

Collège Français des Pathologistes (CoPath)



Enseignement d'Anatomie pathologique

CYCLE 2

POLYCOPIE 2013

Programme Programme
ECN 2013 ECN 2007

Intitulé

N° item	N° item	
		Notions générales concernant les examens d'anatomie et de cytologie pathologiques intervenant dans la juste prescription
290	/	Le médecin préleveur de cellules et/ou tissus pour des examens d'anatomie et de cytologie pathologiques
287,288	138	Anatomie et cytologie pathologiques et cancérologie Pathologie digestive
163	83	Hépatites virales
301	151	Tumeurs du foie primitives et secondaires
276	228	Cirrhose et complications
215	242	Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant
298	148	Tumeurs du côlon et du rectum
300	150	Tumeurs de l'estomac
302	152	Tumeurs de l'oesophage
268	280	Reflux gastro-oesophagien (RGO), chez le nourrisson, chez l'enfant et chez l'adulte. Hernie hiatale
269	290	Ulcère gastro-duodéal, gastrites
279	118	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez l'adulte et l'enfant
282	303	Diarrhée chronique chez l'adulte et l'enfant
351	224	Appendicite de l'enfant et de l'adulte
		Tumeurs du pancréas
305	155	Tumeurs neuroendocrines de l'appareil digestif (tube digestif et pancréas)
		Pathologie gynécologique
297	147	Tumeurs du col utérin
297	147	Tumeurs du corps utérin
		Tumeurs de l'ovaire
303	153	Cancer de l'ovaire
309	159	Tumeurs du sein
		Pathologie urologique
307	156	Tumeurs de la prostate
308	158	Tumeurs du rein
310	160	Tumeurs du testicule
311	160 bis	Tumeurs vésicales
		Néphrologie – Amylose – Maladie de Horton et vascularites

258	264	Néphropathie glomérulaire
		Atteinte rénale au cours du myélome
190	117	Atteinte rénale au cours du lupus
217	/	Amylose
260	134	Néphropathie vasculaire
191	119	Artérite à cellules géantes
189	/	Vascularites systémiques
		Pathologie thoracique – Pneumologie
155	106	Tuberculose de l'adulte et de l'enfant
206	120	Pneumopathie interstitielle diffuse
207	124	Sarcoïdose
306	157	Tumeurs du poumon, primitives et secondaires
		Opacités et masses intrathoraciques chez l'enfant et chez l'adulte
203	324	Tumeurs primitives de la plèvre ? Mésothéliome malin
		Tête et cou
		Tumeurs de la cavité buccale, naso-sinusiennes et du cavum, et des voies aérodigestives supérieures
295	145	
239	241	Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens
88	270	Pathologie des glandes salivaires
		Dermatologie
188	116	Dermatoses bulleuses auto-immunes
190	117	Lupus érythémateux disséminé
		Tumeurs cutanées, épithéliales
299	149	Tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques
		Hématologie
315	163	Leucémies lymphoïdes chroniques
316	164	Lymphomes malins
317	166	Myélome multiple des os
216	291	Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant
272	332	Splénomégalie
		Divers – Cancérologie
296	146	Tumeurs intracrâniennes
294	144	Principaux cancers de l'enfant
304	154	Tumeurs des os primitives et secondaires

Item 290 – Le médecin préleveur de cellules et/ou tissus pour des examens d'anatomie et de cytologie pathologiques

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Généralités.....	3
1.1. Prélèvements.....	3
1.2. Modalités de transmission et d'envoi des prélèvements en anatomie et cytologie pathologiques.....	4
1.3. Techniques de base en anatomie et cytologie pathologiques.....	4
1.4. Interprétation des images, comptes-rendus d'anatomie et cytologie pathologiques.....	5
1.5. Archives, recherche.....	6
1.6. Double lecture.....	6
2. Examen extemporané.....	6
2.1. Définition.....	6
2.2. Applications.....	6
2.3. Techniques.....	7
2.4. Limites.....	7
3. Biologie moléculaire non morphologique.....	7

Objectifs ENC

- 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 morphologiques 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.

Connaître les principes de réalisation, transmission et utilisation des prélèvements à visée sanitaire et de recherche

1. Généralités

1.1. 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**).

Ces prélèvements sont faits 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 (exemple : 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 souvent effectuées dans d'autres laboratoires (lavage bronchoalvéolaire avec envoi aussi en parasito-mycologie, ou fragment de biopsie ganglionnaire pour analyse en biologie moléculaire ou cytométrie en flux).

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 + bactérioparasito et mycologique) et adresser le prélèvement au laboratoire adéquat.

1.2. 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 sera en général adressé fixé pour empêcher l'autolyse du tissu (le plus souvent par immersion dans du formol dilué (% v/v)).

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 le prélèvement ne doit pas être adressé fixé. Ces cas sont les suivants :

- demