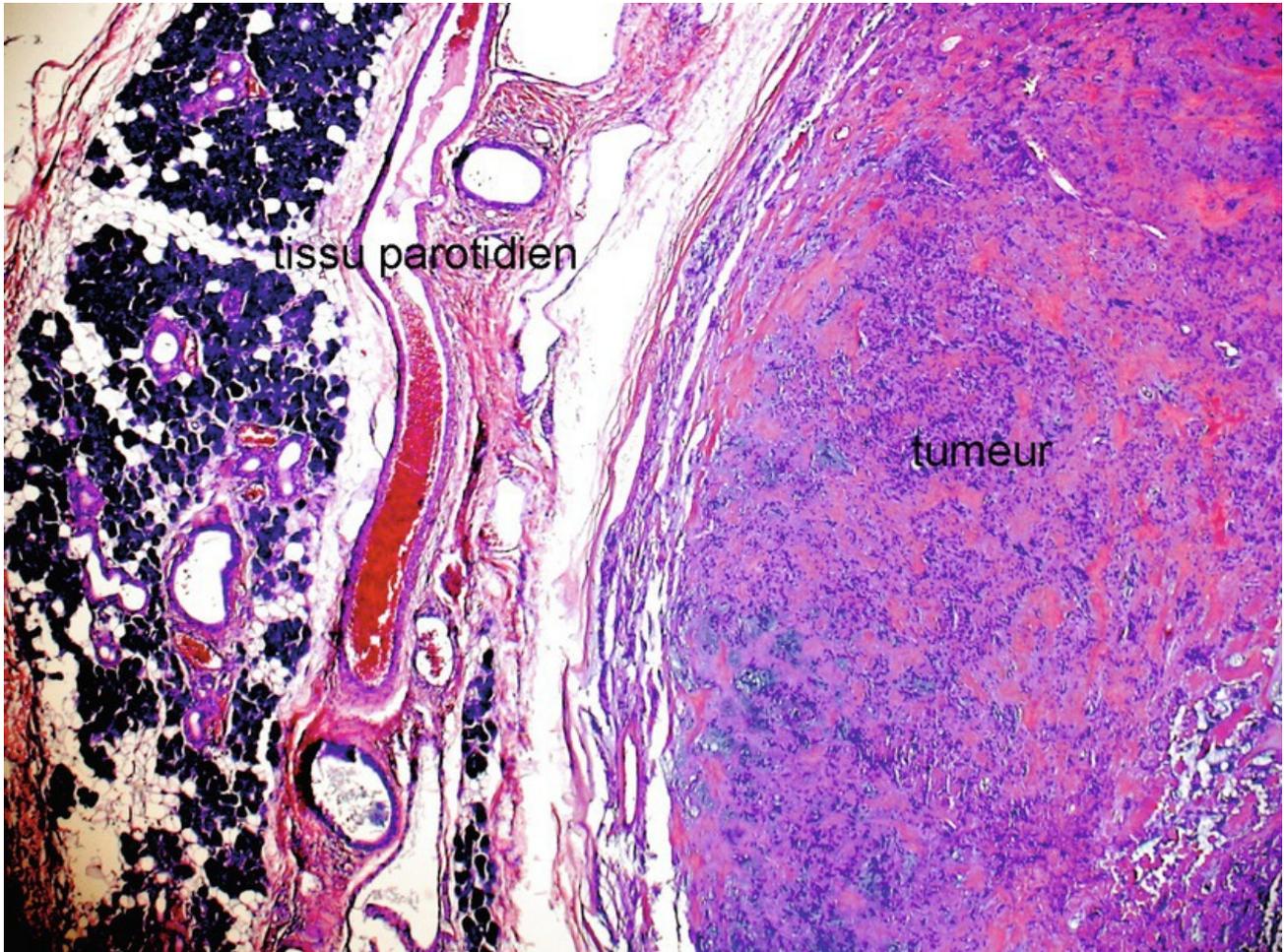


FIG. 28.1. Adénome pléomorphe.

Microscopie : sur la partie droite de l'image, présence d'une tumeur bien limitée encapsulée au stroma fibreux (zones orangées) ou myxoïde (zones bleutées). Le double contingent cellulaire épithélial et myoépithélial ne se voit pas à ce niveau de grossissement.

Évolution :

- récurrence +++ ;
- dégénérescence possible (environ 5 %) souvent après une longue évolution : la chirurgie est donc recommandée si l'état général du patient le permet.

2 Tumeur de Warthin

(Ex-cystadénolymphome : ce n'est pas une pathologie lymphoïde d'où changement de nom pour éviter la confusion).

Localisation quasi uniquement parotidienne.

Bilatérale dans 10 à 15 % des cas (fig. 28.2).

- Macroscopie : formation kystique molle avec contenu liquide « chocolat ».
- Microscopie : papilles intrakystiques bordées par une double assise cellulaire oncocytaire (cellules éosinophiles + cellules basales) + stroma lymphoïde très abondant. Dégénérescence maligne exceptionnelle : surveillance simple.

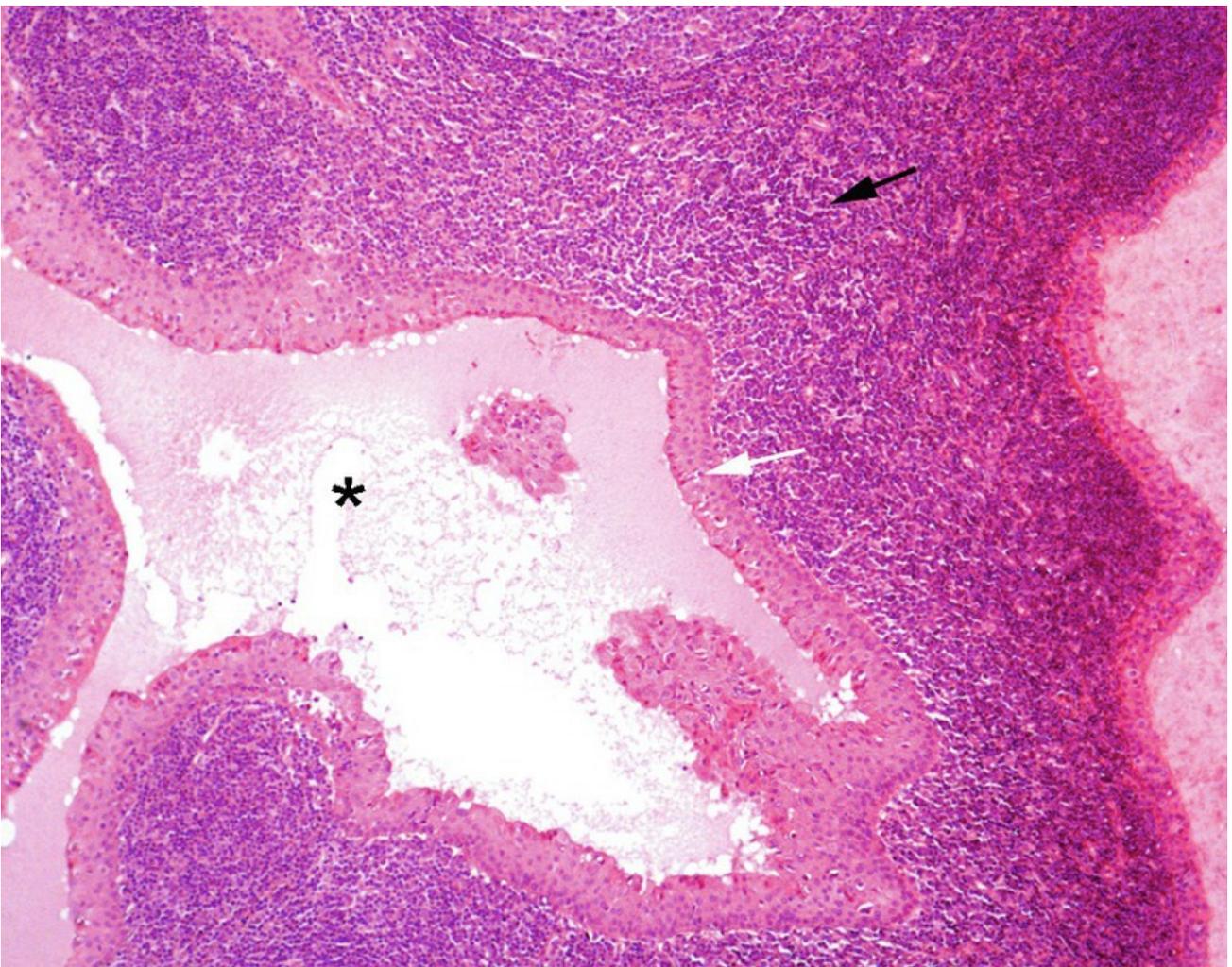


FIG. 28.2. Tumeur de Warthin.

Microscopie : cavité kystique (*) bordée par des papilles à double assise cellulaire (oncocytes + cellules basales) (flèche blanche) reposant sur un stroma lymphoïde très abondant (flèche noire).

C Tumeurs malignes

1 Tumeurs malignes épithéliales

Les quatre principaux types par ordre de fréquence sont les carcinomes mucoépidermoïdes, les carcinomes sans autre indication (SAI), les carcinomes adénoïdes kystiques, et les carcinomes à cellules acineuses.

a Carcinome mucoépidermoïde

C'est la plus fréquente des tumeurs malignes (fig. 28.3).

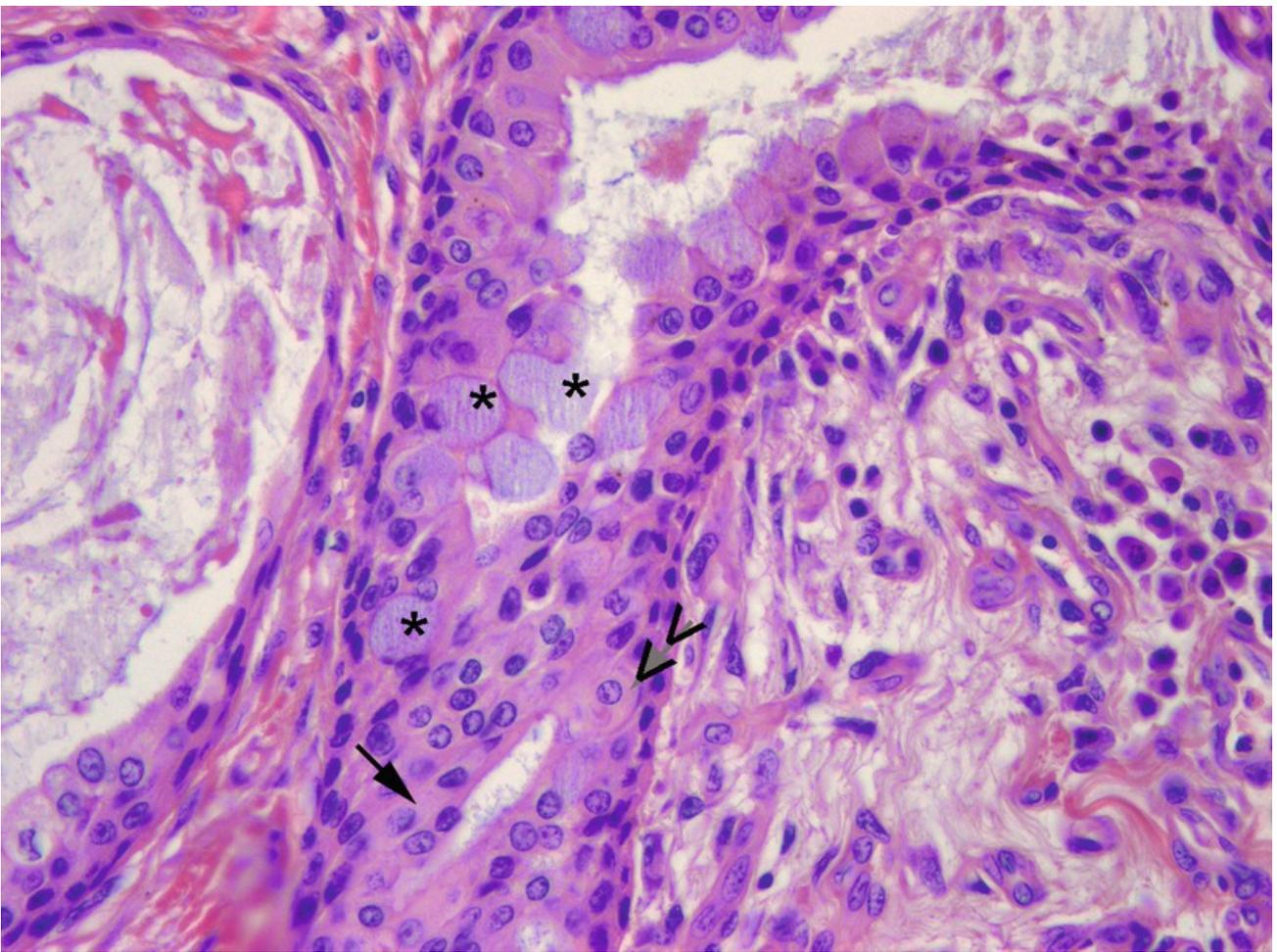


FIG. 28.3. Carcinome mucoépidermoïde (bas grade).

Tumeur formée de trois contingents cellulaires :

- cellules mucosécrétantes (cylindriques à pôle muqueux ouvert) (*) ;
- cellules épidermoïdes (grande taille au cytoplasme éosinophile avec une différenciation kératosique focale) (double flèche) ;
- cellules intermédiaires (taille moyenne, au cytoplasme éosinophile) (flèche noire).

Elle peut se développer à tous les âges (tumeur maligne la plus fréquente chez l'enfant).

- Macroscopie : tumeur bien limitée le plus souvent solide et kystique.
- Microscopie : trois contingents cellulaires (cellules mucosécrétantes, cellules épidermoïdes, cellules intermédiaires).

Pronostic hétérogène selon le grade de malignité (bas/intermédiaire/haut) : survie de 95 % et 40 % à cinq ans pour les tumeurs de bas et haut grade respectivement.

Les métastases ganglionnaires/viscérales sont rares.

b Carcinome adénoïde kystique

Moyenne d'âge : 60 ans.

Localisation fréquente dans la glande parotide, la glande sous-mandibulaire et les glandes salivaires accessoires +++ (fig. 28.4).

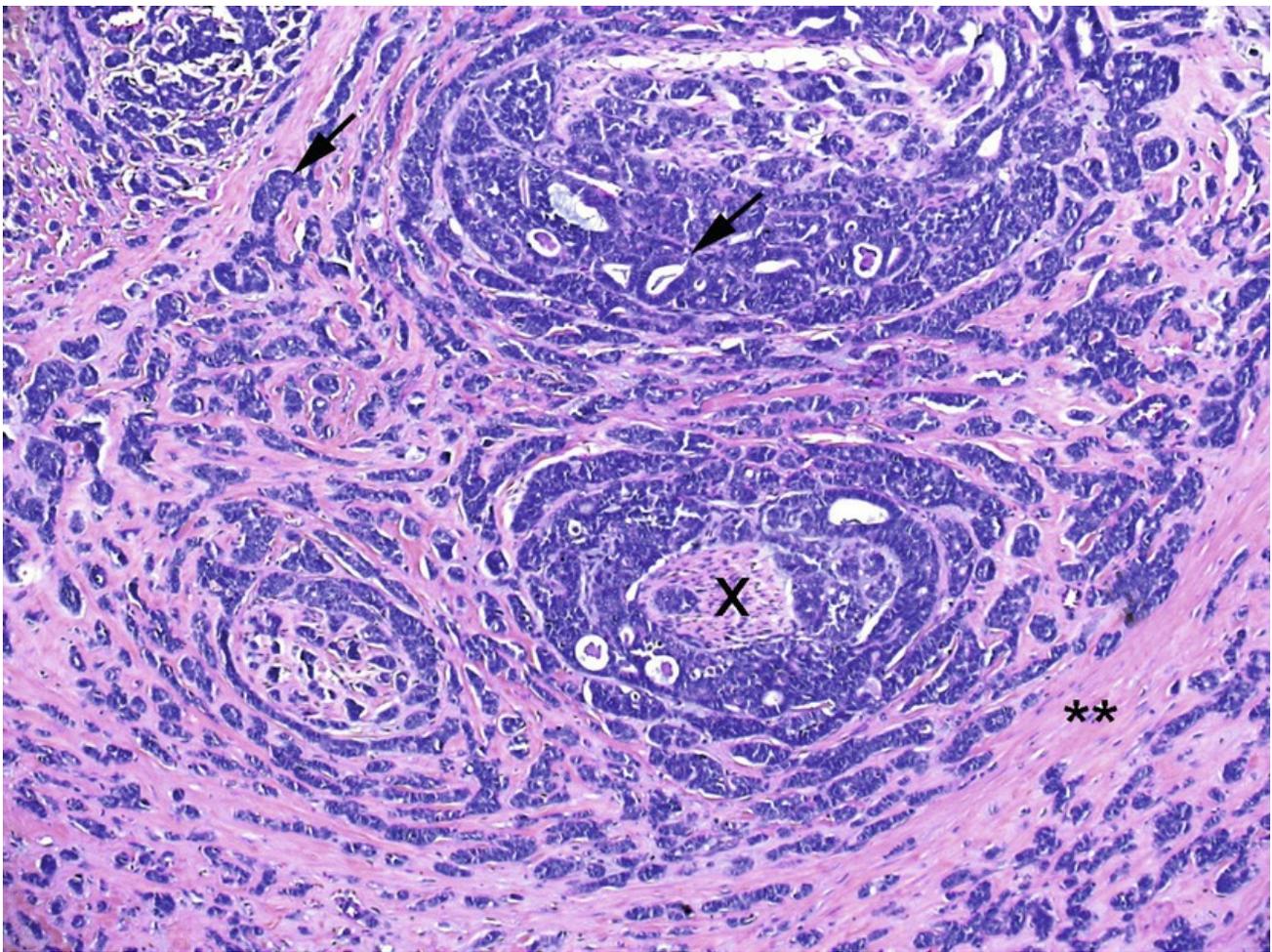


FIG. 28.4. Carcinome adénoïde kystique.

Petites cellules cuboïdales peu atypiques et cellules myoépithéliales organisées en tube ou en massif (flèches noires). Une condensation fibrohyaline est souvent présente autour des amas tumoraux (**). Notez l'engainement périnerveux au centre (X).

Tumeur maligne la plus fréquente des glandes salivaires accessoires.
Tumeur douloureuse.

- Macroscopie : mal limitée, très infiltrante localement, absence de capsule.
- Microscopie : trois architectures possibles (tubulaire, cribriforme, massive). Si contingent massif > 30 % : pronostic péjoratif.

Tumeur neurotrophe avec de nombreux engainements périnerveux.
Emboles tumoraux vasculaires fréquents.
Métastases viscérales non rares.
Récidives fréquentes.

c Carcinome à cellules acineuses

Possible à tous les âges.
Localisation principalement parotidienne.

- Macroscopie : tumeur bien limitée le plus souvent.
- Microscopie : plages de cellules de grande taille peu atypiques au cytoplasme granuleux positif à la coloration par le PAS.

Très bon pronostic (survie de 89 % à cinq ans).

d Adénocarcinomes SAI (sans autre indication)

Diagnostic d'élimination (leur fréquence a tendance à diminuer avec la description de nouvelles entités tumorales) : ces carcinomes sont dits SAI pour « sans autre indication » car ne ressemblant à aucune entité tumorale spécifique.

Agressivité et survie dépendent du grade de malignité. Il existe en effet :

- des faibles grades de malignité avec une différenciation glandulaire nette, peu d'atypies et une faible activité mitotique ;
- des hauts grades avec peu ou pas de glandes, des atypies et mitoses nombreuses ;
- ainsi que des grades intermédiaires de malignité.

Tumeur développée *de novo*, ou après transformation d'un adénome pléomorphe.

e Métastases

Des ganglions lymphatiques peuvent être présents dans la parotide. Ils peuvent être le site métastatique de carcinomes (principalement des carcinomes épidermoïdes cutanés [spino cellulaires]) ou de mélanomes.

2 Tumeurs malignes non épithéliales

a Lymphomes

Très rares. Deux cadres :

- localisation d'un lymphome « systémique » avec atteinte d'un ganglion secondaire intraparotidienne (lymphome folliculaire, etc.) ;
- développement d'un lymphome intraparotidien de type lymphome B du MALT sur des lésions inflammatoires chroniques de sialadénite (maladie de système).

b Autres

Très rares.

Envahissement par une tumeur non épithéliale (sarcome, mélanome) des structures adjacentes ou métastase.

III Orientation diagnostique devant une augmentation de volume des glandes salivaires – Place de l'anatomie pathologique

L'anatomie pathologique n'intervient qu'en cas de tumeur, et parfois en cas de maladie de système (fig. 28.5).

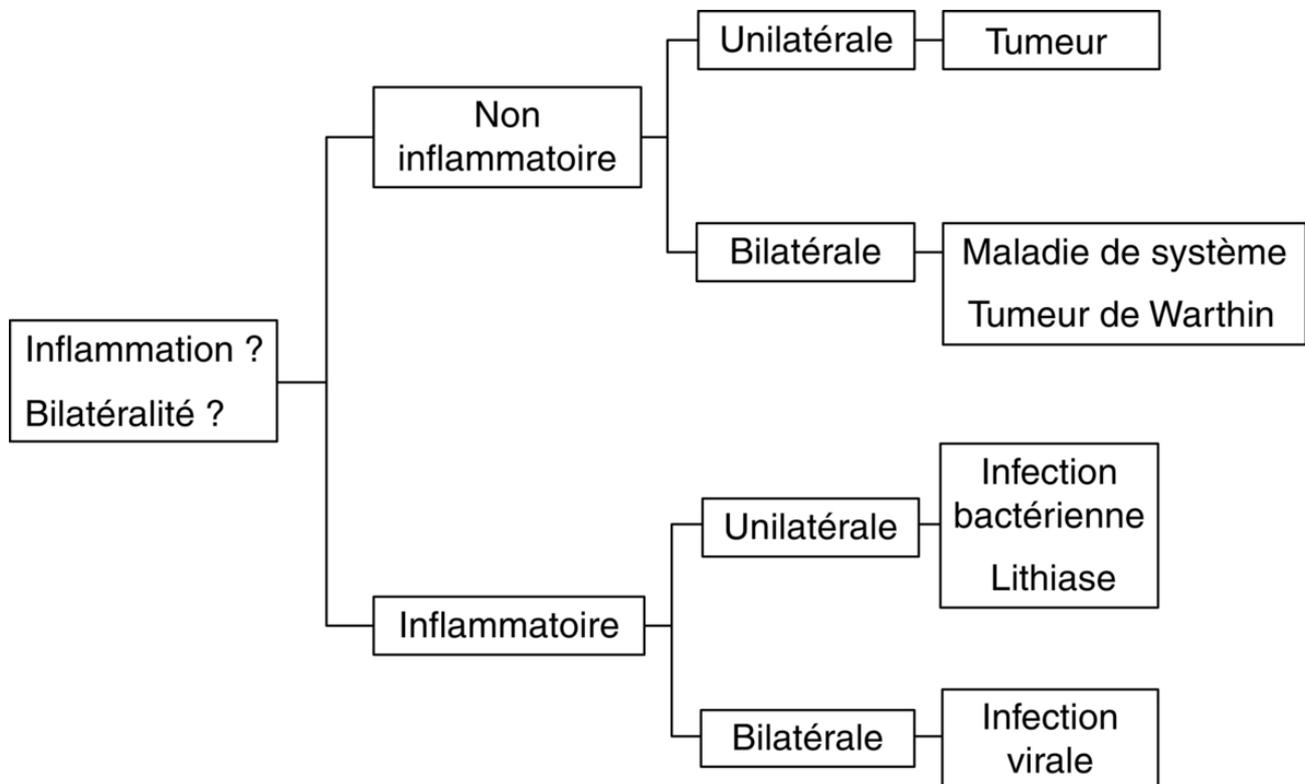


FIG. 28.5. Orientation diagnostique d'une augmentation de volume des glandes salivaires.

A Augmentation de volume unilatérale, non inflammatoire (tumeur ?)

- Tumeur : le plus souvent unilatérale (sauf tumeur de Warthin), évolution lente.
- Séquence devant une suspicion de tumeur : examen clinique → IRM → cytoponction (± échoguidage).
En fonction de la tumeur suspectée, de l'âge, du stade, etc. : chirurgie → examen extemporané → diagnostic pathologique définitif.
- Signes de malignité devant une masse des glandes salivaires : douleur (inconstante), non mobile, paralysie du nerf facial, ganglion cervical palpable.

1 Cytoponction à l'aiguille

JAMAIS de biopsie chirurgicale d'une lésion tumorale parotidienne (risque de traumatisme du nerf facial et d'essaimage des cellules tumorales).

Cytoponction à l'aiguille fine de la lésion sous repérage échographique : examen peu invasif, relativement sensible pour dépister le caractère malin de la lésion.

Il peut permettre certains diagnostics de lésions bénignes, évitant une chirurgie (tumeur de Warthin chez une personne âgée ou fragile...).

2 Parotidectomie exploratrice avec examen extemporané

Devant une suspicion de tumeur : exploration chirurgicale avec monitoring peropératoire du nerf facial.

Un examen extemporané peut être réalisé (très bonne sensibilité pour le diagnostic de lésions malignes, mais il persiste un risque de faux positifs et de faux négatifs) pour guider le geste thérapeutique.

L'examen de la pièce opératoire après inclusion en paraffine apportera le diagnostic de certitude.

3 Compte rendu d'anatomie pathologique

Le **compte rendu d'anatomie pathologique** d'une exérèse chirurgicale pour tumeur primitive des glandes salivaires doit comporter les items suivants (recommandations INCa 2011) :

- localisation/taille de la tumeur ;
- type histologique : suivant la classification de l'OMS en vigueur ;
- en cas de tumeur bénigne : caractère complet de l'exérèse (oui/non) ;
- en cas de tumeur maligne :
 - grade histopronostique,
 - embolies vasculaires (oui/non),
 - engainements périnerveux (oui/non),
 - caractère complet de l'exérèse (oui/non) (limites saines ou envahies),
 - si limite saine préciser la marge.

Critères permettant de déterminer le pTN :

- extension extraparenchymateuse (non/oui) ;
- si oui, préciser extension macroscopique et/ou microscopique et à quel tissu.

Critères relatifs aux ganglions :

- localisation ;
- nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés pour chaque localisation ;
- si envahi(s) : capsule ganglionnaire (saine/dépassée) ;
- taille du/des ganglions envahi(s) ;
- caractère unilatéral ou bilatéral des ganglions envahis ;
- pTN (préciser l'année d'édition).

B Augmentation de volume bilatérale, non inflammatoire (maladie de système ?)

1 Maladies de système

Maladies de système : sarcoïdose (syndrome de Heerfordt), lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren...

Faire une biopsie des glandes salivaires accessoires labiales à la recherche de :

- granulome épithélioïde en faveur d'une sarcoïdose ;
- dépôts de substance amyloïde en faveur d'une amylose (coloration de rouge Congo) ;
- sialadénite chronique lymphocytaire en faveur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (grading de l'infiltrat inflammatoire par le **score de Chisholm et Mason** : grade 1 à 4. Forte suspicion si grade 3 ou 4).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une affection inflammatoire chronique caractérisée par une sécheresse oculaire et buccale (syndrome sec). Le SGS est une maladie systémique, auto-immune, pouvant être primitive (isolée) ou secondaire (associée à une affection systémique : polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, polymyosite...). Sur le plan histopathologique, le syndrome de Sjögren se caractérise par une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires.

Score de Chisholm et Mason

- Grade 1 : discret infiltrat inflammatoire
- Grade 2 : infiltrat modéré ou inférieur à 1 focus
- Grade 3 : 1 focus (> 50 lymphocytes)/4 mm²
- Grade 4 : > 2 foci/4 mm²

2 Lymphome de type MALT

Faire une biopsie des glandes salivaires accessoires à la recherche d'une prolifération lymphocytaire B (CD20 +/CD5–/CD23–/CD3–) associée à des lésions lympho-épithéliales.

3 Autres causes

Autres causes de lésions des glandes salivaires (parotide) sans indications d'examen anatomopathologique :

- infection VIH : hyperplasie lymphoïde kystique (le plus souvent bilatérale). Pas d'indication à un examen anatomopathologique ;
- parotidomégalies essentielles : alcool, cirrhose, médicaments, hypothyroïdie...

Pas d'indication à un examen anatomopathologique.

Points clés

- Deux tiers de tumeurs bénignes et un tiers de tumeurs malignes.
 - Bénin : adénome pléomorphe > tumeur de Warthin > autres.
 - Malin : carcinome mucoépidermoïde > carcinome adénoïde kystique > autres.
- Tumeur : le plus souvent unilatérale (sauf tumeur de Warthin), évolution lente.
- Signes de malignité devant une masse des glandes salivaires : douleur (inconstante), non mobile, paralysie du nerf facial, ganglion cervical palpable.
- Parotide = 65 % des tumeurs des glandes salivaires et 75–80 % de tumeurs bénignes.
- Séquence devant une suspicion de tumeur :
 - examen clinique → IRM → cytoponction sous échographie ;
 - jamais de biopsie ;
 - en fonction de la tumeur suspectée, de l'âge, du stade, etc. : chirurgie → examen extemporané → diagnostic pathologique définitif après inclusion en paraffine.
- En cas de suspicion de syndrome de Gougerot-Sjögren : biopsie des glandes salivaires accessoires. Score de Chisholm et Masson.

VIII

Dermatologie

Item 188 – UE 7 – Dermatoses bulleuses auto-immunes

Nicolas Ortonne
Relecture : Saskia Oro

- I. Prérequis
- II. Notions cliniques
- III. Principes des méthodes diagnostiques
- IV. Aspects anatomopathologiques des dermatoses bulleuses

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principales dermatoses bulleuses auto-immunes.

Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Prérequis

Histologie de la peau normale (fig. 29.1).

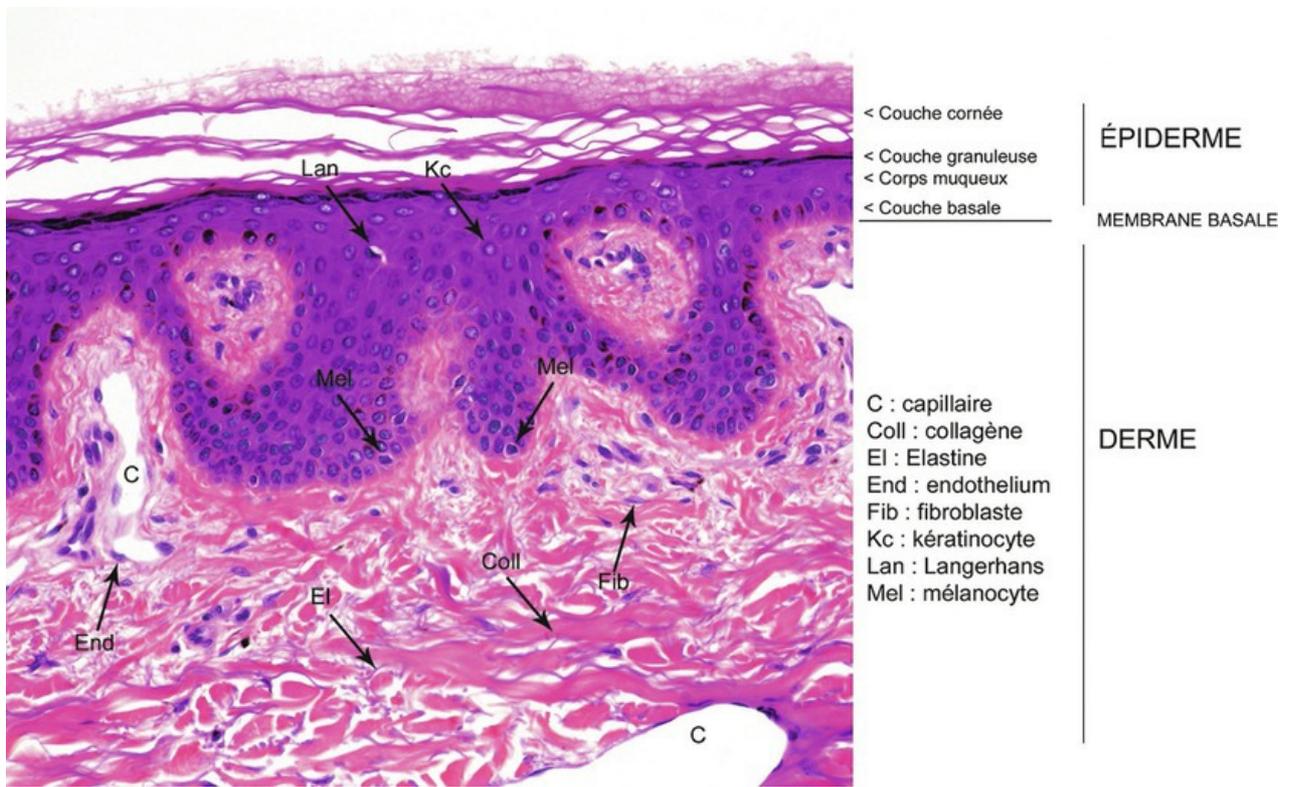


FIG. 29.1 Aspect en microscopie d'une peau normale (hémateïne-éosine-safran, x 200).

On distingue :

- l'épiderme : épithélium malpighien kératinisant (pavimenteux, stratifié) ;
- le derme (tissu conjonctif situé sous l'épiderme duquel il est séparé par la membrane basale).

Dans l'épiderme, on observe aussi des cellules pigmentées (mélanocytes) et quelques cellules de Langerhans. Au sein de l'épiderme, on distingue de la profondeur à la superficie : la couche basale (cellules au contact de la membrane basale), le corps muqueux, la couche granuleuse, et enfin la couche cornée (kératine).

II Notions cliniques

Bulle : collection liquidienne cutanée superficielle à contenu clair supérieure à 5 mm.

En dessous de cette taille, la terminologie dermatologique utilise plutôt le terme de vésicule.

Les bulles cutanées doivent faire rechercher une dermatose bulleuse auto-immune, où un autoanticorps dirigé contre une structure de jonction de la peau est produit, et vient se déposer dans la peau et causer des lésions bulleuses.

Les maladies bulleuses auto-immunes sont la pemphigoïde bulleuse (la plus fréquente), le pemphigus vulgaire, la dermatite herpétiforme et la dermatose à IgA linéaire (la plus fréquente chez l'enfant). Il existe des variantes de pemphigoïde, en particulier la pemphigoïde de la grossesse et la pemphigoïde cicatricielle qui sont beaucoup plus rares. L'épidermolyse bulleuse acquise est une autre maladie bulleuse par atteinte de la jonction dermo-épidermique également plus rare que la pemphigoïde, avec une fréquence particulière dans certains pays (Afrique).

Le retentissement de ces maladies dépend en grande partie de l'extension cutanée des lésions, qui se chiffre habituellement en pourcentage de la surface corporelle atteinte, de l'étendue de l'atteinte muqueuse et de son retentissement notamment oculaire ou sur l'alimentation en cas de lésions buccales et ORL étendues, et de la fragilité de l'hôte (âge, pathologies associées).

D'autres pathologies peuvent être la cause de bulles cutanées :

- le lupus peut se traduire très rarement par des lésions bulleuses, avec un aspect proche de ce que l'on voit dans la pemphigoïde ou la dermatose bulleuse à IgA linéaire, mais avec un aspect de bande lupique à l'examen en immunofluorescence cutanée directe (cf. chapitre 30) ;
- les toxidermies, en particulier le syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (groupe des nécrolyses épidermiques toxiques) : il s'agit de la même maladie avec comme différence uniquement la surface d'épiderme nécrosé ;

- les infections staphylococciques avec production de toxines exfoliantes (épidermolyse staphylococcique) ;
- les maladies inflammatoires avec œdème dissociant le derme superficiel : ex-érythème polymorphe bulleux post-infectieux ;
- les maladies métaboliques : porphyrie cutanée tardive, diabète (bullose diabétique) et hypertension ;
- les épidermolyses bulleuses d'origine génétique ;
- les agents externes (chaleur, brûlures, coup de soleil, frottement, etc.).

Les principales caractéristiques cliniques sont résumées dans le [tableau 29.1](#).

Tableau 29.1

Principales dermatoses bulleuses.

	Terrain	Lésions cutanées	Localisation	Atteinte muqueuse
Pemphigus vulgaire	Adulte	Bulles flasques Sur peau saine	Membres Plis	Oui
Pemphigoïde bulleuse	Sujet âgé (> 70 ans)	Prurit Bulles solides Sur peau érythémateuse	Tronc et membres Symétrique	Rare
Pemphigoïde de la grossesse	Femme enceinte	Prurit, plaques urticariennes Bulles tendues	Ventre, tronc, membres	Rare
Pemphigoïde cicatricielle	Sujet âgé (70 ans)	Bulles tendues en peau saine ou érythémateuse Atteinte cutanée au second plan	Tête et cou	Prédominante Toutes les muqueuses peuvent être atteintes Gravité : œil, larynx, œsophage
Épidermolyse bulleuse acquise	Âge variable La plus fréquente des MBI du sujet d'origine africaine	Fragilité cutanée Bulles en peau saine Parfois pseudo-PB Cicatrices atrophiques, grains de milium	Zones de frottement ++ Chute des ongles	Variable
Dermatose à IgA linéaire	Enfant et adulte jeune Parfois : médicament (vancomycine), pathologie associée	Bulles et vésicules solides Regroupement en rosettes	Moitié inférieure du tronc, fesses, périnée	Variable
Dermatite herpétiforme	Sujet jeune Maladie cœliaque	Prurit Vésicules plus que bulles	Faces d'extension des membres et fesses	Non
Syndrome de Stevens-Johnson	Médicament	Macules purpuriques Érythème et bulles flasques	Tronc, racine des membres	Oui
Syndrome de Lyell	Médicament	Érythème et bulles flasques étendues (en « linge mouillé »)	Ubiquitaire	Oui

Épidermolyse staphylococcique	Nouveau-né Nourrisson	Décollements superficiels Érythème scarlatiniforme		Non
Érythème polymorphe bulleux	Enfant et adulte jeune Post-infectieux	Cocardes érythémateuses à centre bulleux	Coudes, genoux, paumes, plantes	Oui
Porphyrie cutanée tardive acquise	Adulte masculin Alcool	Bulles, fragilité cutanée, cicatrices Hyperpigmentation et pilosité des tempes	Zones photo-exposées (mains)	Non

MBAI : maladie bulleuse auto-immune ; PB : pemphigoïde bulleuse.

III Principes des méthodes diagnostiques

Le diagnostic repose sur l'association de critères :

- cliniques ;
- immunologiques : recherche d'autoanticorps dans le sérum par immunofluorescence indirecte ;
- anatomopathologiques, comprenant :
 - un prélèvement cytologique (« cytodagnostic de Tzanck »), optionnel,
 - un prélèvement biopsique sur une bulle récente ou intacte, en périphérie du décollement, fixé pour examen histologique classique,
 - un prélèvement biopsique en peau péribulleuse, sans fixation, congelé ou mis dans un milieu de transport (liquide de Michel) avec transport immédiat vers le laboratoire d'anatomie pathologique pour examen en immunofluorescence directe.



N.B. : la recherche d'autoanticorps dans le sérum se fait par immunofluorescence indirecte, mais ce

n'est pas un examen anatomopathologique (utilisation de coupes de peau normale animale dont les caractéristiques moléculaires sont similaires à la peau humaine pour rechercher les autoanticorps dans le sérum du patient) (cf. [fig. 29.3](#)).

A Cytodiagnostic

Raclage du fond de la bulle, étalement direct sur une lame.

La lame est adressée au service d'anatomie pathologique et sera colorée (May-Grünwald-Giemsa [MGG]).

C'est une méthode très rapide mais qui n'a de valeur que si le résultat est positif. Cette technique permet de voir des cellules acantholytiques dans le pemphigus (kératinocytes détachés les uns des autres, de forme arrondie) ([fig. 29.2](#)) ou des modifications liées à des virus (effet cytopathogène viral herpétique par exemple).

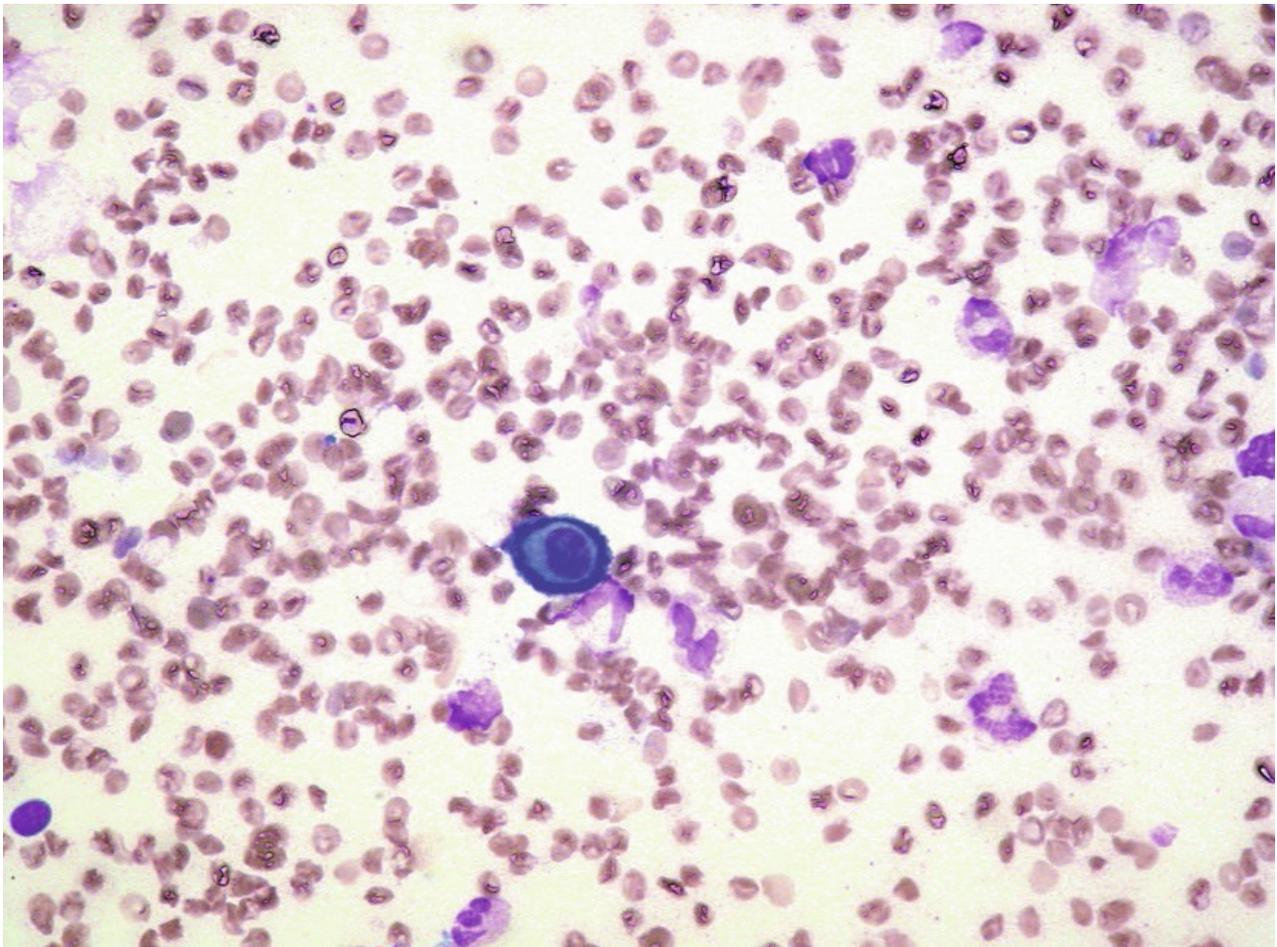


FIG. 29.2 Examen cytologique de produit de grattage d'une bulle récente (cytodiagnostic de Tzanck) de pemphigus.

On trouve un matériel hémorragique avec de nombreuses hématies et, au centre, un kératinocyte acantholytique, arrondi, avec une pâleur périnucléaire du cytoplasme.

B Examen histologique

Examen histologique standard après fixation.

C Examen d'immunofluorescence cutanée directe sur une biopsie cutanée congelée

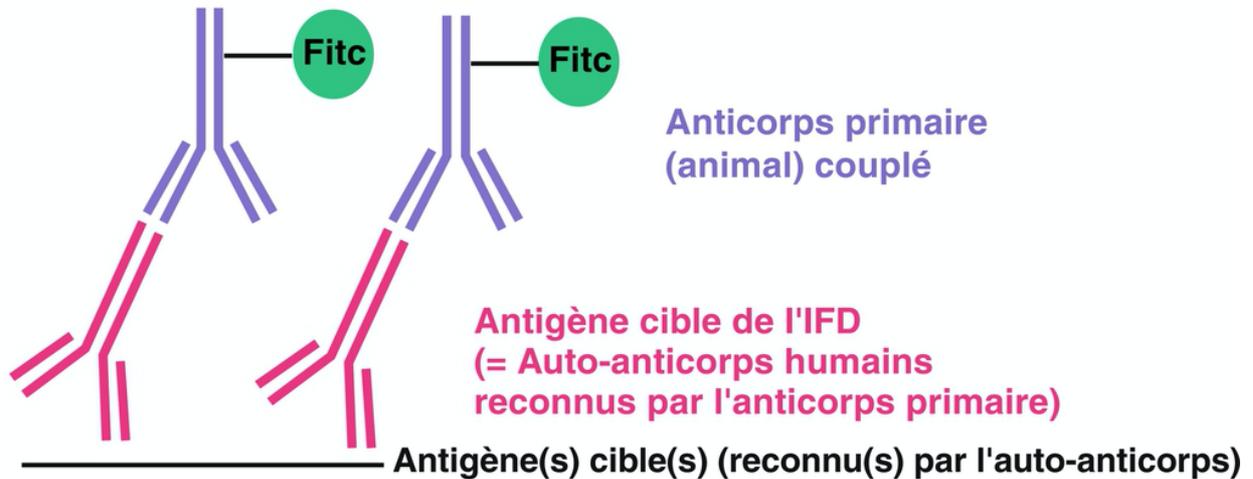
L'immunofluorescence cutanée directe a pour objectif la détection des immunoglobulines (autoanticorps) et du complément déposés dans la peau (fig. 29.3). Cet examen a un intérêt dans trois situations :

- le lupus : détection d'une bande lupique (cf. chapitre 30) ;
- les maladies bulleuses auto-immunes ;
- les vascularites cutanées pour la détection de complexes immuns dans les parois des capillaires dermiques.

Immunofluorescence cutanée directe

Recherche d'auto-anticorps dans la peau

- Auto-anticorps déposés dans le tissu



Immunofluorescence cutanée indirecte

Recherche d'auto-anticorps dans la sang

1-) Incubation du sérum avec un tissu test (peau humaine, œsophage de singe...)

2-) Immunomarquage fluorescent

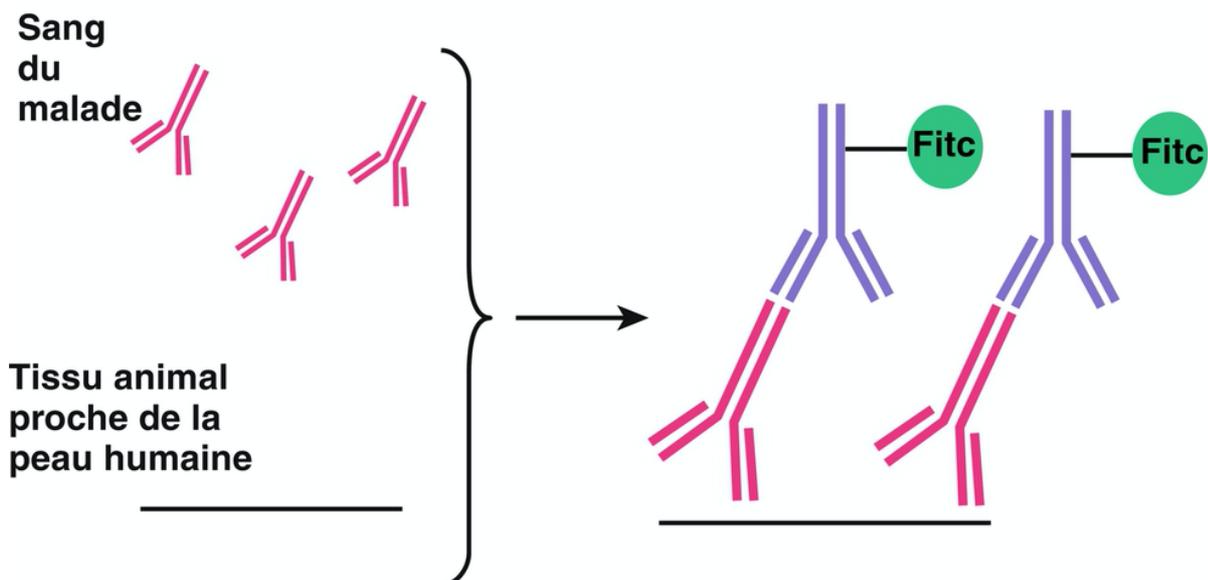


FIG. 29.3 Principe des examens d'immunofluorescence cutanée directe et indirecte. En immunofluorescence directe, on recherche des autoanticorps déposés dans l'épiderme du malade, par incubation des coupes de peau congelée avec des anticorps couplés à un fluorochrome, spécifiques des isotypes humains (anti-IgA, IgG et IgM) et de fractions du

complément (C3 par exemple). En **immunofluorescence indirecte**, les autoanticorps sont recherchés dans le sérum des malades, que l'on incube à des dilutions différentes sur une peau animale. La technique de marquage repose ensuite sur une seconde incubation avec les anticorps anti-Ig humaines, comme pour l'examen en immunofluorescence directe. Cette technique permet ainsi de doser la quantité d'autoanticorps circulants. L'immunofluorescence indirecte n'est pas un examen fait dans les services d'anatomie pathologique.

Technique d'immunofluorescence directe cutanée :

- réalisation de coupes du tissu congelé (peau) au cryostat appliqué sur une lame ;
- dépôt sur la coupe d'un anticorps spécifique (anti-IgG ou anti-C3 par exemple) couplé à un fluorochrome (FITC, de couleur verte le plus souvent), puis rinçage éliminant les anticorps qui ne se sont pas fixés sur leur cible ;
- examen de la lame avec un microscope à fluorescence : visualisation de la fluorescence là où il y a des dépôts d'IgG ou de C3 ;
- interprétation du résultat : localisation et nature des dépôts.

Le choix d'un immunomarquage fluorescent sur une coupe congelée s'explique par le fait que l'on souhaite marquer une protéine extracellulaire présente en faible quantité dans le tissu, nécessitant un marquage très sensible sans dénaturation des structures protéiques (autoanticorps : immunoglobuline et complément). Il est possible de procéder à des immunomarquages sur coupes de tissus fixés et inclus en paraffine (immunohistochimie classique), mais la sensibilité de cette technique en cas de protéines extracellulaires est bien moindre en raison des nombreux bains (alcool, xylène, etc.) nécessaires à la préparation des blocs de paraffine, conduisant d'une part à une altération des protéines et d'autre part à leur élution, au moins partielle.

Le choix d'une technique de révélation fluorescente tient également à des raisons de sensibilité, les fluorochromes étant plus sensibles et donnant moins de bruit de fond, celui-ci pouvant être particulièrement gênant pour l'interprétation des marquages de protéines extracellulaires.

IV Aspects anatomopathologiques des dermatoses bulleuses

Les dermatoses bulleuses auto-immunes sont liées à la production d'autoanticorps dirigés contre des protéines liant les kératinocytes entre eux (desmosomes interkératinocytes) pour les pemphigus ou liant l'épiderme au derme (atteinte de la jonction dermo-épidermique, protéines d'ancrage à la membrane basale) pour les pemphigoïdes, l'épidermolyse bulleuse acquise, la dermatite herpétiforme et la dermatose à IgA linéaire.

Le pemphigus est donc la seule dermatose bulleuse auto-immune avec présence de cellules acantholytiques (kératinocytes isolés flottant dans la bulle, et qui sont devenus ronds). Des kératinocytes acantholytiques peuvent néanmoins être présents dans d'autres maladies de la peau.

En cas de dermatose bulleuse non auto-immune, l'examen en immunofluorescence sera négatif.

Le [tableau 29.2](#) donne pour chaque pathologie :

- la cible de l'autoanticorps produit ;
- le résultat du cytodagnostic ;
- l'aspect histologique (biopsie sur une bulle récente ou intacte, en périphérie du décollement, fixée) ;
- et l'aspect en immunofluorescence directe (biopsie en peau péribulleuse, congelée).

Tableau 29.2**Aspect cytologique et histologique des principales dermatoses bulleuses auto-immunes.**

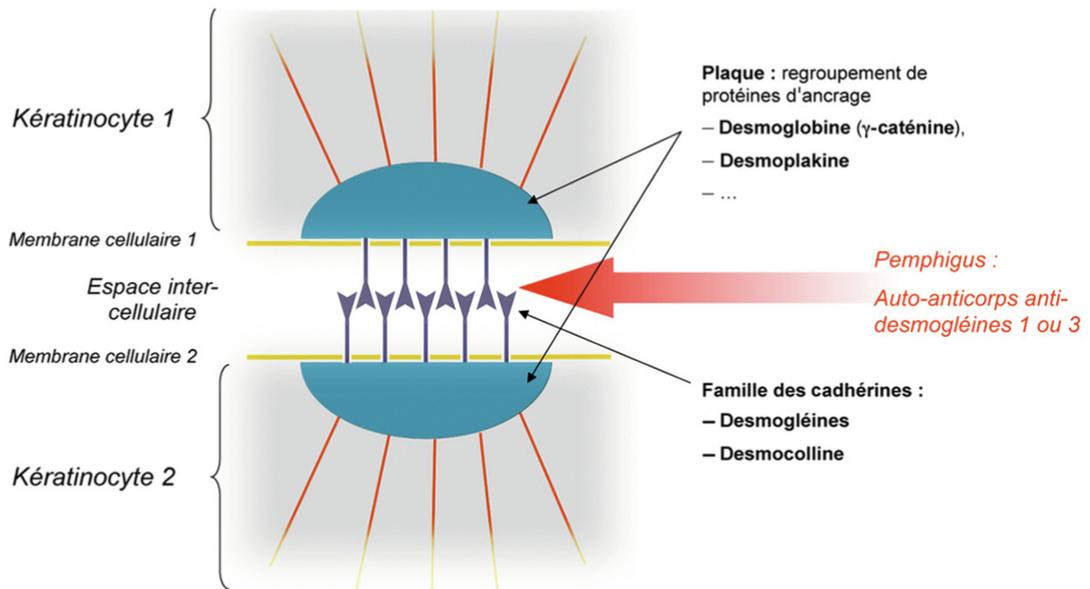
	Antigène cible (fig. 29.4)	Cyodiagnostic (cellules acantholytiques)	Histologie	Immunofluorescence directe
Pemphigus vulgaire	Desmosome : (desmoglène 3)	+ (fig. 29.2)	Bulle intra- épidermique avec cellules acantholytiques flottantes (fig. 29.5)	IgG + complément Dans l'épiderme (interkératinocytaire) : en résille ou en maille (fig. 29.6)
Pemphigoïde bulleuse, de la grossesse ou cicatricielle	BPAG1 ± BPAG2	–	Bulle sous- épidermique avec polynucléaires éosinophiles Infiltrat dermique contenant des polynucléaires éosinophiles (fig. 29.7)	Complément seul ou IgG + complément Dans la membrane basale épidermique (jonction dermo- épidermique) : linéaire (fig. 29.8)
Épidermolyse bulleuse acquise	Collagène VII	–	Bulle sous- épidermique Peu d'infiltrat inflammatoire	Identique à la pemphigoïde
Dermatose à IgA linéaire	Fragment protéolytique de la BPAG1	–	Bulle sous- épidermique avec infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles	IgA Dans la membrane basale épidermique (jonction dermo- épidermique) : linéaire
Dermatite herpétiforme	Transglutaminase épidermique	–	Décollement au sommet des papilles dermiques Vésicule sous- épidermique avec infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles	IgA + C3 Au sommet des papilles dermiques Amas granulaires

BPAG : *bullous pemphigoid antigen*.

A Pemphigus vulgaire

Il est dû à des autoanticorps spécifiques dirigés contre la desmoglène 3 (fig. 29.4), qui constitue la principale protéine permettant l'adhésion interkératinocytaire à la face externe des plaques des desmosomes. La maladie peut être provoquée par une prise médicamenteuse (D-pénicillamine, captopril).

Desmosome



Hémi-desmosome

- **Épidermolyse bulleuse acquise, lupus**

Auto anticorps anti-coll VII

- **Pemphigoïdes**

- **Dermatose à IgA linéaire**

Auto anticorps anti-BPAG1, parfois BPAG1 et 2

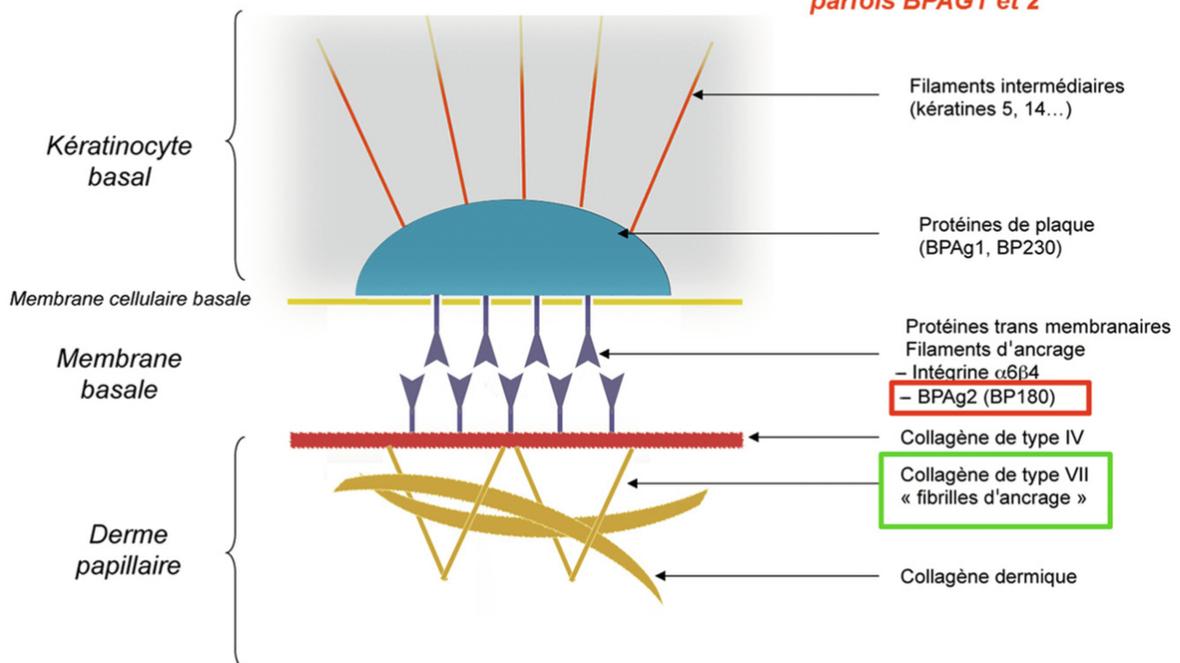


FIG. 29.4 Représentation schématique des desmosomes et hémidesmosomes de l'épiderme.

A. Desmosome. Les desmosomes sont des structures complexes assurant les jonctions interkératinocytaires dans le corps muqueux épidermique. Ils sont constitués d'une plaque d'ancrage (en bleu) en lien avec les protéines du cytosquelette (en orange) en intracellulaire, et de protéines dont la portion extracellulaire homophile permet l'attache de deux plaques se faisant face. Ces protéines, de la famille des cadhérines (desmogléines en particulier), sont la cible des autoanticorps produits au cours des pemphigus (desmogléine 3 dans le pemphigus vulgaire et desmogléine 1 pour le pemphigus superficiel).

B. Hémi-desmosome. Les hémidesmosomes assurent l'attache de la couche basale de l'épiderme au derme. Les hémidesmosomes sont constitués d'une seule plaque d'ancrage localisée au pôle basal des cellules de la couche basale de l'épiderme, liée aux protéines du

cytosquelette. Les filaments d'ancrage assurent la jonction avec le derme sous-jacent, en lien avec le collagène IV, lui-même rattaché au collagène dermique par les fibrilles d'ancrage (collagène VII). Cette superposition de structures d'attache forme la membrane basale. Les principales cibles des autoanticorps des maladies bulleuses de la jonction sont l'antigène BP180 (BPAg 2 pour « bullous pemphigoid antigen 2 »), de 180 kilodaltons, et le collagène VII.

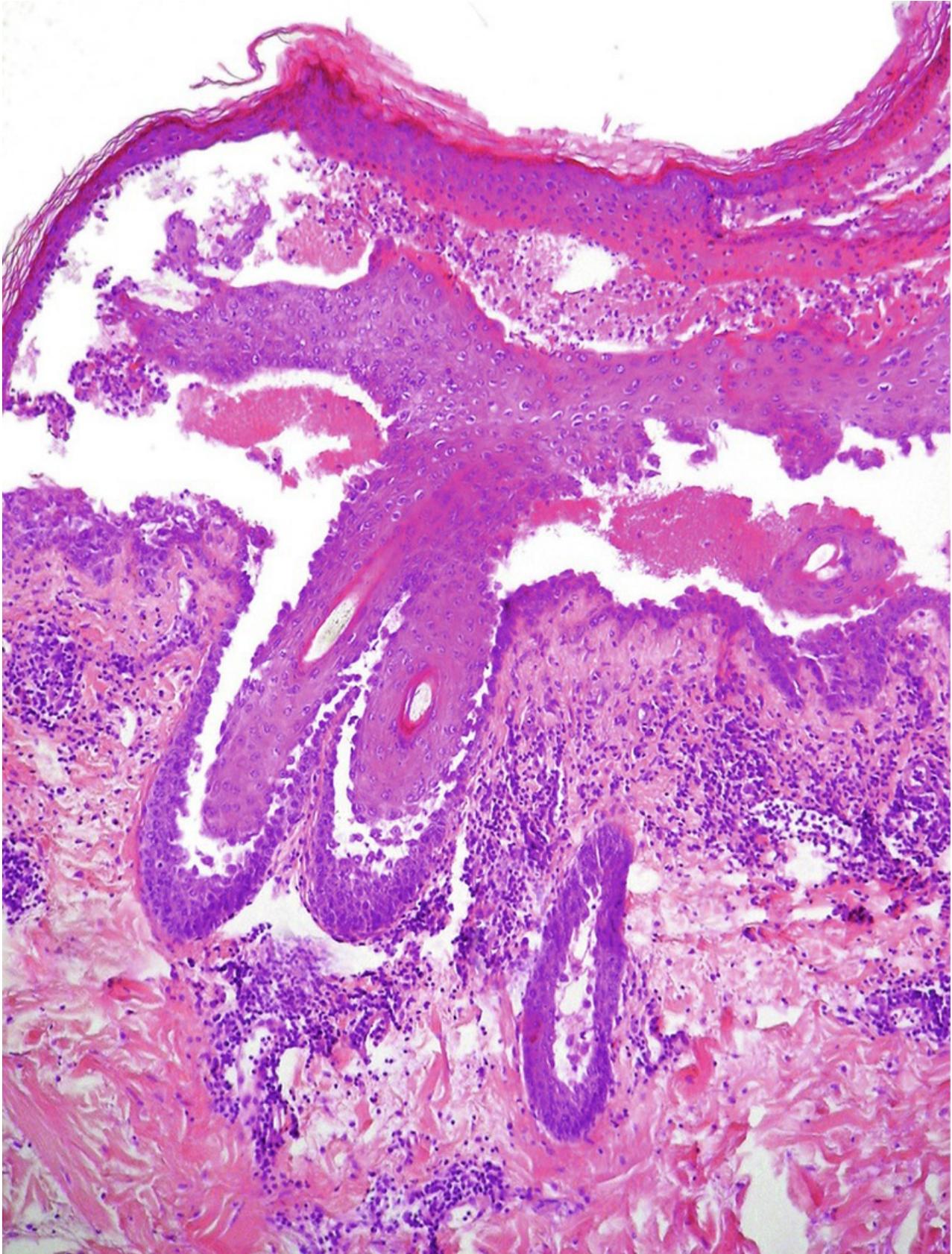


FIG. 29.5 Pemphigus : biopsie d'une bulle montrant un clivage intra-épidermique, au-dessus des cellules de l'assise basale épidermique, par un mécanisme d'acantholyse.

Il existe des variantes de pemphigus.

La variante la plus fréquente est la forme superficielle (pemphigus superficiel, variantes foliacées ou séborrhéiques). Dans ce cas, il y a production d'anticorps anti-desmoglérine 1. Cette protéine d'ancrage n'est exprimée que dans la peau, au niveau des couches cellulaires superficielles. Cela explique la présentation particulière de la maladie, purement cutanée, sans atteinte muqueuse, avec prédominance dans les zones séborrhéiques (zones médio-faciales et tronc).

La forme végétante est beaucoup plus rare, atteignant généralement les plis et s'accompagnant d'une hyperplasie épidermique.

Enfin, il existe des formes paranéoplasiques (satellites de lymphomes, maladie de Castelman, ou de cancers solides...) où l'on retrouve en général des autoanticorps ciblant d'autres antigènes du desmosome et de l'hémi-desmosome.

B Pemphigoïde bulleuse

Elle est due à des autoanticorps anti-membrane basale (antigènes BPAG pour *bullous pemphigoid antigens*, fig. 29.4) qui se déposent dans la peau, activent le complément et recrutent des polynucléaires éosinophiles, qui participent probablement à cliver la jonction dermo-épidermique en libérant leurs granules toxiques.

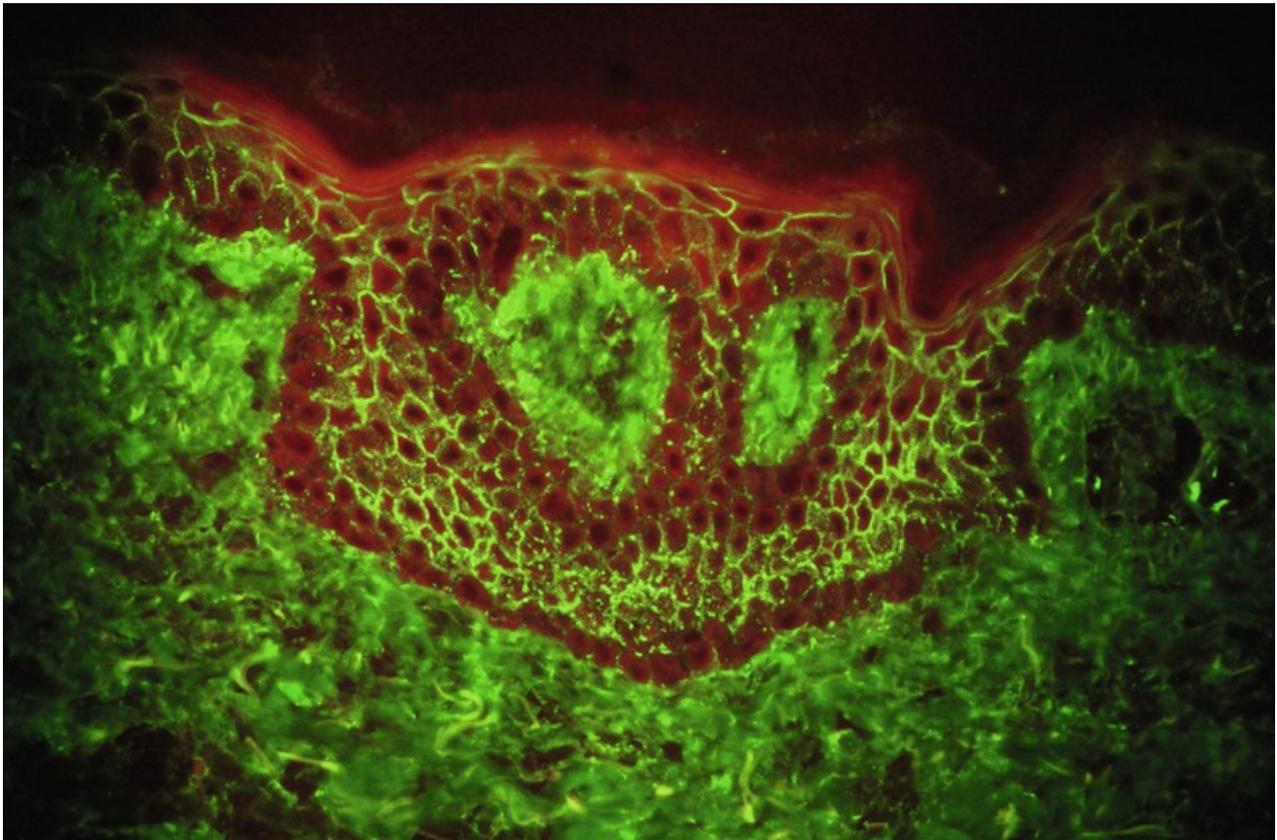


FIG. 29.6 Pemphigus : immunofluorescence directe avec un anticorps anti-IgG, réalisée sur une biopsie de peau périlésionnelle montrant un dépôt d'IgG interkératinocytaire, réalisant un aspect en « maille ».

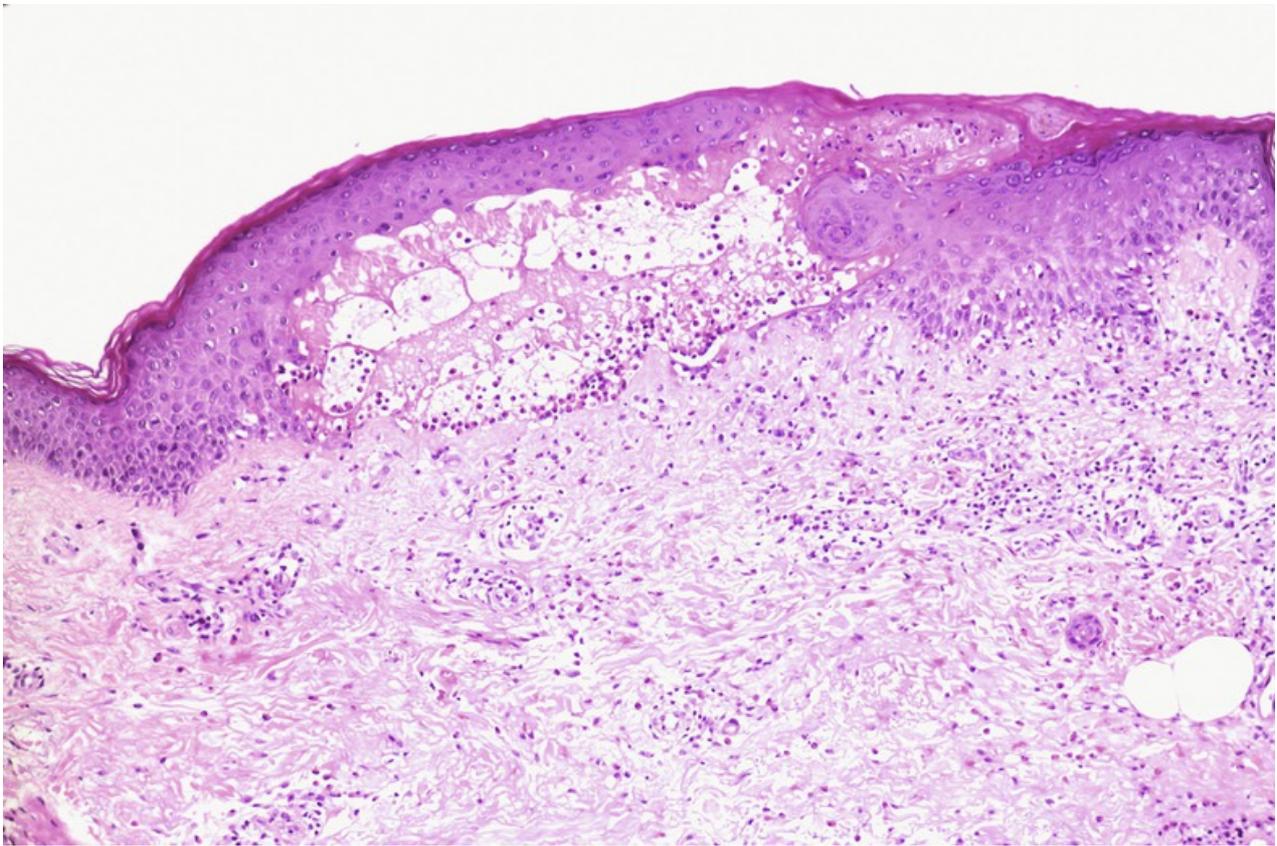


FIG. 29.7 Pemphigoïde bulleuse : biopsie d'une bulle, à cheval sur la peau saine avoisinante, montrant un clivage à la jonction dermo-épidermique associé au recrutement de cellules inflammatoires, en particulier des polynucléaires, dans le derme sous-jacent.

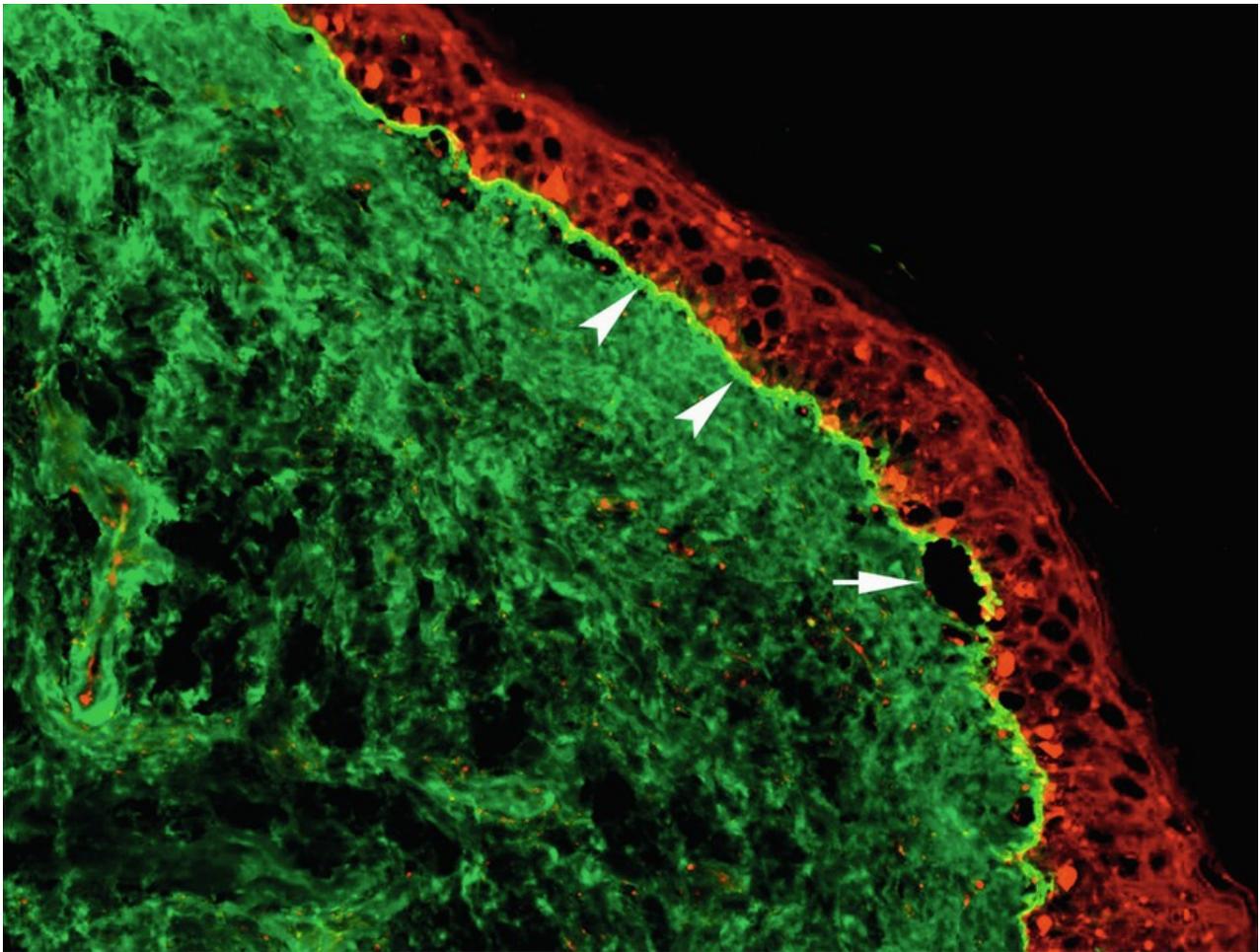


FIG. 29.8 Pemphigoïde bulleuse : immunofluorescence directe réalisée sur une biopsie de peau périlésionnelle avec un anticorps anti-C3 montrant un dépôt de C3 linéaire à la jonction dermo-épidermique, sur la membrane basale (pointes de flèche).

Un début de décollement est visible par endroits (flèche). L'épiderme apparaît en rouge.

Comme pour le pemphigus, il existe des variantes, selon le terrain (pemphigoïde de la grossesse) ou l'évolution des lésions (pemphigoïde cicatricielle).

Il est ainsi recommandé devant tout prurit du sujet âgé, notamment s'il existe des lésions inflammatoires, de pratiquer un examen d'immunofluorescence cutanée directe.

C Dermatose à IgA linéaire

Elle peut être considérée comme une variante de pemphigoïde. L'antigène cible est d'ailleurs un fragment de la BPAG1, cible de la pemphigoïde. La maladie survient chez des sujets beaucoup plus jeunes, voire des enfants, et volontiers au décours de prises médicamenteuses, classiquement la vancomycine. Elle se manifeste par des bulles sur la racine des membres, se regroupant en rosettes. Dans cette maladie, les autoanticorps sont d'isotype IgA, d'où le nom de la maladie, qui recrutent plutôt des polynucléaires neutrophiles que des éosinophiles dans les lésions cutanées.

D Dermite herpétiforme

Elle se voit également chez l'enfant et le sujet jeune. Elle ne donne pas de bulles mais plutôt des vésicules très prurigineuses, sur la racine des membres et les fesses. Elle est liée à la production d'anticorps anti-transglutaminase, et s'associe presque constamment à une maladie cœliaque, en rapport avec une allergie au gluten. Il est probable que la transglutaminase présente des analogies épitopiques avec certaines protéines structurales du gluten, expliquant l'association des deux maladies.

Points clés

- Les dermatoses bulleuses auto-immunes de la peau sont liées au dépôt cutané d'autoanticorps.
- Le diagnostic repose sur l'aspect clinique, la recherche d'autoanticorps dans le sérum (immunofluorescence indirecte) et les examens anatomopathologiques comprenant :
 - un prélèvement cytologique (« cytodiagnostics de Tzanck »), optionnel mais permettant un

diagnostic positif rapide si des cellules acantholytiques sont visualisées ;

- un prélèvement biopsique sur une bulle récente ou intacte, en périphérie du décollement, fixé pour examen histologique classique ;
- un prélèvement biopsique en peau péribulleuse, congelé ou mis dans un milieu de transport (liquide de Michel) et transport immédiat vers le laboratoire d'anatomie pathologique pour examen en immunofluorescence directe.

- La maladie la plus fréquente est la pemphigoïde bulleuse, qui touche les sujets âgés et se caractérise par des bulles sous-épidermiques survenant sur des lésions inflammatoires prurigineuses. Elle est due à la présence d'autoanticorps anti-membrane basale (immunofluorescence directe linéaire à la jonction dermo-épidermique).
- Le pemphigus et ses variantes sont responsables de lésions cutanées et muqueuses, avec formation de bulles intra-épidermiques fragiles, se manifestant plus souvent par des érosions arrondies post-bulleuses. Le pemphigus est dû à la présence d'autoanticorps anti-desmosomes (desmoglénines), causant une acantholyse par la destruction des jonctions inter-kératinocytaires (immunofluorescence directe en mailles).
- De nombreuses autres maladies dermatologiques peuvent entraîner la formation de bulles : toxidermies (syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson), maladies métaboliques (porphyrie cutanée tardive), érythème polymorphe post-infectieux, bulles de causes mécaniques... Dans ces cas, l'examen en immunofluorescence directe sera négatif.

Item 190 – UE 7 – Lupus érythémateux disséminé

Nicolas Ortonne
Relecture : Saskia Oro

- I. Généralités – Physiopathologie
- II. Lupus et anatomie pathologique

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principales lésions cutanées spécifiques.

Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Généralités – Physiopathologie

Le lupus érythémateux systémique ou lupus érythémateux disséminé est une maladie systémique, auto-immune, spontanément grave, caractérisée par la production d'anticorps anti-nucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif.

La physiopathologie de la maladie est partiellement connue et multifactorielle. L'analyse des lésions tissulaires indique qu'il existe des phénomènes auto-immuns complexes, faisant intervenir une agression à médiation cellulaire et la production d'autoanticorps (médiation humorale) avec parfois formation de complexes immuns, incluant des cryoglobulines. Il existerait une immunisation contre des constituants de corps apoptotiques cellulaires avec production d'autoanticorps (facteurs anti-nucléaires).

Outre l'agression des tissus par des lymphocytes, les lésions et symptômes seraient dus à l'interaction de ces autoanticorps avec les constituants tissulaires, ou à des complexes immuns circulants activant le complément.

Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées, articulaires, rénales, sanguines, neurologiques.

Les critères diagnostiques définis par le Collège des rhumatologues américains (*American College of Rheumatology* [ACR]) permettent de définir les principales manifestations du lupus érythémateux disséminé. Classiquement, le diagnostic peut être retenu si quatre de ces critères sont réunis.

Rappels des critères

- Rash malaire
- Rash « discoïde »
- Photosensibilité
- Ulcérations orales ou nasopharyngées
- Arthrite non érosive d'au moins deux articulations périphériques
- Séríte (pleurésie, péricardite)
- Atteinte rénale : protéinurie $\geq 0,5$ g/24 h, cylindres
- Atteinte neurologique (convulsions ou psychose)
- Atteinte hématologique : cytopénie(s)
- Titre anormal de facteurs anti-nucléaires
- Anticorps anti-DNA natifs ou anomalies immunologiques

À côté du lupus érythémateux systémique, il existe des formes purement cutanées de lupus (lupus érythémateux chronique et panniculite lupique) ou à expression cutanée très prédominante (lupus érythémateux subaigu).

II Lupus et anatomie pathologique

L'anatomie pathologique a un rôle important pour :

- confirmer la nature « lupique » d'une lésion cutanée ;
- évaluer la nature et le degré évolutif de l'atteinte rénale.

A Lésions cutanées du lupus

On distingue les lésions dites spécifiques des lésions non spécifiques.

1 Prélèvements – Techniques

La biopsie cutanée n'est pas systématique.

Elle peut être utile pour confirmer la nature lupique d'une lésion « spécifique ».

En cas de biopsie, il faut faire une biopsie cutanée :

- de la lésion pour examen anatomopathologique classique (histologie sur fragment fixé qui sera inclus en paraffine) ;
- en peau lésée sans fixateur pour examen en immunofluorescence directe. Ce prélèvement doit être congelé ou adressé sans fixateur immédiatement au laboratoire d'anatomie pathologique.

Sur la feuille de demande d'examen accompagnant les deux prélèvements, il doit être précisé le contexte clinique (suspicion de lupus), la demande d'examen histologique classique, et la demande d'examen en immunofluorescence.

a Immunofluorescence cutanée directe

L'immunofluorescence cutanée directe a pour objectif de détecter des autoanticorps déposés dans la peau (cf. fig. 29.3). Cet examen a un intérêt dans trois situations :

- le lupus : détection d'une bande lupique ;

- les maladies bulleuses auto-immunes (cf. chapitre 29) ;
- les vascularites cutanées pour la détection de complexes immuns dans les parois des capillaires dermiques.

b Technique de l'immunofluorescence directe

- Réalisation de coupes du tissu (peau, rein) congelé au cryostat.
- Dépôt sur la coupe d'un anticorps spécifique (anti-IgG ou anti-C3 par exemple) couplé à un fluorochrome (FITC, de couleur verte le plus souvent), puis rinçage éliminant les anticorps qui ne se sont pas fixés sur leur cible.
- Examen de la lame avec un microscope à fluorescence : visualisation de la fluorescence là où il y a des dépôts d'IgG ou de C3.

La bande lupique se caractérise en pratique par un dépôt (cf. fig. 30.2) :

- localisé sur la basale épidermique ;
- formant une bande épaisse et/ou granulaire ;
- constitué d'immunoglobulines (IgG et/ou IgM, \pm IgA) et de fractions du complexe d'attaque membranaire du complément (C1q, C3) visualisées par l'immunofluorescence.

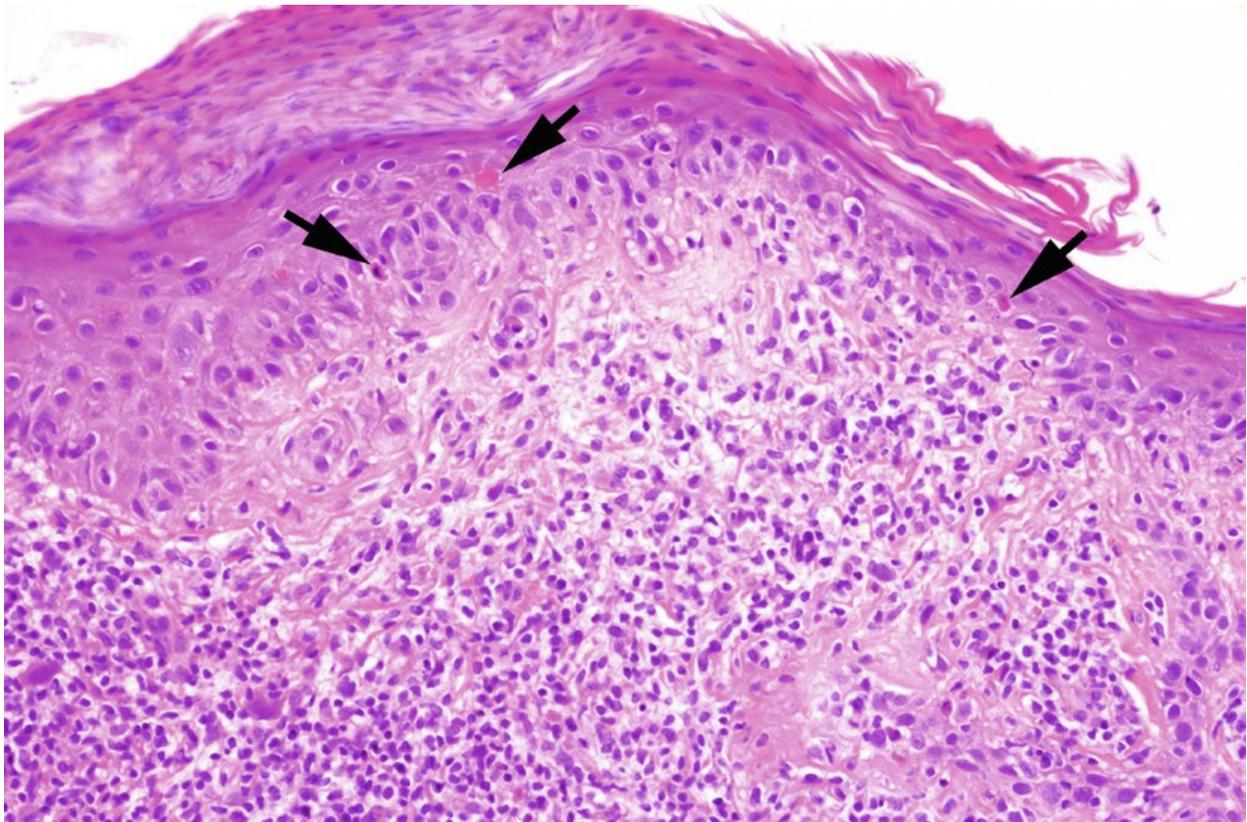


FIG. 30.1 Lésion de lupus aigu, de présentation dermo-épidermique, sous la forme d'une dermatose de l'interface.

L'infiltrat lymphocytaire présent dans le derme superficiel agresse l'épiderme, conduisant à la mort apoptotique des kératinocytes (flèches).

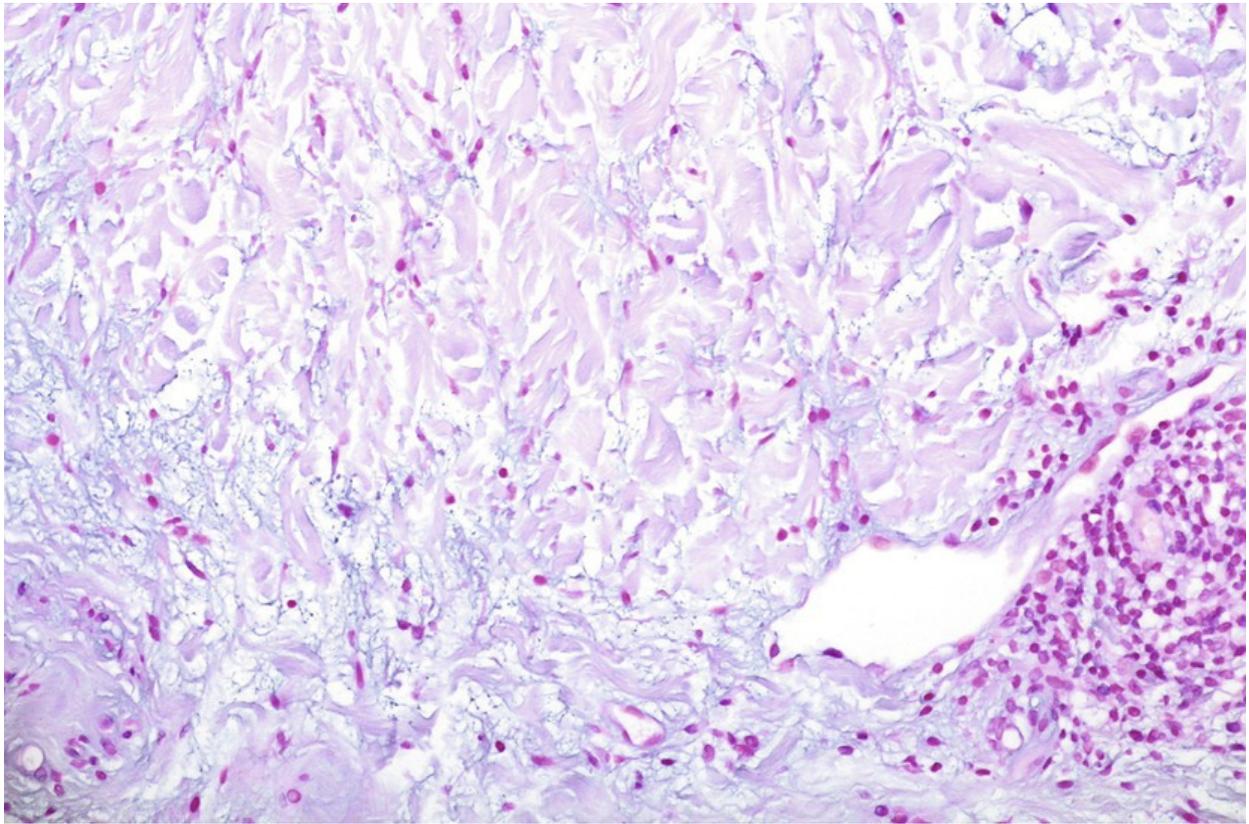


FIG. 30.2 Lésion de lupus aigu, de présentation dermo-épidermique avec un excès de mucopolysaccharides dans le derme, apparaissant sur la coloration par le bleu Alcian (pH = 2,5) comme de petits dépôts bleutés disposés entre les faisceaux de collagène (« mucinose dermique »).

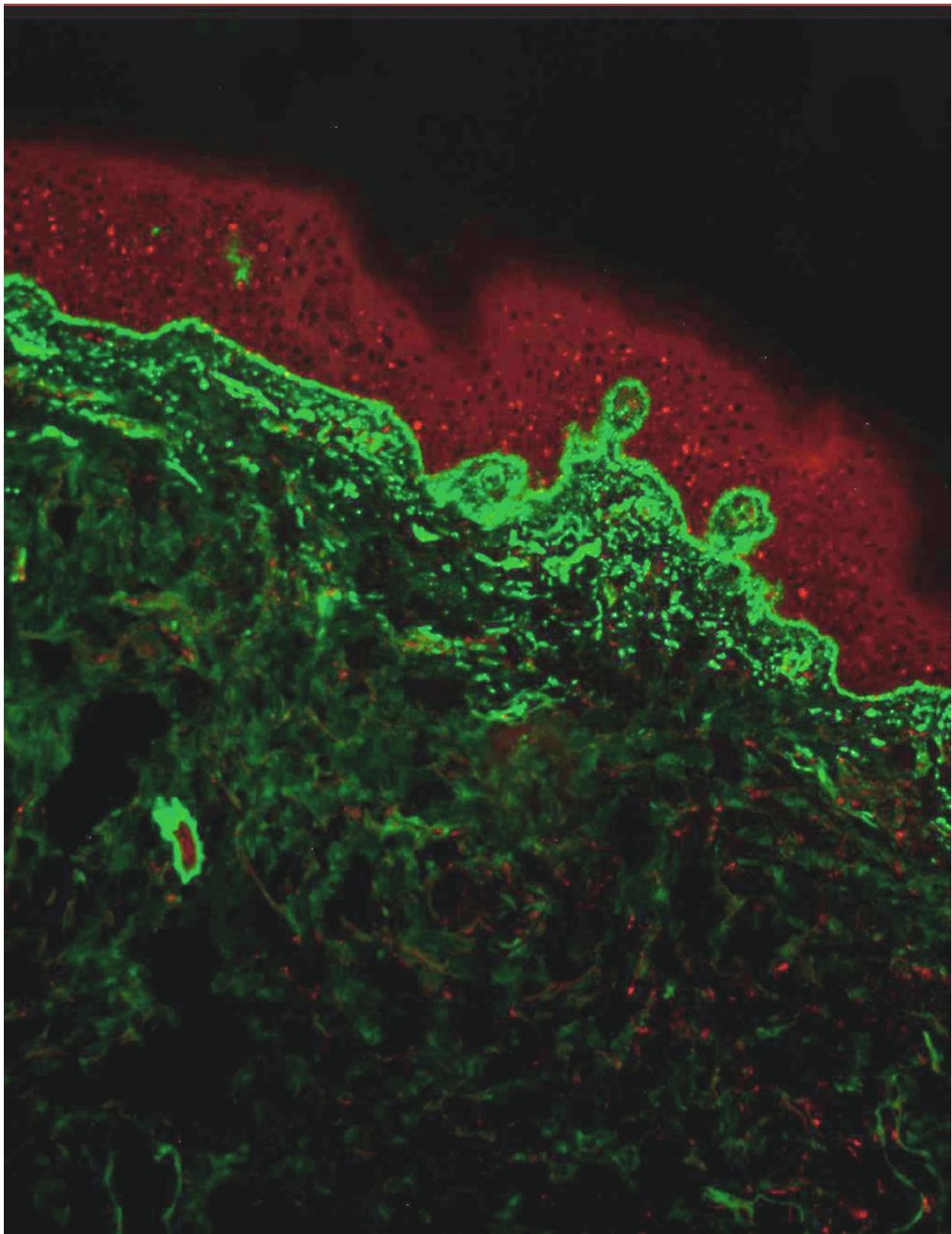


FIG. 30.3 Examen en immunofluorescence directe de peau lésionnelle avec des anticorps anti-IgG : dépôt en bande épaisse et granuleuse d'IgG sur la membrane basale épidermique, réalisant un aspect de « bande lupique ». L'épiderme apparaît en rouge.

La bande lupique serait due aux dépôts d'antigènes nucléaires dans la basale épidermique, secondaires à la destruction auto-immune des kératinocytes, sur lesquels viennent se fixer les autoanticorps (IgG en général) dirigés contre les antigènes nucléaires (ces autoanticorps sont produits de manière systémique dans le cadre de l'auto-immunité que présentent les malades). Une fois la formation du complexe immunitaire dans la membrane basale, il peut y avoir activation du complément et donc dépôts de C1q ou C3.



Attention : il existe d'authentiques lupus qui n'ont pas de bande lupique à l'immunofluorescence cutanée directe. La sensibilité de l'examen est assez faible en pratique.

2 Lésions spécifiques

Ces lésions permettent de faire le diagnostic de lupus, cliniquement et/ou histologiquement mais elles ne sont pas absolument spécifiques du point de vue du diagnostic différentiel et notamment un aspect très proche peut se voir dans la dermatomyosite.

a Lupus à expression dermo-épidermique

Cf. [tableau 30.1](#).

Tableau 30.1**Lupus à expression dermo-épidermique.**

Type de lésions	Aspect clinique	Histologie	Bande lupique en immunofluorescence en peau lésée (prévalence)
Lupus aigu	Érythème en zones photo-exposées : visage, surtout joue et nez (érythème en loup/vespertilio), décolleté, mains	Corps apoptotiques dans l'épiderme Infiltrat inflammatoire lymphocytaire dermique au contact de la membrane basale de l'épiderme (fig. 30.1) Excès de mucopolysaccharides dans le derme (« mucinose dermique ») (fig. 30.2)	90 % (fig. 30.3)
Lupus subaigu	Plaques érythémato-squameuses du tronc et des membres supérieurs psoriasiformes et parfois annulaires	Aspect intermédiaire entre le lupus aigu et chronique	60 %
Lupus chronique (discoïde)	Plaques sur les zones photo-exposées du visage avec érythème, squames et atrophie cicatricielle Alopécie cicatricielle dans les formes évoluées du cuir chevelu	Atrophie de l'épiderme Hyperkératose Infiltrat inflammatoire lymphocytaire du derme autour des capillaires et des annexes Excès de mucopolysaccharides dans le derme (« mucinose dermique ») (fig. 30.2)	Discutée, plutôt < 50 %

b Autres lésions lupiques spécifiques

- Lupus à expression épidermique : lupus bulleux (cf. chapitre 29).
- Lupus à expression dermique :
 - lupus « tumidus » ;
 - lupus engelure ;
 - mucinoses cutanées lupiques.
- Lupus hypodermique : panniculite lupique.

3 Lésions cutanées non spécifiques

Ces lésions ne sont pas spécifiques du lupus ni cliniquement ni histologiquement. Elles traduisent la présence d'autoanticorps thrombogènes ou capables de former des complexes immuns, phénomène que l'on peut retrouver dans d'autres maladies :

- atteinte vasculaire inflammatoire : purpura vasculaire, urticaire ;
- atteinte vasculaire thrombotique, éventuellement dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides (fréquent dans la forme subaiguë et parfois dans la forme aiguë) : livedo, nécroses cutanées.

B Lésions rénales du lupus

Cf. chapitres 14 et 16.

Points clés

- Le lupus est une maladie auto-immune qui atteint fréquemment et parfois exclusivement la peau.
Il existe plusieurs variantes de la maladie :
 - la forme érythémateuse disséminée pouvant atteindre tous les organes ;
 - la forme subaiguë atteignant essentiellement la peau et souvent associée à un syndrome des antiphospholipides ;
 - et la forme chronique touchant exclusivement la peau, sachant que des formes frontières et de passage sont toujours possibles.
- Le diagnostic de lupus repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.
- Certaines lésions cutanées spécifiques du lupus permettent par leur aspect clinique et histologique de faire le diagnostic.
- L'examen d'une biopsie cutanée par immunofluorescence directe est un élément diagnostique dont la positivité est définie par la mise en évidence d'un aspect de bande lupique traduisant un dépôt d'autoanticorps et parfois de complément sur la basale épidermique.
- Le pronostic de l'atteinte rénale, en particulier des glomérulonéphrites lupiques, est déterminé par la ponction-biopsie rénale.

Item 299 – UE 9 – Tumeurs cutanées, épithéliales

Nicolas Ortonne
Relecture : Ouidad Zehou

- I. Prérequis
- II. Fréquence et épidémiologie
- III. Types histologiques
- IV. Carcinome basocellulaire
- V. Carcinome épidermoïde cutané et lésions précancéreuses

Objectifs pédagogiques du CoPath

-  Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
-  Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic, pronostic et les moyens thérapeutiques.

I Prérequis

Histologie de la peau normale (avec kératinocytes, mélanocytes, épiderme, derme papillaire, etc.) (cf. chapitre 29).

II Fréquence et épidémiologie

Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents chez l'adulte, en particulier du fait de la forte incidence du carcinome basocellulaire.

Quatre-vingt-dix pour cent des cancers cutanés sont des carcinomes (tumeurs épithéliales malignes).

Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent.

III Types histologiques

Les deux principaux carcinomes cutanés épithéliaux sont :

- le carcinome basocellulaire ;
- le carcinome épidermoïde cutané.

Le [tableau 31.1](#) donne les principales caractéristiques histologiques et évolutives de ces deux carcinomes.

Tableau 31.1.

Caractéristiques histologiques et évolutives des carcinomes basocellulaire et épidermoïde.

	Carcinome basocellulaire	Carcinome épidermoïde
Ressemblance	Cellules basales de l'épiderme	Cellules malpighiennes
Histologie	Cellules monomorphes, basaloïdes Cellules disposées en palissades en périphérie des amas tumoraux Mitoses Fentes de rétraction entre la tumeur et le stroma (fig. 31.1)	Cellules malpighiennes plus ou moins atypiques Ponts d'union entre les cellules Kératine formant des globes cornés Mitoses Infiltration (fig. 31.4)
Évolution	Strictement locale (métastases très exceptionnelles) Infiltration, récurrence locale	Possibilité de métastases ganglionnaires et viscérales Infiltration, récurrence locale ou à distance

Le [tableau 31.2](#) résume les principales caractéristiques cliniques et les facteurs pronostiques de ces deux cancers.

Tableau 31.2.**Caractéristiques cliniques et facteurs pronostiques des carcinomes basocellulaire et épidermoïde.**

	Carcinome basocellulaire	Carcinome épidermoïde
Localisation	Peau exposée Pas les muqueuses	Peau exposée Atteinte muqueuse possible
Lésions précancéreuses	Non Survient en peau saine	Oui Survient souvent sur lésions préexistantes : – kératose actinique (fig. 31.2) – maladie de Bowen (fig. 31.3) – leucoplasie muqueuse – érythroplasie de Queyrat – radiodermite, cicatrices, ulcération chronique (carcinome épidermoïde verruqueux)
Aspect clinique	Trois formes anatomocliniques : – superficielle – nodulaire : « perle épithéliomateuse » – sclérodermiforme Chacune de ces formes cliniques peut s'ulcérer ou être pigmentée (= tatouée)	Lésion ulcérée, bourgeonnante, infiltrante, souvent kératosique
Facteurs de mauvais pronostic	Localisation (3 zones selon le risque de récurrence : haut, intermédiaire, bas) Taille (1 ou 2 cm en fonction des zones) Forme récidivée Sous-types histologiques : sclérodermiformes infiltrants et basosquameux	Localisation (2 zones : à risque élevé ou faible) Taille (1 ou 2 cm en fonction des zones) Forme récidivée Immunodépression Niveau d'infiltration Sous-types histologiques : acantholytiques, adénosquameux et desmoplastiques Faible différenciation Invasion périnerveuse

IV Carcinome basocellulaire

C'est le plus fréquent des cancers.

Il s'agit d'une tumeur exclusivement cutanée.

Elle est le plus souvent sporadique, mais il existe des formes familiales dans le cadre du syndrome de Gorlin (naevomatose basocellulaire) en rapport avec des mutations du gène *PATCH*, se traduisant par la survenue de très nombreuses tumeurs tout au long de la vie.

Évolution strictement locale (métastases exceptionnelles).

Risques : infiltration, récurrence locale, développement d'une autre lésion.

Il survient en peau saine (pas de lésion précancéreuse).

A Aspect histologique

Les cellules sont :

- monomorphes, basaloïdes (fig. 31.1) ;

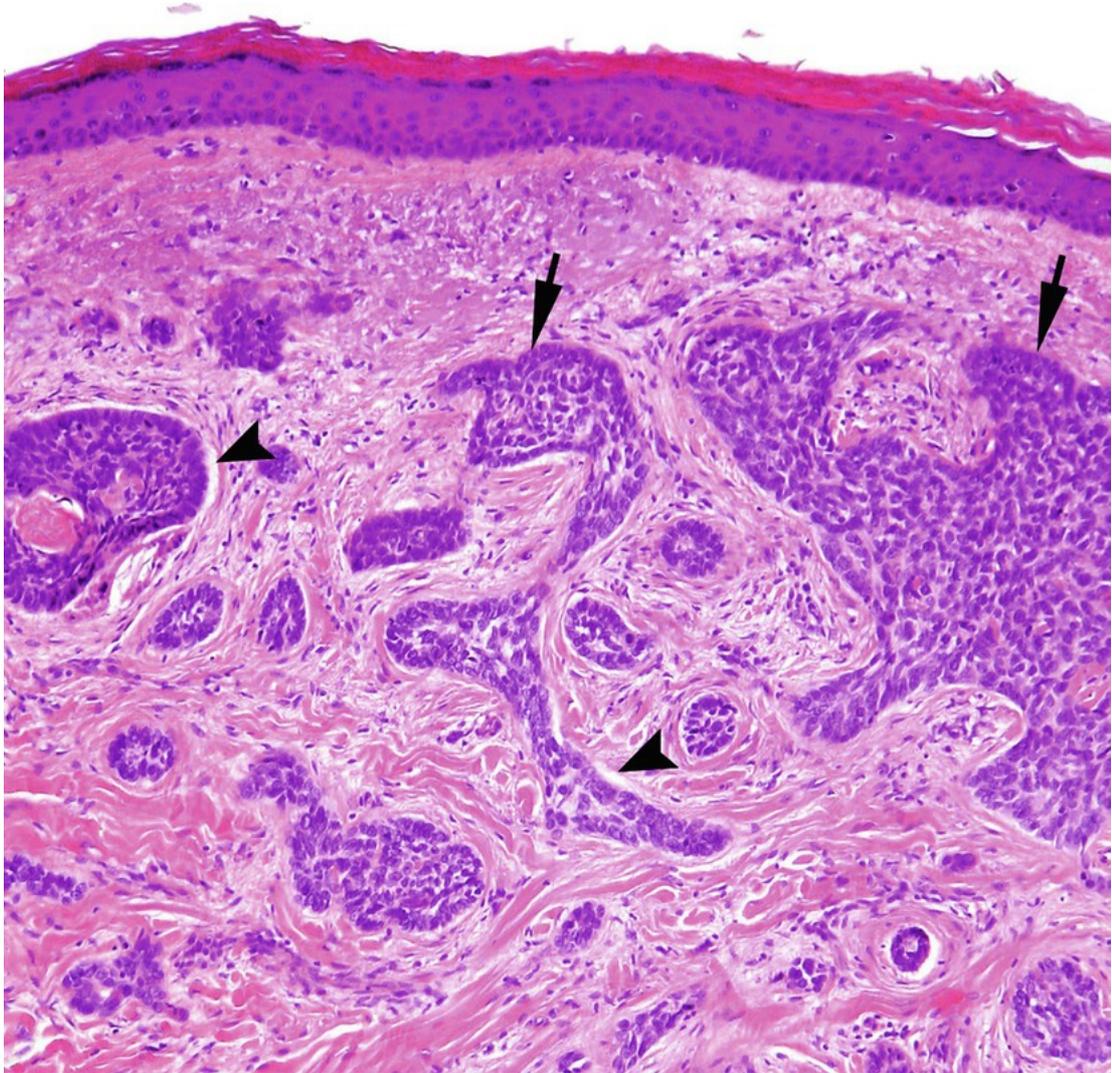


FIG. 31.1. Carcinome basocellulaire de type infiltrant, formant des amas de cellules rappelant les cellules de la basale épidermique, formant une petite palissade en bordure (flèches) et parfois entourés d'un artefact de rétraction (pointes de flèches).

- disposées en palissades en périphérie des amas tumoraux.

Il y a des fentes de rétraction entre la tumeur et le stroma.

Il existe plusieurs sous-types histologiques qui ont une valeur pronostique :

- superficiel ;
- nodulaire ;
- sclérodermiforme (stroma fibreux abondant) ;
- infiltrant ;
- métatypique ;
- composite.



N.B. : les trois premiers sous-types correspondent aussi à des sous-types cliniques.

Différents types histologiques peuvent être associés dans une même tumeur, il faut toujours

donner dans le compte rendu le sous-type le plus péjoratif.

Les premiers (superficiel et nodulaire) sont de meilleur pronostic.

Les formes infiltrantes et sclérodermiformes ont des limites imprécises rendant l'exérèse complète d'emblée plus difficile.

Dans les deux derniers sous-types, il existe un contingent tumoral épidermoïde. Si les secteurs épidermoïdes sont mêlés aux secteurs de carcinome basocellulaire, on parle de forme métatypique ; si les secteurs épidermoïdes sont bien individualisés on parle de forme mixte ou composite.

B Diagnostic et traitement

La prise en charge des carcinomes basocellulaires de mauvais pronostic doit être discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Une biopsie préalable au geste d'exérèse peut être faite pour affirmer le diagnostic s'il existe un doute clinique, si le traitement proposé n'est pas chirurgical, pour toutes les formes cliniques de mauvais pronostic ou si le geste chirurgical nécessite une reconstruction importante.

Le compte rendu d'anatomie pathologique doit comporter (recommandations ANAES, mars 2004) les éléments suivants :

- taille de la pièce d'exérèse ;
- orientation (oui/non) ;
- lésions visibles macroscopiquement (oui/non).
Si oui préciser aspect/taille de la lésion ;
- histologie : carcinome basocellulaire.

Donner le sous-type histologique (superficiel, nodulaire, infiltrant, sclérodermiforme, métatypique, composite) ;

- qualité de l'exérèse (limites latérales et profondes) :
 - en tissu tumoral,
 - au ras de la tumeur,
 - en tissu sain (préciser la marge minimale) ;
- limites profondes :
 - en tissu tumoral,
 - au ras de la tumeur,
 - en tissu sain (préciser la marge minimale).

Le traitement chirurgical avec exérèse complète de la lésion est le traitement de référence.

Les carcinomes basocellulaires superficiels peuvent faire l'objet d'un traitement non chirurgical topique tel que l'imiquimod (agoniste du récepteur Toll-like [TLR7], stimulant la réponse inflammatoire locale) ou la photothérapie dynamique.

En seconde intention, la radiothérapie peut être proposée dans les formes de carcinomes basocellulaires infiltrants ou nodulaires non opérables.

Les inhibiteurs de la voie hedgehog, vismodegib ou sonidegib, sont des thérapies ciblées orales qui peuvent être proposées en cas de carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées, ou métastatique (très rare) et chez les patients atteints d'un syndrome de Gorlin.

V Carcinome épidermoïde cutané et lésions précancéreuses

Le carcinome épidermoïde cutané est beaucoup moins fréquent que le carcinome basocellulaire.

Il s'apparente morphologiquement aux carcinomes épidermoïdes pouvant se développer dans les organes profonds (œsophage, poumon et col de l'utérus) mais il a une agressivité inférieure, en partie liée à son développement cutané permettant une détection plus précoce.

L'évolution est locale avec possibilité de métastases (ganglionnaires ou viscérales).

Risques : infiltration, récurrence locale, métastases, développement d'une autre lésion.
Le carcinome épidermoïde survient souvent en peau lésée (lésion précancéreuse : kératose actinique ou maladie de Bowen), et peut toucher les muqueuses.

A Lésions précancéreuses

1 Kératose actinique

Les lésions sont liées aux UV (peau exposée) et sont isolées ou multiples.

Histologiquement, il y a une prolifération des cellules basales de l'épiderme qui apparaissent atypiques, tassées les unes contre les autres, avec des mitoses (fig. 31.2).

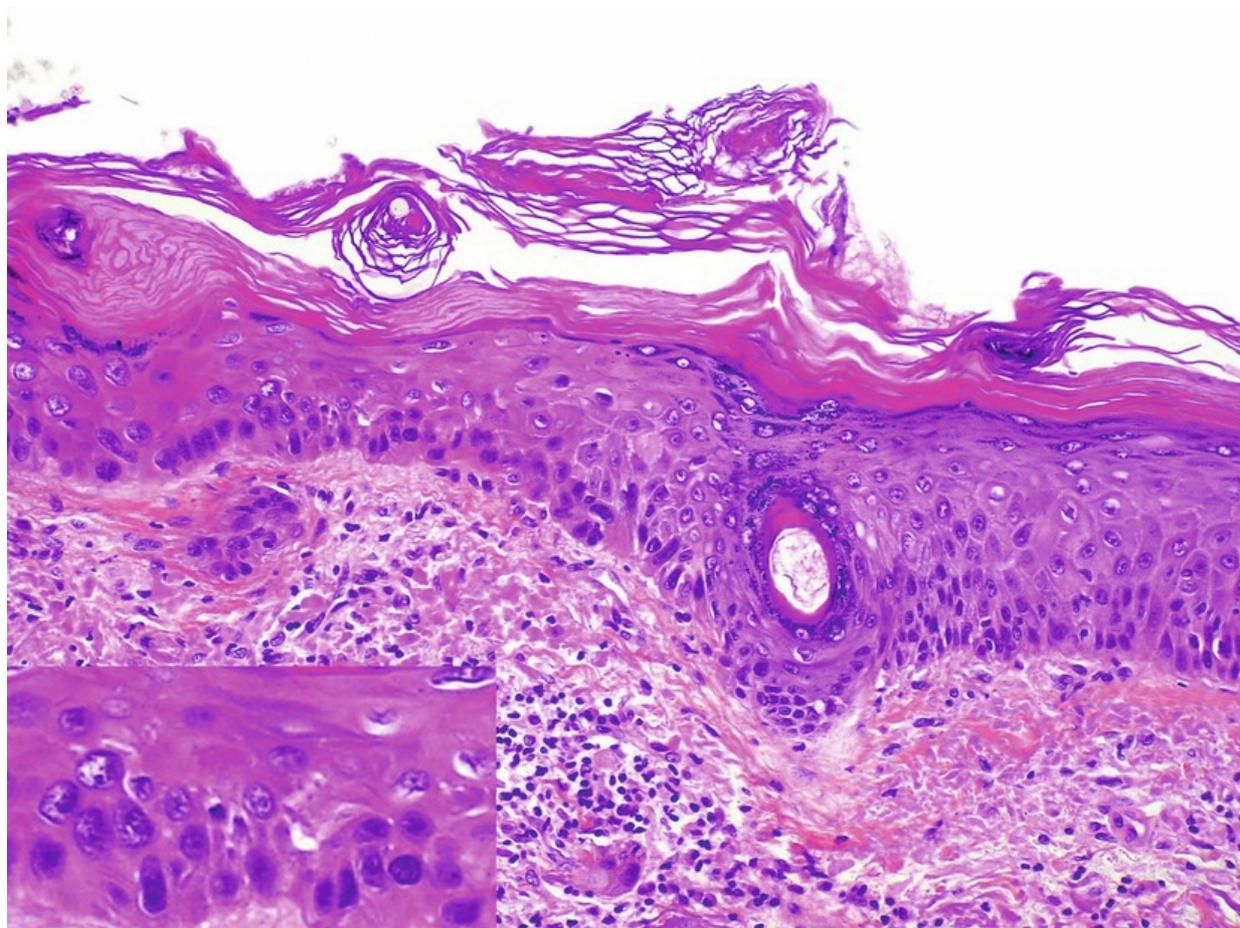


FIG. 31.2. Kératose actinique caractérisée par une hyperkératose et un bourgeonnement de la basale épidermique, où les kératinocytes sont atypiques, pourvus de gros noyaux, et se chevauchent (encart en bas à gauche).

La kératose actinique évolue assez rarement en carcinome épidermoïde et peut régresser spontanément.

2 Carcinome épidermoïde *in situ* (ex-maladie de Bowen)

Il s'agit d'un carcinome épidermoïde intra-épithélial. Il se transforme en carcinome épidermoïde infiltrant dans environ 3 à 5 % des cas.

Sur le plan anatomopathologique, l'épiderme est désorganisé et constitué sur toute son épaisseur de kératinocytes atypiques mais qui, par définition, ne franchissent pas la membrane basale (fig. 31.3).

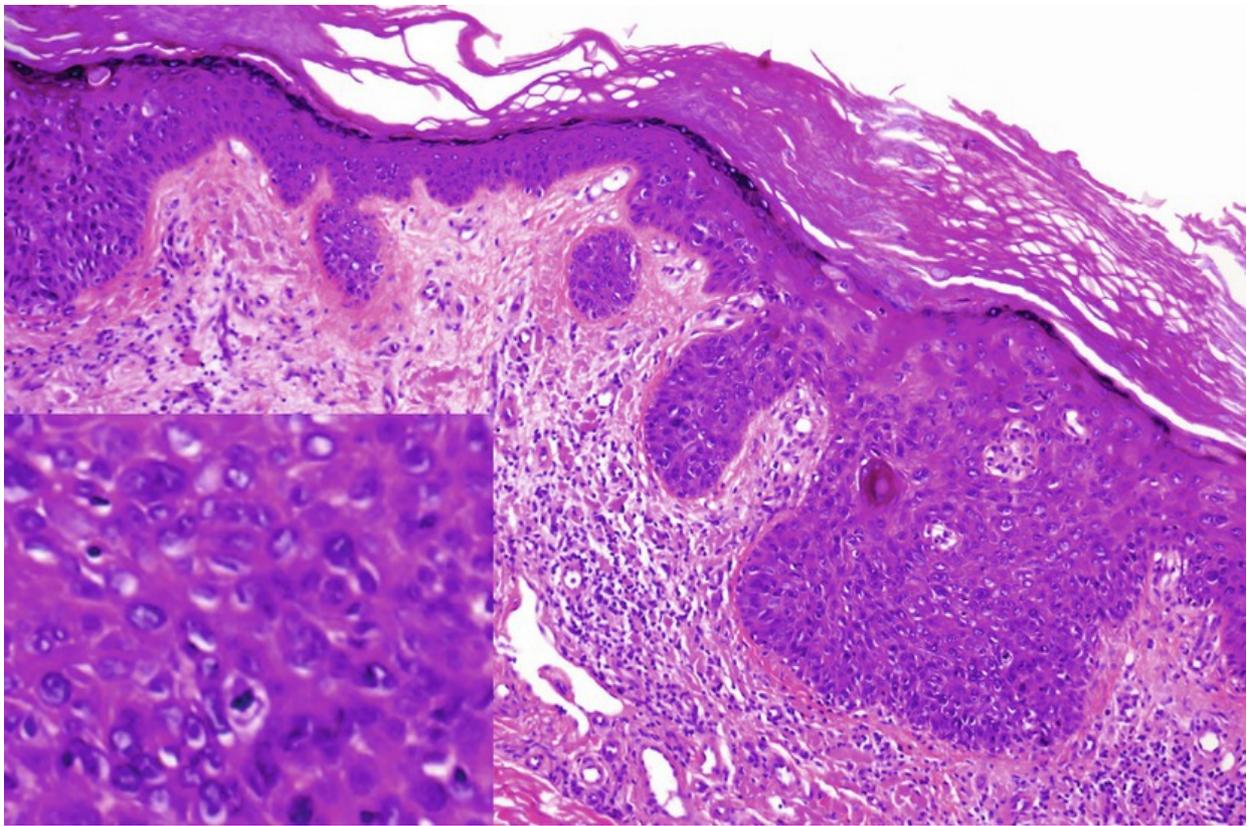


FIG. 31.3. Carcinome épidermoïde *in situ* (maladie de Bowen).

Il se caractérise par une désorganisation de l'épiderme sur toute sa hauteur, avec des kératinocytes atypiques et des mitoses (encart en bas à gauche), mais sans franchissement de la membrane basale.

3 Leucoplasie

Il s'agit d'une lésion clinique : plaque blanchâtre au niveau des muqueuses.

Histologiquement, cela correspond le plus souvent à de la dysplasie épithéliale malpighienne, classée en trois grades (dysplasie légère, modérée, sévère) selon que les atypies nucléaires, la désorganisation architecturale et les mitoses concernent le tiers inférieur, les deux tiers inférieurs ou plus des deux tiers de la hauteur de l'épithélium.

4 Érythroplasie de Queyrat

Il s'agit d'un carcinome épidermoïde *in situ*, équivalent de la maladie de Bowen au niveau des muqueuses.

Elle se transforme en carcinome infiltrant dans environ 10 % des cas.

B Aspect histologique

Aspect histologique du carcinome épidermoïde de la peau (fig. 31.4) :

- cellules malpighiennes atypiques ;
- ponts d'union entre les cellules ;
- kératine (globes cornés) ;
- infiltration (franchissement de la membrane basale).

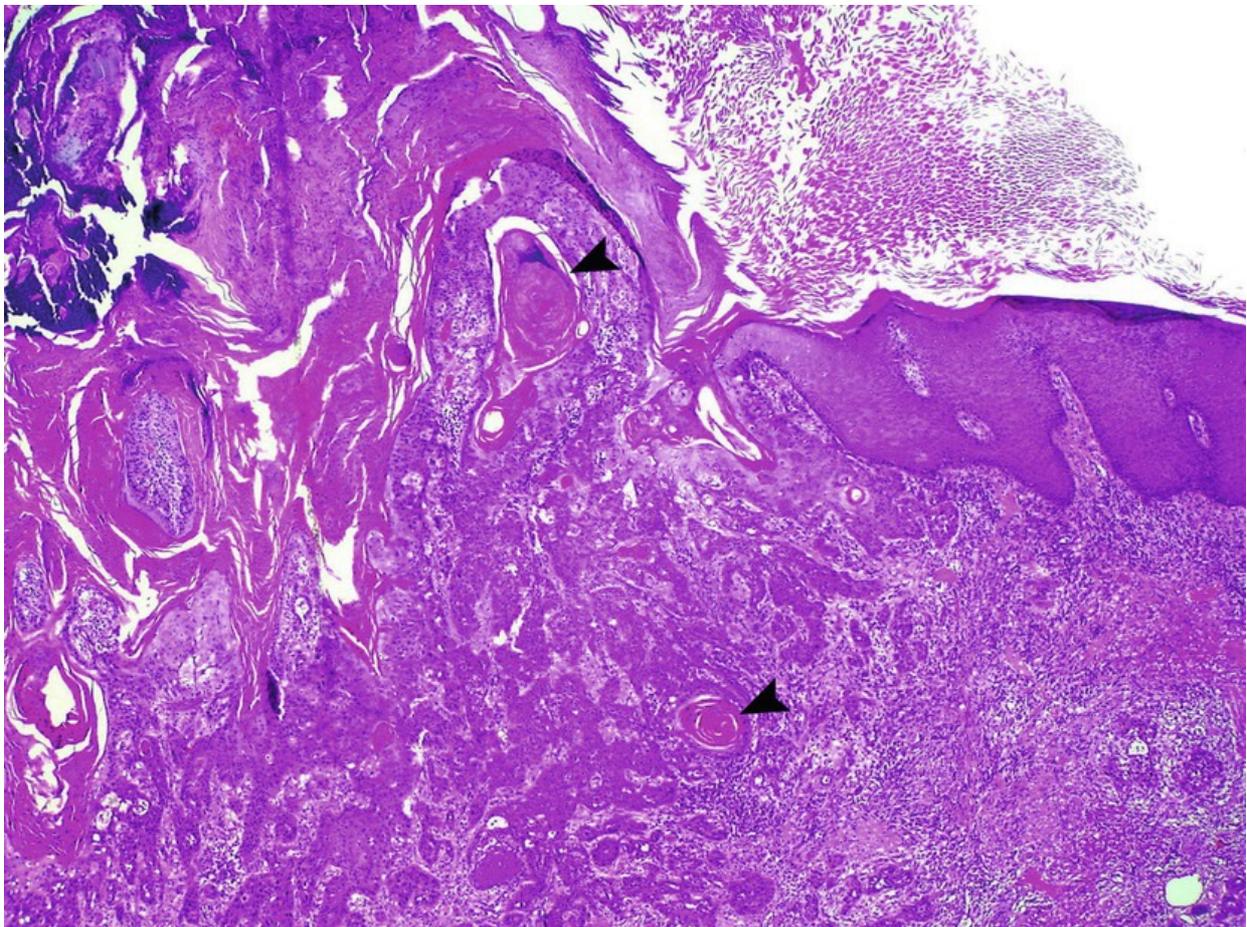


FIG. 31.4. Carcinome épidermoïde cutané, formant des amas et travées tumorales en connexion avec l'épiderme, envahissant le derme.
 Les cellules tumorales ressemblent aux kératinocytes de l'épiderme et forment de la kératine qui s'accumule sous la forme de globes cornés (pointes de flèches).

Il existe plusieurs sous-types histologiques qui ont une valeur pronostique. Ainsi, seraient de meilleur pronostic les carcinomes :

- épidermoïdes verruqueux (très bien différenciés, exophytiques), parfois développés sur une ulcération chronique ;
- à cellules fusiformes ;
- mixtes basosquameux.

En revanche, seraient de plus mauvais pronostic les formes :

- acantholytiques (les cellules se détachent les unes des autres) ;
- adénoquameuses (forme mixte adénocarcinome, carcinome épidermoïde) ;
- desmoplastiques (stroma fibreux abondant).

C Diagnostic et traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés

La prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés de mauvais pronostic doit être discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Une biopsie préalable au geste d'exérèse peut être faite.

Elle est recommandée :

- si le diagnostic clinique est incertain ;
- si un traitement non chirurgical est envisagé ;
- pour confirmation diagnostique préopératoire avant une intervention extensive.

Le compte rendu d'anatomie pathologique doit mentionner tous les éléments permettant de déterminer le pronostic de la tumeur :

- taille de la pièce d'exérèse ;
- orientation (oui/non) ;
- taille de la tumeur ;
- histologie : carcinome épidermoïde.
Préciser le sous-type histologique à valeur pronostique (verruqueux, fusiforme, mixte avec basocellulaire, adénoquameux, acantholytique, desmoplasique) ;
- différenciation (bien/moyennement/peu) ;
- images d'invasion périnerveuse (oui/non identifiée) ;
- images d'embolies lymphatiques microscopiques (oui/non identifiées) ;
- épaisseur tumorale sur coupe histologique (mesure en mm) ;
- profondeur d'invasion selon les niveaux de Clark (*cf. chapitre 32*) ;
- qualité de l'exérèse :
 - limites latérales : en tissu tumoral, au ras de la tumeur, en tissu sain (préciser la marge minimale),
 - limites profondes : en tissu tumoral, au ras de la tumeur, en tissu sain (préciser la marge minimale) ;
- pTN (préciser l'année d'édition).

Le traitement chirurgical avec exérèse complète de la lésion est le traitement de référence.

Lorsque la chirurgie est impossible, la radiothérapie est une option de traitement des carcinomes épidermoïdes localisés.

En cas d'évolution métastatique ou d'échec de la radiothérapie, les chimiothérapies cytotoxiques ± associées au cétuximab (thérapie ciblée inhibant l'EFGR), sont une option thérapeutique.

Points clés

Carcinome basocellulaire

- Il est le plus fréquent.
- Son évolution est strictement locale.
- Il survient en peau saine (photo-exposée).
- Les sous-types histologiques ont une valeur pronostique.
- Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale.
- Le CR anatomopathologique de l'exérèse doit préciser la taille de la lésion, son sous-type histologique, la qualité de l'exérèse avec mesure de la marge (limites latérales et profondes) ; le pTNM.

Carcinome épidermoïde

- Il est moins fréquent.
- Son évolution est locale avec possibilité de métastases ganglionnaires ou viscérales.
- Il survient souvent en peau lésée (lésions précancéreuses : kératose actinique, maladie de Bowen, leucoplasie).
- Il peut toucher les muqueuses.
- Les sous-types histologiques ont une valeur pronostique.
- Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale.
- Le CR anatomopathologique de l'exérèse doit préciser la taille de la lésion, son sous-type histologique, la présence ou non d'embolies vasculaires ou périnerveux, l'épaisseur tumorale sur coupe histologique (mesure en mm), la profondeur d'invasion selon les niveaux de Clark, la qualité de l'exérèse avec mesure de la marge (limites latérales et profondes), le pTNM.

Pour en savoir plus

Anaes. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte. Mars 2004.

<https://www.has->

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_v2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_v2.pdf).

Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs. Recommandations. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2009;136:S166–S175.

<http://sfdermato.org/media/pdf/recommandation/cec-reco-f47380ad9d255491edd2ed5edc8f64a5.pdf>.

CEDEF. Dermatologie. Elsevier-Mason. Item 299 – UE 9 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques.

Item 299 – UE 9 – Tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques

Nicolas Ortonne
Relecture: Ouidad Zehou

- I. Prérequis
- II. Fréquence et épidémiologie du mélanome
- III. Lésions précancéreuses et facteurs de risque de mélanome
- IV. Nævus
- V. Sous-types histologiques des mélanomes
- VI. Diagnostic d'une tumeur cutanée pigmentée
- VII. Prise en charge thérapeutique

Objectifs pédagogiques du CoPath

-  Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
-  Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic, pronostic et les moyens thérapeutiques.

I Prérequis

Histologie de la peau normale (cf. fig. 29.1).

II Fréquence et épidémiologie du mélanome

- Incidence de dix nouveaux cas par an en France pour 100 000 habitants environ.

- Elle est en constante augmentation et double environ tous les dix ans dans les pays à population blanche, du fait de l'exposition solaire de loisir en particulier.

III Lésions précancéreuses et facteurs de risque de mélanome

La majorité des mélanomes surviennent *de novo* en peau apparemment saine. Certains mélanomes se développent sur des nævus.

Le risque de transformation d'un nævus commun est discuté, mais serait assez faible. Il existe en revanche un risque plus élevé de transformation des nævus congénitaux.

Les facteurs de risque de mélanome traduisent une plus forte exposition aux UV d'une part (facteur environnemental) et un terrain à risque de l'autre (facteurs individuels), incluant des facteurs de sensibilité aux UV :

- coups de soleils avant l'âge de 15 ans ;
- exposition solaire intense, intermittente ou chronique :
 - phototype clair,
 - albinisme ;
- antécédents personnels ou familiaux de mélanome : il existe des formes familiales de mélanome, dont les gènes en cause sont en partie identifiés (mutation inactivatrice de *CDKN2A* ou de *BAP1* par exemple) ;
- nombre de nævus et particulièrement syndrome de nævus atypiques (plus de 50 nævus par définition) ;
- nævus géant congénital ;
- xeroderma pigmentosum.

IV Nævus

Les nævus sont des lésions bénignes mélanocytaires et peuvent être congénitaux ou acquis.

A Nævus communs acquis

Les nævus communs acquis (« grains de beauté ») sont les plus fréquents et ne posent en général pas de problème diagnostique, dès l'examen clinique. Ils apparaissent avant 50 ans, puis ont une tendance à régresser, si bien que toute nouvelle lésion pigmentée est considérée comme suspecte lorsqu'elle apparaît à l'âge adulte.

Sur le plan histologique, les nævus communs sont constitués de mélanocytes qui se regroupent en amas (thèques) dans l'épiderme et/ou le derme (nævus épidermiques, jonctionnels, dermiques) (fig. 32.1). Il n'y a pas d'atypies cytonucléaires ni de mitoses.

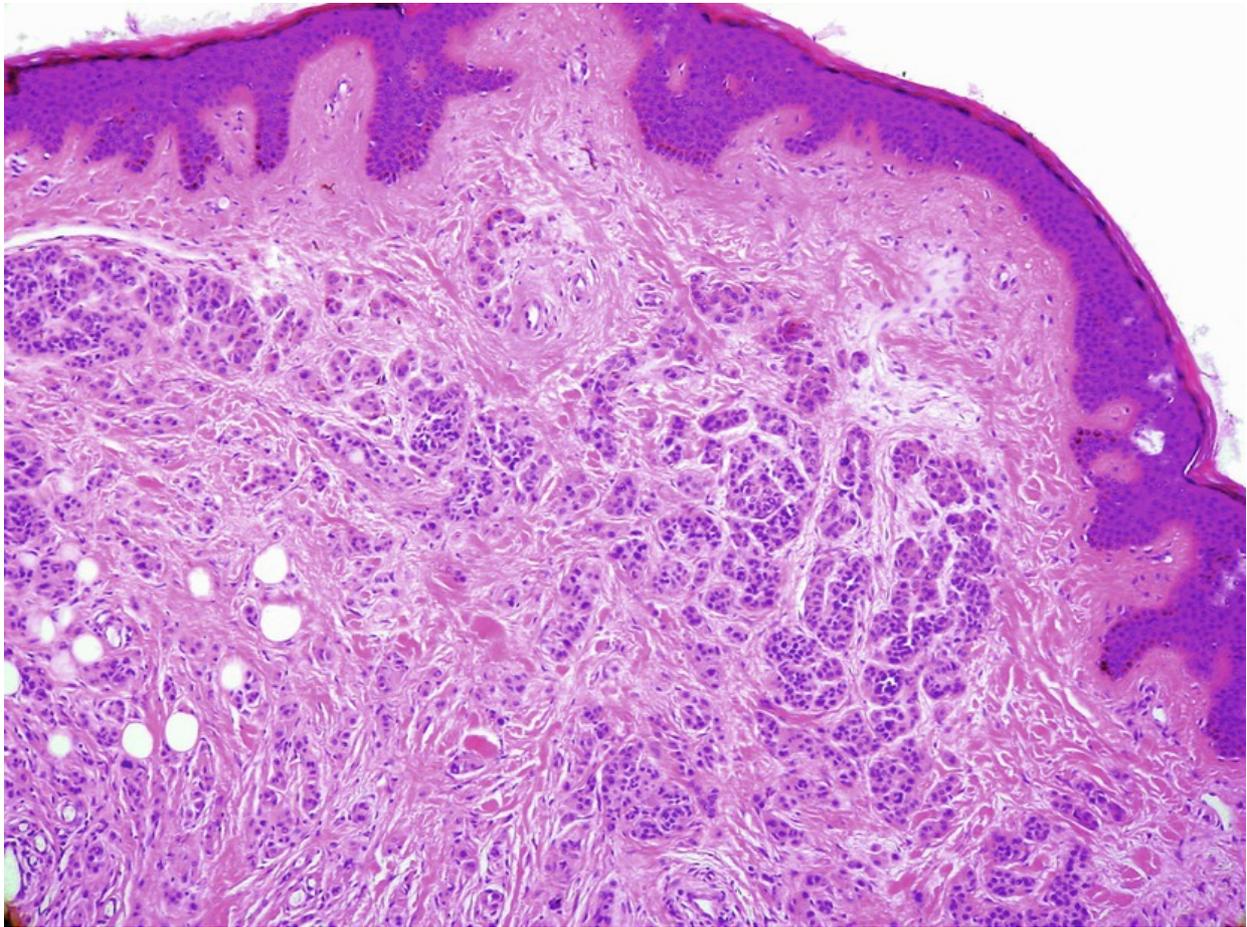


FIG. 32.1 Nævus communis dermique, caractérisé par des cellules næviques régulières, regroupées en petits amas (thèques) principalement dans le derme.

Il n'y a pas d'atypies cytonucléaires, pas de mitose et pas d'invasion épidermique.

Dans certains cas, ces lésions peuvent devenir suspectes, tant à l'examen clinique que microscopique. C'est le cas des lésions qui sont remaniées parce qu'elles ont été traumatisées ou biopsiées, et des nævus qui ont été stimulés par les UV (exposition solaire) ou les hormones (nævus de la grossesse).

B Nævus congénitaux

Les nævus congénitaux sont des lésions malformatives et peuvent parfois être géants, pouvant recouvrir tout un membre ou une grande partie du tronc. Leur risque de transformation en mélanome augmente avec leur taille.

C Autres types de nævus

À côté des nævus communs, il existe une grande variété de nævus, plus rares, dont certains, par leur aspect inhabituel, peuvent faire porter à tort le diagnostic de mélanome par leur aspect anatomopathologique très particulier : c'est le cas du groupe des nævus de Spitz (fig. 32.2), et des nævus à cellules fusiformes (dits de Reed). Malgré leur aspect inquiétant en histologie, ces lésions sont bénignes. Cependant, parfois il est difficile de les distinguer d'un mélanome en anatomie pathologique, tant et si bien qu'il existe une catégorie de lésions dont le pronostic est difficile à établir (nævus de Spitz atypiques en anatomie pathologique).

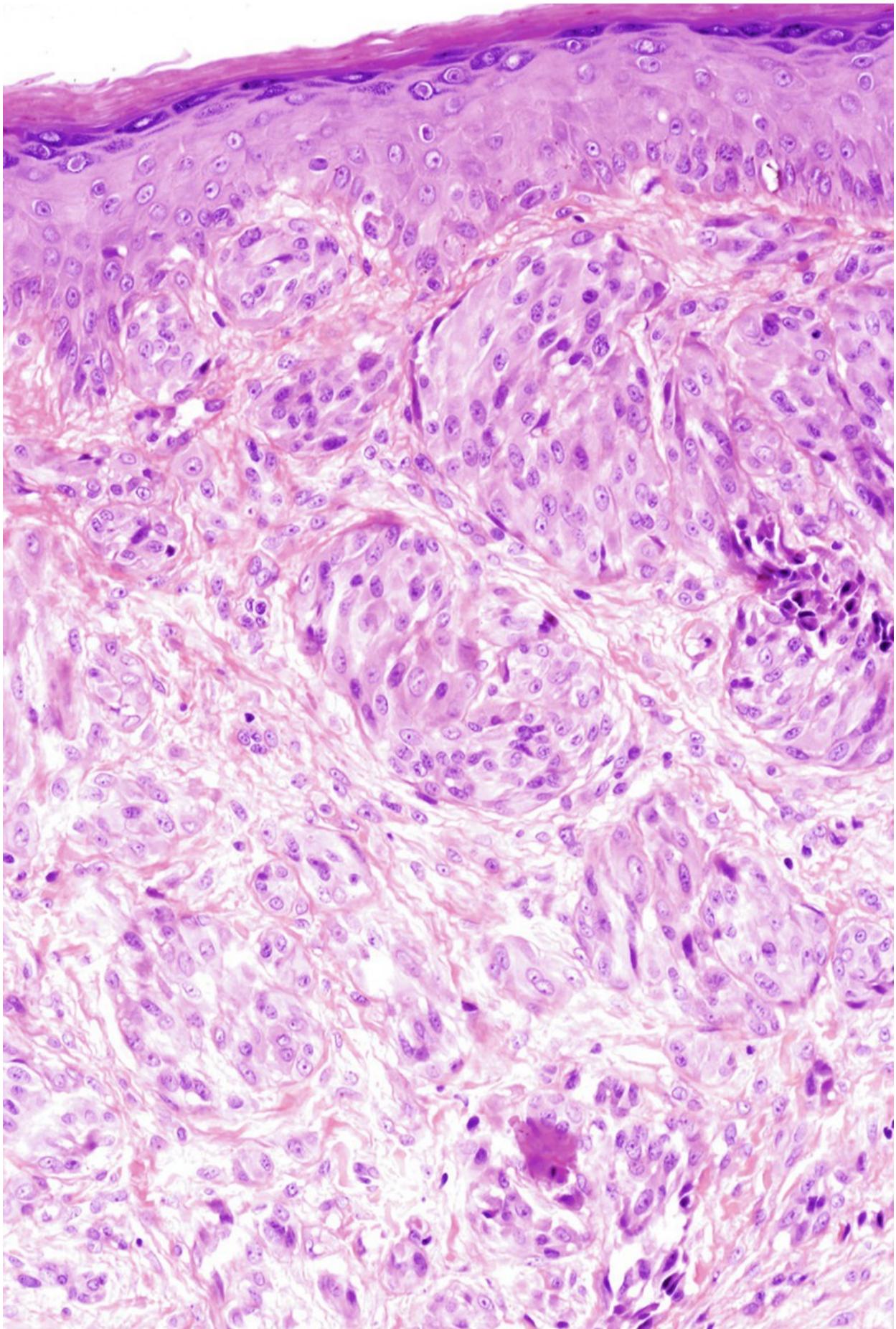


FIG. 32.2 Nævus de Spitz, caractérisé par une prolifération dermique de cellules mélanocytaires de morphologie particulière, de grande taille et rappelant l'aspect de cellules épithéliales (cellules épithélioïdes).

Autrefois apparentés aux naevus de Spitz, les naevus porteurs d'une mutation du gène *BAP1* ont

été identifiés plus récemment. Ils peuvent être isolés ou s'intégrer dans un tableau héréditaire exposant au développement d'un mélanome, notamment oculaire (mélanome choroïdien).

Le groupe des naevus bleu (fig. 32.3), se caractérise par une prolifération de cellules mélanocytaires strictement intradermique et très pigmentée, renfermant d'importants dépôts de mélanine, volontiers recaptés dans des macrophages (mélanophages). La couleur bleutée de ces lésions justifiant leur appellation est le résultat de la plus forte diffusion des longueurs d'onde bleues dans les milieux, modifiant la perception de la couleur brune de la lésion lorsqu'elle est vue au travers de l'épiderme.

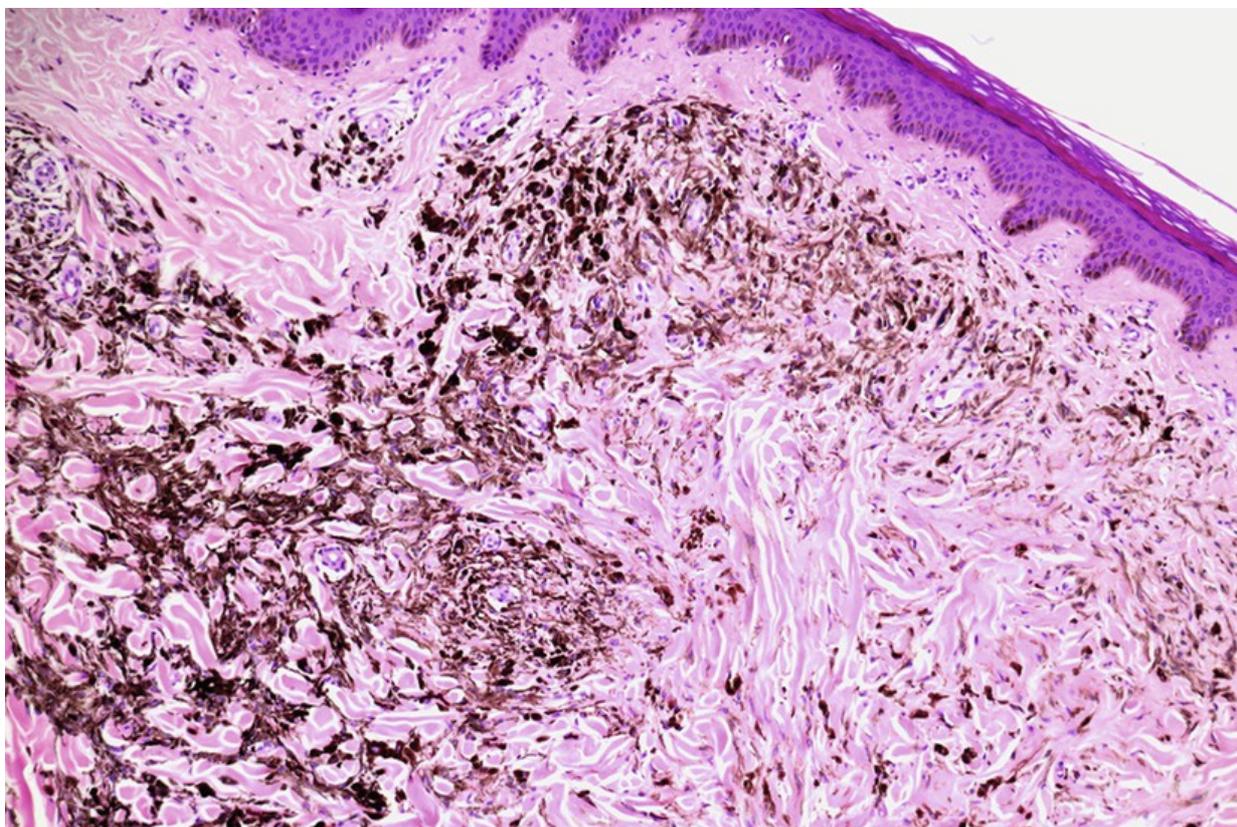


FIG. 32.3 Nævus bleu, caractérisé par une prolifération intradermique de cellules mélanocytaires de petite taille associées à d'innombrables macrophages résorbant de la mélanine (mélanophages).

D'autres naevus particuliers sont décrits : le naevus de Sutton ou « halo naevus » par exemple est un naevus commun entouré cliniquement d'une zone de dépigmentation en rapport avec une réaction inflammatoire lymphocytaire ciblant les mélanocytes (cellules du naevus et mélanocytes normaux avoisinant).

D Nævus cliniquement atypiques

Il existe des naevus cliniquement atypiques. Il s'agit de lésions mélanocytaires qui ont certains critères de « l'abécédaire » (cf. *infra*), posant le problème du diagnostic différentiel avec un mélanome débutant. Ces lésions doivent systématiquement faire l'objet d'une évaluation clinique par un dermatologue et si nécessaire d'une biopsie-exérèse pour étude anatomopathologique.

E Nævus multiples

Le syndrome des naevus multiples (ou syndrome des naevus atypiques) se définit par l'existence de plus de 50 naevus sur tout le corps avec un aspect clinique atypique (faisant craindre un mélanome). Les sujets présentant de telles lésions en grand nombre sont plus à risque de développer un mélanome.

V Sous-types histologiques des mélanomes

Le mélanome est une tumeur maligne mélanocytaire.

Il existe différents sous-types anatomocliniques de mélanomes (classification de Clark) qui ont une valeur pronostique.

Attention à ne pas confondre les différents types histologiques de la classification de Clark avec les niveaux de Clark qui définissent la profondeur d'infiltration dans la peau.

A Mélanome superficiel extensif (*superficial spreading melanoma* [SSM])

C'est la forme la plus fréquente de mélanome (60 %). Il touche des adultes d'âge moyen en zone de photo-exposition intermittente.

La lésion évolue en deux phases, d'abord « radiaire » avec prolifération des mélanocytes dans l'épiderme, sans franchissement de la membrane basale, qui peut durer plusieurs mois ou années, puis verticale où les cellules tumorales envahissent le derme progressivement, avec une évolutivité clinique plus rapide. Histologiquement, le contingent tumoral intra-épidermique envahit l'épiderme de façon anarchique (fig. 32.4), et le contingent dermique, lorsqu'il existe, s'étend dans le derme sans présenter l'organisation régulière d'un nævus.

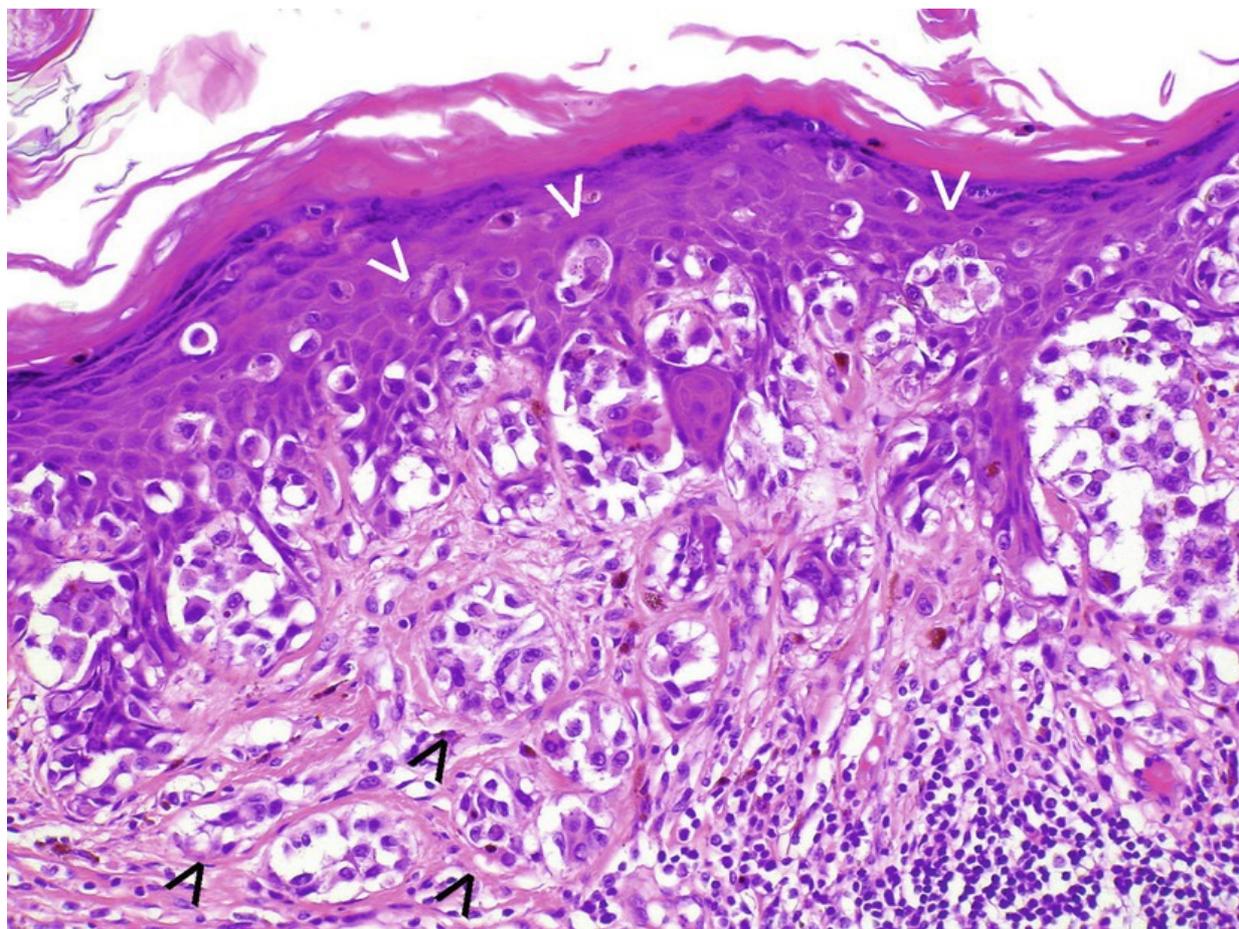


FIG. 32.4 Mélanome superficiel extensif, caractérisé par des cellules mélanocytaires atypiques envahissant l'épiderme (flèches blanches) et le derme (flèches noires).

Au stade radiaire (cancer *in situ*), l'exérèse est curative.

B Mélanome nodulaire

Il représente 10 à 20 % des mélanomes.

C'est la forme la plus agressive, d'emblée invasive. Elle est classiquement observée chez des adultes de plus de 60 ans, plus fréquemment chez les hommes, avec une lésion clinique rapidement évolutive, parfois achromique.

Histologiquement, la lésion forme un nodule intradermique ([fig. 32.5](#)), sans contingent tumoral épidermique, constitué des cellules mélanocytaires tumorales souvent clairement atypiques, avec des mitoses. La lésion est fréquemment ulcérée.

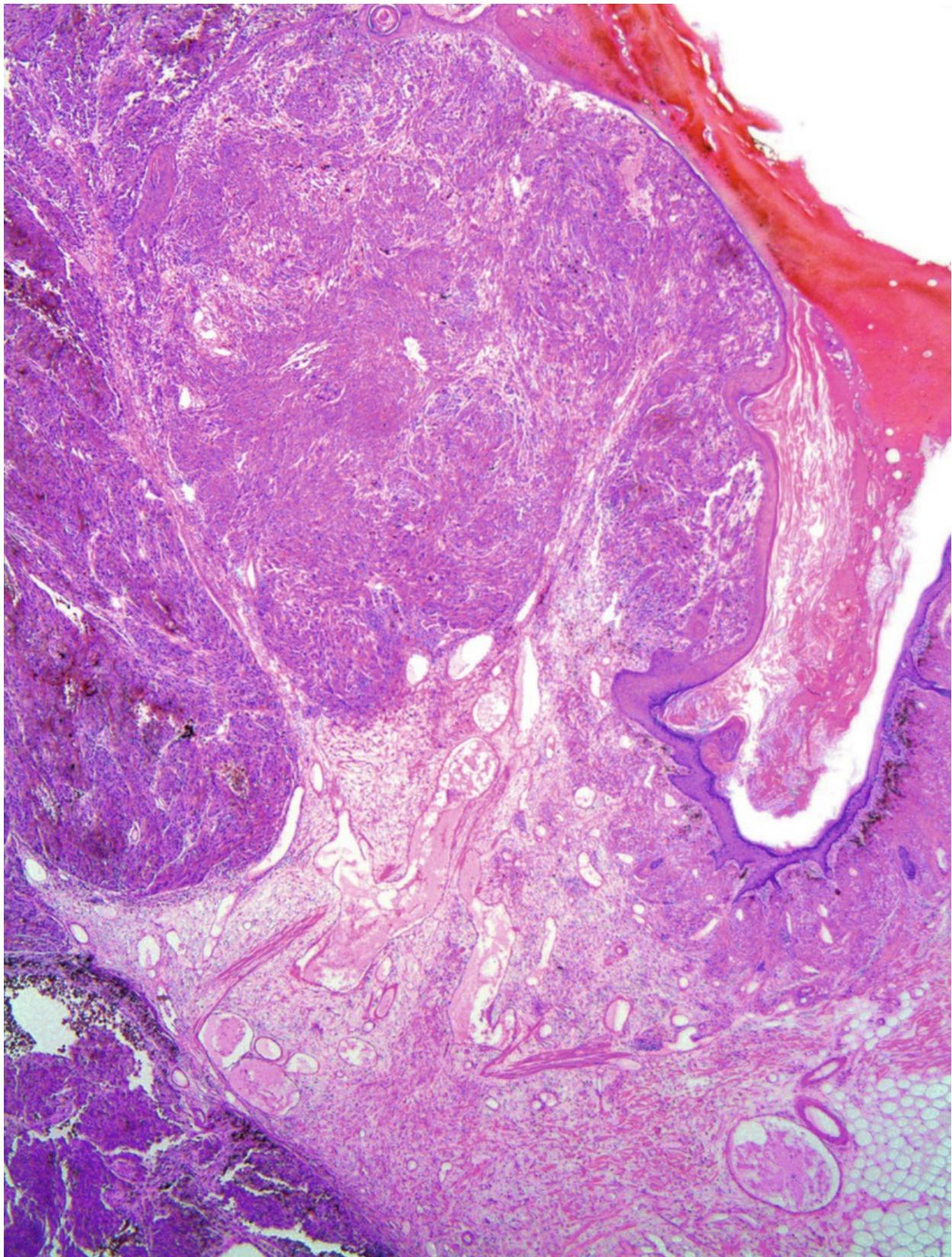


FIG. 32.5 Mélanome nodulaire, constitué d'une prolifération dense de cellules mélanocytaires atypiques formant une nappe dans le derme.

C Mélanome acrolentigineux

Il représente moins de 5 % des mélanomes.

C'est un mélanome à extension superficielle extensive initiale qui se localise sur les régions palmoplantaires ou l'appareil unguéal.

On le voit de façon plus fréquente que les autres chez les sujets Noirs, la pigmentation naturelle de la peau, qui protège des UV, étant moins marquée à ce niveau.

Histologiquement, la lésion forme une prolifération de mélanocytes atypiques d'abord intra-épidermique, où les cellules sont alignées dans la couche basale et/ou regroupées en thèques (fig. 32.6), puis qui envahit le derme.

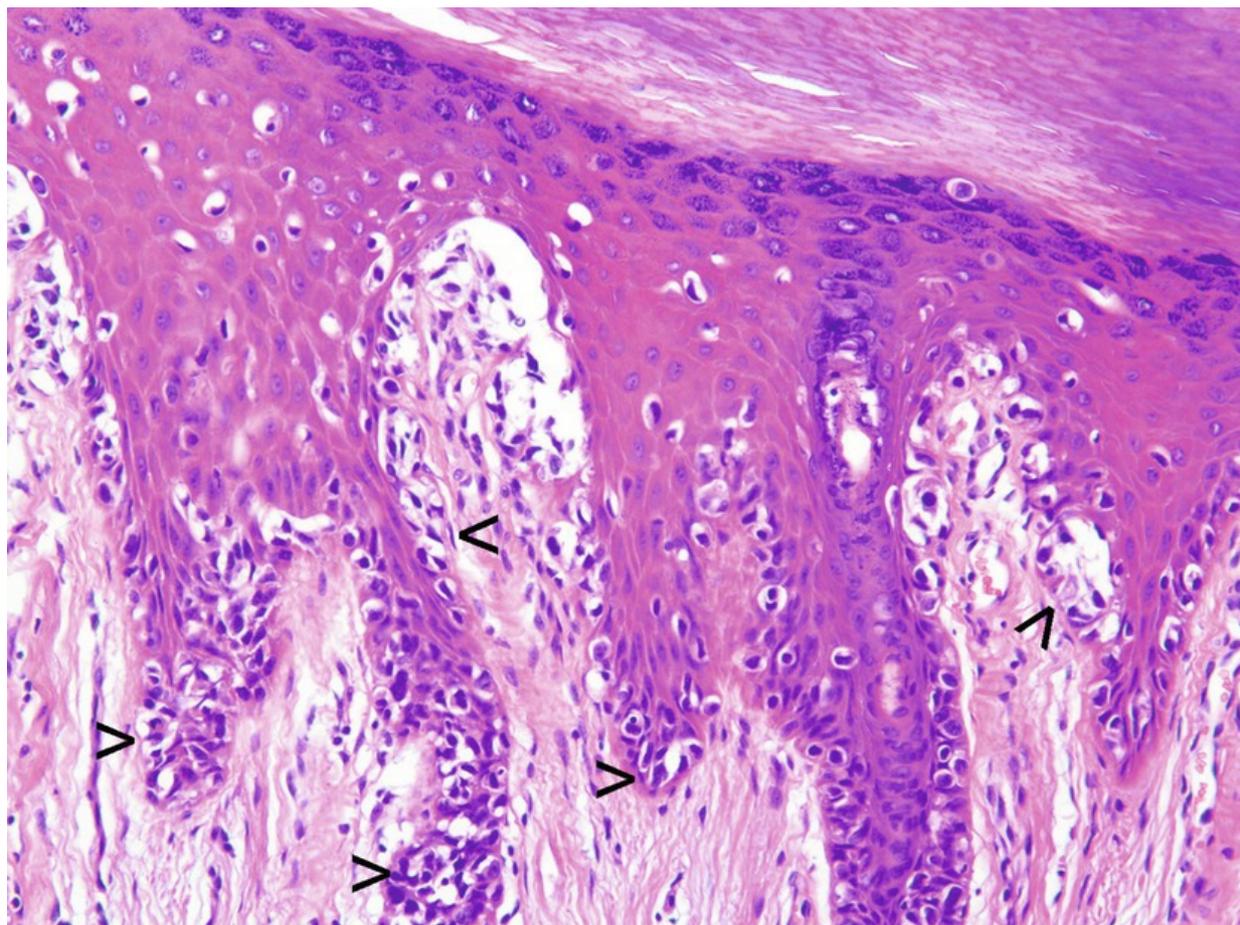


FIG. 32.6 Mélanome acrolentigineux, caractérisé par une prolifération intra-épidermique de cellules mélanocytaires atypiques (flèches). Ici, la lésion est purement intra-épidermique, *in situ* (niveau 1 de Clark).

D Mélanome de Dubreuilh

Il représente environ 10 % des cas.

C'est la forme la moins rapidement évolutive, et qui reste longtemps *in situ*.

Il s'agit d'une lésion localisée sur le visage, en zone photo-exposée chronique (malaire, temporale), qui forme une plaque brune souvent étendue. On l'observe chez des sujets âgés, présentant par ailleurs des signes cliniques d'héliodermie. Histologiquement, la lésion est constituée d'une prolifération de mélanocytes atypiques alignés dans la couche basale, associée à une atrophie de l'épiderme (fig. 32.7). Avec le temps, se forment des regroupements en thèques, puis tardivement survient une invasion dermique.

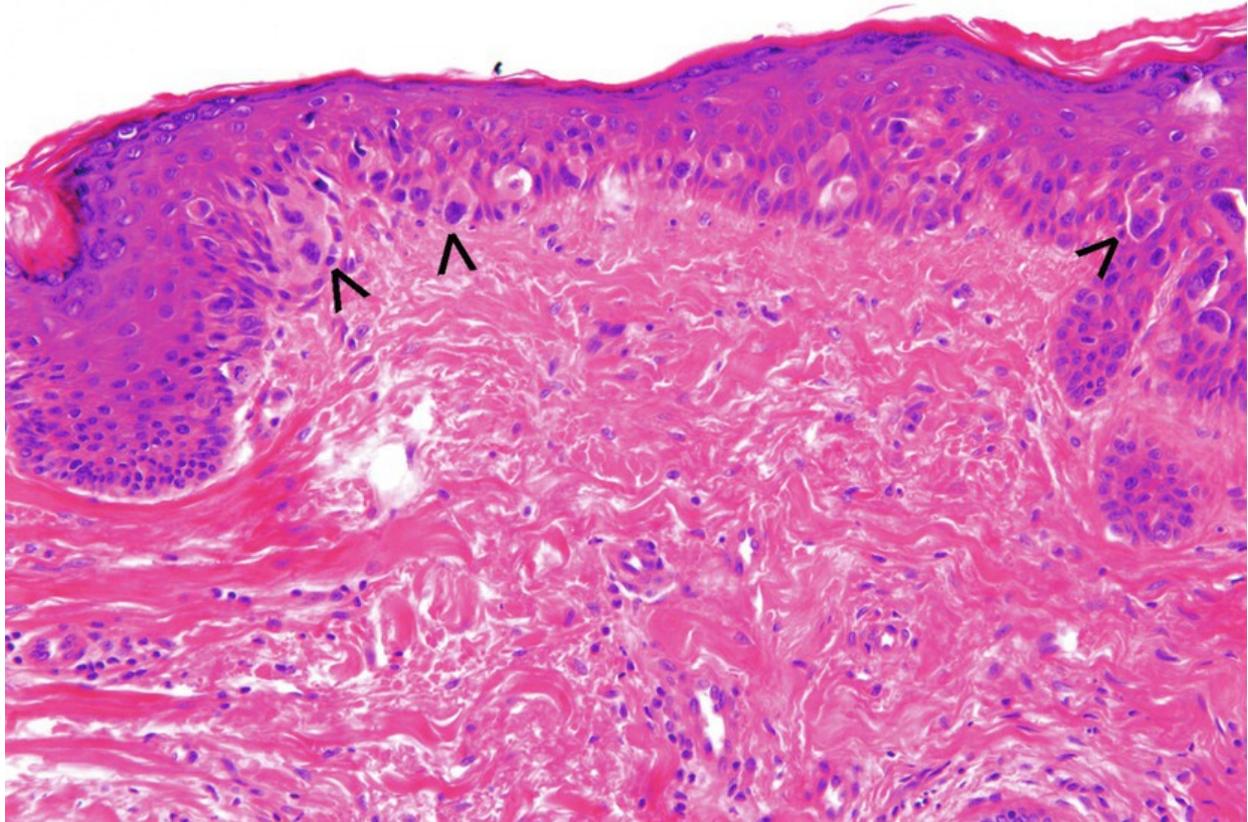


FIG. 32.7 Mélanome de Dubreuilh au stade *in situ*, montrant une prolifération de cellules mélanocytaires atypiques, alignées le long de la basale de l'épiderme (flèches).

VI Diagnostic d'une tumeur cutanée pigmentée

A Diagnostic clinique

De façon simple, pour une lésion pigmentée cutanée, un mélanome est suspecté d'autant plus que la lésion est de grande taille (plus de 6 mm), présente une asymétrie, des contours irréguliers, une polychromie, et qu'elle évolue (taille, coloration). Ces signes cliniques élémentaires sont facilement retenus par le moyen mnémotechnique suivant, appelé règle de « l'abécédaire » :

- A : asymétrie ;
- B : bords irréguliers ;
- C : couleur inhomogène ;
- D : diamètre > 6 mm ;
- E : évolutivité.

L'examen clinique peut être aidé d'une analyse de la lésion par un dermatoscope, qui est une sorte de loupe appliquée directement sur la peau. Cet examen apporte d'autres critères diagnostiques que ceux de l'abécédaire appréciés à l'œil nu.



N.B. : l'analyse histologique n'est pas nécessaire pour les lésions ayant un aspect

clinique caractéristique d'un nævus. C'est le cas des lésions n'ayant aucun des critères de l'abécédaire. Elle devient nécessaire dans les cas douteux ou pour confirmer un diagnostic de mélanome.

Certaines lésions sont retirées pour des raisons esthétiques ou fonctionnelles (lésions sur la zone de la bretelle du soutien-gorge, lésions de la barbe gênant le rasage...). Par prudence, elles doivent systématiquement faire l'objet d'une analyse anatomopathologique.

Toute lésion cutanée pigmentée n'est pas forcément mélanocytaire.

Il existe des mélanomes de localisation primitive autres que cutanées (mélanomes muqueux ou mélanomes œsophagiens, de la rétine, etc.).

Il existe des mélanomes achromiques (non pigmentés, de diagnostic difficile).

B Diagnostic anatomopathologique

L'analyse histologique a pour objectifs de :

- faire le diagnostic de la lésion pigmentée : mélanome, nævus ou éventuellement autre lésion pigmentée ;
- rechercher certains facteurs pronostiques, avec au premier plan la mesure de l'épaisseur maximale de la lésion (indice de Breslow ++).

1 Diagnostic de mélanome

Diagnostic de mélanome = biopsie-exérèse complète avec examen anatomopathologique.

Il est impératif de faire un prélèvement de l'ensemble de la lésion, avec une petite marge de tissu sain (biopsie-exérèse) ++. Il ne faut jamais, sauf exception particulière, faire une biopsie partielle, pour plusieurs raisons :

- le diagnostic différentiel entre nævus et mélanome est parfois difficile en histologie, et il n'existe pas de marqueur spécifique de mélanome à l'heure actuelle. Le diagnostic repose donc sur la morphologie. L'analyse de l'architecture globale de la lésion est un critère diagnostique essentiel ;
- il existe, dans une proportion débattue de cas, des mélanomes sur nævus. Faire une biopsie partielle expose au risque dans ce cas de n'échantillonner que la partie bénigne de la lésion ;
- en cas de biopsie partielle d'un nævus, la lésion se remanie ultérieurement et peut prendre un aspect très proche d'un mélanome, pouvant conduire ultérieurement à un diagnostic faussement positif de mélanome.

2 Analyse anatomopathologique de la tumeur

En cas de mélanome, l'examen histologique doit préciser les éléments suivants (recommandations INCa, décembre 2011) :

- taille du prélèvement, taille de la lésion ;
- type histologique : mélanome à extension superficielle (SSM), mélanome de Dubreuilh, mélanome acrolentigineux, mélanome nodulaire, inclassable, autres ;
- épaisseur en mm de la lésion = indice de Breslow ([fig. 32.8](#)) ;

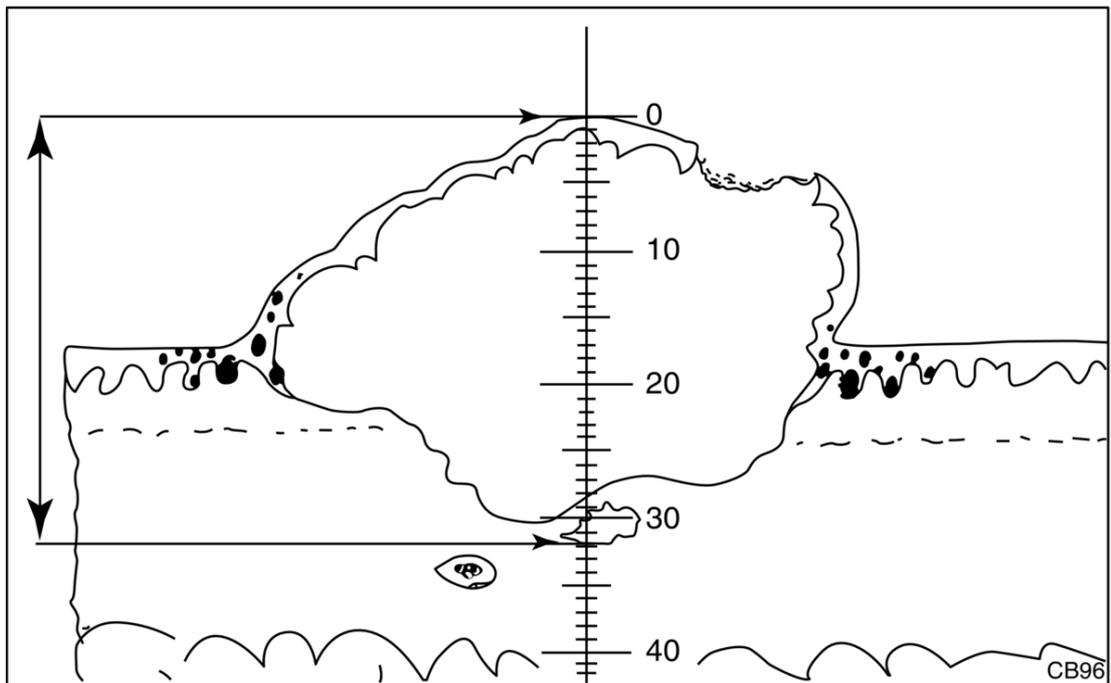


FIG. 32.8 Indice de Breslow : mesure de l'épaisseur maximale de la lésion.

- stade d'invasion de Clark (niveaux de Clark) (facultatif) ;
- ulcération (non/oui) ;
- index mitotique ;
- qualité de l'exérèse (latéralement et en profondeur) ;
- exérèse complète (oui/non).
Si oui préciser la marge ;
- stade pT de la classification pTNM (en précisant l'année d'édition).

Les niveaux de Clark correspondent à la profondeur de l'infiltration par rapport à l'histologie de la peau. Ils ont moins de valeur pronostique que l'indice de Breslow.

- Niveau de Clark 1 : intra-épidermique.
- Niveau de Clark 2 : infiltration du derme papillaire.
- Niveau de Clark 3 : infiltration entre derme papillaire et réticulaire.
- Niveau de Clark 4 : infiltration du derme réticulaire (profond).
- Niveau de Clark 5 : infiltration de l'hypoderme.

Pour le pTNM (8^e édition, 2017) :

- le T dépend de l'épaisseur en mm et de la présence ou non d'une ulcération ;
- le N dépend du nombre de ganglions métastatiques.

VII Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des mélanomes doit être faite dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

A Reprise d'exérèse : marge de tissu sain

Il est recommandé de faire une reprise du site tumoral après biopsie-exérèse. Cette marge latérale dépend de l'épaisseur de la tumeur et doit être faite au pourtour de la première zone d'exérèse :

- mélanome *in situ* (pTis) : 0,5 mm (sauf pour le mélanome de Dubreuilh *cf. infra*) ;
- mélanome de 0,1–1 mm (pT1) : 1 cm ;

- mélanome de 1,1–2 mm (pT2) : 1–2 cm ;
- mélanome > 2 mm : 2 cm.

Pour les mélanomes de Dubreuilh, une marge de 1 cm est recommandée ; si cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 5 mm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges.

Concernant la profondeur d'exérèse, elle doit être faite jusqu'au fascia tout en le respectant.

La reprise chirurgicale fera l'objet d'un examen anatomopathologique.

B Recherche de l'atteinte ganglionnaire, curage, ganglion sentinelle

Le curage ganglionnaire prophylactique n'a pas d'intérêt sur la survie.

Le curage sera proposé en cas de métastase ganglionnaire prouvée, dans le cadre de l'exploration d'une adénopathie ou d'une analyse du ganglion sentinelle (mélanomes d'épaisseur supérieure à 1 mm).

C Traitement adjuvant

Aucun traitement adjuvant n'est recommandé pour les mélanomes inférieurs à 1,5 mm et sans métastase ganglionnaire.

En cas de mélanome plus épais (> 1,5 mm) et/ou de présence de métastases ganglionnaires, un traitement optionnel par interféron alpha (dans sa forme non pégylée) à faible dose peut être proposé.

La radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires après curage positif est une option à discuter en RCP chez les patients à haut risque de récurrence.

Les nouveaux traitements du mélanome, que sont les thérapies ciblées orales anti-*BRAF* (vemurafenib et dabrafenib) et anti-*MEK* (trametinib et cobimetinib), ainsi que les immunothérapies (notamment par anti-PD1) ont montré leur intérêt en situation adjuvante, si bien qu'une extension de leur indication en situation adjuvante après curage ganglionnaire sera probablement effectuée.

D Traitement des formes avancées

Une mutation activatrice de *BRAF* (la mutation V600E dans la grande majorité des cas) est présente dans environ 50 % des mélanomes, plus particulièrement ceux développés en zone de photoexposition intermittente, c'est-à-dire les formes superficielles extensives et nodulaires. À noter que la mutation de *BRAF* est une mutation très précoce dans l'oncogenèse (dite « driver ») et n'est pas spécifique du mélanome. Elle est présente dans certains naevus (fig. 32.9) et également dans d'autres cancers (cancers thyroïdiens, pulmonaires ou digestifs, leucémie à tricholeucocytes et certaines histiocytoses). Dans les formes avec une mutation de *BRAF* un traitement par un inhibiteur de *BRAF* (vemurafenib ou dabrafenib) peut être proposé, en association avec un inhibiteur de *MEK* (trametinib ou cobimetinib), car il existe une réponse objective dans environ 50 % des cas avec augmentation significative de la survie médiane.

mélanome

naevus

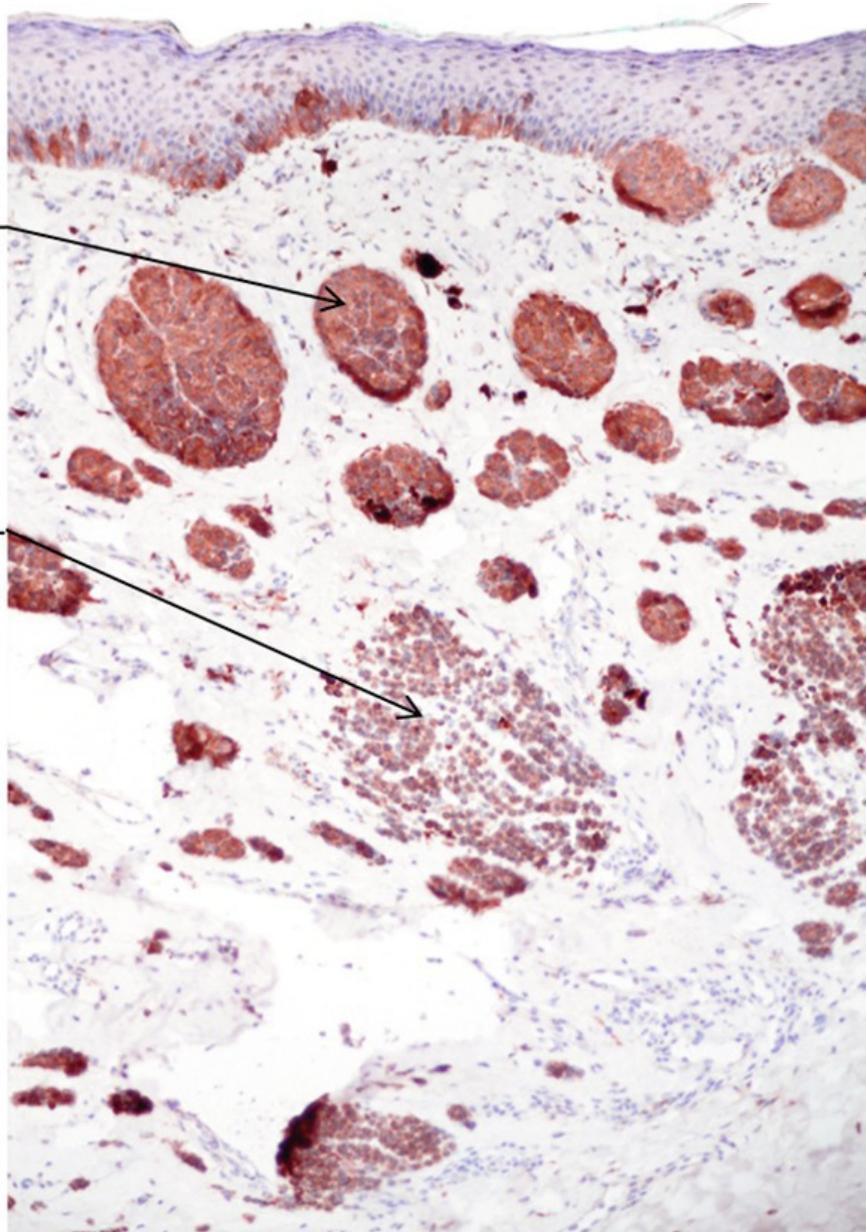


FIG. 32.9 Identification indirecte de la mutation V600E de BRAF par immunomarquage spécifique de la protéine BRAF mutée, dans un mélanome développé sur un naevus.

Le marquage de BRAF V600E en marron est bien visible dans le mélanome ainsi que dans le naevus.

La prescription de ce traitement nécessite de mettre en évidence une mutation activatrice de *BRAF* dans les cellules tumorales. Cette mutation peut être mise en évidence indirectement à l'aide d'un immunomarquage de la forme mutée (V600E uniquement) de BRAF (fig. 32.9). L'ADN tumoral sera en général extrait à partir du tissu fixé et inclus en paraffine restant dans les blocs tissulaires faits lors de l'exérèse de la tumeur et archivés au laboratoire d'anatomie pathologique.

En l'absence de mutation BRAF, ou en cas de maladie lentement évolutive, une immunothérapie est à proposer en 1^{re} ligne. Le principe de ces traitements repose sur des anticorps se fixant sur les molécules de costimulation négative du TCR, permettant de maintenir l'activation des lymphocytes T antitumoraux. On dispose actuellement d'anticorps bloquants anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab), que l'on utilise en monothérapie ou si possible en association avec un anti-CTLA4 (ipilimumab).

Points clés

- Le mélanome est un cancer dont la fréquence est en augmentation.
- Toutes les tumeurs pigmentées de la peau ne sont pas mélanocytaires.

- La prise en charge d'une tumeur cutanée pigmentée suspecte repose sur la biopsie-exérèse avec examen anatomopathologique.
- Le principal facteur de pronostic des mélanomes est l'épaisseur (indice de Breslow), exprimée en millimètres et mesurée sur les coupes histologiques.
- Les autres facteurs pronostiques sont le sous-type histologique, la présence ou non d'une ulcération, le niveau de Clark.
- La prise en charge repose sur la chirurgie, avec reprise d'exérèse dont les marges dépendent de l'épaisseur de la tumeur.
- Le pronostic des formes évoluées métastatiques a été transformé par les nouvelles thérapies ciblées, qui incluent d'une part les inhibiteurs de BRAF et de MEK, que l'on utilise en association dans les mélanomes porteurs d'une mutation activatrice de *BRAF* (mutation V600E dans la grande majorité des cas) et d'autre part des anticorps bloquants (anti-PD1 et anti-CTLA4), capables d'activer la réponse immunitaire antitumorale dépendante des lymphocytes T.
- Le dépistage pour la prise en charge précoce du mélanome est important, car l'exérèse d'une lésion au stade I (*in situ*) est curative.

Pour en savoir plus

SFD. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III.

<http://sfdermato.org/media/pdf/recommandation/recos-mealnome-dc704d984ef0fe69278c90c3bd5ac5c7.pdf>.

SFD. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Recommandations et référentiels. 2017.

<http://sfdermato.org/media/pdf/recommandation/recopatmela17cvt-et-int-2-c5f48aad36038fae11a5cdb1448fc6ce.pdf>.

SFD. Mélanome cutané métastatique. 2013.

<http://sfdermato.org/media/pdf/recommandation/recommandation-melanome-metastatique-plaquette-2013-1-2675b9e54102bec4707d4784129b4f35.pdf>.

CEDEF. Dermatologie. Elsevier-Mason. Item 299 – UE 9 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques.

IX

Hématologie

Item 315 – UE 9 – Leucémies lymphoïdes chroniques

*Julien Moroch; Raymond Karkouche; Christiane Copie-Bergman
Relecture : Fabien Le Bras; Pierre Sjobert*

- I. Définition et nosologie
- II. Épidémiologie
- III. Présentations et manifestations cliniques
- IV. Diagnostic
- V. Syndrome de Richter
- VI. Diagnostics différentiels

Objectif pédagogique du CoPath



Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Définition et nosologie

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est un syndrome lymphoprolifératif B en rapport avec une prolifération clonale de petits lymphocytes B matures avec infiltration de la moelle osseuse, du sang et parfois des ganglions.

Dans la classification de l'OMS 2016, elle est regroupée dans une même entité avec le lymphome lymphocytaire B où il y a une atteinte ganglionnaire sans lymphocytose sanguine. Dans le lymphome lymphocytaire B, les lymphocytes ont le même phénotype que dans la LLC ; le traitement et le pronostic sont identiques à la LLC.

II Épidémiologie

Hémopathie maligne la plus fréquente chez l'adulte en Occident, avec une incidence de 3 à 5 pour 100 000 habitants par an en France.

L'âge moyen au diagnostic est d'environ 65 ans.

On note une légère prédominance masculine (sex-ratio H/F = 2/1).

III Présentations et manifestations cliniques

Cette prolifération tumorale de petits lymphocytes B se manifeste par :

- une **hyperlymphocytose** dans le sang ;
- parfois associée à des **adénopathies** et une **splénomégalie** (inconstantes) ;
- des **cytopénies** liées à l'infiltration de la moelle hématopoïétique ou à des complications auto-immunes ;
- une immunodépression à l'origine d'infections à répétition (hypogammaglobulinémie) ou d'une augmentation de l'incidence des cancers solides (cutanés en particulier).

IV Diagnostic

A Formes leucémiques

Diagnostic sur l'hémogramme :

- hyperlymphocytose durable supérieure à 5 G/l ;
- frottis sanguin montrant de nombreux petits lymphocytes d'aspect mature (fig. 33.1), à la chromatine dense et souvent des « ombres de Gumprecht », qui correspondent à des noyaux nus liés à l'étalement du sang.

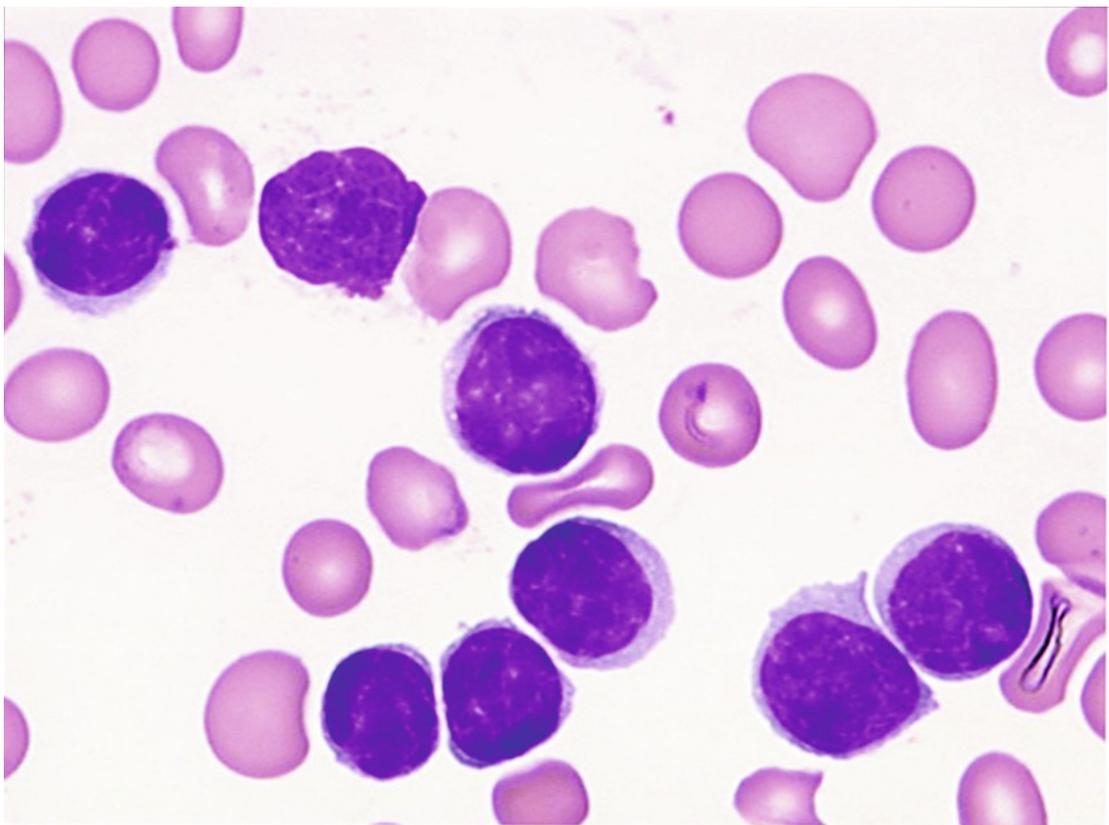


FIG. 33.1 Leucémie lymphoïde chronique : frottis sanguin avec des petits lymphocytes à noyaux arrondis, à chromatine dense, et cytoplasme peu abondant (coloration de May-Grünwald-Giemsa × 100).

Le diagnostic de certitude sera porté par l'immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux sur le sang périphérique. Cet examen met en évidence une population lymphoïde B exprimant :

- les marqueurs B habituels (CD19, CD20) ;
- le CD23 ;
- le CD5 (habituellement exprimé par les lymphocytes T) ;

- et présentant une monotypie, c'est-à-dire exprimant un seul type de chaîne légère (kappa ou lambda) à la surface des cellules.

L'immunophénotypage permet l'établissement d'un score diagnostique allant de 0 à 5 (score de Matutes ou score du Royal Marsden Hospital), qui lorsqu'il est supérieur ou égal à 4 porte le diagnostic de LLC. Un score strictement inférieur à 3 élimine le diagnostic de LLC.

N.B. : dans les lymphocytoses B monoclonales (MBL), on observe des cellules avec des aspects cytologiques et immunophénotypiques comparables aux cellules des LLC mais dont le nombre est inférieur à 5 G/l.

L'analyse cytogénétique par hybridation *in situ* fluorescente (FISH) est nécessaire si un traitement est envisagé, à la recherche de quatre anomalies récurrentes (del17p, del11q, trisomie 12, del13q), qui ont un impact thérapeutique (del17p) ou pronostique. Un caryotype conventionnel peut apporter des informations complémentaires.

Pour information, sur le plan moléculaire, la recherche de mutation de *TP53* (équivalent fonctionnel de la del17p) a un impact thérapeutique (indication aux inhibiteurs du BCR en première ligne) et la recherche de mutations des gènes *NOTCH1*, *BIRC3*, *SF3B1* a un impact pronostique.

Enfin, l'analyse du statut mutationnel du gène codant la chaîne lourde de l'immunoglobuline (*IgH*) permet de distinguer deux types de LLC, selon que ce gène a subi le processus d'hypermutation somatique (bon pronostique) ou non.

B Formes non leucémiques

Diagnostic anatomopathologique.

Le diagnostic peut être porté sur une biopsie ostéoméduleuse ou sur une biopsie-exérèse de ganglion. Dans les deux cas, le ganglion ou la moelle sont le siège d'une infiltration tumorale d'architecture diffuse, constituée de petits lymphocytes B d'aspect mature et de phénotype CD20 +, CD23 +, CD5 +, CD10 -, cycline D1 -, avec des zones contenant des cellules de plus grande taille (para-immunoblastes) appelées centres de prolifération.

V Syndrome de Richter

L'évolution de la LLC se caractérise par la possibilité d'une transformation en lymphome B à grandes cellules (syndrome de Richter).

Il doit être suspecté en cas de :

- sueurs nocturnes ;
- fièvre au long cours ;
- amaigrissement ;
- augmentation des LDH ;
- apparition d'une adénopathie volumineuse, asymétrique, douloureuse ;
- apparition, sur un TEP-scanner, d'un territoire ganglionnaire présentant des SUV max élevées contrastant avec des SUV max faible pour les autres territoires ganglionnaires.

La confirmation diagnostique nécessite une biopsie-exérèse ganglionnaire qui sera adressée à l'état frais au laboratoire d'anatomie pathologie (cf. [chapitres 34](#) et [36](#)).

Une partie du ganglion sera fixée dans du formol pour une analyse morphologique et une étude immunohistochimique. Un autre fragment ganglionnaire sera congelé à l'état frais dans de l'azote liquide, stocké dans un congélateur à - 80 °C, pour d'éventuelles études moléculaires complémentaires (recherche de clonalité lymphocytaire, de translocations récurrentes) (cf. [chapitre 34](#)).

Cette procédure permettra la classification précise de ce lymphome selon la dernière classification de l'OMS (2016).

VI Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- les formes leucémiques de certains lymphomes :
 - lymphome à cellules du manteau,
 - lymphome de la zone marginale,
 - lymphome lymphoplasmocytaire ;
- la leucémie à tricholeucocyte ;
- le lymphome folliculaire pour les formes ganglionnaires de LLC ;
- certaines hémopathies lymphoïdes T (leucémie prolymphocytaire T notamment).

Points clés

- La LLC correspond à une prolifération tumorale de petits lymphocytes B matures CD20 +, CD23 +, CD5 +, CD10 –, cycline D1 – supérieure à 5 G/l.
- Le diagnostic de LLC repose sur l'immunophénotypage des lymphocytes circulants (cytométrie en flux).
- Le diagnostic est anatomopathologique en cas d'absence de passage sanguin des cellules tumorales (lymphome lymphocytaire). Il se fera alors sur une biopsie médullaire ou une biopsie-exérèse de ganglion.
- Le diagnostic de transformation d'une LLC en lymphome à grandes cellules (syndrome de Richter) est anatomopathologique et nécessite une biopsie-exérèse ganglionnaire à adresser à l'état frais au laboratoire d'anatomie pathologique.

Item 316 – UE 9 – Lymphomes malins

Christiane Copie-Bergman

Relecture : Fabien Le Bras; Pierre Sujobert

- I. Définition d'un lymphome malin
- II. Fréquence – Épidémiologie des lymphomes
- III. Principes de classification de l'OMS 2017 des tumeurs du système hématopoïétique
- IV. Diagnostic d'un lymphome

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principes de classification des lymphomes.

Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Définition d'un lymphome malin

Les hémopathies lymphoïdes malignes peuvent être divisées en lymphomes et leucémies.

Dans les leucémies il y a de nombreuses cellules tumorales circulantes dans le sang, alors que dans les lymphomes la présentation clinique se fait principalement par la présence d'une masse tumorale. L'association des deux est possible.

Les lymphomes malins sont un groupe de maladies résultant de la prolifération maligne de cellules lymphoïdes B, T ou NK à différents stades de différenciation.

Cette prolifération peut envahir un organe lymphoïde (ganglions lymphatiques, rate, thymus...) ou tout autre organe (estomac, peau, poumon, système nerveux central...).

II Fréquence – Épidémiologie des lymphomes

Les lymphomes de l'adulte se situent au sixième rang des cancers les plus fréquents avec 12 000 nouveaux cas par an estimés en France, et au neuvième rang en termes de mortalité (environ 4 000 décès annuels).

Leur fréquence a augmenté dans les pays développés dans les années 1980-2000, et semble s'être stabilisée depuis.

Ils sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme.

L'immunodépression est un facteur de risque de lymphome.

L'âge médian lors du diagnostic est très variable selon les types histologiques.

On distingue le lymphome de Hodgkin (30 % des lymphomes) des lymphomes non hodgkiniens (70 %).

III Principes de classification de l'OMS 2017 des tumeurs du système hématopoïétique

La classification de l'OMS 2017 des tumeurs du tissu hématopoïétique classe les néoplasies en fonction de leur lignée d'origine : myéloïde, lymphoïde ou histiocytaire/dendritique et de la contrepartie normale de chaque entité lorsque celle-ci est connue. Les hémopathies issues de précurseurs immatures sont traitées séparément des hémopathies matures ([tableau 34.1](#)).

Tableau 34.1.

Principes de classification des tumeurs du tissu hématopoïétique selon l'OMS (2017).

Lignée d'origine	Précurseurs immatures	Précurseurs matures
Myéloïde	Leucémies aiguës myéloïdes	Néoplasies myéloprolifératives Néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophilie et réarrangement des gènes <i>PDGF/FGFR1/PCM1</i> Néoplasies myéloprolifératives/myélodysplasiques Syndromes myélodysplasiques Néoplasies myéloïdes avec prédisposition germinale
Lymphoïde	Lymphomes/leucémies lymphoblastiques B ou T	Lymphomes de Hodgkin Lymphomes non hodgkinien B Lymphomes non hodgkinien T/NK
Histiocytaire/dendritique		Néoplasies histiocytaires/dendritiques

Au sein des lymphomes, elle distingue :

- le lymphome de Hodgkin (LH) ;
- les lymphomes non hodgkiniens B ;
- les lymphomes non hodgkiniens T/NK.

Les lymphomes sont listés selon :

- leur présentation clinique :
 - ganglionnaire,
 - extraganglionnaire,
 - disséminée et/ou leucémique ;
- leur agressivité :
 - indolent (tumeur de croissance et de dissémination lentes, symptômes cliniques limités ne nécessitant pas toujours un traitement cytotoxique immédiat),
 - agressif (tumeur de croissance et de progression clinique rapides, nécessitant un traitement cytotoxique immédiat) ;
- le stade de différenciation de la cellule tumorale lorsque celui-ci est connu.

Parmi les lymphomes non hodgkiniens, 85 % sont d'origine B.

Les plus fréquents sont le lymphome diffus à grandes cellules B (35 %) (fig. 34.1) et le lymphome folliculaire (22 %).

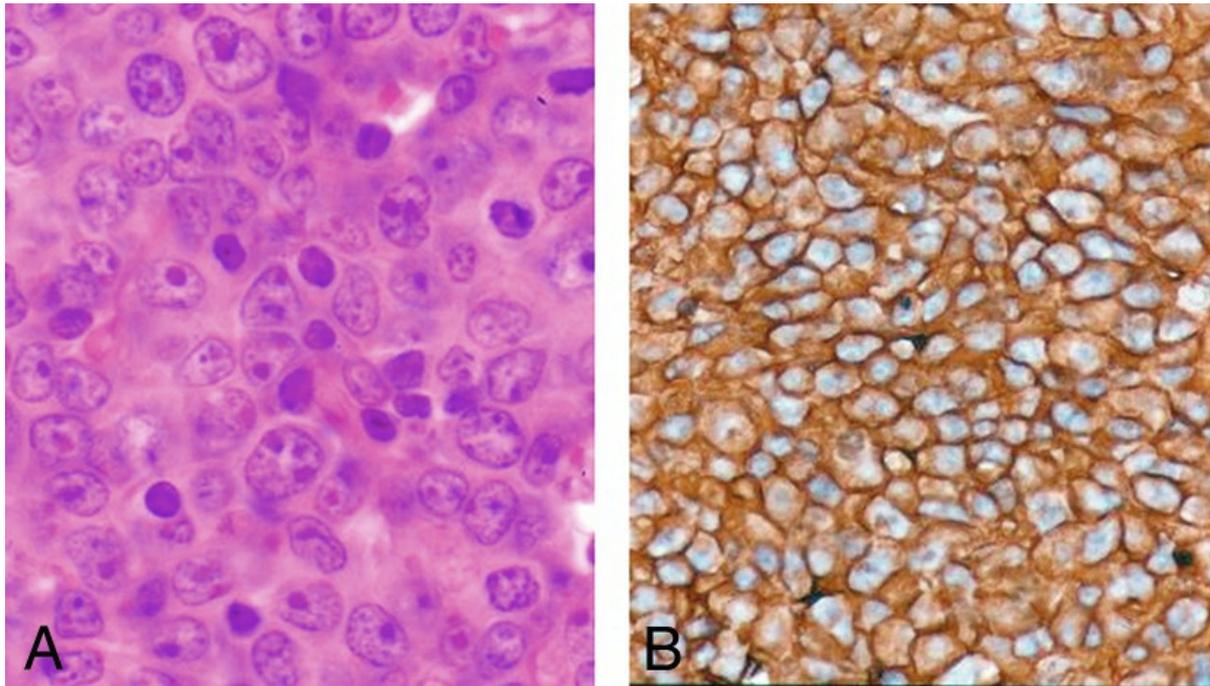


FIG. 34.1. Lymphome diffus à grandes cellules B.

A. Prolifération de grandes cellules centroblastiques (HES \times 40).

B. Immunohistochimie : les cellules tumorales expriment le CD20 (\times 20).

Les principales entités des lymphomes non hodgkiniens à connaître sont présentées à la figure 34.2.

Hémopathies issues de cellules « précurseurs »



Hémopathies issues de cellules « matures » périphériques

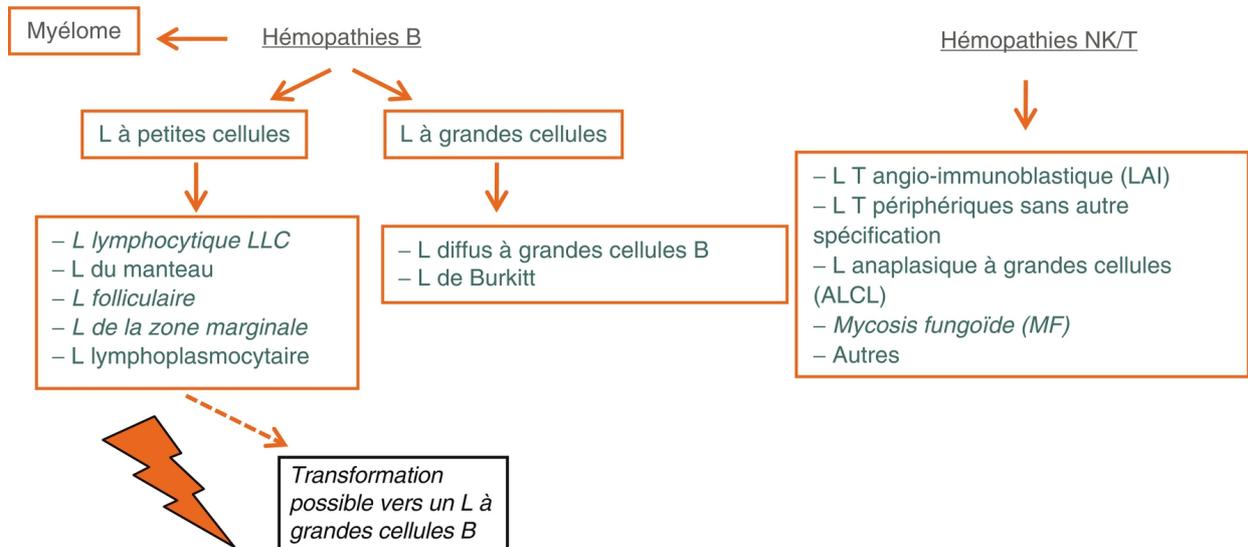


FIG. 34.2. Principales hémopathies lymphoïdes.

Les lymphomes indolents sont indiqués en italique.

La plupart des lymphomes à petites cellules sont indolents, hormis le lymphome à cellules du manteau qui est agressif.

Les lymphomes indolents les plus fréquents sont :

- le lymphome lymphocytaire/leucémie lymphoïde chronique ;
- le lymphome lymphoplasmocytaire ;
- le lymphome folliculaire ;
- le lymphome de la zone marginale ;
- le mycosis fungoïde.

Les lymphomes agressifs les plus fréquents sont les lymphomes diffus à grandes cellules B (35 %).

Pour les lymphomes de Hodgkin, la classification de l'OMS 2017 distingue deux entités clinicopathologiques :

- le **lymphome de Hodgkin classique** (95 % des LH) avec ses quatre variantes histologiques dont la forme scléronodulaire est la plus fréquente (70 % des cas) ;
- le **lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire**, encore appelé paraganulome de Poppema-Lennert (5 % des LH). Évolution possible vers un lymphome B diffus à grandes cellules B.

Le diagnostic histopathologique repose sur la reconnaissance :

- de cellules de Reed-Sternberg (RS) pour le lymphome de Hodgkin classique (fig. 34.3) ;

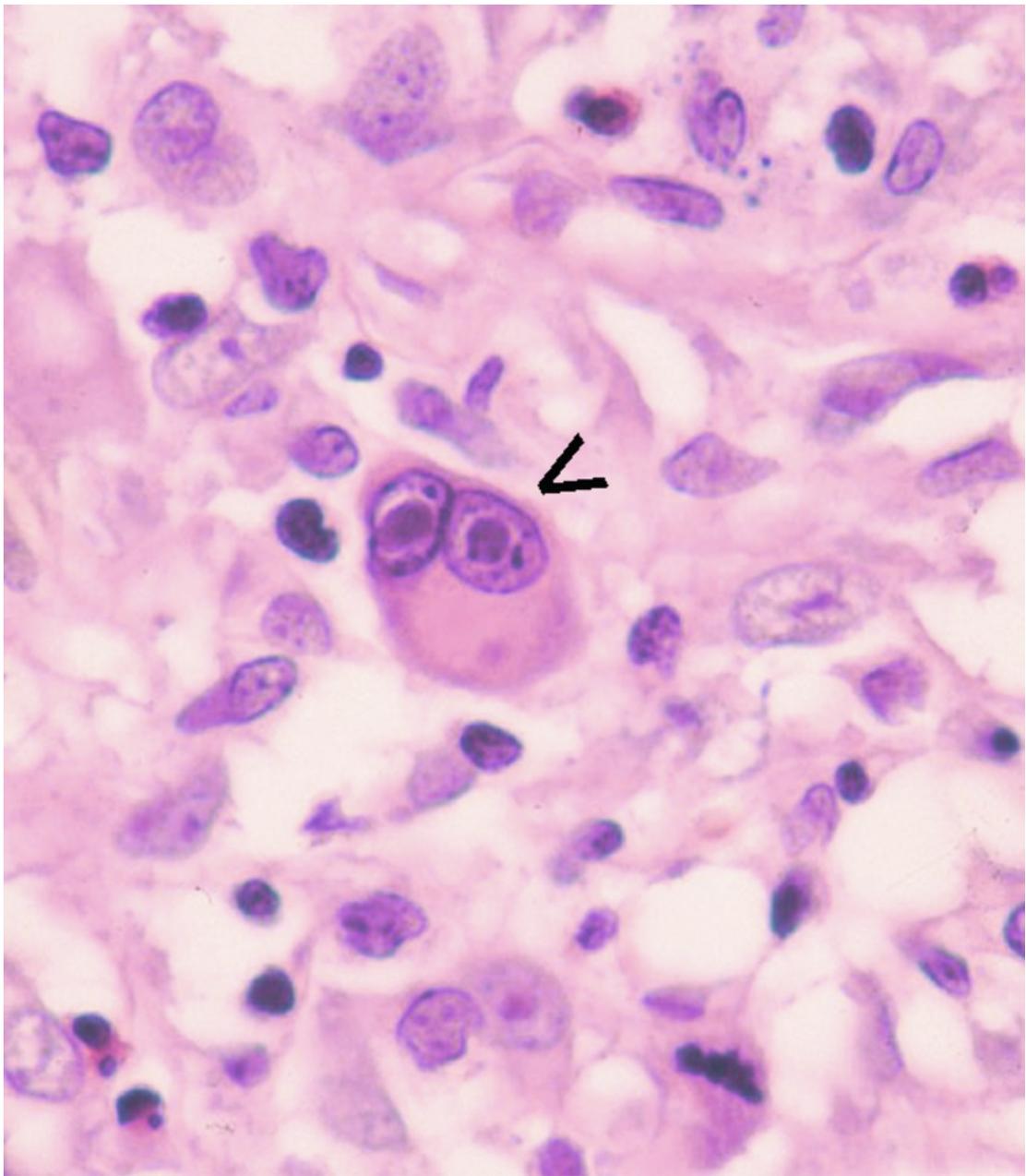


FIG. 34.3. Lymphome de Hodgkin classique (HES x 40). Cellule de Reed-Sternberg (flèche) dispersée dans un environnement composé de petits lymphocytes, d'histiocytes, polynucléaires éosinophiles et plasmocytes.

- ou des cellules de type LP (*lymphocytic predominant cells* appelées parfois « cellules popcorn ») pour le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ;
- le tout dans un environnement tumoral approprié.



N.B. : les cellules tumorales dans le lymphome de Hodgkin sont peu nombreuses et représentent en général moins de 5 % des cellules de l'ensemble de la lésion.

IV Diagnostic d'un lymphome

Le diagnostic de lymphome est pluridisciplinaire et repose sur la confrontation des données :

- cliniques (présentation, localisation, âge, terrain) ;
- morphologiques (architecture de la prolifération tumorale et aspect cytologique) ;
- immunophénotypiques (expression des différents clusters de différenciation = CD par les

- cellules tumorales) ;
- cytogénétiques (translocations chromosomiques par exemple) et moléculaires (mutations récurrentes de certains gènes).

Le prélèvement doit être :

- de taille suffisante (privilégier une exérèse ganglionnaire à une biopsie à l'aiguille) ;
- acheminé à l'**état frais (sans fixateur)** au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques +++.

Ce prélèvement **frais (sans fixateur)** fera **obligatoirement** l'objet :

- de lames d'apposition pour étude cytologique ;
- d'une fixation en formol tamponné pour examen morphologique et étude immunohistochimique ;
- d'une congélation (cryopréservation).

En fonction du matériel disponible et des diagnostics suspectés, il peut aussi faire l'objet de suspensions cellulaires pour immunophénotypage en cytométrie de flux, et/ou d'une étude en cytogénétique conventionnelle pour réalisation d'un caryotype et étude en FISH (hybridation *in situ* fluorescente) sur chromosomes métaphasiques.

Le fragment **fixé et inclus en paraffine** servira pour :

- l'analyse morphologique ;
- l'analyse immunohistochimique (étude de l'expression des « CD » par les cellules tumorales par des anticorps spécifiques) ;
- et parfois l'hybridation *in situ* (recherche de génome viral comme l'EBV par exemple) et/ou analyse en hybridation *in situ* fluorescente pour recherche des anomalies cytogénétiques (FISH) sur coupes de tissu fixées.

Le fragment **congelé** servira éventuellement pour :

- une recherche de clonalité (recherche d'un réarrangement clonal des gènes *IGH* ou du *TCR*) ;
- la recherche de translocations spécifiques et/ou d'intérêt pronostique faisant appel à des techniques de PCR ou RT-PCR.

Il existe un réseau national anatomopathologique labellisé par l'INCa pour une double lecture systématisée de tous les cas de lymphomes nouvellement diagnostiqués (réseau Lymphopath). Une fois le diagnostic fait (ou en cas de difficulté diagnostique), le cas est adressé au réseau Lymphopath par le pathologiste.

Points clés

- Les lymphomes malins sont un groupe de maladies résultant de la prolifération maligne de cellules lymphoïdes B, T ou NK à différents stades de différenciation.
- Le diagnostic de lymphome est pluridisciplinaire et repose sur la confrontation des données cliniques, biologiques, morphologiques, immunophénotypiques, moléculaires et cytogénétiques.
- Le prélèvement tissulaire pour diagnostic doit être :
 - de taille suffisante (privilégier une exérèse ganglionnaire à une biopsie à l'aiguille) ;
 - acheminé à l'état frais au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques.
- Ce prélèvement frais (sans fixateur) fera **obligatoirement** l'objet d'une fixation par du formol tamponné et d'une congélation (cryopréservation).

- On distingue les lymphomes de Hodgkin, les lymphomes non hodgkiniens B, T/NK.
- Parmi les lymphomes non hodgkiniens 85 % sont de phénotype B. Les plus fréquents sont le lymphome diffus à grandes cellules B (35 %) et le lymphome folliculaire (22 %). Pour les lymphomes hodgkiniens, le diagnostic histopathologique repose sur l'identification de cellules de Reed-Sternberg pour le lymphome de Hodgkin classique et de cellules dites de «type LP » pour le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (paragranulome de Poppema), au sein d'un environnement tumoral approprié.

Item 317 – UE 9 – Myélome multiple des os

*Julien Moroch; Christiane Copie-Bergman
Relecture : Fabien Le Bras; Pierre Sujobert*

- I. Définition
- II. Physiopathologie
- III. Présentation clinique
- IV. Diagnostic
- V. Diagnostics différentiels du myélome
- VI. Atteinte spécifique du myélome : atteinte rénale

Objectif pédagogique du CoPath



Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Définition

Le myélome multiple est une hémopathie lymphoïde B mature caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne envahissant la moelle hématopoïétique. Il n'est pas classé dans les lymphomes.

Dans la majorité des cas, les plasmocytes tumoraux synthétisent une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète.

L'âge médian au diagnostic est de 60–65 ans (sex-ratio H/F = 3/2).

II Physiopathologie

Les immunoglobulines synthétisées par les cellules plasmocytaires tumorales peuvent être :

- complètes : IgG (60 %), IgA (environ 20 %), IgD (2 %) ;
- ou incomplètes seulement constituées de chaînes légères (appelé myélome à chaînes légères : 15 % des cas) ;

- absentes, définissant le myélome non sécrétant (2 % des cas).

L'immunoglobuline est détectable dans le sang sous la forme d'un pic étroit à l'électrophorèse des protéines sériques, migrant en général dans les gammaglobulines (mais pouvant migrer dans la fraction bêta, notamment en cas d'IgA).

Dans les urines, les immunoglobulines complètes passent rarement la membrane basale glomérulaire, et on retrouve en général uniquement des chaînes légères libres qui constituent la protéinurie de Bence-Jones. Cette protéinurie peut s'observer à la fois dans le myélome à chaînes légères et dans le myélome sécrétant une immunoglobuline complète.

III Présentation clinique

A Plasmocytome solitaire

La forme isolée correspond au **plasmocytome solitaire**.

Il s'agit d'une prolifération plasmocytaire maligne localisée au niveau osseux ou extra-osseux (par exemple au niveau du tractus digestif) associée à la présence ou non d'une immunoglobuline monoclonale.

Le myélogramme est normal, et le diagnostic repose sur la ponction-biopsie de la lésion, et sur l'exclusion d'autres lésions au bilan d'imagerie (IRM corps entier et/ou PET-scanner).

Il existe une évolution possible vers un myélome dans deux tiers des cas.

B Myélome multiple

La forme diffuse correspond au **myélome multiple**, dont le syndrome tumoral se caractérise principalement par les atteintes osseuses. Il n'y a pas d'adénopathie périphérique ni d'hépatosplénomégalie, mais il peut exister un passage sanguin des plasmocytes tumoraux pouvant à l'extrême réaliser un tableau de leucémie à plasmocytes (plasmocytose supérieure à 2 G/l ou supérieure à 20 % des leucocytes circulants).

IV Diagnostic

A Myélogramme

Le myélogramme par ponction sternale est un examen cytologique pris en charge par les laboratoires d'hématologie. Le prélèvement de moelle hématopoïétique est étalé sur des lames et coloré par le May-Grünwald-Giemsa (MGG) pour le diagnostic cytologique. Le diagnostic de myélome repose sur la mise en évidence de plus de 10 % de plasmocytes sur le myélogramme. Cependant, la présence de plasmocytes dystrophiques même à un taux inférieur à 10 % doit faire discuter le diagnostic.

En cas de myélome, il est recommandé de rechercher des anomalies cytogénétiques pronostiques par hybridation *in situ* fluorescente (FISH) sur plasmocytes triés : recherche d'une translocation t(4 ;14) ou d'une délétion 17p.

B Biopsie ostéoméduillaire ou biopsie osseuse radioguidée

La biopsie ostéoméduillaire peut se justifier si le myélogramme est non contributif avec une forte suspicion clinique. Il est souhaitable de privilégier un prélèvement en zone lésionnelle au mieux guidé par l'imagerie.

Le prélèvement est analysé dans le laboratoire d'anatomie pathologique.

Critères diagnostiques : infiltration de la moelle par des plasmocytes, parfois atypiques avec mise en évidence par immunohistochimie d'une monotypie (tous les plasmocytes expriment à la surface la même chaîne légère) (fig. 35.1 et 35.2A et B).

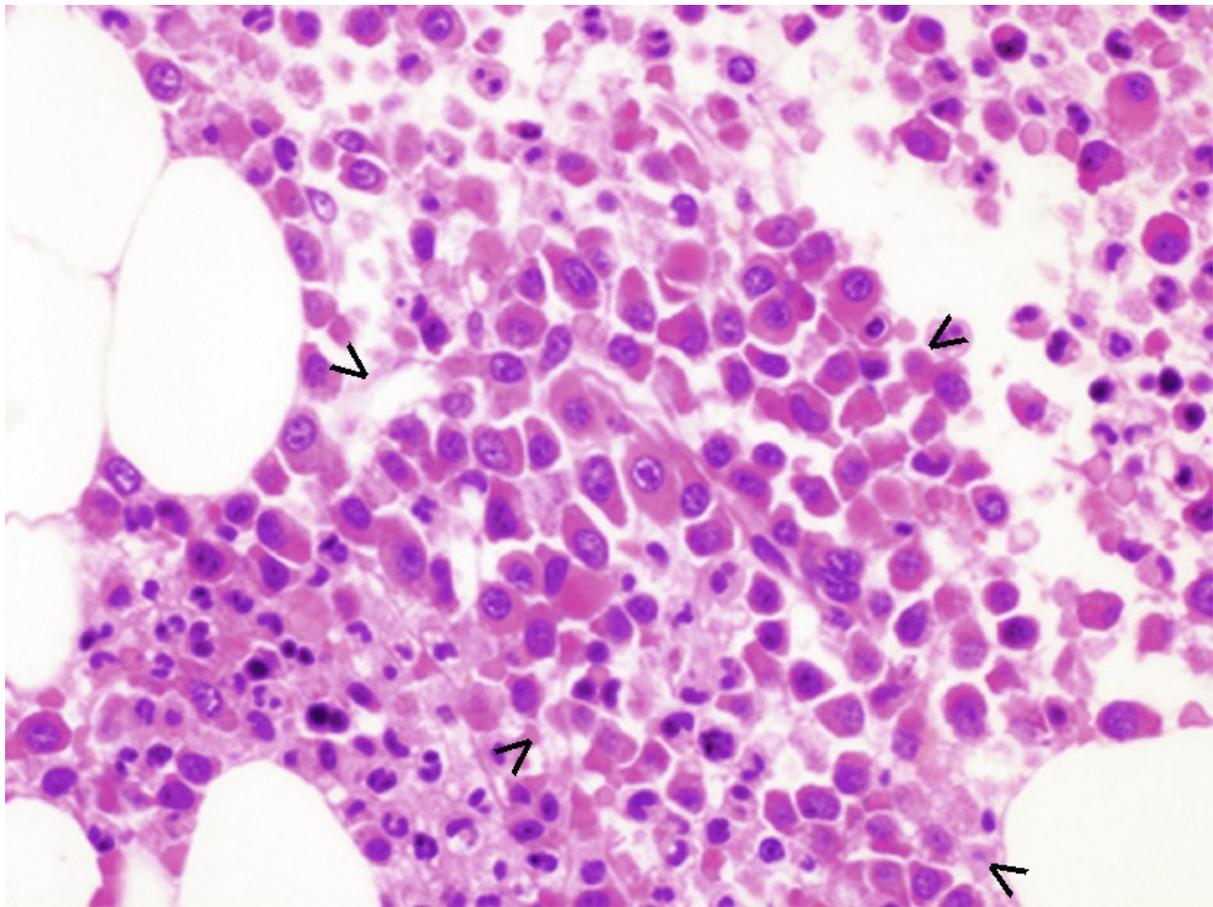


FIG. 35.1. Infiltration de la moelle par des plasmocytes (amas de plasmocytes indiqué par les flèches).

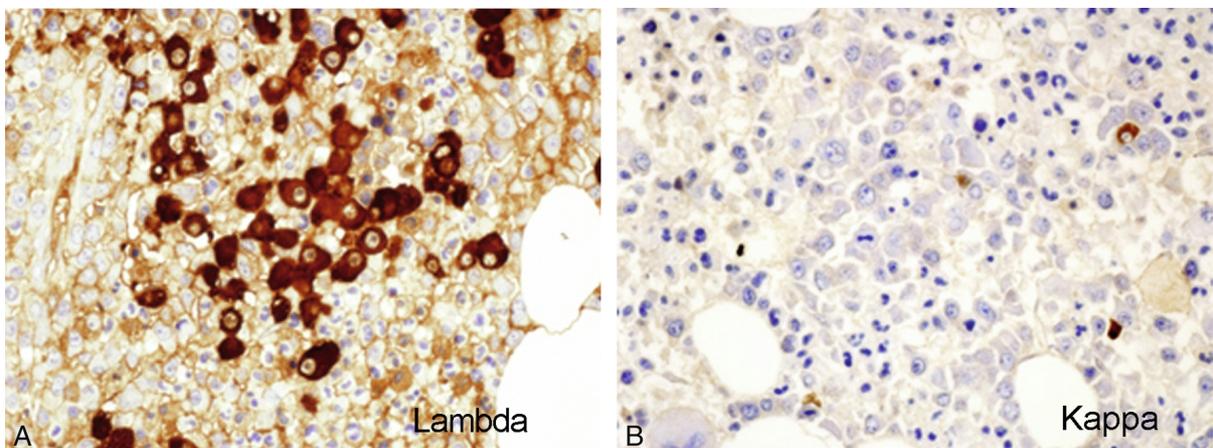


FIG. 35.2. Mise en évidence par Immunohistochimie d'une monotypie.
A et B : tous les plasmocytes expriment à la surface la même chaîne légère (lambda).

La biopsie ostéoméduleaire permet par ailleurs de rechercher une éventuelle amylose AL associée (cf. chapitre 17).

Amylose : dépôts protéiques extracellulaires éosinophiles, anhistes et acellulaires colorés en rouge sur la coloration du rouge Congo, présentant une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée.

En cas de plasmocytome isolé, le myélogramme est normal, et le diagnostic sera fait par une biopsie radioguidée de la lésion osseuse isolée.

C Bilan initial et classification des myélomes

Au diagnostic, il est essentiel de faire un bilan des atteintes de la maladie comprenant :

- hémogramme ;
- ionogramme sanguin, créatinine et calcémie ;
- électrophorèse des protéines plasmatique, urinaire, et immunofixation plasmatique ;
- β 2-microglobuline, LDH, CRP ;
- imagerie du squelette à la recherche de lésions lytiques : actuellement l'IRM corps entier est préférée aux classiques radiographies du squelette axial et des os longs.

Ces examens cherchent à identifier un critère CRAB (hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie, lésions osseuses [Bone]) qui permet de distinguer les myélomes asymptomatiques des myélomes symptomatiques nécessitant un traitement.

Il existe également un score pronostique basé sur des paramètres biologiques, mais dont l'utilisation en pratique est relativement limitée : il s'agit du score ISS (*International Staging System*) :

- stade I : β 2-microglobuline (β 2M) < 3,5 mg/l, albumine \geq 3,5 g/dl ;
- stade II : β 2M < 3,5 mg/l et albumine < 3,5 g/dl ; ou β 2M \geq 3,5 mg/l et < 5,5 mg/l quel que soit le taux d'albumine ;
- stade III : β 2M \geq 5,5 mg/l, quel que soit le taux d'albumine.

N.B. : le stade II correspond aux patients qui ne sont ni à un stade I, ni à un stade III.

V Diagnostics différentiels du myélome

A Lymphome lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström)

La maladie de Waldenström correspond à un lymphome lymphoplasmocytaire avec envahissement médullaire et sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale de type IgM.

Il existe un syndrome tumoral périphérique ganglionnaire et fréquemment une splénomégalie, et parfois des symptômes liés à l'immunoglobuline monoclonale (hyperviscosité, neuropathie par activité anti-MAG de l'IgM, syndrome POEMS, etc.). Il existe un risque, comme pour la plupart des hémopathies B à petites cellules, de transformation en lymphome B diffus à grandes cellules.

B Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée touche près de 1 % de la population de plus de 60 ans, et environ 6 % de la population de plus de 70 ans.

Dans les deux tiers des cas, il existe une sécrétion d'une IgG monoclonale, plus rarement d'une IgM ou d'une IgA.

Deux critères la différencient du myélome :

- le taux d'immunoglobuline monoclonale est inférieur à 30 grammes par litre ;
- la plasmocytose médullaire est inférieure à 10 %.

Et bien sûr, il n'y a pas de lésion osseuse, ni d'anémie, d'atteinte rénale, ou d'hypercalcémie.

Il existe un risque d'évolution vers le myélome ou une autre hémopathie B, estimé globalement à 1 % par an, ce qui justifie une surveillance clinique et biologique régulière tous les 6 à 12 mois.

VI Atteinte spécifique du myélome : atteinte rénale

(Cf. chapitres 15 et 17)

Dans le myélome, les atteintes rénales sont principalement :

- la néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse ;
- l'amylose AL ;
- le syndrome de Fanconi associé au myélome ;
- la maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (ou syndrome de Randall).

Points clés

- Le myélome multiple est une hémopathie lymphoïde B mature caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne envahissant la moelle hématopoïétique. Il n'est pas classé dans les lymphomes.
- Le diagnostic de myélome repose sur le **myélogramme** avec présence de plasmocytes supérieur à 10 % des éléments nucléés.
- En cas de myélome, la recherche d'anomalies cytogénétiques pronostiques pouvant modifier la prise en charge thérapeutique est recommandée (sur plasmocytes triés).
- La recherche de critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, et lésions osseuses) est essentielle pour la prise en charge clinique.

Item 216 – UE 7 – Adénopathie superficielle

*Raymond Karkouche; Christiane Copie-Bergman
Relecture : Fabien Le Bras; Pierre Sujobert*

I. Prérequis

II. Démarche diagnostique devant une adénopathie superficielle

III. Intérêt et valeur des différents prélèvements ganglionnaires pour examen anatomopathologique

Objectif pédagogique du CoPath



Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Prérequis

Définition : une adénopathie est une hypertrophie pathologique d'un ganglion lymphatique.

En cas de « gros ganglion » on peut aussi parler d'adénomégalie, ce qui ne préjuge pas de son caractère pathologique ou non (ce terme est plus souvent utilisé en imagerie/radiologie pour les ganglions profonds).

II Démarche diagnostique devant une adénopathie superficielle

Une adénopathie peut être secondaire à :

- une réaction immunitaire normale (ganglion réactionnel secondaire à une infection dans le territoire de drainage par exemple) ;
- une infection systémique (mononucléose infectieuse, infection VIH...) ;
- une infection du ganglion (tuberculose ganglionnaire...) ;
- une pathologie inflammatoire dysimmunitaire (sarcoïdose, lupus...) ;
- une localisation tumorale maligne :

- hémopathie lymphoïde (lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, cf. chapitre 34),
- métastase ganglionnaire d'un cancer (carcinome, mélanome).

Dans la majorité des cas, le diagnostic étiologique d'une adénopathie superficielle se fait par la clinique et des examens biologiques. Les causes infectieuses sont les plus fréquentes.

L'examen anatomopathologique est un examen clé surtout pour le diagnostic des pathologies tumorales.

III Intérêt et valeur des différents prélèvements ganglionnaires pour examen anatomopathologique

A Ponction ganglionnaire (cytoponction)

Elle est pratiquée à l'aide d'une aiguille fine pour réaliser des frottis sur lames qui seront séchés à l'air et colorés par la coloration de May-Grünevald-Giemsa (adénogramme). La ponction ganglionnaire permet une analyse cytologique et peut aussi permettre de mettre du suc ganglionnaire en culture pour analyse bactériologique.

Cet examen donne une orientation diagnostique mais en cas de suspicion de tumeur, un examen histopathologique ganglionnaire obtenu par biopsie-exérèse chirurgicale ou par biopsie à l'aiguille est indispensable pour poser un diagnostic définitif.

B Biopsie à l'aiguille

Elle est réalisée après repérage scanographique et/ou échographique. Elle peut s'envisager lorsque la biopsie-exérèse est difficile (adénopathies profondes isolées par exemple). La biopsie à l'aiguille présente néanmoins des limites en termes de représentativité de la lésion et par exemple, pour un primodiagnostic de lymphome, la biopsie-exérèse est privilégiée à la biopsie à l'aiguille.

C Biopsie-exérèse ganglionnaire

La biopsie-exérèse d'un ganglion est indiquée :

- en cas d'adénopathie chronique (> 1 mois) inexplicquée au terme du bilan initial ;
- s'il existe une forte suspicion de pathologie tumorale (sur la ponction par exemple).

Elle vise à prélever l'ensemble du ganglion repéré.

Le prélèvement doit intéresser le ganglion le plus suspect en évitant les territoires inguinaux si possible.

Le prélèvement est adressé à l'état frais (sans fixateur) sans délai au laboratoire d'anatomie pathologique (+++).

Le pathologiste se chargera de la gestion du prélèvement en fonction de sa taille et des hypothèses diagnostiques.

La suspicion d'un lymphome rend obligatoire :

- une fixation dans du formol tamponné pour examen morphologique, étude immunohistochimique et si besoin étude par hybridation *in situ* fluorescente (FISH) pour la recherche d'anomalies cytogénétiques sur coupes tissulaires ;
- des appositions cytologiques pour étude cytologique ;
- une congélation d'un fragment du ganglion et conservation à -80 °C (cryopréservation).

On pourra aussi réaliser si la quantité de matériel le permet :

- l'analyse cytogénétique d'un fragment après mise en culture ;
- l'analyse d'un fragment en cytométrie en flux ;
- l'analyse d'un fragment en bactériologie

Cas particulier de l'examen extemporané : l'examen extemporané n'est indiqué que si son résultat modifie dans l'immédiat le geste opératoire. Il n'a donc en général pas de place en cas de suspicion de lymphome, sauf s'il existe un doute sur la nature ganglionnaire du prélèvement. L'examen extemporané servira alors à dire si le prélèvement est adéquat pour un diagnostic définitif (qui sera fait secondairement).

Points clés

- Raisonner en fonction du **territoire de drainage**.
- La plupart des adénopathies sont d'**origine infectieuse**.
- L'examen anatomopathologique est un examen clé surtout pour le diagnostic des pathologies tumorales.
- Le prélèvement de choix est la biopsie-exérèse d'un ganglion (importance de la qualité du prélèvement).
- Le prélèvement doit être adressé à l'état frais (sans fixateur) sans délai au laboratoire d'anatomie pathologique.
- La suspicion d'un lymphome rend obligatoire :
 - une fixation dans du formol tamponné pour examen morphologique, étude immunohistochimique et éventuellement hybridation *in situ* fluorescente (FISH) ;
 - une congélation pour cryopréservation (–80 °C) d'un fragment du ganglion ;
 - des appositions cytologiques pour étude cytologique.

Item 272 – UE 8 – Splénomégalie

Christiane Copie-Bergman

Relecture : Fabien Le Bras; Pierre Sujobert

I. Prérequis

II. Principales étiologies de splénomégalie

III. Place de l'anatomopathologie dans le diagnostic d'une splénomégalie

Objectif pédagogique du CoPath



Connaître la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Prérequis

A Définition

La rate est un organe lymphoïde secondaire très vascularisé, d'environ 150 à 200 g, non palpable à l'état normal. Elle est située dans l'hypochondre gauche.

Toute rate cliniquement palpable correspond à une splénomégalie.

Possible confirmation en imagerie (> 14 cm), notamment chez les sujets obèses ou en cas d'ascite.

B Histologie de la rate

La rate est entourée d'une capsule fibreuse à partir de laquelle partent des travées conjonctives soutenant le parenchyme splénique (fig. 37.1 et 37.2). Celui-ci est divisé en deux zones :

- la pulpe blanche, faite de nodules lymphoïdes dispersés, constituée de lymphocytes B et T ;
- la pulpe rouge, tissu lâche richement vascularisé (cordons de Billroth) contenant des macrophages.

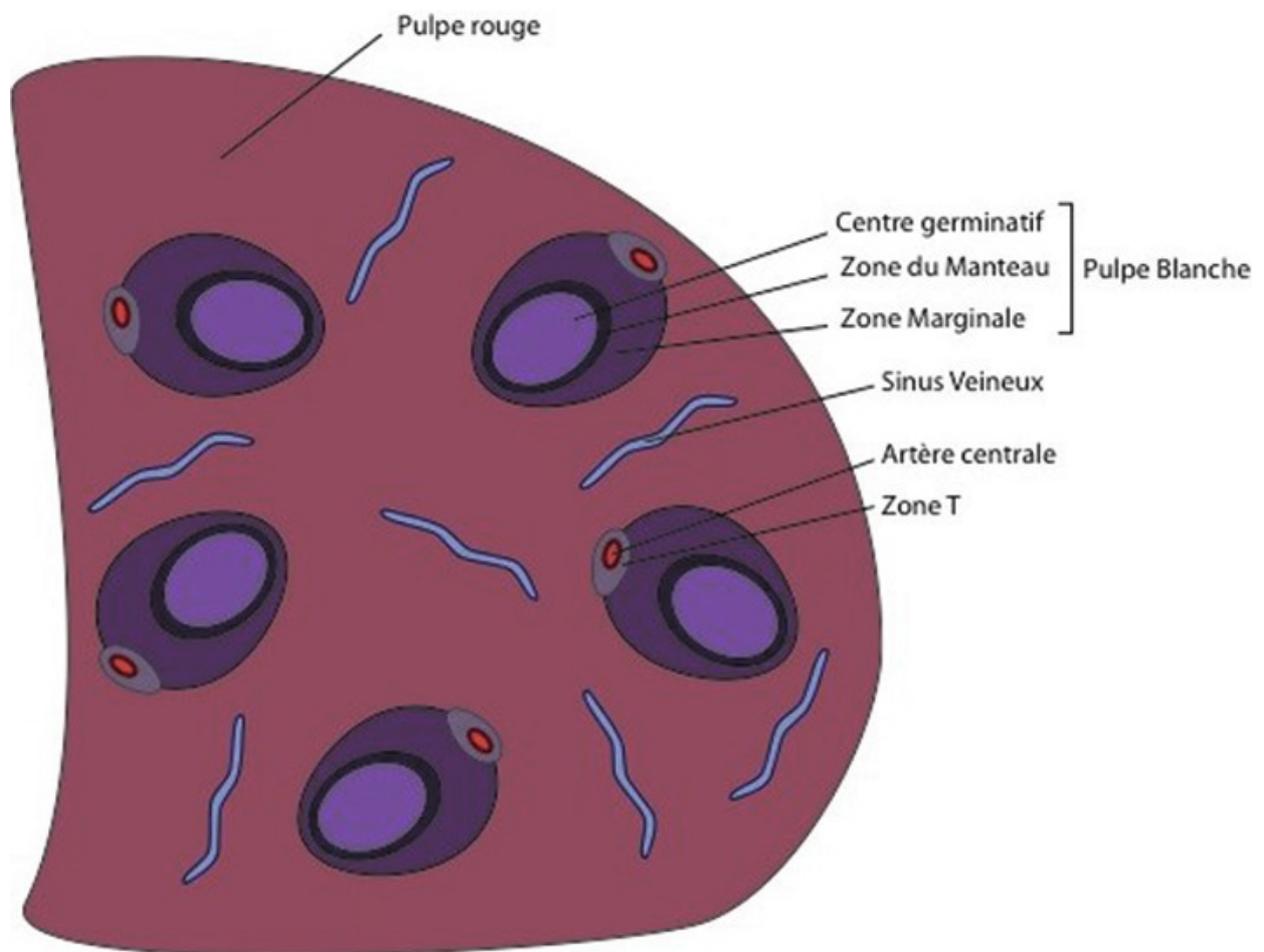


FIG. 37.1. Schéma de l'architecture splénique. Source : adapté de Stanislas S, Parrens M. Atlas de pathologie splénique. Montpellier : Sauramps Médical ; 2009.

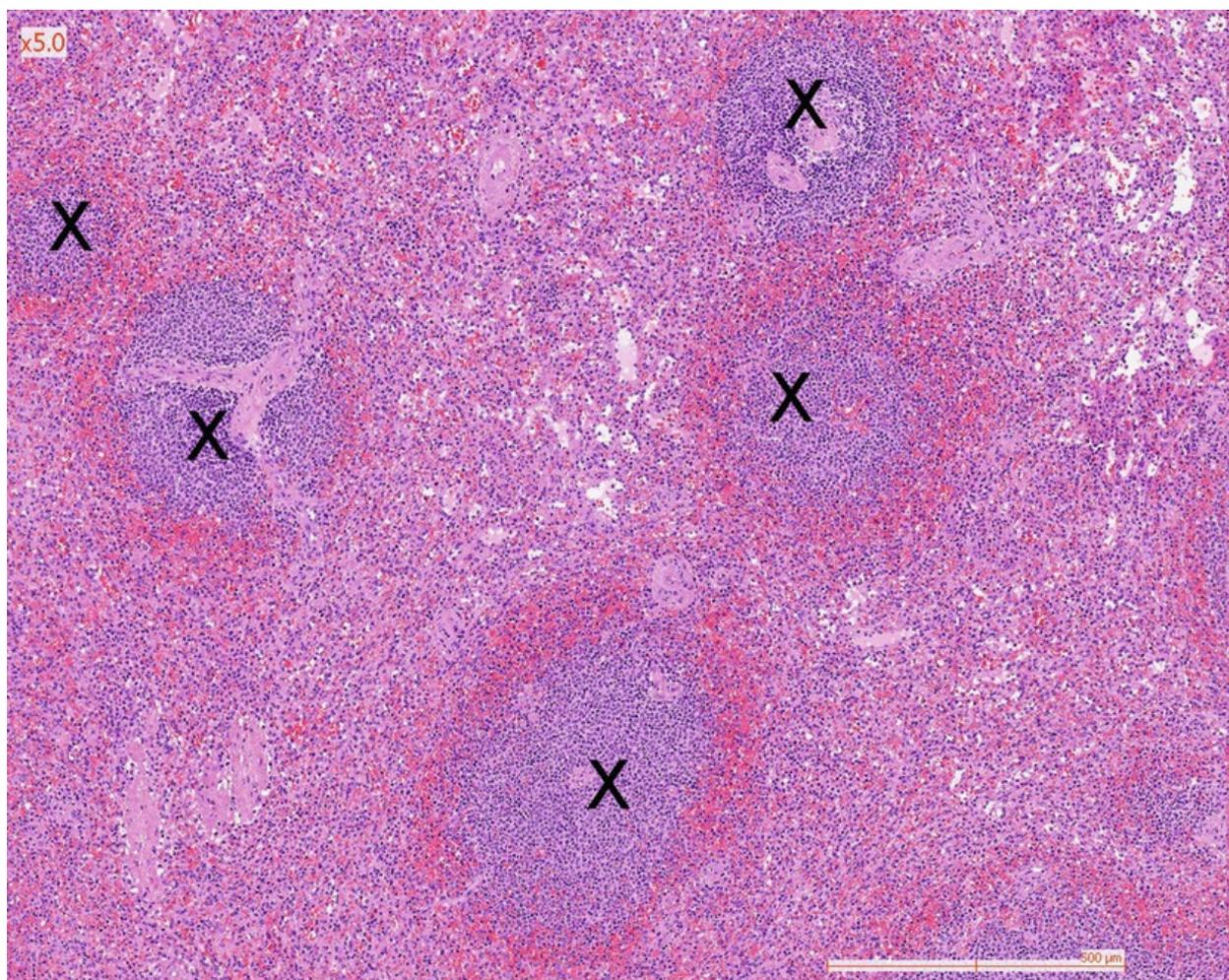


FIG. 37.2. Aspect microscopique de rate normale.

X = nodules lymphoïdes dispersés (pulpe blanche). Le reste du tissu correspond à la pulpe rouge.

II Principales étiologies de splénomégalie

Plusieurs pathologies peuvent se manifester par une splénomégalie : maladies infectieuses, hématologiques, systémiques, hypertension portale, maladies de surcharge, localisation de tumeur solide.

Dans le monde, l'étiologie la plus fréquente est le paludisme.

En Europe et aux États-Unis, c'est l'hypertension portale puis les hémopathies malignes.

Dans les zones tropicales, il s'agit des hémoglobinopathies.

- **Pathologies infectieuses :**
 - bactériennes (syphilis, typhoïde, tuberculose...) ;
 - virales (VIH, EBV...) ;
 - parasitaires (paludisme, toxoplasmose, bilharziose...) ;
 - fongiques.
- **Pathologies hématologiques :**
 - anémies hémolytiques congénitales ou acquises ;
 - syndromes lymphoprolifératifs (LLC, leucémie à tricholeucocytes, lymphomes...) ;
 - syndromes myéloprolifératifs (LMC, Vaquez, splénomégalie myéloïde...) ;
 - leucémies aiguës.
- **Hypertension portale**, qu'elle qu'en soit l'étiologie (obstacle infra-/intra-/sus-hépatique), la plus fréquente étant la cirrhose.
- **Maladies de système :** polyarthrite rhumatoïde, lupus.
- **Maladies de surcharge :**

- amylose ;
- maladies métaboliques congénitales (maladie de Gaucher, Niemann-Pick).
- **Tumeurs de la rate** :
 - kystes, angiome, hamartome ;
 - métastases.

III Place de l'anatomopathologie dans le diagnostic d'une splénomégalie

Du fait d'un risque hémorragique majeur, il n'est pas possible de réaliser une cytoponction ou une biopsie splénique. En conséquence, la démarche diagnostique n'est pas basée sur l'analyse histologique, sauf si la splénomégalie est isolée et qu'une splénectomie à visée diagnostique est réalisée.

Points clés

- Pas de biopsie splénique (risque hémorragique +++).
- Possibilité d'envisager une biopsie médullaire ou biopsie hépatique avant la splénectomie.
- Splénectomie diagnostique : n'intervient qu'en dernier lieu.
- En cas de splénectomie diagnostique → **faire parvenir le prélèvement au laboratoire à l'état frais +++**. Cela permettra de faire, en plus des prélèvements fixés, des prélèvements congelés (suspicion de lymphome splénique).

x

Divers – Cancérologie

Item 296 – UE 9 – Tumeurs intracrâniennes

Franck Bielle

- I. Prérequis : rappels histologiques
- II. Types histologiques des tumeurs du système nerveux central
- III. Circonstances de découverte
- IV. Métastases cérébrales
- V. Spécificités des tumeurs intracrâniennes chez l'enfant

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.

Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Prérequis : rappels histologiques

Le parenchyme cérébral est constitué de neurones et de cellules gliales. Les cellules gliales sont réparties en deux familles :

- les cellules macrogliales provenant du neurectoderme :
 - les astrocytes : cellules étoilées régulant le métabolisme des neurones,
 - les oligodendrocytes : élaboration des gaines de myéline,
 - les cellules épendymaires bordant les ventricules. Les plexus choroïdes sont constitués de cellules épendymaires spécialisées et de vaisseaux, et produisent le liquide cébrospinal ;
- les cellules microgliales sont les macrophages résidents du système nerveux central.

Les méninges sont constituées de la dure-mère (au contact de l'os), de l'arachnoïde, puis de la pie-mère adhérent au tissu nerveux. Le liquide cébrospinal (LCS) circule dans les ventricules puis dans l'espace sous-arachnoïdien.

II Types histologiques des tumeurs du système nerveux central

Les principaux types de tumeurs intracrâniennes sont présentés dans l'[encadré 38.1](#).

Encadré 38.1

Principaux types de tumeurs intracrâniennes

- Tumeurs intracrâniennes secondaires = métastases cérébrales.
- Tumeurs intracrâniennes primitives :
 - gliomes diffus ;
 - gliomes circonscrits ;
 - tumeurs épendymaires ;
 - tumeurs des plexus choroïdes ;
 - tumeurs neuronales et glioneuronales ;
 - tumeurs embryonnaires ;
 - méningiomes ;
 - tumeurs cérébrales primitives non nerveuses (tumeurs germinales, lymphomes, tumeurs mélanocytaires, craniopharyngiome, adénomes hypophysaires).

Le grade suivant la classification de l'OMS va de I (bénin) à IV (haute malignité). Les tumeurs primitives malignes (III et IV) métastasent rarement dans les autres organes (foie, poumons), mais métastasent à distance le long du névraxe (dissémination dans le liquide cébrospinal). On distingue les tumeurs extra-axiales (dans les méninges), intra-axiales (dans le tissu nerveux), et intraventriculaires.

A Gliomes diffus

Ces tumeurs infiltrent le tissu nerveux sous la forme de cellules tumorales isolées à distance du centre de la tumeur ce qui empêche leur résection complète. Elles évoluent inexorablement vers des lésions de plus haut grade et sont d'évolution létale. Les cellules tumorales ressemblent à des astrocytes et/ou des oligodendrocytes. Le diagnostic intègre des critères histologiques et moléculaires et permet d'identifier des pronostics très différents ([tableau 38.1](#)) :

- les oligodendrogliomes (avec mutation IDH et délétion des bras chromosomiques 1p et 19q) sont de grade II ou III et présentent les survies les plus longues ;
- les astrocytomes diffus (avec mutation IDH) présentent un pronostic intermédiaire, sont de grade II ou III et évoluent en glioblastome avec mutation IDH, grade IV ;
- les glioblastomes sans mutation IDH sont de grade IV, sont les gliomes diffus les plus fréquents de l'adulte et présentent un mauvais pronostic.

Tableau 38.1

Classification des gliomes diffus suivant la terminologie OMS (2016).

blank cell	Marqueurs moléculaires	Grade de l'OMS	Pronostic relatif
Oligodendrogliomes	Mutation IDH et codélétion 1p/19q	II ou III	Bon
Astrocytomes diffus	Mutation IDH	II ou III	Intermédiaire
Glioblastome	Absence de mutation IDH	IV	Mauvais

B Gliomes circonscrits

Par opposition aux gliomes diffus, les gliomes circonscrits présentent une bonne délimitation par rapport au tissu nerveux. Ils sont le plus souvent bénins (de grade I). Le gliome circonscrit le plus fréquent est l'astrocytome pilocytique qui survient chez l'enfant, souvent au niveau du cervelet ou du tronc cérébral. Il a une croissance lente et le traitement repose sur une exérèse chirurgicale complète qui permet la guérison.

C Tumeurs épendymaires et dérivées des plexus choroïdes

Ces tumeurs sont souvent intraventriculaires et parfois intra-axiales.

Tumeurs épendymaires :

- épendymome (grade II) ;
- épendymome anaplasique (grade III).

Tumeurs des plexus choroïdes :

- papillome des plexus choroïdes (grade I) ;
- papillome atypique des plexus choroïdes (grade II) ;
- carcinome des plexus choroïdes (grade III).

Ces tumeurs ont en commun de pouvoir entraîner une hydrocéphalie résultant de l'obstruction par la tumeur des voies d'écoulement du liquide cérébrospinal.

D Tumeurs neuronales et glioneuronales

Elles sont circonscrites et rares. Le neurocytome (grade II) se développe dans les ventricules latéraux vers la 3^e décennie. Les autres entités peuvent être corticales et responsables d'une épilepsie pharmacorésistante (gangliogliome).

E Méningiomes

Les méningiomes sont des tumeurs extra-axiales fréquentes et le plus souvent bénignes. Ils représentent un tiers des tumeurs primitives cérébrales opérées (sex-ratio = 2 femmes pour 1 homme, avec un pic de fréquence se situant vers la 5^e décennie). La découverte fortuite d'un méningiome de petite taille sans indication opératoire est aussi habituelle.

Les méningiomes se développent à partir des cellules arachnoïdiennes. Les facteurs prédisposants des méningiomes sont :

- génétiques, neurofibromatose de type 2 (mutations du gène *NF2*) ;
- hormonaux : traitement progestatif ;

- les radiations ionisantes. Il s'agit de la tumeur radio-induite cérébrale la plus fréquente.

L'OMS distingue trois grades pronostiques de méningiomes :

- méningiome (grade I, bénin) ;
- méningiome atypique (grade II) ;
- méningiome malin (grade III).

F Tumeurs primitives cérébrales « non nerveuses »

Certaines tumeurs non nerveuses peuvent se développer dans le système nerveux de manière primitive.

1 Lymphomes primitifs du système nerveux central

Les **lymphomes primitifs du système nerveux central** correspondent principalement aux lymphomes B diffus à grandes cellules, et représentent 2 à 3 % des tumeurs cérébrales. Ils surviennent chez le sujet âgé sous forme de lésions multiples périventriculaires. Chez le sujet jeune, ce diagnostic doit faire rechercher une immunodépression.

2 Tumeurs mélanocytaires primitives des méninges

Il s'agit de mélanocytome (bénin) ou de **mélanome**.

3 Tumeurs germinales intracérébrales

Les **tumeurs germinales intracérébrales** se développent par transformation des cellules germinales totipotentes. Les sous-types histologiques sont les mêmes que les tumeurs germinales gonadiques (cf. [chapitre 12](#)). Elles sont localisées dans la région de l'hypophyse ou de la glande pinéale. Ces tumeurs se voient surtout chez le grand enfant et l'adolescent. La positivité d'un ou deux des marqueurs alpha-fœtoprotéine (AFP) ou hormone chorionique gonadotrophique (HCG) dans le sang ou le liquide cébrospinal permet d'affirmer la présence d'un contingent tumoral correspondant, et a donc une valeur diagnostique certaine. Pour les tumeurs non sécrétantes, une preuve histologique initiale est indispensable pour préciser le diagnostic. Il s'agit en général alors d'un séminome.

4 Craniopharyngiome

Le craniopharyngiome est une tumeur épithéliale, bénigne, souvent kystique et calcifiée. Elle se développe à partir des restes embryonnaires de la poche de Rathke, dans et au-dessus de l'hypophyse.

5 Adénomes hypophysaires

Les adénomes hypophysaires peuvent être sécrétants (présence de symptômes en rapport avec la production excessive d'hormones hypophysaires) ou non sécrétants et peuvent causer un panhypopituitarisme.

III Circonstances de découverte

Quatre grandes circonstances sont révélatrices d'une tumeur intracrânienne, il y a l'apparition :

- de céphalées pouvant s'intégrer dans un syndrome d'hypertension intracrânienne ;
- de crises comitiales ;
- de déficits neurologiques focaux plus ou moins rapidement progressifs ;
- de troubles psychiatriques (troubles du comportement, troubles de l'humeur).

En cas d'adénome hypophysaire, les signes endocriniens et les troubles visuels chroniques (hémianopsie bitemporale) sont au premier plan mais la nécrose hémorragique de l'adénome

(« apoplexie hypophysaire ») cause un tableau aigu et grave.

Dans tous les cas, le diagnostic de tumeur est suspecté sur les données de l'imagerie sans et avec injection de produit de contraste (scanner/IRM) mais ne peut être affirmé que par l'examen histologique de biopsies cérébrales stéréotaxiques ou d'une pièce d'exérèse de la lésion.

Les hypothèses diagnostiques sont différentes chez l'adulte et l'enfant (tableau 38.2).

Tableau 38.2

Caractéristiques des tumeurs intracrâniennes en fonction de l'âge.

Adulte	Enfant
Tumeur sus-tentorielle (70 %)	Tumeur sous-tentorielle (70 %)
Métastases ++ (intra- ou extra-axiales poumon ++, mélanome, sein, côlon, rein) Méningiome (extra-axial) Gliomes (intra-axial, glioblastome ++)	Astrocytome pilocytique +++ Médulloblastome Épendymome

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen histologique.

Le caractère sus- ou sous-tentorial est défini par rapport à la tente du cervelet.

Les diagnostics différentiels peuvent être :

- des lésions infectieuses (abcès cérébral, toxoplasmose cérébrale [sujet VIH], tuberculome...);
- éventuellement une malformation artérioveineuse, un accident vasculaire ischémique ou hémorragique, une maladie inflammatoire (sclérose en plaques, sarcoïdose...).

IV Métastases cérébrales

Ce sont les causes les plus fréquentes de tumeurs cérébrales chez l'adulte. Elles sont le plus souvent multiples (dans 75 % des cas). Elles ont pour origine un cancer primitif bronchopulmonaire dans 30 % des cas et mammaire dans 25 % des cas. Quand les métastases cérébrales sont révélatrices, la tumeur primitive est très souvent un cancer bronchopulmonaire. Plus rarement, il peut s'agir d'un mélanome, d'un carcinome rénal ou digestif.

Les métastases d'un cancer primitif connu évolutif (avec preuve histologique) ne sont en général pas biopsiées.

En l'absence de tumeur primitive connue, un examen histologique est nécessaire (sur la lésion la plus accessible : sur la lésion primitive si elle est retrouvée, autre site métastatique ou sur la biopsie cérébrale).

L'examen anatomopathologique des biopsies cérébrales stéréotaxiques ou d'une pièce de métastasectomie permet dans la majorité des cas de retrouver ou d'orienter le clinicien vers la tumeur primitive grâce aux aspects architecturaux, cytologiques, et surtout au profil en immunohistochimie. Il peut arriver (dans environ 10 % des cas) qu'après examen anatomopathologique et bilan d'extension l'on ne retrouve pas le primitif. Ce sont en général des adénocarcinomes dits alors « sans primitif connu ».

Le diagnostic histologique d'une métastase se base sur :

- la nature (lignée cellulaire) de la composante tumorale maligne (tumeur épithéliale maligne = carcinome ; tumeur mélanocytaire maligne = mélanome, etc.) ;
- l'expression de certaines protéines et/ou la sécrétion de certaines substances par les cellules tumorales, mises en évidence le plus souvent par immunohistochimie ou colorations spéciales (récepteurs hormonaux, mucines, marqueurs neuroendocrines). Le

choix des immunohistochimies est fonction des hypothèses diagnostiques les plus probables et également de l'incidence thérapeutique éventuelle.

Le prélèvement neurochirurgical (biopsie ou exérèse) permet donc :

- le diagnostic histologique de la tumeur (ex. : adénocarcinome) ;
- l'orientation vers un primitif (origine mammaire ?) ;
- l'identification éventuelle de cibles thérapeutiques (récepteurs hormonaux, HER2, PD-L1, recherche de mutations prédictives de réponse ou non-réponse à des traitements dits « ciblés »).

V Spécificités des tumeurs intracrâniennes chez l'enfant

Les tumeurs intracrâniennes sont les tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant et occupent la deuxième position des affections malignes de l'enfant après les leucémies (cf. chapitre 39).

Les localisations infratentorielles sont les plus fréquentes. À l'étage sus-tentorial, les types histologiques les plus fréquents sont les gliomes, les épendymomes, le craniopharyngiome.

À l'étage sous-tentorial, les tumeurs les plus fréquentes sont l'astrocytome pilocytique (tumeur gliale de bas grade) et le médulloblastome.

Le médulloblastome est une tumeur embryonnaire maligne (grade IV) et représente un tiers des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure chez l'enfant. C'est une tumeur à malignité locale avec envahissement des structures voisines et possibilité de métastases à tout le névraxe par l'intermédiaire du LCS. Le diagnostic est histologique et moléculaire et permet d'identifier des formes au risque de récurrence faible, standard ou élevé après traitement. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale, suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie adjuvantes.

Points clés

- Les métastases cérébrales sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes chez l'adulte devant les tumeurs cérébrales primitives.
- En cas de métastases, le primitif est le plus souvent un cancer bronchopulmonaire (30 %), ou un carcinome mammaire (25 %), rénal (7 %), digestif (7 %) ou un mélanome (7 %).
- Chez l'adulte, plus de la moitié des tumeurs primitives intracrâniennes sont bénignes (méningiomes bénins, adénomes hypophysaires). Cependant, la tumeur primitive intra-axiale la plus fréquente est le glioblastome sans mutation IDH, de mauvais pronostic.
- Les tumeurs malignes intracrâniennes primitives ne donnent qu'exceptionnellement des métastases systémiques (retenir qu'elles restent intracrâniennes).
- Chez l'adulte, 70 % des tumeurs sont de topographie sus-tentorielle ; chez l'enfant elles sont dans 70 % des cas sous-tentorielles.
- Chez l'enfant, à l'étage sous-tentorial, les tumeurs les plus fréquentes sont l'astrocytome pilocytique (tumeur gliale de bas grade) et le médulloblastome (tumeur embryonnaire maligne).
- 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.

Item 294 – UE 9 – Principaux cancers de l'enfant

Aurore Coulomb
Relecture : Hélène Boutroux

- I. Épidémiologie
- II. Oncogenèse
- III. Types histologiques en fonction de l'âge
- IV. Diagnostic
- V. Principales tumeurs

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs de l'enfant.

Connaître les particularités des méthodes, la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic, pronostic et les moyens thérapeutiques.

I Épidémiologie

Tumeurs rares, environ 1 à 2 % de l'ensemble des cancers (soit 1 800 nouveaux cas par an), elles surviennent dans **50 % des cas avant l'âge de 5 ans**, avec une prédominance masculine.

C'est la deuxième cause de mortalité chez l'enfant de plus de 1 an en France, après les accidents.

Le pronostic est bien meilleur que celui des cancers de l'adulte, avec des taux de guérison tous cancers confondus de l'ordre de 80 % (grande chimiosensibilité des tumeurs, meilleure tolérance des traitements).

II Oncogenèse

Le plus souvent aucune cause n'est trouvée.

Une faible proportion (1 à 10 %) rentre dans le cadre de syndromes génétiques de prédisposition : mutation germinale de Rb, syndrome de Li-Fraumeni (mutation germinale de p53), anomalies

chromosomiques (trisomie 21, syndrome de Klinefelter...), anomalies du développement : syndrome de Wiedemann-Beckwith (néphroblastome et hépatoblastome), neurofibromatoses de type 1 ou 2, néoplasie endocrinienne multiple...

Les facteurs environnementaux sont rarement impliqués (irradiations ou traitement par Distilbène® chez la femme enceinte, le virus EBV pour le lymphome de Burkitt, le virus VHB pour le carcinome hépatocellulaire ou le VIH dans certains lymphomes).

III Types histologiques en fonction de l'âge

Les types histologiques sont très distincts de ceux de l'adulte (rareté des carcinomes).

La fréquence des tumeurs est différente chez l'enfant par rapport à l'adolescent.

Chez l'enfant, les tumeurs par ordre de fréquence sont les suivantes :

- leucémies (30 %) ;
- tumeurs cérébrales (20 %) ;
- lymphomes (12 %) ;
- tumeurs du blastème (neuroblastome 10 %, néphroblastome 7 %), tumeurs osseuses (5 %), sarcomes (5 %).

Globalement, les tumeurs cérébrales sont en fréquence les premières tumeurs **solides** de l'enfant.

Chez l'adolescent, les tumeurs sont par ordre de fréquence les suivantes :

- lymphomes (23 %) ;
- tumeurs germinales (13 %) ;
- leucémies (12 %) ;
- tumeurs cérébrales (11 %) ;
- tumeurs osseuses (10 %) ;
- sarcomes des tissus mous (8 %).

IV Diagnostic

Le diagnostic repose sur la pluridisciplinarité (clinique, imagerie, anatomopathologie, biologie [marqueurs tumoraux...]). En raison de la rareté de ces tumeurs, le diagnostic définitif doit être fait de manière concertée avec un centre spécialisé.

Il nécessite quasiment toujours l'analyse cyto- ou histologique de la tumeur primitive. Des analyses génomiques tumorales complètent très souvent les investigations habituelles.

L'examen anatomopathologique permet de :

- faire le diagnostic ;
- établir un score pronostique à partir de critères propres à chaque tumeur ;
- évaluer la réponse à une chimiothérapie préopératoire (par la recherche et la quantification des remaniements post-chimiothérapiques témoignant d'une efficacité thérapeutique).

En France, toute tumeur survenant chez un sujet de moins de 18 ans doit faire l'objet de prélèvements à l'état frais pour être congelés (cryopréservation obligatoire avec conservation dans les tumorothèques/centres de ressources biologiques). Il en est de même pour les cellules en cas de leucémie (recommandations INCa, novembre 2011).

Pour les leucémies, le diagnostic est établi par l'analyse du myélogramme.

V Principales tumeurs

Cf. [tableau 39.1](#).

Tableau 39.1.**Principales tumeurs de l'enfant.**

	Nature de la prolifération	Épidémiologie Facteur de risque	Diagnostic
Leucémies aiguës	Cellule lymphoïde ou myéloïde bloquée à un stade précoce de sa différenciation (blastes) dans la moelle osseuse	1 ^{re} néoplasie Pic : 2–5 ans LAL : 80 % LAM : 20 %	Myélogramme – immunophénotypage – cytogénétique – biologie moléculaire
Lymphomes	Cellules lymphoïdes dans les ganglions, la rate ou un autre organe	LNH > Hodgkin Burkitt (B, abdomen) Lymphoblastique (T, médiastin)	Biopsie ganglionnaire – immunophénotypage – biologie moléculaire – cytogénétique
Tumeurs cérébrales	– Tumeurs gliales – Médulloblastome (cellules tumorales ressemblant aux cellules du tube neural de l'embryon) – Épendymome	1 ^{re} tumeur solide Pronostic très variable	IRM Biopsie stéréotaxique
Neuroblastome	Cellules embryonnaires du système nerveux autonome sympathique, dérivées de la crête neurale	80 % avant 4 ans	Biopsie percutanée Biologie moléculaire (amplification N-Myc, dans les formes de haut risque)
Néphroblastome (tumeur de Wilms)	Cellules semblables à celles du rein de l'embryon	80 % avant 6 ans Syndrome de Wiedemann-Beckwith	Pas de biopsie préopératoire le plus souvent
Tumeurs germinales	Cellules germinales primitives	Pic avant 3 ans et vers 12 ans	Marqueurs tumoraux Biopsie contre-indiquée dans les tumeurs gonadiques
Sarcome d'Ewing	Tumeur maligne très peu différenciée que l'on inclut dans le groupe des tumeurs neuroectodermiques périphériques (neuroectoderme = tissu nerveux embryonnaire)	Pic vers 10–14 ans	Biopsie Biologie moléculaire ++ Translocations diagnostiques

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LNH : lymphome non hodgkinien.

A Tumeurs d'origine hématopoïétique

La **leucémie** : c'est une prolifération clonale développée à partir d'une cellule lymphoïde ou myéloïde bloquée à un stade précoce de sa différenciation dans la moelle osseuse. Le diagnostic est avant tout hématologique par la mise en évidence de blastes sur le myélogramme (> 20 %).

Le **lymphome** : c'est une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans les ganglions, la rate ou un autre organe (lymphome extraganglionnaire).

On distingue classiquement le lymphome de Hodgkin des lymphomes non hodgkiniens.

Parmi les lymphomes non hodgkiniens chez l'enfant, on retiendra deux types principaux :

- le lymphome de Burkitt de siège abdominal le plus souvent (proche de 50 %) ;
- le lymphome lymphoblastique de siège médiastinal le plus souvent, de phénotype T (environ 30 %).

Viennent ensuite le lymphome diffus à grandes cellules B (10 %) et le lymphome anaplasique.

Le lymphome de Hodgkin est rare (15 à 30 % des lymphomes malins de l'enfant) avec un âge moyen plus élevé proche de 10 ans au diagnostic. Il s'agit le plus souvent d'un lymphome de Hodgkin classique à forme sclérosante nodulaire (cf. [chapitre 34](#)).

B Tumeurs du système nerveux cérébral

(Cf. [chapitre 38](#))

Les tumeurs cérébrales sont les tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant, la deuxième cause de cancer après le groupe des hémopathies.

Le pic d'incidence se situe entre 3 et 5 ans.

Le pronostic vital et fonctionnel, très variable, dépend avant tout du type histologique, de la localisation (et donc de sa potentielle exérèse chirurgicale complète) et de l'âge.

Les tumeurs gliales sont classées en fonction des cellules qui les constituent (astrocytes ou oligodendrocytes) et du grade. L'astrocytome pilocytique fréquent chez l'enfant est un astrocytome de bas grade.

Le médulloblastome est une tumeur cérébrale hautement maligne se développant dans le cervelet. Les cellules tumorales sont très peu différenciées et ressemblent aux cellules du tube neural de l'embryon.

L'épendymome est une tumeur le plus souvent bénigne dérivée des cellules épendymaires (qui tapissent l'intérieur des cavités contenant du liquide cébrospinal).

C Tumeurs du blastème d'organe

Ce sont des tumeurs constituées de cellules embryonnaires qui formeront un organe. Selon l'organe, on parlera de : rétinoblastome (tumeur oculaire), neuroblastome (système nerveux sympathique), hépatoblastome (tumeur du foie), néphroblastome (tumeur du rein), pneumoblastome (tumeur du poumon), pancréatoblastome (pancréas)...

Les deux tumeurs les plus fréquentes sont le neuroblastome et le néphroblastome.

Le neuroblastome est une prolifération tumorale des cellules embryonnaires du système nerveux autonome sympathique, dérivées de la crête neurale. La plupart sont développés dans la surrenale (même origine embryologique), les autres le long de la chaîne des ganglions orthosympathiques. Le diagnostic est **avant tout** biologique avec la mise en évidence d'une augmentation des catécholamines urinaires, et radiologique (scintigraphie MIBG). La confirmation du diagnostic est effectuée par la mise en évidence d'une prolifération neuroblastique le plus souvent sur la tumeur primitive (biopsie ou pièce d'exérèse), elle est associée à la recherche d'une amplification de *N-Myc* en biologie moléculaire (facteur pronostique majeur), ainsi que l'analyse des anomalies chromosomiques tumorales.

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est une prolifération tumorale de cellules semblables à celles du rein de l'embryon (composante triphasique classique : le blastème, le tissu à différenciation épithéliale et le stroma). Elle représente plus de 90 % des tumeurs pédiatriques du rein. Sur la pièce de néphrectomie totale élargie, il y a une évaluation anatomopathologique de la réponse à la chimiothérapie préopératoire, du sous-type de néphroblastome et de son stade local (extension vasculaire, statut ganglionnaire, qualité de l'exérèse).

D Tumeurs malignes conjonctives : les sarcomes

Ce sont des tumeurs malignes à différenciation conjonctive, appelées aussi tumeurs malignes mésoenchymateuses.

Les deux types histologiques les plus fréquents chez l'enfant sont :

- le rhabdomyosarcome : c'est une tumeur à différenciation musculaire striée avec deux pics d'incidence : le premier entre 1 et 5 ans, le second entre 15 et 19 ans ;
- l'ostéosarcome : c'est la tumeur osseuse maligne la plus fréquente chez l'enfant avec un âge moyen de 14 ans (pic à la puberté), et une atteinte préférentielle du genou.

E Tumeurs germinales malignes gonadiques ou extragonadiques

Elles sont issues de la prolifération anormale de cellules germinales primitives qui migrent physiologiquement pendant la vie embryonnaire. Il y a d'abord une migration extra-embryonnaire dans la paroi de la vésicule vitelline. Puis une migration intra-embryonnaire entre la 4^e et la 6^e semaine avec colonisation des crêtes génitales. Durant leur migration, ces cellules continuent à se multiplier par mitoses.

Les tumeurs germinales peuvent être gonadiques ou extragonadiques. Les topographies extragonadiques se regroupent selon un axe vertical dont les extrémités sont représentées par le crâne et la région sacrococcygienne, avec des topographies fréquentes en région médiastinale et rétropéritonéale. Ces localisations s'expliquent par un arrêt ou une mauvaise migration de ces cellules germinales à proximité de la ligne médiane, associé à une transformation tumorale.

F Sarcome d'Ewing

C'est la deuxième cause de tumeurs osseuses malignes après les ostéosarcomes. C'est une tumeur maligne très peu différenciée que l'on inclut dans le groupe des tumeurs neuroectodermiques périphériques (*peripheral neuroectodermic tumors* [PNET]) (neuroectoderme : tissu nerveux embryonnaire). Ce sont des tumeurs à très fort potentiel métastatique caractérisées par une translocation spécifique t(11 ;22)(q24 ;q12) responsable de la formation d'un transcrite de fusion (Ewsr/Fli-1) détecté par la biologie moléculaire (marqueur génétique diagnostique ++). D'autres translocations ont également été décrites dans des formes apparentées.

Points clés

- Tumeurs rares (1 à 2 % des cancers) mais 2^e cause de mortalité chez l'enfant de plus de 1 an en France, après les accidents.
- Les types histologiques sont très distincts de ceux de l'adulte (les carcinomes sont rares).
- La fréquence des tumeurs est différente chez l'enfant par rapport à l'adolescent.
- Chez l'enfant, en ordre de fréquence, on retrouve les leucémies et les tumeurs cérébrales.
- Chez l'adolescent, en ordre de fréquence, on retrouve les lymphomes et les tumeurs germinales.
- Prise en charge multidisciplinaire en centre spécialisé indispensable.
- Relecture systématique des prélèvements dans ces centres de référence.
- Des analyses complémentaires de biologie moléculaire et génomiques pour identifier un transcrite de fusion ou une amplification de gène complètent les investigations habituelles.
- Toute tumeur survenant chez un sujet de moins de 18 ans doit faire l'objet de prélèvements à l'état frais pour être congelés et conservés.

Item 304 – UE 9 – Tumeurs des os primitives et secondaires

Frédérique Larousserie

- I. Généralités
- II. Tumeurs osseuses primitives
- III. Tumeurs osseuses secondaires

Objectifs pédagogiques du CoPath



Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.

Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

I Généralités

A Diagnostic – Prélèvements

Il existe quatre modes habituels de présentation des tumeurs osseuses : palpation d'une masse indolore, douleur, fracture pathologique, et découverte fortuite.

L'orientation diagnostique est fonction du terrain (âge du patient, antécédents, lésion osseuse préexistante) et de l'imagerie (radiographies, TDM +++, éventuellement IRM dans des cas particuliers).

L'imagerie (les examens doivent être interprétés par un radiologue spécialiste de l'appareil ostéolocomoteur) :

- donne des arguments en faveur de l'agressivité d'une lésion osseuse (radiographies, TDM) ;
- permet une orientation diagnostique en fonction de l'aspect, la localisation, le terrain. Dans quelques cas, elle identifie certaines lésions bénignes qui ne nécessitent pas un geste biopsique ou chirurgical ;
- est nécessaire au bilan d'extension locale en cas d'indication chirurgicale (IRM).

L'IRM permet de déterminer avec précision les limites de la tumeur et ses rapports avec les structures adjacentes.

La biopsie osseuse avec examen anatomopathologique est nécessaire pour établir le diagnostic, sauf pour les métastases osseuses d'un cancer primitif connu évolutif ou pour les tumeurs bénignes d'aspect radiologique typique (chondromes des extrémités [phalanges, métacarpiens], fibromes non ossifiants, exostoses typiques des membres, dysplasies fibreuses typiques, kystes osseux essentiels, ostéome ostéoïde typique).

La biopsie peut être chirurgicale ou réalisée au trocart avec guidage par imagerie (TDM).

Les biopsies des tumeurs de l'enfant et/ou avec suspicion de sarcome doivent également faire l'objet d'une cryopréservation d'un fragment tumoral frais (non fixé) pour d'éventuelles études moléculaires ultérieures à visée diagnostique ou pronostique (recommandations INCa, novembre 2011).

Les prélèvements osseux devront le plus souvent être décalcifiés (décalcification à l'EDTA ou aux acides faibles), ce qui allonge le délai de réponse.

Les principaux diagnostics différentiels d'une tumeur osseuse sont :

- un cal osseux (processus cicatriciel), notamment sur fracture de fatigue (sans traumatisme) ;
- une infection (ostéomyélite, abcès, ostéite chronique) ;
- un infarctus osseux.

B Différents types de tumeurs osseuses

On distingue les tumeurs osseuses primitives (qui peuvent être bénignes ou malignes) des tumeurs secondaires qui sont par définition toujours malignes (métastases par voie hématogène).

Les tumeurs hématopoïétiques à localisation osseuse ne sont pas traitées dans ce chapitre.

1 Histologie des tumeurs osseuses primitives : généralités

La classification des tumeurs primitives des os selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), publiée en 2013, dénombre environ 50 entités tumorales bénignes et malignes.

La dénomination de ces tumeurs est basée sur :

- la lignée de différenciation de la cellule d'origine supposée. Exemples :
 - ostéoblaste : ostéoblastome, ostéosarcome,
 - chondrocyte : chondrome, chondrosarcome ;
- le caractère bénin ou malin de la prolifération tumorale ([tableau 40.1](#)) :

Tableau 40.1.

Caractère bénin ou malin de la prolifération tumorale.

Nature de la composante tumorale	Bénin	Malin
Ostéoblaste	Ostéome ostéoïde Ostéoblastome	Ostéosarcome
Chondrocyte	Chondrome Chondroblastome	Chondrosarcome
Fibroblaste	Fibrome non ossifiant	Fibrosarcome

- ostéoblastome : tumeur bénigne,
- ostéosarcome : tumeur maligne,
- sarcome : tumeur mésenchymateuse maligne.



N.B : certaines tumeurs bénignes peuvent se transformer en tumeur maligne, principalement les tumeurs cartilagineuses.

Les biopsies sont préférentiellement chirurgicales en cas de suspicion de tumeur osseuse primitive non hématopoïétique, car ces tumeurs sont souvent hétérogènes.

La biopsie 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.

La biopsie doit être faite de préférence par le chirurgien qui prendra ensuite en charge le patient pour le traitement chirurgical ultérieur éventuel : le trajet de la biopsie, qui doit être enlevé avec la tumeur osseuse primitive en cas de malignité en raison du risque d'essaimage tumoral le long du trajet, doit respecter certaines règles techniques afin de minimiser la contamination des tissus sains et afin de ne pas compromettre la possibilité d'une chirurgie conservatrice dans un deuxième temps.

Si une biopsie au trocart est choisie, la voie d'abord de la biopsie faite par le radiologue sera discutée avec le chirurgien qui prendra ensuite en charge le patient pour le traitement ultérieur.

Les images histologiques s'interprètent en fonction de la clinique (âge ++, antécédents, lésion osseuse préexistante) et de l'imagerie +++.

Par exemple, en histologie, un cal de fracture peut être similaire morphologiquement à un ostéosarcome de haut grade sur une biopsie. En l'absence de renseignements cliniques et d'imagerie, le pathologiste peut confondre ces deux lésions.

Sur la pièce d'exérèse chirurgicale d'une tumeur primitive, l'examen anatomopathologique doit préciser, en plus de la nature histologique de la lésion, les autres caractéristiques de la tumeur : taille, extension de l'envahissement (parties molles, articulation), qualité de l'exérèse avec les marges histologiques.

En cas de traitement par chimiothérapie néoadjuvante (préopératoire), ce qui est fait dans les ostéosarcomes de haut grade et les sarcomes d'Ewing, l'examen anatomopathologique évalue aussi la réponse de la tumeur à la chimiothérapie en quantifiant la nécrose tumorale. Dans les deux cas (ostéosarcome et sarcome d'Ewing), un patient est considéré comme bon répondeur si la nécrose tumorale est supérieure ou égale à 90 %.

2 Histologie des tumeurs secondaires (métastases) : généralités

La biopsie à visée diagnostique est le plus souvent une biopsie au trocart, plus rarement chirurgicale. Devant une très forte suspicion de métastase osseuse (carcinome connu, lésions osseuses multiples) dans le cadre d'une fracture pathologique, un prélèvement pour confirmation histologique peut être réalisé au cours du geste opératoire thérapeutique.

La biopsie permet :

- le diagnostic histologique de la tumeur (ex. : adénocarcinome) ;
- assez souvent, mais pas dans tous les cas, l'orientation vers un primitif (ex. : origine mammaire) ;
- l'identification éventuelle de cibles thérapeutiques (ex. : dans le cas d'un adénocarcinome d'origine mammaire, recherche de l'expression des récepteurs hormonaux et de HER2 par les cellules tumorales par étude immunohistochimique ; dans la métastase d'un primitif pulmonaire, recherche de mutations prédictives de réponse ou non-réponse à des traitements dits « ciblés »).

Le diagnostic histologique d'une métastase se base sur :

- la lignée cellulaire d'origine de la composante tumorale maligne (tumeur épithéliale maligne = carcinome ; tumeur mélanocytaire maligne = mélanome, etc.) ;
- l'expression de certaines protéines et/ou la sécrétion de certaines substances par les cellules tumorales, mises en évidence le plus souvent par immunohistochimie ou histochimie (récepteurs hormonaux, mucines, granules sécrétoires neuroendocrines...).

Le choix des anticorps pour une étude immunohistochimique complémentaire dépend des hypothèses diagnostiques faites sur l'aspect morphologique de la tumeur observée sur la coloration standard (HE ou HES), sur les renseignements cliniques (antécédents carcinologiques), et également de l'incidence thérapeutique éventuelle.

II Tumeurs osseuses primitives

Les tumeurs malignes sont rares : la tumeur osseuse primitive la plus fréquente, tous âges confondus, est le chondrosarcome (tumeur de l'adulte). Son incidence est évaluée à environ 200 cas par an en France. Chez les enfants et les adolescents, ce sont les ostéosarcomes et les sarcomes d'Ewing qui sont les plus fréquents, le chondrosarcome étant rarissime sinon inexistant dans cette population.

A Tumeurs osseuses bénignes

Les tumeurs osseuses bénignes peuvent se comporter de façon variable : certaines sont quiescentes, d'autres actives, et enfin certaines sont agressives localement.

1 Ostéome ostéoïde

- Histologie : il s'agit d'une tumeur ostéoformatrice bénigne avec néotravées d'os immature courtes et anastomosées, bordées par des ostéoblastes et des ostéoclastes, et avec des espaces entre les travées richement vascularisés. Les ostéoblastes tumoraux expriment le marqueur FOS (plus rarement FOSB).
- Relativement fréquent, patient jeune (enfant, adolescent, jeune adulte).
- Imagerie typique en radiographie standard et TDM avec « nidus » : lacune claire avec condensation centrale, de taille inférieure à 2 cm, entourée par une sclérose osseuse réactionnelle (TDM) et par de l'œdème (IRM).
- Le plus souvent, la biopsie n'est pas nécessaire au diagnostic.
- Le traitement de choix est la thermoablation par radiofréquence ou cryothérapie, avec examen histologique sur biopsie au trocart faite dans le même temps pour confirmation diagnostique (confirmation possible dans 30 à 60 % des cas seulement).

2 Ostéochondrome (également dénommée exostose ostéogénique)

- Tumeur ostéocartilagineuse développée à la surface de l'os, métaphyse des os longs, os plats, pédiculée ou sessile.
- Histologie : coiffe cartilagineuse hyaline peu cellulaire de moins de 2 cm d'épaisseur maximale, non nodulaire, donnant naissance, par ossification enchondrale, à un tissu osseux d'architecture normale.
- Diagnostic fait sur l'imagerie +++ (radiographie standard ou TDM : continuité corticomédullaire +++, IRM : coiffe cartilagineuse en hypersignal, d'épaisseur maximale de 2 cm, non nodulaire).
- Biopsie inutile, abstention ou traitement chirurgical si symptomatique ou en cas de suspicion de transformation en chondrosarcome (dans ce cas pas de biopsie mais résection en bloc).
- Formes multiples : maladie des exostoses multiples.
- Possibilité de dégénérescence en chondrosarcome (dénommé chondrosarcome périphérique) : de 1 % (ostéochondrome solitaire) à 5 % (maladie des exostoses multiples).

3 Tumeur cartilagineuse bénigne : chondrome

- Histologie : tumeur constituée de nodules de cartilage hyalin, peu cellulaires, bien limités et séparés par de la moelle adipeuse ou hématopoïétique.
- Le plus souvent, diagnostic fait sur l'imagerie, biopsie pas nécessaire, abstention ou traitement chirurgical si symptomatique ou en cas de suspicion de transformation en chondrosarcome de bas grade (curetage d'un enchondrome).
- Formes multiples : enchondromes multiples dans les enchondromatoses (maladie d'Ollier et syndrome de Maffucci).
- Possibilité de dégénérescence en chondrosarcome fréquente (entre 40 et 50 %) en cas

d'enchondromes multiples.

4 Fibrome non ossifiant (corticomédullaire)/« cortical defect » (quand la lésion est limitée à la corticale)

- Histologie : cellules fibroblastiques organisées en faisceaux courts entrecroisés mêlées à des lymphocytes et à des macrophages sur un fond fibreux.
- Enfant, tumeur très fréquente.
- Formes typiques diagnostiquées par le radiologue sur radiographie standard.

5 Dysplasie fibreuse

- Histologie : lésion fibro-osseuse avec un contingent osseux sous la forme de néotravées d'os immature de forme variée (classiquement décrite comme alphabétique), sur un fond fibreux avec petites cellules non atypiques (préostéoblastes). Mutation du gène *GNAS* retrouvée dans 70 à 90 % des cas.
- Lésion fréquente.
- À tout âge, découverte chez l'enfant et l'adulte jeune.
- Lésion unique (70 %) ou multiple (30 %).
- Os longs, os du crâne et de la face, côtes.
- Signes cliniques : déformation osseuse, fracture pour les os longs, douleur.
- Diagnostic par imagerie (radiographie standard ± TDM) : lésion bien limitée, avec matrice en verre dépoli.

6 Tumeur à cellules géantes de l'os

- Histologie : tumeur riche en cellules géantes de type ostéoclastique (cellules non tumorales de la lignée monocyte-macrophage, responsables de la lyse osseuse) harmonieusement réparties sur un fond de petites cellules stromales préostéoblastiques sans atypies (cellules tumorales). Mutation du gène *H3F3A* avec expression nucléaire de la protéine mutée H3.3 G34W (la plus fréquente) dans environ 90 % des cas en immunohistochimie, conservée si transformation sarcomateuse.
Les cellules stromales expriment la molécule RANK ligand (RANKL), qui permet le recrutement, la prolifération et l'activation des cellules géantes de type ostéoclastique, celles-ci exprimant le récepteur RANK.
- Adulte jeune (pas dans le squelette immature).
- Tumeur dite intermédiaire car agressive localement avec récurrences fréquentes.
- Parfois implants pulmonaires considérés comme « bénins ».
- Localisation métaphyso-épiphyso +++ sur les os longs, atteinte possible des os plats et courts.
- Tumeur lytique excentrée avec déformation des contours de l'os, limitée par une fine coque osseuse (pas de réelle infiltration des tissus mous).
- Dégénérescence en sarcome (ostéosarcome ou sarcome indifférencié) rare (tumeur à cellules géantes maligne).
- Traitement chirurgical (curetage-comblement, parfois itératifs ; dans certains cas résection).
- Dénosumab dans les formes inopérables : anticorps anti-RANKL qui empêche la formation du complexe RANK-RANKL à la surface des cellules géantes de type ostéoclastique et permet d'inhiber la lyse osseuse, de favoriser la minéralisation de la tumeur sans toutefois éliminer les cellules tumorales.

7 Autres tumeurs primitives bénignes

Kyste osseux essentiel (enfants), kyste osseux anévrismatique (enfants, adolescents), angiome...

B Tumeurs osseuses primitives malignes

1 Ostéosarcome conventionnel de haut grade

- Histologie : prolifération cellulaire tumorale maligne (ostéoblastes atypiques) élaborant, au moins focalement, une matrice ostéoïde (fig. 40.1). À noter que cette tumeur peut produire du cartilage malin et du tissu fibreux malin.

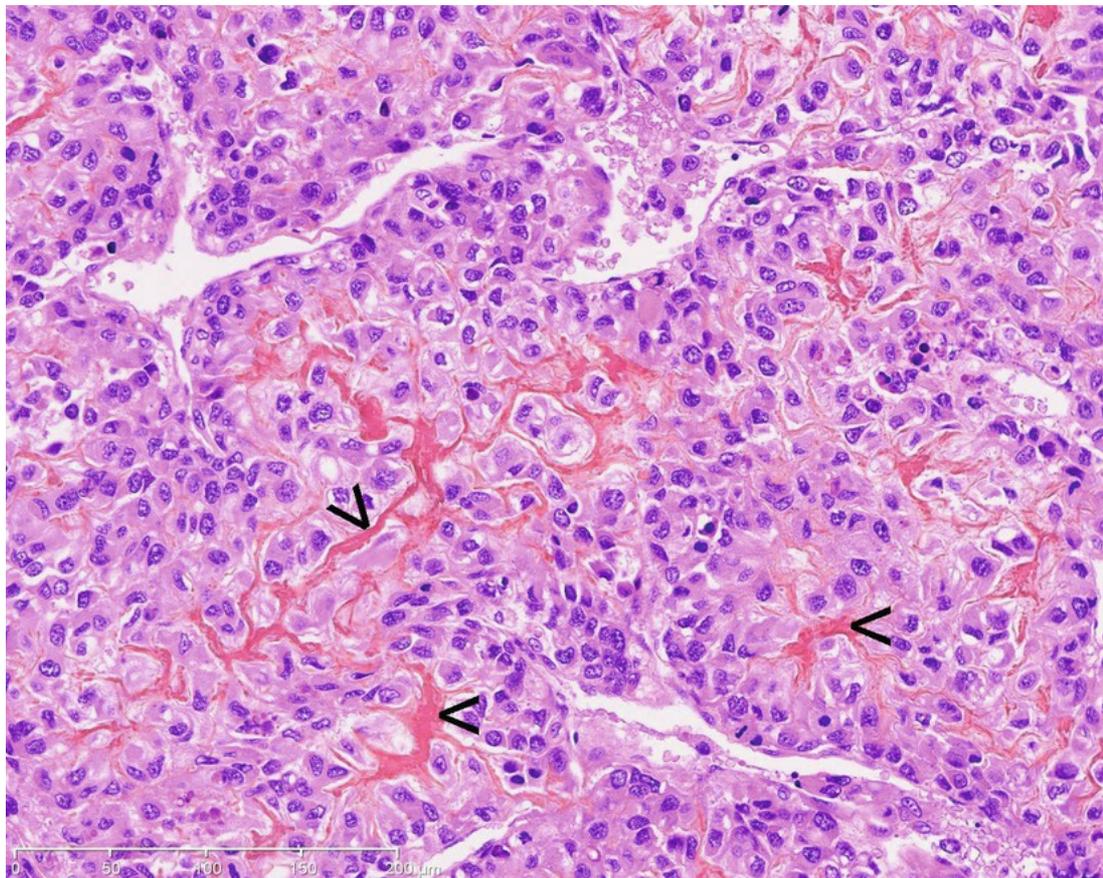


FIG. 40.1. Ostéosarcome conventionnel de haut grade, microscopie : prolifération dense, faite de cellules atypiques.

Élaboration focale par les cellules tumorales d'une matrice (flèches).

- Fémur distal +++, tibia proximal, humérus proximal, bassin.
- Dissémination par voie hématogène : métastases pulmonaires.
- Aspect radiologique ostéolytique, ostéocondensant ou mixte.
- Confirmation histologique indispensable avant traitement.

Le traitement habituel de l'ostéosarcome comporte une chimiothérapie néoadjuvante, puis une résection chirurgicale en bloc de la tumeur (c'est-à-dire avec des marges chirurgicales larges, laissant une couche de tissu sain autour de la pièce de résection), et enfin une chimiothérapie adjuvante qui dépend de la réponse histologique de la tumeur.

La nécrose tumorale post-chimiothérapie est un élément indispensable du compte rendu anatomopathologique de la pièce de résection, pour l'évaluation de l'efficacité du traitement chimiothérapeutique (conditionne le choix du traitement chimiothérapeutique post-résection).

2 Sarcome d'Ewing

Sur cette question, cf. *supra* chapitre 39.

3 Chondrosarcome central (tumeur cartilagineuse maligne)

- Nodules cartilagineux avec augmentation du nombre des chondrocytes par rapport à un chondrome, atypies cytonucléaires des chondrocytes et critères architecturaux de malignité +++ : résorption active de l'os préexistant par les nodules cartilagineux

(diagnostic parfois difficile entre chondrome et chondrosarcome) (fig. 40.2).

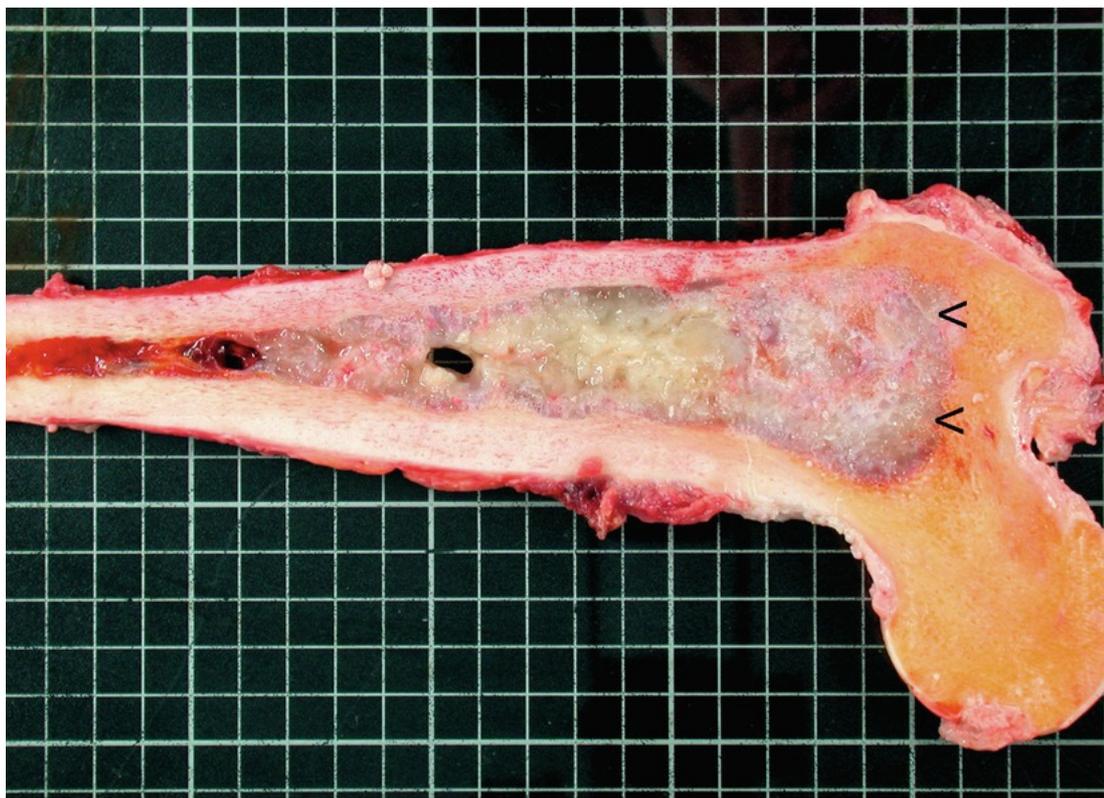


FIG. 40.2. Chondrosarcome, macroscopie : tumeur intramédullaire, faite de nodules blanc grisâtre confluents, qui s'étend depuis la métaphyse fémorale supérieure jusqu'à la diaphyse.

La tumeur est nécrosée au centre (coloration jaune verdâtre).

- *De novo* ou développé à partir d'une lésion cartilagineuse sur le même site (chondrome).
- Diagnostic suspecté dès l'imagerie : tumeur cartilagineuse avec signes d'agression de l'os préexistants (encoches corticales profondes et étendues, ± rupture de la corticale et envahissement des tissus mous).
- Preuve histologique nécessaire avant résection.
- Traitement uniquement chirurgical (résection complète en monobloc) car il s'agit d'une tumeur ni chimiosensible, ni radiosensible.

III Tumeurs osseuses secondaires

Ce sont les tumeurs osseuses les plus fréquentes :

- à évoquer en premier chez l'adulte ;
- l'os est le troisième site métastatique le plus fréquent après le foie et le poumon ;
- le type histologique le plus fréquent : carcinomes ;
- les cancers les plus ostéophiles : sein, prostate, thyroïde, rein, poumon.

Les métastases osseuses peuvent être inaugurales (révélatrices) ou non.

Les métastases sont d'aspect radiologique très varié.

Une biopsie avec examen anatomopathologique est souvent nécessaire. La lésion la plus accessible sera biopsiée.

Toute lésion osseuse présentant des éléments de discordance entre la clinique, l'imagerie, et le primitif devra être biopsiée.

Les buts de cette biopsie sont :

- le diagnostic histologique de la lésion (métastase d'un carcinome ou d'un mélanome ou leurs diagnostics différentiels : myélome, lymphome, sarcome, autres) ;

- l'orientation vers un primitif lorsqu'il n'est pas connu ou retrouvé ;
- l'identification éventuelle de cibles thérapeutiques (récepteurs hormonaux, HER2, recherche de mutations prédictives de réponse ou non-réponse à des traitements dits « ciblés »).

La preuve histologique (certitude diagnostique) est nécessaire car :

- les traitements sont potentiellement toxiques ;
- les traitements dépendent des types histologiques et du cancer primitif ;
- certains traitements sont « ciblés » (c'est-à-dire qu'ils ne sont efficaces qu'en présence de l'expression de certaines protéines ou qu'en présence ou non de certaines mutations).

Il peut arriver que l'on ne retrouve pas le primitif (environ 10 % des cas). Ce sont en général des adénocarcinomes dits alors de « primitif inconnu » (*adenocarcinoma of unknown primary* [ACUP]) et ils sont de mauvais pronostic.

Points clés

- On distingue les tumeurs osseuses primitives (qui peuvent être bénignes ou malignes) des tumeurs secondaires qui sont par définition toujours malignes (métastases par voie hématogène).
- Une biopsie osseuse avec examen anatomopathologique est nécessaire pour établir le diagnostic d'une tumeur osseuse, sauf pour les métastases osseuses d'un cancer primitif connu évolutif ou pour les tumeurs bénignes d'aspect radiologique typique.
- Les biopsies de tumeurs 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.
- La biopsie d'une lésion osseuse suspectée de correspondre à une tumeur osseuse primitive non hématopoïétique 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.
- La biopsie d'une métastase osseuse permet :
 - le diagnostic histologique de la tumeur ;
 - l'orientation vers un primitif (pas toujours) ;
 - l'identification éventuelle de cibles thérapeutiques.

II

Entraînement

Dossiers progressifs

Coordination et relecture : Jeremy Augustin; Dominique Wendum

Énoncés et questions

DP 1

Monsieur A., 62 ans, est suivi pour une cirrhose d'origine alcoolique sevrée et compensée. Un nodule de 1,5 cm est découvert sur une échographie hépatique de dépistage.

Question 1

Dans ce contexte et parmi les propositions suivantes, de quoi peut-il s'agir ?

- A d'un macronodule de régénération
- B d'un macronodule dysplasique
- C d'un carcinome hépatocellulaire
- D d'un cholangiocarcinome
- E d'un adénome biliaire

Question 2

Concernant le carcinome hépatocellulaire, laquelle (lesquelles) des affirmations suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A il peut se développer sur un foie non cirrhotique
- B il peut se développer à partir d'un adénome hépatocellulaire
- C le type fibrolamellaire et l'hépatocholangiocarcinome en sont des variantes
- D son extension se fait principalement par voie lymphatique
- E le poumon est un site métastatique assez fréquent

Question 3

Parmi les critères suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui est (sont) nécessaire(s) pour faire le diagnostic de carcinome hépatocellulaire sans biopsie ?

- A un âge inférieur à 60 ans
- B la présence d'une cirrhose histologiquement prouvée
- C une taille de nodule supérieur à 1 cm
- D l'utilisation d'une technique d'imagerie en coupes avec injection de produit de contraste
- E une vascularisation typique avec un nodule hypervascularisé à la phase artérielle et lavage à la phase portale ou à la phase tardive

Question 4

À propos de la biopsie pour diagnostic de carcinome hépatocellulaire (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A elle doit être réalisée sous contrôle d'imagerie
- B elle doit être faite par voie transveineuse en cas de cirrhose
- C en cas d'absence d'argument pour une cirrhose, le foie non tumoral doit en général être biopsié
- D il faut prévoir un prélèvement non fixé pour congélation à -80°C pour la biologie moléculaire
- E il faut prévoir une fixation formolée rapide

Question 5

De manière générale, quel(s) est (sont) le(s) traitement(s) curatif(s) éventuel(s) du carcinome hépatocellulaire ?

- A la transplantation hépatique
- B la résection chirurgicale
- C la destruction percutanée
- D la chimioembolisation
- E le sorafénib

DP 2

Dans le cadre du dépistage organisé, Madame C., âgée de 50 ans, sans antécédent notable et sans antécédent familial de cancer colorectal réalise un test immunologique fécal.

Question 1

Comment qualifier son risque de cancer colorectal ?

- A nul
- B moyen
- C élevé
- D très élevé

Question 2

Parmi les situations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) considérée(s) comme à risque très élevé de cancer colorectal ?

- A un antécédent personnel de cancer colorectal
- B un antécédent familial au 1^{er} degré de cancer colorectal
- C un antécédent personnel de maladie inflammatoire chronique intestinale
- D le syndrome de Lynch
- E la polypose adénomateuse familiale

Question 3

Le test immunologique fécal de Madame C. est positif et une coloscopie est réalisée. Un polype pédiculé de 2 cm du transverse est réséqué et une lésion ulcérobourgeonnante du haut rectum est biopsiée. L'analyse anatomopathologique conclut pour le polype à un adénome tubulovilleux en dysplasie de haut grade (résection complète) et pour la lésion rectale à un adénocarcinome bien différencié.

Concernant le polype de Mme C. (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A c'est une lésion bénigne
- B c'est une lésion maligne
- C c'est une lésion avec un potentiel de malignité
- D c'est une lésion tumorale
- E c'est une néoplasie intra-épithéliale

Question 4

Concernant la lésion rectale (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A c'est une lésion bénigne
- B c'est une lésion maligne
- C c'est une lésion avec un potentiel de malignité
- D c'est une lésion tumorale
- E c'est une néoplasie intra-épithéliale

Question 5

Madame C. est opérée (résection rectosigmoïdienne à but curatif). Que doit mentionner le compte rendu anatomopathologique de la pièce opératoire ?

- A le type histologique de la tumeur
- B le degré d'infiltration de la paroi
- C la qualité de l'exérèse
- D le pourcentage de nécrose tumorale
- E le stade pTNM

Question 6

Concernant l'instabilité des microsatellites au niveau des cellules tumorales (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A elle doit être recherchée sur le cancer de Madame C.
- B elle peut être recherchée par immunohistochimie sur des coupes de tissu
- C elle peut être recherchée par PCR sur l'ADN des cellules tumorales
- D si elle est présente, elle signe l'existence d'un syndrome de Lynch
- E elle est présente dans la plupart des adénomes colorectaux de grande taille

DP 3

Madame X., 45 ans, consulte pour des douleurs abdominales et des diarrhées évoluant depuis 2 mois. Elle n'a ni fièvre, ni fatigue, elle n'a pas perdu de poids. Elle n'a pas d'antécédent particulier. Une endoscopie œsogastroduodénale est réalisée qui s'avère être normale. Des biopsies sont faites.

Question 1

Concernant les biopsies duodénales (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A elles peuvent montrer la présence de *Giardia intestinalis*
- B elles peuvent montrer la présence d'*Helicobacter pylori*
- C elles peuvent montrer la présence d'*Entamoeba histolytica*
- D elles peuvent montrer des granulomes
- E elles peuvent montrer une atrophie villositaire

Question 2

Concernant les biopsies duodénales (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A la mise en évidence d'une atrophie villositaire permet d'affirmer le diagnostic de maladie cœliaque
- B en cas de maladie cœliaque, elles montreront une augmentation du nombre de lymphocytes CD3 + dans l'épithélium de revêtement
- C en cas de maladie cœliaque, elles montreront une perte d'expression du CD8 par les lymphocytes intra-épithéliaux
- D en cas de maladie cœliaque, elles montreront un épaissement collagène sous-épithélial
- E en cas de maladie de Whipple, elles peuvent montrer des macrophages spumeux PAS +

Question 3

Une coloscopie totale est également réalisée chez Madame X. L'aspect endoscopique est normal. Concernant cette coloscopie normale (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A il est tout de même nécessaire de faire de multiples biopsies étagées
- B elle permet d'éliminer le diagnostic de maladie cœliaque
- C elle permet d'éliminer le diagnostic de colite lymphocytaire
- D elle permet d'éliminer le diagnostic de colite collagène
- E elle permet d'éliminer le diagnostic de maladie de Crohn

Question 4

En cas de colite collagène qu'observera-t-on sur les biopsies coliques ?

- A une altération des cellules épithéliales de surface
- B un épaissement collagène sous-épithélial
- C des ulcérations
- D une inflammation du chorion
- E des granulomes

Question 5

En cas de colite lymphocytaire qu'observera-t-on sur les biopsies coliques ?

- A une altération des cellules épithéliales de surface
- B une nette augmentation des lymphocytes B intra-épithéliaux
- C des ulcérations
- D une inflammation du chorion
- E des granulomes

DP 4

Une patiente de 28 ans consulte pour prise en charge d'un frottis classé ASC-US. Elle ne présente pas d'antécédents particuliers.

Question 1

Concernant le frottis cervico-utérin (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A il permet le dépistage des lésions précancéreuses du col
- B il permet le diagnostic des lésions précancéreuses du col
- C il permet le dépistage des lésions cancéreuses du col

- D il permet le diagnostic des lésions cancéreuses du col
- E il doit intéresser la zone de jonction endocol/exocol

Question 2

À quoi correspond l'acronyme ASC-US ?

- A il correspond à une anomalie cytologique du revêtement glandulaire endocervical
- B il est un synonyme de lésion carcinomateuse infiltrante
- C il correspond à une anomalie cytologique du revêtement malpighien de signification indéterminée
- D il est un synonyme de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
- E il signifie qu'il existe une infection à HPV

Question 3

D'après les recommandations de l'INCa peut-on réaliser chez cette malade ?

- A un test HPV
- B un double immunomarquage Ki67/p16
- C une conisation
- D un curetage endocervical
- E une biopsie endométriale

Question 4

Un test HPV est réalisé. Il est positif et retrouve un HPV de haut risque. Quelle est la prise en charge recommandée ?

- A contrôle cytologique à 6 mois
- B contrôle cytologique à 12 mois
- C colposcopie avec biopsie
- D curetage endocervical
- E conisation

Question 5

La biopsie réalisée montre une LSIL. À quoi correspond la LSIL ?

- A un adénocarcinome *in situ* de l'endocol
- B une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade
- C une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
- D une lésion malpighienne intra-épithéliale de signification indéterminée
- E un carcinome épidermoïde infiltrant

DP 5

Madame Z., 65 ans consulte pour une tuméfaction de 16 mm du quadrant supéro-interne du sein gauche, palpable. La mammographie montre une lésion classée ACR 5. L'examen clinique ne retrouve pas de ganglion axillaire palpable. Dans ses antécédents, la patiente signale une ménopause à 55 ans avec prise d'un traitement hormonal substitutif. Sa taille de soutien-gorge est 90 C.

Question 1

Que propose-t-on à cette patiente ?

- A une chimiothérapie néoadjuvante
- B une microbiopsie au pistolet
- C un contrôle mammographique rapproché
- D un TEP
- E une TDM cérébrale

Question 2

Une biopsie est réalisée sous échographie et l'analyse anatomopathologique conclut à un carcinome infiltrant de type non spécifique de grade histopronostique I d'Elston et Ellis. Parmi les éléments histologiques suivants, lequel (lesquels) rentre(nt) dans l'élaboration du grade histopronostique d'Elston et Ellis ?

- A les emboles carcinomateux
- B le statut HER2
- C le nombre de mitoses
- D le pléomorphisme nucléaire
- E l'index mitotique Ki67

Question 3

Le bilan d'extension est négatif, quel traitement proposeriez-vous à cette patiente ?

- A mastectomie seule
- B mastectomie + examen du ganglion sentinelle
- C mastectomie et curage axillaire d'emblée
- D tumorectomie seule
- E tumorectomie + examen du ganglion sentinelle

Question 4

L'exérèse chirurgicale retrouve un carcinome infiltrant de type non spécifique de grade histopronostique I, RE +, RP +, HER2-, mesurant 17 mm, d'exérèse complète. Le ganglion sentinelle est négatif. Concernant le ganglion sentinelle (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A il s'agit du premier relais ganglionnaire sur le territoire de drainage de la tumeur
- B il est réalisé grâce à un marquage par un colloïde marqué au technétium et au bleu patenté
- C il peut être analysé en peropératoire
- D son étude histologique définitive comporte toujours un contrôle par immunohistochimie avec un anticorps anti-kératine
- E il peut y avoir des faux négatifs lors de l'examen extemporané

Question 5

Concernant HER2 dans les cancers du sein (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A son amplification est présente dans la majorité des cancers du sein
- B son amplification est de bon pronostic
- C sa surexpression peut être mise en évidence par immunohistochimie
- D son amplification peut être mise en évidence par la technique de FISH (hybridation *in situ* fluorescente)
- E la mise en évidence de son amplification permet de mettre en place une thérapie ciblée

DP 6

Monsieur B. âgé de 62 ans, sans antécédent et en bon état général, a effectué un dosage de PSA

sérique qui montre une valeur de 7,1 ng/ml. Il est inquiet.

Question 1

Parmi les pathologies et gestes suivants, lequel (lesquelles) peu(ven)t augmenter le taux de PSA ?

- A prostatite
- B hyperplasie bénigne de prostate
- C cancer de prostate
- D rétention aiguë d'urine
- E toucher rectal précédant la mesure du PSA

Question 2

Monsieur B. souhaite de plus amples informations sur le cancer de la prostate.

Vous lui expliquez qu'il est vrai que le cancer de la prostate (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A provient le plus souvent de la dégénérescence de l'hyperplasie bénigne de prostate
- B est développé le plus souvent dans la zone périphérique de la prostate
- C provient des cellules prostatiques basales
- D évolue souvent lentement
- E est hormonodépendant

Question 3

Les cellules luminales des glandes prostatiques expriment (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A p63
- B la chromogranine A
- C la kallicréine 3
- D l'antigène prostatique spécifique (PSA)
- E l'actine du muscle lisse

Question 4

Des biopsies prostatiques sont faites à Monsieur B. pour affirmer ou récuser le diagnostic de cancer de prostate. Après quelques semaines, Monsieur B. revient avec les résultats anatomopathologiques des biopsies.

Que doit comporter le compte rendu anatomopathologique des biopsies de prostate ?

- A la longueur des biopsies et la longueur du cancer
- B le nombre de biopsies envahies
- C le score de Gleason
- D la valeur des deux grades les plus représentés, le premier étant le grade prédominant
- E la présence ou non d'une infiltration périnerveuse

Question 5

Une prostatectomie radicale est effectuée. La conclusion de compte rendu anatomopathologique est « adénocarcinome prostatique de score de Gleason 7 (3 + 4) (groupe de grade OMS 2016 = 2), grade 4 = 30 %, stade pT2N0 (TNM 2018 AJCC, 8^e édition) », R0.

Qu'expliquez-vous donc à Monsieur B. ?

- A il y a une extension à la graisse périprostatique
- B il y a une extension aux vésicules séminales

- C il n'y a pas d'extension ganglionnaire
- D l'exérèse est complète
- E il s'agit d'un cancer agressif

DP 7

Une patiente âgée de 40 ans est hospitalisée en néphrologie pour l'exploration d'un syndrome néphrotique. Vous êtes en charge de la réalisation de la ponction-biopsie rénale et, conformément aux recommandations, vous adressez en anatomie pathologique une carotte biopsique fixée par le formol (ou équivalent de type AFA [alcool-formol-acide acétique]) et une carotte biopsique non fixée (protégée par une compresse imbibée de sérum physiologique).

Question 1

Quel sera le devenir des carottes biopsiques ?

- A la carotte biopsique adressée fixée servira à l'examen en microscopie optique
- B la carotte biopsique adressée fixée servira à rechercher des dépôts par technique d'immunohistochimie
- C la carotte biopsique adressée non fixée sera congelée pour examen extemporané
- D la carotte biopsique adressée non fixée sera congelée pour biologie moléculaire non morphologique
- E la carotte biopsique adressée fixée servira à rechercher des dépôts par technique d'immunofluorescence directe

Question 2

S'agissant de l'immunofluorescence (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A le panel d'anticorps testés en première intention est toujours le même, quel que soit le contexte clinique
- B le panel d'anticorps testés comprend systématiquement un anticorps anti-PLA2R
- C le panel d'anticorps testés comprend systématiquement un anticorps anti-kappa et un anticorps anti-lambda
- D le panel d'anticorps testés comprend systématiquement un anticorps anti-C4d
- E le panel d'anticorps testés comprend systématiquement un anticorps anti-chaîne alpha-5 du collagène IV

Question 3

L'examen anatomopathologique en microscopie optique (colorations par l'HES, le trichrome de Masson, le PAS et l'imprégnation argentique) réalisé sur un fragment de corticale rénale peu représentatif ne contenant que cinq glomérules, ne met pas en évidence d'anomalie des glomérules. Quelle(s) cause(s) de syndrome néphrotique reste(nt) possible(s) à ce stade ?

- A hyalinose segmentaire et focale
- B glomérulonéphrite extramembraneuse
- C amylose
- D syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales
- E diabète

Question 4

L'examen anatomopathologique met en évidence des dépôts granuleux glomérulaires de topographie extramembraneuse. Le diagnostic retenu est donc une glomérulonéphrite extramembraneuse. Quel(s) argument(s) pourrai(en)t être en faveur d'une GEM lupique ?

- A dépôts constitués d'IgG
- B dépôts constitués de C3
- C dépôts constitués de C1q
- D dépôts constitués de PLA2R
- E dépôts extraglomérulaires associés

Question 5

Le diagnostic de GEM lupique est retenu. Quelle(s) anomalie(s) vasculaire(s) serai(en)t en faveur d'une atteinte rénale liée à un syndrome des antiphospholipides ?

- A inflammation de la paroi des vaisseaux
- B thrombi de fibrine
- C turgescence de l'endothélium
- D artériosclérose
- E embolies de cristaux de cholestérol

DP 8

Une patiente âgée de 60 ans est hospitalisée en néphrologie pour l'exploration d'un syndrome néphrotique. Elle a pour principal antécédent un diabète de type 2 diagnostiqué il y a 20 ans et une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis 15 ans. Une ponction-biopsie rénale est réalisée.

Question 1

L'anatomopathologiste vous informe par téléphone que l'immunofluorescence réalisée avec le panel d'anticorps « standards » (anticorps anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM, anti-kappa, anti-lambda, anti-C1q, anti-C3) ne révèle pas de dépôt glomérulaire de type immun. Quelle(s) cause(s) de syndrome néphrotique peu(ven)t être éliminée(s) ?

- A lésions glomérulaires minimales
- B glomérulonéphrite extramembraneuse
- C hyalinose segmentaire et focale
- D amylose
- E diabète

Question 2

L'examen en microscopie optique mentionne l'existence de volumineux dépôts glomérulaires éosinophiles. Quelle technique anatomopathologique est indispensable à ce stade ?

- A rouge Sirius
- B trichrome de Masson
- C rouge Congo
- D PAS
- E imprégnation argentique

Question 3

Les dépôts sont colorés par le rouge Congo avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée. Quelle(s) technique(s) immunohistochimique(s) doi(ven)t être réalisée(s) à ce stade ?

- A anticorps anti-SAA
- B anticorps anti-CD20
- C anticorps anti-A β
- D anticorps anti-transthyrétine

Question 4

Quel(s) prélèvement(s), moins invasif(s), aurai(en)t pu être réalisé(s) plutôt que la PBR ?

- A biopsie de glandes salivaires accessoires
- B biopsie digestive profonde
- C biopsie hépatique
- D biopsie cutanée
- E biopsie de graisse ombilicale

Question 5

Concernant les dépôts de substance amyloïde (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A il s'agit de dépôts protéiques intracellulaires
- B il s'agit de dépôts protéiques insolubles
- C la coloration de rouge Congo est obligatoire pour les diagnostiquer
- D la coloration de rouge Congo augmente la sensibilité du diagnostic
- E la coloration de rouge Congo permet de différencier les différents types de substance amyloïde

DP 9

Monsieur J., 72 ans, présente une masse pulmonaire suspecte de cancer bronchopulmonaire sur les examens d'imagerie.

Question 1

Concernant les cancers bronchopulmonaires (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A il s'agit le plus souvent de carcinomes non à petites cellules
- B leur diagnostic nécessite un prélèvement de tissu et/ou de cellules
- C la caractérisation du type histologique suffit pour définir les indications thérapeutiques en cas de cancer métastatique
- D il existe un dépistage organisé chez les fumeurs
- E c'est le cancer le plus fréquent chez l'homme en termes d'incidence

Question 2

Concernant le cancer à petites cellules (une ou plusieurs réponses exactes) :

- A il s'agit d'une tumeur neuroendocrine
- B l'immunohistochimie est obligatoire pour faire son diagnostic sur biopsie
- C il est en général kératinisant
- D parmi les marqueurs immunohistochimiques habituellement exprimés il y a la p40
- E son traitement repose principalement sur la chimiothérapie

Question 3

Une fibroscopie bronchique est réalisée.

L'examen anatomopathologique des prélèvements biopsiques conclut à un adénocarcinome pulmonaire.

Concernant l'adénocarcinome du poumon (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A il forme des glandes et/ou du mucus
- B il exprime souvent la cytokératine 7
- C il exprime souvent CD56
- D il exprime souvent TTF-1
- E il exprime souvent la chromogranine A

Question 4

Le bilan d'extension chez Monsieur J. montre la présence de métastases osseuses et hépatiques. Il est donc vrai que (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A une recherche de mutations d'EGFR doit être faite
- B une recherche de réarrangement de ALK doit être faite
- C la recherche de l'expression de *programmed death-ligand 1* (PD-L1) sur les cellules tumorales doit être faite
- D une recherche de réarrangement de ROS1 doit être faite
- E une recherche d'une instabilité des microsatellites doit être faite

Question 5

D'un point de vue technique (une ou plusieurs réponses exactes) :

- A la recherche d'une mutation d'EGFR peut se faire sur une biopsie fixée par du formol et incluse en paraffine
- B la recherche d'une mutation d'EGFR peut se faire sur une biopsie non fixée et congelée
- C la recherche d'une mutation d'EGFR se fait par immunohistochimie
- D la recherche d'une mutation d'EGFR se fait par hybridation *in situ*
- E la recherche d'un réarrangement de ALK se fait par hybridation *in situ*

DP 10

Madame H., 45 ans, consulte pour un nodule thyroïdien droit découvert de manière fortuite lors d'un examen clinique fait par le médecin du travail. L'examen clinique confirme la présence d'un nodule thyroïdien d'environ 2 cm.

Question 1

Concernant les nodules de la thyroïde (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A ils sont fréquents dans la population générale
- B ils sont le plus souvent malins
- C un dosage de la TSH fait partie des examens de première intention
- D en cas de TSH normale une échographie thyroïdienne doit être faite
- E en cas de TSH normale une cytoponction doit être faite

Question 2

Il n'y a pas de ganglion cervical palpable. La valeur du dosage de la TSH est normale. Une échographie de la thyroïde est effectuée.

Concernant l'échographie de la thyroïde (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A elle permet parfois d'affirmer le caractère malin d'un nodule
- B elle classe les nodules en fonction de la classification de Bethesda
- C elle classe les nodules en cinq catégories en fonction du risque de malignité
- D une lésion de catégorie 1 nécessite une surveillance
- E une lésion de catégorie 2 ne doit pas faire l'objet d'une ponction

Question 3

La lésion est classée en TI-RADS 4 et mesure 21 mm. À propos de cette lésion, il est donc vrai que :

- A la probabilité que le nodule soit un cancer est comprise entre 2 et 4 %
- B la probabilité que le nodule soit un cancer est comprise entre 6 et 17 %
- C la probabilité que le nodule soit un cancer est comprise entre 26 et 87 %
- D il n'y a pas d'indication à une cytoponction
- E une cytoponction est indiquée car la patiente a moins de 50 ans

Question 4

Une cytoponction est réalisée.

Concernant la cytoponction thyroïdienne chez Madame H. (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A son indication prend en compte la classification EU-TIRADS et la taille du nodule
- B elle peut se faire par étalement sur une lame
- C elle peut se faire en phase liquide
- D son résultat est exprimé selon le système de Bethesda
- E son résultat peut être douteux

Question 5

La cytoponction conclut une lésion suspecte de malignité (type carcinome papillaire).

Concernant le carcinome de type papillaire (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A c'est le type de cancer de la thyroïde le plus fréquent
- B il y a souvent une mutation BRAF
- C il diffuse en général par voie lymphatique
- D il s'appelle ainsi car son diagnostic repose sur la mise en évidence de papilles
- E son traitement est principalement chirurgical

DP 11

Une femme de 58 ans vient à votre consultation. Elle a pour antécédent personnel une hypertension artérielle, avec introduction récente de ramipril (Triatec®) en remplacement d'un bêtabloquant. Dans ses antécédents familiaux, on note un cancer mammaire chez la mère.

Elle vous informe qu'elle est actuellement suivie et en cours d'exploration pour un nodule mammaire suspect, qui a fait l'objet d'une biopsie pour analyse histopathologique il y a une semaine.

Elle se plaint actuellement d'ulcérations buccales, évoluant depuis quelques jours, et rapporte une érosion cutanée secondaire à l'exérèse du pansement de biopsie il y a trois jours, qui sont les raisons de cette consultation.

Vous notez à l'examen clinique la présence d'une bulle flasque en région axillaire, et de deux érosions sous-mammaires. Au pourtour de ces lésions, la peau paraît se décoller au frottement. Les érosions paraissent par endroits couvertes d'une croûte jaunâtre.

Question 1

Parmi les diagnostics suivants, lequel vous semble le plus probable ?

- A pemphigus, possiblement surinfecté
- B pemphigoïde bulleuse
- C eczéma bulleux
- D infection herpétique

E dermatose bulleuse à IgA linéaire (spontanée ou induite par le ramipril)

Question 2

Quel(s) élément(s) de l'examen clinique et de l'interrogatoire vous fait (font) suspecter un pemphigus ?

- A prise de ramipril capable de favoriser le développement d'un pemphigus
- B signe de Nikolsky positif
- C érosions buccales
- D squames jaunâtres
- E bulles flasques

Question 3

Quel(s) examen(s) effectuez-vous en priorité pour le diagnostic ?

- A biopsie cutanée en zone lésionnelle pour examen anatomopathologique
- B cytodiagnostics de Tzanck
- C numération-formule sanguine à la recherche d'une hyperéosinophilie
- D prélèvement cutané pour analyse bactériologique et mycologique
- E biopsie en zone périlulleuse pour examen d'immunofluorescence cutanée directe

Question 4

Le médecin généraliste que vous avez contacté vous informe que le nodule mammaire est un cancer du sein et que les lésions sont apparues quelques jours après l'introduction du ramipril. Quelle(s) autre(s) hypothèse(s) diagnostique(s) pouvez-vous formuler ?

- A métastase cutanée de cancer du sein
- B pemphigus paranéoplasique
- C toxidermie induite par le ramipril
- D érythème polymorphe
- E aucune de ces hypothèses

Question 5

L'anatomopathologiste vous contacte et vous informe que le diagnostic de pemphigus peut effectivement être retenu. Qu'a-t-il certainement observé sur les prélèvements que vous lui avez adressés ?

- A des cellules acantholytiques sur le cytodiagnostics de Tzanck
- B une bulle de siège sous-épidermique avec afflux de polynucléaires éosinophiles sur l'histologie
- C un dépôt d'IgG à la jonction dermo-épidermique
- D un dépôt d'IgA interkératinocytaire dans l'épiderme, en résille
- E une bulle intra-épidermique

DP 12

Une jeune femme de 32 ans, vivant aux Antilles et de phototype IV consulte pour une éruption localisée sur le visage. Elle se plaint également de douleurs nocturnes des chevilles et des poignets. Dans ses antécédents, elle rapporte une appendicectomie et deux fausses couches à 12 semaines d'aménorrhée, il y a 3 et 2 ans. Elle a récemment pris, pendant plusieurs jours, un anti-inflammatoire stéroïdien en raison des douleurs articulaires (ibuprofène). L'examen clinique montre un érythème non douloureux du visage touchant les joues essentiellement, ainsi que la pointe du nez. Vous notez

également une rougeur sur le décolleté. Un bilan biologique prescrit par le médecin de famille montre une thrombopénie et une élévation de la vitesse de sédimentation à 60 mm à la première heure.

Question 1

Quel diagnostic suspectez-vous ?

- A dermatomyosite
- B polyarthrite rhumatoïde
- C maladie de Still de l'adulte
- D psoriasis
- E lupus érythémateux disséminé

Question 2

Quelles sont les données cliniques et de l'interrogatoire de cette observation faisant suspecter un lupus ?

- A terrain : femme jeune, de phototype foncé
- B rash malaire (érythème en « loup »)
- C érythème en zone photo-exposée
- D antécédents de fausse couche, pouvant faire suspecter un syndrome des antiphospholipides
- E arthralgies d'horaire inflammatoire/artrites de plusieurs articulations distales

Question 3

Parmi éléments suivants, lequel (lesquels) fait (font) partie des critères diagnostiques définis par l'ACR (*American College of Rheumatology*) ?

- A rash malaire
- B arthrite de plus de deux articulations périphériques
- C élévation de la vitesse de sédimentation
- D fausses couches à répétition
- E cytopénie (thrombopénie)

Question 4

Concernant les lésions cutanées, quel(s) autre(s) examen(s) demandez-vous à visée diagnostique ?

- A biopsie cutanée pour examen anatomopathologique
- B biopsie cutanée en peau lésée sans fixateur pour immunofluorescence cutanée directe
- C patch-tests cutanés à l'ibuprofène
- D recherche d'anticorps anti-nucléaires (facteurs anti-nucléaires)
- E dosage du complément sérique

Question 5

Des biopsies cutanées pour examen anatomopathologique et examen en immunofluorescence ont été effectuées. Parmi les éléments suivants, lequel (lesquels) appuierai(en)t le diagnostic de lupus ?

- A infiltrat inflammatoire au contact de la membrane basale avec corps apoptotiques dans l'épiderme (dermatose lichénoïde)
- B présence de pustules dans la couche cornée
- C œdème intra-épidermique formant des vésicules
- D dépôts intercellulaires d'IgG dans l'épiderme, en « résille »

E dépôt sur la basale épidermique en bande épaisse et granulaire d'IgG et de fractions du complément (C3 ou C1q)

DP 13

Monsieur D., 31 ans, consulte pour la présence de ganglions cervicaux présents depuis deux mois. À l'examen il existe des ganglions jugulocarotidiens et sus-claviculaires bilatéraux non douloureux, mesurant pour le plus gros 2 cm de grand axe. Après un premier bilan, une pathologie tumorale lymphoïde est suspectée.

Question 1

Concernant les ganglions de de Monsieur D. (une ou plusieurs propositions exactes) :

A une étiologie auto-immune est possible

B une étiologie infectieuse est possible

C l'étiologie la plus fréquente à cet âge est d'origine tumorale maligne

D le diagnostic et la prise en charge thérapeutique reposent sur la cytoponction ganglionnaire

E un examen extemporané après congélation est habituel

Question 2

Concernant un prélèvement ganglionnaire envoyé au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques pour suspicion de lymphome (une ou plusieurs propositions exactes) :

A le ganglion doit parvenir au laboratoire à l'état frais (sans fixateur)

B le ganglion doit parvenir au laboratoire après fixation immédiate au formol

C le ganglion doit faire l'objet de prélèvements pour congélation à -80°C

D l'étude immunohistochimique est généralement réalisée sur coupes de tissus congelés

E la recherche de translocation chromosomique par hybridation *in situ* fluorescente est réalisée sur coupes de tissus fixés et inclus en paraffine

Question 3

Quel(s) élément(s) doi(ven)t figurer sur la feuille de demande d'examen anatomopathologique ?

A le nom de naissance et le prénom du patient

B le numéro de Sécurité sociale du patient

C l'heure du prélèvement

D le nom et les coordonnées du médecin préleveur

E la nature du prélèvement et le siège du prélèvement

Question 4

Parmi les propositions suivantes, laquelle correspond à l'ordre dans lequel sont réalisées les différentes étapes techniques du prélèvement dans le service d'anatomie pathologique ?

A fixation - coupe du bloc de paraffine et étalement sur lame - inclusion en paraffine - coloration

B fixation - coloration - inclusion en paraffine - coupe du bloc de paraffine et étalement sur lame

C fixation - inclusion en paraffine - coupe du bloc de paraffine et étalement sur lame - coloration

D fixation - coloration - coupe du bloc de paraffine et étalement sur lame - inclusion en paraffine

E fixation - inclusion en paraffine - coloration - coupe du bloc de paraffine et étalement sur

Question 5

L'examen anatomopathologique du ganglion conclut à un lymphome de Hodgkin classique de type sclérosant nodulaire. Concernant le lymphome de Hodgkin classique (une ou plusieurs propositions exactes) :

- A son diagnostic repose sur l'identification des cellules de Reed-Sternberg
- B les cellules de Reed-Sternberg sont des cellules réactionnelles
- C les cellules de Reed-Sternberg sont des cellules lymphoïdes B
- D les cellules de Reed-Sternberg représentent la majorité des cellules visibles dans le tissu ganglionnaire
- E une étude cytogénétique est nécessaire pour confirmer le diagnostic

Réponses

DP 1

Question 1

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	d'un macronodule de régénération	✓			
B	d'un macronodule dysplasique	✓			
C	d'un carcinome hépatocellulaire	✓	✓		
D	d'un cholangiocarcinome	✓			
E	d'un adénome biliaire				Faux, les adénomes biliaires sont en général de petite taille
En cas de cirrhose, une des voies de développement des carcinomes hépatocellulaires est la séquence macronodule de régénération > macronodule dysplasique (bas grade puis haut grade) > carcinome hépatocellulaire. La cirrhose est une condition favorisant le développement des cholangiocarcinomes					

Question 2

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	il peut se développer sur un foie non cirrhotique	✓			Vrai, les carcinomes hépatocellulaires se développent sur foie non cirrhotique dans 10 % des cas. Dans ce cas, le foie peut être sain ou siège d'une hépatopathie sans cirrhose (hépatite B ou stéatohépatite par exemple)
B	il peut se développer à partir d'un adénome hépatocellulaire	✓			Vrai, les adénomes hépatocellulaires peuvent se transformer en carcinome hépatocellulaire
C	le type fibrolamellaire et l'hépatocholangiocarcinome en sont des variantes	✓			
D	son extension se fait principalement par voie lymphatique				Faux, l'extension des carcinomes hépatocellulaires se fait principalement par voie vasculaire veineuse et surtout portale
E	le poumon est un site métastatique assez fréquent	✓			

Question 3

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	un âge inférieur à 60 ans				Faux, il n'y a pas de critère d'âge
B	la présence d'une cirrhose histologiquement prouvée				Faux, le diagnostic de cirrhose est nécessaire mais ne doit pas être prouvé histologiquement
C	une taille de nodule supérieur à 1 cm	✓			
D	l'utilisation d'une technique d'imagerie en coupes avec injection de produit de contraste	✓			
E	une vascularisation typique avec un nodule hypervascularisé à la phase artérielle et lavage à la phase portale ou à la phase tardive	✓			

Question 4

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	elle doit être réalisée sous contrôle d'imagerie	✓			La biopsie est dirigée sur la lésion, il faut donc un contrôle d'imagerie
B	elle doit être faite par voie transveineuse en cas de cirrhose				Faux, la biopsie transveineuse n'a pas d'indication pour le diagnostic de tumeur ; elle est non dirigée
C	en cas d'absence d'argument pour une cirrhose, le foie non tumoral doit en général être biopsié	✓			
D	il faut prévoir un prélèvement non fixé pour congélation à - 80 °C pour la biologie moléculaire				Faux, c'est en cas de suspicion de lymphome, sarcome ou tumeur pédiatrique
E	il faut prévoir une fixation formolée rapide	✓			

Question 5

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	la transplantation hépatique	✓			
B	la résection chirurgicale	✓			
C	la destruction percutanée	✓			
D	la chimioembolisation				
E	le sorafénib				

DP 2

Question 1

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	nul				
B	moyen	✓			En raison de son âge et de l'absence d'antécédent particulier personnel ou familial
C	élevé				
D	très élevé				

Question 2

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	un antécédent personnel de cancer colorectal				Faux, ces situations sont à risque élevé et non très élevé de cancer colorectal
B	un antécédent familial au 1 ^{er} degré de cancer colorectal				
C	un antécédent personnel de maladie inflammatoire chronique intestinale				
D	le syndrome de Lynch	✓			
E	la polypose adénomateuse familiale	✓			

Question 3

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	c'est une lésion bénigne	✓			
B	c'est une lésion maligne				
C	c'est une lésion avec un potentiel de malignité	✓			C'est une lésion tumorale bénigne
D	c'est une lésion tumorale	✓			
E	c'est une néoplasie intra-épithéliale				

Le polype colique chez Mme C. est un adénome. C'est une lésion tumorale bénigne qui peut dégénérer en cancer. La dysplasie épithéliale est aussi appelée néoplasie intra-épithéliale

Question 4

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	c'est une lésion bénigne				
B	c'est une lésion maligne	✓			C'est une lésion tumorale maligne
C	c'est une lésion avec un potentiel de malignité				
D	c'est une lésion tumorale	✓			C'est une lésion tumorale maligne
E	c'est une néoplasie intra-épithéliale				

Question 5

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	le type histologique de la tumeur	✓			
B	le degré d'infiltration de la paroi	✓			
C	la qualité de l'exérèse	✓			
D	le pourcentage de nécrose tumorale				
E	le stade pTNM	✓			
La nécrose tumorale n'intervient pas comme facteur histopronostique dans les cancers colorectaux					

Question 6

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	elle doit être recherchée sur le cancer de Madame C.	✓			
B	elle peut être recherchée par immunohistochimie sur des coupes de tissu	✓			
C	elle peut être recherchée par PCR sur l'ADN des cellules tumorales	✓			
D	si elle est présente, elle signe l'existence d'un syndrome de Lynch				
E	elle est présente dans la plupart des adénomes colorectaux de grande taille				
La recherche d'une instabilité des microsatellites est recommandée par la HAS pour les patients avec cancer colorectal de moins de 60 ans. La plupart des cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites ne sont pas liés à un syndrome de Lynch. En revanche, les cancers survenant dans le cadre d'un syndrome de Lynch présentent une instabilité des microsatellites. Les adénomes (de manière générale) présentent le plus souvent une instabilité chromosomique (quelle que soit leur taille)					

DP 3

Question 1

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	elles peuvent montrer la présence de <i>Giardia intestinalis</i>	✓			
B	elles peuvent montrer la présence d' <i>Helicobacter pylori</i>				
C	elles peuvent montrer la présence d' <i>Entamoeba histolytica</i>				
D	elles peuvent montrer des granulomes	✓			
E	elles peuvent montrer une atrophie villositaire	✓			

Helicobacter est un germe gastrique et les amibes sont des parasites infectant le côlon. Des granulomes peuvent être identifiés en muqueuse endoscopiquement normale

Question 2

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	la mise en évidence d'une atrophie villositaire permet d'affirmer le diagnostic de maladie cœliaque				
B	en cas de maladie cœliaque, elles montreront une augmentation du nombre de lymphocytes CD3 + dans l'épithélium de revêtement	✓			
C	en cas de maladie cœliaque, elles montreront une perte d'expression du CD8 par les lymphocytes intra-épithéliaux				
D	en cas de maladie cœliaque, elles montreront un épaissement collagène sous-épithélial				
E	en cas de maladie de Whipple, elles peuvent montrer des macrophages spumeux PAS +	✓			

L'atrophie villositaire peut se voir dans d'autres pathologies que la maladie cœliaque (giardiose chronique, déficits immunitaires...). En cas de maladie cœliaque, il existe une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux qui sont CD3 + et CD8 +. La perte d'expression de CD8 ou la présence d'une bande collagène sous-épithéliale peut se voir en cas de résistance au régime sans gluten (sprues réfractaires)

Question 3

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	il est tout de même nécessaire de faire de multiples biopsies étagées	✓			
B	elle permet d'éliminer le diagnostic de maladie cœliaque				
C	elle permet d'éliminer le diagnostic de colite lymphocytaire				
D	elle permet d'éliminer le diagnostic de colite collagène				
E	elle permet d'éliminer le diagnostic de maladie de Crohn				
Toute diarrhée chronique nécessite des biopsies coliques étagées même en l'absence d'anomalie endoscopique. Les lésions de colite microscopique (colite lymphocytaire et collagène) sont microscopiques et nécessitent donc des biopsies. La maladie de Crohn peut ne pas atteindre le côlon, l'aspect endoscopique sera alors normal					

Question 4

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	une altération des cellules épithéliales de surface	✓			
B	un épaississement collagène sous-épithélial	✓			
C	des ulcérations				
D	une inflammation du chorion	✓			
E	des granulomes				
La muqueuse est endoscopiquement normale, il n'y a pas d'ulcérations. Les granulomes ne sont pas des lésions observées dans les colites microscopiques					

Question 5

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	une altération des cellules épithéliales de surface	✓			
B	une nette augmentation des lymphocytes B intra-épithéliaux				Faux, les lymphocytes intra-épithéliaux sont des lymphocytes T (CD3 +, CD8 +)
C	des ulcérations				
D	une inflammation du chorion	✓			
E	des granulomes				

DP 4

Question 1

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	il permet le dépistage des lésions précancéreuses du col	✓			
B	il permet le diagnostic des lésions précancéreuses du col				
C	il permet le dépistage des lésions cancéreuses du col	✓			
D	il permet le diagnostic des lésions cancéreuses du col			✓	
E	il doit intéresser la zone de jonction endocol/exocol	✓	✓		

Le frottis est une méthode de dépistage et non de diagnostic. On peut dépister le cancer et les lésions précancéreuses (LSIL et HSIL). La zone de jonction est l'endroit où les lésions sont les plus sévères. Pour être considéré comme satisfaisant il doit donc intéresser la jonction

Question 2

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	il correspond à une anomalie cytologique du revêtement glandulaire endocervical				
B	il est un synonyme de lésion carcinomateuse infiltrante				
C	il correspond à une anomalie cytologique du revêtement malpighien de signification indéterminée	✓			
D	il est un synonyme de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade				
E	il signifie qu'il existe une infection à HPV				

La terminologie de Bethesda classe les lésions en : LSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade), HSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade), ASC-US (atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée), ASC-H (atypies de cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade). Les lésions ASC-US en frottis correspondent à des lésions non néoplasiques dans 80 % des cas, à du LSIL dans 10–15 % des cas et HSIL dans environ 5 % des cas

Question 3

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	un test HPV	✓			
B	un double immunomarquage Ki67/p16	✓			
C	une conisation				Faux, une conisation est réalisée en cas de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade sur les biopsies
D	un curetage endocervical				Faux, un curetage endocervical est préconisé en cas d'anomalies des cellules glandulaires
E	une biopsie endométriale				Faux, une lésion ASC-US peut correspondre à des anomalies de la muqueuse jonctionnelle ou malpighienne

Question 4

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	contrôle cytologique à 6 mois				
B	contrôle cytologique à 12 mois				
C	colposcopie avec biopsie	✓			En cas de test HPV positif, la seule option de prise en charge est la réalisation d'une colposcopie avec biopsie si anomalie afin d'obtenir un prélèvement tissulaire pour un diagnostic histologique de la lésion
D	curetage endocervical				
E	conisation				

Question 5

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	un adénocarcinome <i>in situ</i> de l'endocol				Faux, la LSIL correspond à une lésion malpighienne et non glandulaire
B	une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade	✓			
C	une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade				Faux, la LSIL est une lésion de bas grade. La HSIL est une lésion de haut grade
D	une lésion malpighienne intra-épithéliale de signification indéterminée				Faux, on ne parle pas de lésion malpighienne de signification indéterminée sur les biopsies de col mais seulement sur les frottis selon la classification de Bethesda
E	un carcinome épidermoïde infiltrant				Faux, les carcinomes épidermoïdes infiltrants sont des lésions ayant détruit la membrane basale alors que les LSIL et HSIL sont des lésions intra-épithéliales de bas grade et haut grade respectivement

DP 5

Question 1

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	une chimiothérapie néoadjuvante			X	Faux, tout traitement par chimiothérapie nécessite une preuve histologique auparavant
B	une microbiopsie au pistolet	X			
C	un contrôle mammographique rapproché			X	Faux, d'après les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français, en cas de lésion ACR 4 ou ACR 5 il faut une étude histologique
D	un TEP				Faux, attendre d'abord le résultat de biopsie avant de décider d'un éventuel bilan d'extension
E	une TDM cérébrale				

Question 2

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	les emboles carcinomateux				
B	le statut HER2				
C	le nombre de mitoses	✓			
D	le pléomorphisme nucléaire	✓			
E	l'index mitotique Ki67				

Le grade histopronostique d'Elston et Ellis est un score allant de 3 à 9 en fonction de trois critères : l'architecture tumorale, le pleiomorphisme nucléaire et le nombre de mitoses. Chaque élément est coté de 1 à 3. L'index Ki67 est souvent utilisé en complément des mitoses mais il ne fait pas partie du grade histopronostique d'Elston et Ellis

Question 3

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	mastectomie seule				
B	mastectomie + examen du ganglion sentinelle				
C	mastectomie et curage axillaire d'emblée				
D	tumorectomie seule				
E	tumorectomie + examen du ganglion sentinelle	✓			

En cas de carcinome infiltrant, la chirurgie mammaire s'accompagne d'un geste chirurgical axillaire homolatéral : soit par la technique du ganglion sentinelle, soit par un curage ganglionnaire d'emblée. Les patientes ayant une tumeur du sein de moins de 3 cm, N0 et M0 clinioradiologique peuvent bénéficier de la technique du ganglion sentinelle

Question 4

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	il s'agit du premier relais ganglionnaire sur le territoire de drainage de la tumeur	✓			
B	il est réalisé grâce à un marquage par un colloïde marqué au technétium et au bleu patenté	✓			
C	il peut être analysé en peropératoire	✓			
D	son étude histologique définitive comporte toujours un contrôle par immunohistochimie avec un anticorps anti-kératine				Faux, en cas de ganglion sentinelle négatif l'examen histologique de contrôle est morphologique. Une étude immunohistochimique peut être réalisée, mais elle est optionnelle
E	il peut y avoir des faux négatifs lors de l'examen extemporané	✓	✓		
Le curage ganglionnaire est discuté en RCP en cas de ganglion sentinelle métastatique					

Question 5

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	son amplification est présente dans la majorité des cancers du sein				Faux, l'amplification du gène HER2 est présente dans une minorité de cancers (10 à 15 %)
B	son amplification est de bon pronostic				Faux, l'amplification du gène HER2 est de mauvais pronostic
C	sa surexpression peut être mise en évidence par immunohistochimie	✓			
D	son amplification peut être mise en évidence par la technique de FISH (hybridation <i>in situ</i> fluorescente)	✓			
E	la mise en évidence de son amplification permet de mettre en place une thérapie ciblée	✓			

DP 6

Question 1

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	prostatite	✓			
B	hyperplasie bénigne de prostate	✓			
C	cancer de prostate	✓	✓		
D	rétenion aiguë d'urine	✓			
E	toucher rectal précédant la mesure du PSA	✓			

Le dosage de PSA n'est pas spécifique de cancer de la prostate. Une valeur de PSA > 4 ng/ml conduit à réaliser des biopsies. D'autres causes peuvent faire augmenter les PSA : l'hyperplasie bénigne de prostate, les prostatites et tout geste sur la prostate (toucher rectal, sondage urinaire...). Inversement, il existe quelques cancers de prostate sans élévation de la valeur du PSA

Question 2

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	provient le plus souvent de la dégénérescence de l'hyperplasie bénigne de prostate			✓	
B	est développé le plus souvent dans la zone périphérique de la prostate	✓			
C	provient des cellules prostatiques basales				
D	évolue souvent lentement	✓			
E	est hormonodépendant	✓			

L'hyperplasie bénigne de prostate n'est pas une lésion précancéreuse et les cancers de prostate proviennent fréquemment de lésions appelées PIN (pour néoplasie intra-épithéliale prostatique). Les cellules de l'adénocarcinome prostatique ont le phénotype des cellules luminales des glandes prostatiques

Question 3

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	p63				
B	la chromogranine A				
C	la kallicréine 3	✓			
D	l'antigène prostatique spécifique (PSA)	✓			
E	l'actine du muscle lisse				

Ce sont les cellules basales qui expriment p63. La chromogranine A est exprimée par les cellules neuroendocrines. La kallicréine 3 correspond au PSA

Question 4

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	la longueur des biopsies et la longueur du cancer	✓			
B	le nombre de biopsies envahies	✓			
C	le score de Gleason	✓			
D	la valeur des deux grades les plus représentés, le premier étant le grade prédominant				Faux, sur biopsies le score de Gleason est fait différemment que sur pièces opératoires : le score sur biopsies est la somme en premier du grade le plus représenté sur les prélèvements et ensuite du grade observé le plus élevé
E	la présence ou non d'une infiltration périnerveuse	✓			

Question 5

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	il y a une extension à la graisse périprostatique				
B	il y a une extension aux vésicules séminales				
C	il n'y a pas d'extension ganglionnaire	✓			
D	l'exérèse est complète	✓			
E	il s'agit d'un cancer agressif				
T2 : le cancer est intraprostatique. Le grade 2 OMS 2016 correspond à des tumeurs d'agressivité limitée					

DP 7

Question 1

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	la carotte biopsique adressée fixée servira à l'examen en microscopie optique	✓			
B	la carotte biopsique adressée fixée servira à rechercher des dépôts par technique d'immunohistochimie				La recherche de dépôts se fait par immunofluorescence directe à partir de la carotte biopsique congelée
C	la carotte biopsique adressée non fixée sera congelée pour examen extemporané				Examen extemporané et biologie moléculaire non morphologique peuvent être réalisés à partir de tissu congelé mais n'ont pas d'indication dans le domaine de la néphropathologie
D	la carotte biopsique adressée non fixée sera congelée pour biologie moléculaire non morphologique				
E	la carotte biopsique adressée fixée servira à rechercher des dépôts par technique d'immunofluorescence directe				La recherche de dépôts se fait par immunofluorescence directe à partir de la carotte biopsique congelée

Question 2

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	le panel d'anticorps testés en première intention est toujours le même, quel que soit le contexte clinique	✓			Le panel comprend : chaînes lourdes d'immunoglobulines (A, G, M), chaînes légères d'immunoglobulines (kappa, lambda), fractions du complément (C3, C1q), fibrinogène
B	le panel d'anticorps testés comprend systématiquement un anticorps anti-PLA2R				L'anticorps anti-PLA2R n'est testé qu'une fois le diagnostic de glomérulonéphrite extramembraneuse posé, pour distinguer une GEM primitive PLA2R + d'une GEM secondaire
C	le panel d'anticorps testés comprend systématiquement un anticorps anti-kappa et un anticorps anti-lambda	✓			Le panel comprend chaînes lourdes d'immunoglobulines (A, G, M), chaînes légères d'immunoglobulines (kappa, lambda), fractions du complément (C3, C1q), fibrinogène
D	le panel d'anticorps testés comprend systématiquement un anticorps anti-C4d				L'anticorps anti-C4d n'est testé que dans le domaine de la transplantation rénale (marqueur du rejet humoral)
E	le panel d'anticorps testés comprend systématiquement un anticorps anti-chaîne alpha-5 du collagène IV				L'étude de la distribution des chaînes alpha du collagène IV n'est réalisée qu'en cas de suspicion de syndrome d'Alport

Question 3

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	hyalinose segmentaire et focale	✓			Au cours de la HSF, les lésions glomérulaires sont par définition focales, c'est-à-dire qu'elles ne touchent qu'une minorité des glomérules. Moins l'échantillon biopsique va être représentatif, plus le risque de méconnaître ces lésions va donc être important : ici, le diagnostic peut d'autant moins être écarté que le fragment biopsique est peu représentatif
B	glomérulonéphrite extramembraneuse	✓			Les dépôts extramembraneux n'induisent pas toujours des modifications des membranes basales détectables en microscopie optique
C	amylose	✓			Les dépôts d'amylose peuvent être difficiles à mettre en évidence par les colorations « standards ». Le diagnostic ne pourra être formellement écarté qu'après réalisation de la coloration du rouge Congo (non faite ici)
D	syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales	✓			Par définition
E	diabète				Des lésions de glomérulosclérose (diffuse ou nodulaire) auraient été mises en évidence

Question 4

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	dépôts constitués d'IgG				Les dépôts sont constitués d'IgG et de C3 pour toute GEM, quelle que soit son étiologie
B	dépôts constitués de C3				
C	dépôts constitués de C1q	✓			
D	dépôts constitués de PLA2R				Possibles dans les GEM primitives PLA2R + et non les GEM secondaires, en particulier lupiques
E	dépôts extraglomérulaires associés	✓			

Question 5

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	inflammation de la paroi des vaisseaux				L'atteinte rénale au cours du syndrome des antiphospholipides est une microangiopathie thrombotique. Il n'y a pas d'inflammation des parois vasculaires au cours des microangiopathies thrombotiques (à la différence de ce que l'on observe au cours des vascularites)
B	thrombi de fibrine	✓			
C	turgescence de l'endothélium	✓			
D	artériosclérose				L'artériosclérose est une lésion peu spécifique, pouvant s'observer au cours de la néphroangiosclérose bénigne
E	emboles de cristaux de cholestérol				

DP 8

Question 1

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	lésions glomérulaires minimes				Par définition, il n'y a pas de dépôt en immunofluorescence au cours de ces glomérulopathies
B	glomérulonéphrite extramembraneuse	✓			
C	hyalinose segmentaire et focale				Par définition, il n'y a pas de dépôt en immunofluorescence au cours de ces glomérulopathies
D	amylose				Une amylose AL peut certes être éliminée du fait de l'absence de marquage par les anticorps anti-kappa et anti-lambda mais il y a d'autres types d'amylose
E	diabète				Par définition, il n'y a pas de dépôt en immunofluorescence au cours de ces glomérulopathies

Question 2

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	rouge Sirius				
B	trichrome de Masson				
C	rouge Congo	✓			Il est nécessaire de déterminer la nature de ces dépôts éosinophiles qui pourraient correspondre à des dépôts amyloïdes
D	PAS				
E	imprégnation argentique				

Question 3

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	anticorps anti-SAA	✓			Le diagnostic est donc celui d'une amylose non AL (<i>cf.</i> Question 1). Il est nécessaire de compléter le typage à l'aide des anticorps visant à reconnaître les autres types d'amylose, c'est-à-dire anti-SAA pour l'amylose AA et anti-TTR pour l'amylose à transthyrétine. Ici, l'anti-TTR a cependant peu d'intérêt étant donné que la présentation clinique n'est pas du tout évocatrice d'une amylose ATTR (qui ne cible pas le rein en premier lieu)
B	anticorps anti-CD20				
C	anticorps anti-A β				Le peptide A β participe à la constitution des plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer (sans rapport avec les amyloses systémiques pouvant toucher le rein)
D	anticorps anti-transthyrétine	✓			Le diagnostic est donc celui d'une amylose non-AL (<i>cf.</i> Question 1). Il est nécessaire de compléter le typage à l'aide des anticorps visant à reconnaître les autres types d'amylose, c'est-à-dire anti-SAA pour l'amylose AA et anti-TTR pour l'amylose à transthyrétine. Ici, l'anti-TTR a cependant peu d'intérêt étant donné que la présentation clinique n'est pas du tout évocatrice d'une amylose ATTR (qui ne cible pas le rein en premier lieu)
E	anticorps anti-PLA2R				

Question 4

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	biopsie de glandes salivaires accessoires	✓			Il s'agit de sites biopsiques ayant une bonne rentabilité pour le diagnostic histologique de l'amylose
B	biopsie digestive profonde	✓			
C	biopsie hépatique				La biopsie hépatique ne peut pas être considérée comme un prélèvement peu invasif
D	biopsie cutanée				La biopsie cutanée a très peu d'intérêt pour la recherche de dépôts amyloïdes dans les amyloses systémiques
E	biopsie de graisse ombilicale	✓			Il s'agit de sites biopsiques ayant une bonne rentabilité pour le diagnostic histologique de l'amylose

Question 5

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	il s'agit de dépôts protéiques intracellulaires				Ce sont des dépôts protéiques insolubles extracellulaires. La coloration au rouge Congo permet d'identifier de manière spécifique les dépôts mais ne permet pas de différencier leur type
B	il s'agit de dépôts protéiques insolubles	✓			
C	la coloration de rouge Congo est obligatoire pour les diagnostiquer	✓			
D	la coloration de rouge Congo augmente la sensibilité du diagnostic	✓			
E	la coloration de rouge Congo permet de différencier les différents types de substance amyloïde				

DP 9

Question 1

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	il s'agit le plus souvent de carcinomes non à petites cellules	✓			
B	leur diagnostic nécessite un prélèvement de tissu et/ou de cellules	✓			
C	la caractérisation du type histologique suffit pour définir les indications thérapeutiques en cas de cancer métastatique				
D	il existe un dépistage organisé chez les fumeurs				
E	c'est le cancer le plus fréquent chez l'homme en termes d'incidence				
La caractérisation du type histologique est une première étape ; en cas d'adénocarcinome métastatique il faut aussi rechercher des mutations (EGFR, ALK, ROS, BRAF) et l'expression de PDL1. Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent en incidence, après le cancer de prostate					

Question 2

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	il s'agit d'une tumeur neuroendocrine	✓			
B	l'immunohistochimie est obligatoire pour faire son diagnostic sur biopsie	✓			
C	il est en général kératinisant				
D	parmi les marqueurs immunohistochimiques habituellement exprimés il y a la p40				
E	son traitement repose principalement sur la chimiothérapie	✓			
C'est un carcinome neuroendocrine il ne fabrique donc pas de kératine. Les marqueurs immunohistochimiques sont CD56, chromogranine A et la synaptophysine. L'expression de p40 témoigne d'une différenciation épidermoïde					

Question 3

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	il forme des glandes et/ou du mucus	✓			
B	il exprime souvent la cytokératine 7	✓			
C	il exprime souvent CD56				
D	il exprime souvent TTF-1	✓			
E	il exprime souvent la chromogranine A				
CD56 et la chromogranine A sont exprimés par les cancers à petites cellules					

Question 4

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	une recherche de mutations d'EGFR doit être faite	✓			
B	une recherche de réarrangement de ALK doit être faite	✓			
C	la recherche de l'expression de <i>programmed death-ligand 1</i> (PD-L1) sur les cellules tumorales doit être faite	✓			
D	une recherche de réarrangement de ROS1 doit être faite	✓			
E	une recherche d'une instabilité des microsatellites doit être faite				

Question 5

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	la recherche d'une mutation d'EGFR peut se faire sur une biopsie fixée par du formol et incluse en paraffine	✓			
B	la recherche d'une mutation d'EGFR peut se faire sur une biopsie non fixée et congelée	✓			
C	la recherche d'une mutation d'EGFR se fait par immunohistochimie				
D	la recherche d'une mutation d'EGFR se fait par hybridation <i>in situ</i>				
E	la recherche d'un réarrangement de ALK se fait par hybridation <i>in situ</i>	✓			
La recherche de mutations activatrices d'EGFR se fait par biologie moléculaire non morphologique (« en tube ») après extraction de l'ADN tumoral de fragments congelés ou fixés au formol et inclus en paraffine					

DP 10

Question 1

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	ils sont fréquents dans la population générale	✓			
B	ils sont le plus souvent malins				Non, seuls 5 à 10 % sont malins. La cytoponction ne doit donc être faite qu'après une échographie. L'indication de la cytoponction dépend entre autres de l'aspect échographique
C	un dosage de la TSH fait partie des examens de première intention	✓			
D	en cas de TSH normale une échographie thyroïdienne doit être faite	✓			
E	en cas de TSH normale une cytoponction doit être faite				

Question 2

N°	Réponses	OK PCZSCZ			Commentaires
A	elle permet parfois d'affirmer le caractère malin d'un nodule			✓	
B	elle classe les nodules en fonction de la classification de Bethesda				
C	elle classe les nodules en cinq catégories en fonction du risque de malignité	✓			
D	une lésion de catégorie 1 nécessite une surveillance	✓			
E	une lésion de catégorie 2 ne doit pas faire l'objet d'une ponction	✓			

L'échographie ne peut pas affirmer la malignité. La classification de Bethesda est le nom de la classification utilisée pour les résultats de cytoponction. Le système utilisé pour la thyroïde est le EU-TIRADS

Question 3

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	la probabilité que le nodule soit un cancer est comprise entre 2 et 4 %				
B	la probabilité que le nodule soit un cancer est comprise entre 6 et 17 %	✓			
C	la probabilité que le nodule soit un cancer est comprise entre 26 et 87 %				
D	il n'y a pas d'indication à une cytoponction				
E	une cytoponction est indiquée car la patiente a moins de 50 ans				

Question 4

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	son indication prend en compte la classification EU-TIRADS et la taille du nodule	✓			
B	elle peut se faire par étalement sur une lame	✓			
C	elle peut se faire en phase liquide	✓			
D	son résultat est exprimé selon le système de Bethesda	✓			
E	son résultat peut être douteux	✓			

Les lésions TIRADS 4 sont ponctionnées quand elles sont > 1,5 cm. Elles sont malignes dans 6 à 17 % des cas

Question 5

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	c'est le type de cancer de la thyroïde le plus fréquent	✓			
B	il y a souvent une mutation BRAF	✓			
C	il diffuse en général par voie lymphatique	✓			
D	il s'appelle ainsi car son diagnostic repose sur la mise en évidence de papilles				
E	son traitement est principalement chirurgical	✓			

Il représente 70 % des cancers de la thyroïde. Il diffuse par voie lymphatique. Il existe une mutation BRAF dans environ 60 % des cas.
La recherche de cette mutation peut être intéressante en cas de résultat de ponction douteux (atypies de signification indéterminée).
Son diagnostic repose sur la mise en évidence d'anomalies nucléaires caractéristiques. Un certain nombre de cancers papillaires ne forment pas de papilles mais des vésicules

Question 1

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	pemphigus, possiblement surinfecté	✓			
B	pemphigoïde bulleuse				
C	eczéma bulleux				
D	infection herpétique				
E	dermatose bulleuse à IgA linéaire (spontanée ou induite par le ramipril)				

Question 2

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	prise de ramipril capable de favoriser le développement d'un pemphigus	✓			
B	signe de Nikolsky positif	✓			
C	érosions buccales	✓			
D	squames jaunâtres				Les squames jaunes sont probablement liées à une surinfection
E	bulles flasques	✓			

Question 3

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	biopsie cutanée en zone lésionnelle pour examen anatomopathologique	✓			
B	cytodiagnostic de Tzanck	✓			
C	numération-formule sanguine à la recherche d'une hyperéosinophilie				
D	prélèvement cutané pour analyse bactériologique et mycologique				
E	biopsie en zone péribulleuse pour examen d'immunofluorescence cutanée directe	✓			

Le cytodiagnostic de Tzanck est une méthode très rapide mais qui n'a de valeur que si le résultat est positif. Cette technique permet de voir des cellules acantholytiques dans le pemphigus (kératinocytes détachés les uns des autres, de forme arrondie)

Question 4

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	métastase cutanée de cancer du sein				
B	pemphigus paranéoplasique	✓			
C	toxidermie induite par le ramipril	✓			
D	érythème polymorphe				
E	aucune de ces hypothèses				
Il existe des formes paranéoplasiques de pemphigus					

Question 5

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	des cellules acantholytiques sur le cytodagnostic de Tzanck	✓			
B	une bulle de siège sous-épidermique avec afflux de polynucléaires éosinophiles sur l'histologie				Se voit dans la pemphigoïde bulleuse
C	un dépôt d'IgG à la jonction dermo-épidermique				
D	un dépôt d'IgA interkératinocytaire dans l'épiderme, en résille				Non, dans le pemphigus ce sont des IgG
E	une bulle intra-épidermique	✓			

DP 12

Question 1

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	dermatomyosite				
B	polyarthrite rhumatoïde				
C	maladie de Still de l'adulte				
D	psoriasis				
E	lupus érythémateux disséminé	✓			

Question 2

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	terrain : femme jeune, de phototype foncé	✓			
B	rash malaire (érythème en « loup »)	✓			
C	érythème en zone photo-exposée	✓			
D	antécédents de fausse couche, pouvant faire suspecter un syndrome des antiphospholipides	✓			
E	arthralgies d'horaire inflammatoire/arthrites de plusieurs articulations distales	✓			

Question 3

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	rash malaire	✓			
B	arthrite de plus de deux articulations périphériques	✓			
C	élévation de la vitesse de sédimentation				
D	fausses couches à répétition				
E	cytopénie (thrombopénie)	✓			

Les critères sont rash malaire, rash « discoïde » ; photosensibilité ; ulcérations orales ou nasopharyngées ; arthrite non érosive d'au moins deux articulations périphériques ; sérite (pleurésie, péricardite) ; atteinte rénale : protéinurie $\geq 0,5$ g/24 h, cylindres ; atteinte neurologique (convulsions ou psychose) ; atteinte hématologique : cytopénie(s) ; titre anormal de facteurs anti-nucléaires ; anticorps anti-DNA natifs ou anomalies immunologiques

Question 4

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	biopsie cutanée pour examen anatomopathologique	✓			
B	biopsie cutanée en peau lésée sans fixateur pour immunofluorescence cutanée directe	✓			
C	patch-tests cutanés à l'ibuprofène				
D	recherche d'anticorps anti-nucléaires (facteurs anti-nucléaires)	✓			
E	dosage du complément sérique	✓			

Question 5

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	infiltrat inflammatoire au contact de la membrane basale avec corps apoptotiques dans l'épiderme (dermatose lichénoïde)	✓			
B	présence de pustules dans la couche cornée				
C	œdème intra-épidermique formant des vésicules				
D	dépôts intercellulaires d'IgG dans l'épiderme, en « résille »				
E	dépôt sur la basale épidermique en bande épaisse et granulaire d'IgG et de fractions du complément (C3 ou C1q)	✓			

DP 13

Question 1

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	une étiologie auto-immune est possible	✓			
B	une étiologie infectieuse est possible	✓			
C	l'étiologie la plus fréquente à cet âge est d'origine tumorale maligne				
D	le diagnostic et la prise en charge thérapeutique reposent sur la cytoponction ganglionnaire				
E	un examen extemporané après congélation est habituel				

Une pathologie tumorale est possible, mais à cet âge, moins fréquente que l'origine infectieuse. Le diagnostic repose sur la biopsie-exérèse d'un ganglion. La cytoponction n'a qu'une valeur d'orientation. L'examen extemporané n'est pas habituel. Il n'est indiqué que si son résultat modifie le geste opératoire

Question 2

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	le ganglion doit parvenir au laboratoire à l'état frais (sans fixateur)	✓			
B	le ganglion doit parvenir au laboratoire après fixation immédiate au formol				
C	le ganglion doit faire l'objet de prélèvements pour congélation à – 80 °C	✓			
D	l'étude immunohistochimique est généralement réalisée sur coupes de tissus congelés				
E	la recherche de translocation chromosomique par hybridation <i>in situ</i> fluorescente est réalisée sur coupes de tissus fixés et inclus en paraffine	✓			
L'état « frais » correspond à l'absence de fixateur. L'immunohistochimie est faite en général sur des coupes de tissu fixé et inclus en paraffine					

Question 3

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	le nom de naissance et le prénom du patient	✓			
B	le numéro de Sécurité sociale du patient				
C	l'heure du prélèvement	✓			
D	le nom et les coordonnées du médecin préleveur	✓			
E	la nature du prélèvement et le siège du prélèvement	✓			
Les autres éléments devant figurer sur la feuille de demande sont la date, le caractère urgent éventuel de la demande, le nom et les coordonnées du service prescripteur, le fixateur utilisé, les renseignements cliniques pertinents et les techniques particulières éventuellement demandées					

Question 4

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	fixation - coupe du bloc de paraffine et étalement sur lame - inclusion en paraffine - coloration				
B	fixation - coloration - inclusion en paraffine - coupe du bloc de paraffine et étalement sur lame				
C	fixation - inclusion en paraffine - coupe du bloc de paraffine et étalement sur lame - coloration	✓			
D	fixation - coloration - coupe du bloc de paraffine et étalement sur lame - inclusion en paraffine				
E	fixation - inclusion en paraffine - coloration - coupe du bloc de paraffine et étalement sur lame				

Cette technique prend habituellement une journée. Les progrès techniques tendent à diminuer ces délais et permettent pour certains examens urgents de disposer du résultat le jour même du prélèvement

Question 5

N°	Réponses	OK	PCZ	SCZ	Commentaires
A	son diagnostic repose sur l'identification des cellules de Reed-Sternberg	✓			
B	les cellules de Reed-Sternberg sont des cellules réactionnelles				
C	les cellules de Reed-Sternberg sont des cellules lymphoïdes B	✓			
D	les cellules de Reed-Sternberg représentent la majorité des cellules visibles dans le tissu ganglionnaire				
E	une étude cytogénétique est nécessaire pour confirmer le diagnostic				

Les cellules de Reed-Sternberg sont des cellules tumorales de phénotype lymphoïdes B. Elles ne représentent qu'une minorité des cellules qui sont présentes dans le ganglion. Elles ont une morphologie assez caractéristique. Leur identification repose sur la morphologie et l'immunohistochimie

Index

A

Adénocarcinome

du sein [144](#)

lieberkühnien [51](#)

primitif inconnu [388](#)

prostatique [158](#)

Adénogramme [360](#)

Adénome [19](#)

Adénopathie superficielle [359](#)

Amylose [205](#)

ANCA [225](#)

Angiomyolipome [168](#)

Appendicite [98](#)

Artériolosclérose [200](#), [215](#)

Artériosclérose [200](#), [215](#)

Artérite à cellules géantes [219](#)

Astrocytome pilocytique [370](#)

Atrophie villositaire [92](#)

B

Bande lupique [317](#)

Bence-Jones, protéinurie de [206](#), [353](#)

Biologie moléculaire [9](#)

Biopsie

de l'artère temporale [220](#)

des glandes salivaires accessoires [249](#)

hépatique [44](#)

Breslow, indice de [336](#)

Bronchiolite oblitérante [242](#)

Bulle [304](#)

Burkitt, lymphome de [377](#)

C

Cancer

bronchique à petites cellules (CBPC) [257](#)

bronchique non à petites cellules (CBNPC) [257](#)

Carcinome

à petites cellules [251](#)

embryonnaire [174](#)

in situ [19](#)

médullaire [281](#)

mucoépidermoïde [294](#)

non à petites cellules [251](#)

sarcomatoïde [168](#)

thymique [264](#)

Cartographie en sextant [160](#)

Caséum [232](#)

CD56 [108](#)

Cellule(s)

de Cajal [69](#)

de Reed-Sternberg (RS) [350](#)

géantes [248](#)

Chisholm et Mason, score de [298](#)

Cholangite [43](#)

Chondrosarcome [384](#)

Choriocarcinome [174](#)

Chromogranine A [108](#)

Churg et Strauss, syndrome de [202](#)

Cirrhose [34](#), [38](#)

Clark

classification de [327](#), [332–333](#)

niveaux de [327–328](#), [337](#)

Cœliaque, maladie [92–93](#)

Colite(s)

collagène [94](#)

lymphocytaire [94](#)

microscopiques [94](#)

Corps

asbestosiques [242](#)

ferrugineux [238](#)

Crohn, maladie de [82](#), [85](#)

Cryopréservation [361](#)
Cystadénome mucineux [100](#), [107](#)
Cytodiagnostic de Tzanck [306](#)
Cytologie [5](#)
Cytoponction thyroïdienne [286](#)

D

Dermatite herpétiforme [304](#)
Dermatose
 à IgA linéaire [304](#)
 bulleuse [304](#)
Diarrhée chronique [91](#)
Double lecture [7](#)
Dysplasie [18](#), [276](#)

E

Effet cytopathogène viral [241](#), [306](#)
Elston et Ellis (EE), grade [145](#)
Endobrachyœsophage [71](#), [75](#)
Enfant, principaux cancers [375](#)
Épendymome [370](#)
Érosions [75](#)
Érythème noueux [249](#)
Érythroplasie [276](#)
Espace
 endocapillaire (endomembraneux) [191](#)
 extracapillaire (extramembraneux) [191](#)
Examen extemporané [5](#)

F

Fanconi, syndrome de [205](#)
Feuille de demande [4](#)
Fibrose pulmonaire idiopathique [235](#)
Fuhrman modifié, grade nucléaire de [169–170](#)

G

Ganglion sentinelle [338](#)
Ganglioneuroblastome [267](#)
Ganglioneurome [267](#)
Gastrinome [105](#)

Gastrite

atrophique [80](#)

chronique [60](#)

Giardiose [96](#)

GIST

Voir Tumeurs stromales gastro-intestinales [60](#)

Glandes salivaires

accessoires [240](#)

pathologie des [291](#)

Gleason, score histopronostique de [160](#)

Glomérulonéphrite [192](#)

aiguë post-infectieuse [202](#)

lupique [210](#)

Glomérulopathie [191](#)

Glomérulosclérose [200](#)

Golde, score de [238](#)

Gomori-Grocott, coloration de [261](#)

Gougerot-Sjögren, syndrome de [298](#)

Granulomatose [226](#)

Granulome

épithélioïde [87](#)

H

Hamartome [18](#)

Helicobacter pylori [64](#)

Hémochromatose [45](#)

Hémorragie intra-alvéolaire [239](#)

Hépatite(s)

alcoolique aiguë [42](#)

virales [23](#)

Hépatocytes en verre dépoli [27](#)

HER2 [62](#)

Hippel-Lindau, maladie de von [167](#)

Histologie [5](#)

Hyalinose segmentaire et focale primitive [196](#)

Hybridation *in situ* [6](#)

I

Immunofluorescence [6](#), [194](#)

directe [5](#), [10](#), [307](#), [316](#)

Immunohistochimie [6](#)

Insulinome [105](#)

J

Jéjuno-iléite ulcéreuse [93](#)

K

Kawasaki, maladie de [223](#)

Ki67 [76](#), [106](#), [108](#), [110](#)

KIT [66](#)

Kyste thymique [264](#)

L

Leucémie lymphoïde chronique [341–346](#)

Leucoplasie [276](#)

Linéite gastrique [61](#)

Lupus érythémateux disséminé [209](#), [315–320](#)

Lyell, syndrome de [304](#)

Lymphangite carcinomateuse [240](#)

Lymphocytes intra-épithéliaux [95](#)

Lymphome [5](#)

de Burkitt [377](#)

de Hodgkin [266](#)

diffus à grandes cellules B [348](#)

indolent [349](#)

lymphoblastique [377](#)

malin [347–352](#)

M

Maffucci, syndrome de [384](#)

MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) [64](#)

Marge [16](#)

circonférentielle [57](#)

Matutes, score de [344](#)

Médulloblastome [374](#)

Mélanome [19](#), [329](#)

achromique [336](#)

Membrane basale glomérulaire [191](#)

Ménétrier, maladie de [60](#)

Mésangium [191](#)

Mésothéliome malin [269](#)

Métaplasie [18](#)

 intestinale [60](#)

Métastase(s)

 cérébrale(s) [373](#)

 hépatique(s) [37](#)

 pulmonaire(s) [256](#)

Microangiopathie thrombotique [215](#)

Monotypie [205](#), [354](#)

MPNST (*malignant peripheral nerve sheath tumor*) [266](#)

MSI, phénotype [58](#)

Mucocèle [100](#)

Mucosectomie [55](#)

Muqueuse

 de Barrett [77](#)

 spécialisée [77](#)

Mycobacterium tuberculosis [231](#)

Myélome multiple [353–358](#)

N

Nævus [329](#)

 communs acquis [330](#)

 multiples [332](#)

Nécrose caséuse [231](#)

Néoplasie

 endocrinienne multiple (NEM) [284](#)

 intra-épithéliale [18](#), [69](#)

 intra-épithéliale pancréatique (PanIN) [102](#)

Néphroangiosclérose [215](#)

Néphroblastome [376](#), [378](#)

Néphropathie

 à cylindres myélomateux [205](#)

 glomérulaire [191](#)

Neurofibrome [266](#)

Neurilemmome [266](#)

Neuroblastome [267](#), [376](#)

O

Œsophage de Barrett [71](#)

Ollier, maladie d' [384](#)

Opacités et masses intrathoraciques [259](#)

Ostéosarcome [379](#)

P

Panartérite [219](#)

PanIN

Voir Néoplasie intra-épithéliale pancréatique [102](#)

Papillome [19](#)

Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant [45](#)

Pemphigoïde bulleuse [304](#)

Pemphigus vulgaire [304](#)

Périneuriome [266](#)

Perls, coloration de [238](#)

Pneumocystis jirovecii [239](#)

Pneumocystose [241](#)

Pneumopathie infiltrative diffuse [235](#)

Polyangéite

microscopique (PAM) [225](#)

Polype(s) [18](#)

dégénéré ou transformé [55](#)

glandulokystiques [67](#)

hamartomateux [56](#)

hyperplasiques [56](#)

pseudo- [56](#)

Polypose adénomateuse familiale [52](#)

Ponction-biopsie

hépatique (PBH) [24](#)

ré nale (PBR) [192](#)

pPNET (*peripheral primitive neuroectodermal tumors*) [267](#)

Protéïnose alvéolaire [240](#)

PSA (antigène prostatique spécifique) [157](#)

Pseudo-kyste [107](#)

Pseudomyxome péritonéal [100](#)

R

Randall, maladie de [205](#)

Recklinghausen, maladie de von [266](#)

Reflux gastro-œsophagien (RGO) [74](#)

Reliquat tumoral [16](#)

Rhabdomyosarcome [379](#)

Richter, syndrome de [345](#)

Rouge Congo [207](#)

S

Sarcoïdose [235](#), [247](#)

Sarcome [5](#), [376](#)

Schwannome [266](#)

Sclérolipomatose [86](#)

Sclérose tubéreuse de Bourneville [167](#)

Score METAVIR [26](#)

Séminome [174](#)

Sidney System [80](#)

Splénomégalie [363–366](#)

Sprue réfractaire [93](#)

Stéatohépatite [28](#)

Stéatose [41](#)

Stevens-Johnson, syndrome de [304](#)

Synaptophysine [67](#), [108](#)

Syndrome hémolytique et urémique (SHU) [216](#)

T

Tératome [174](#)

Th1 [248](#)

Thymome [264](#)

TIPMP

Voir tumeur intracanalairé papillaire et mucineuse du pancréas [102](#)

TNM, stade [16](#)

Tubulopathie myélomateuse [205](#)

Tumeur(s)

de l'estomac [60](#)

de l'œsophage [69](#)

de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) [184](#)

de Wilms [378](#)

des os [381](#)

desmoïde [52](#)

du côlon et du rectum [49](#)

du foie [28](#)

du pancréas [101](#)

du poumon [251](#)

du rein [167](#)

du sac vitellin [174](#)
du testicule [173](#)
épithéliales [321–328](#)
germinales [174](#)
intra-canalaire papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP) [102](#)
intracrâniennes [369](#)
mélaniques [329–340](#)
neuroendocrines [7](#)
pédiatrique [5](#)
stromales gastro-intestinales (GIST) [60](#)
thymiques [264](#)
vésicales [183](#)

U

Ulcération(s) [75](#)
 aphtoïde [86](#)
Ulcère [75](#)

V

Vascularite [202](#)

W

Wegener, granulomatose de [202](#)
Wilms, tumeur de [378](#)

Z

Zollinger-Ellison, syndrome de [84](#)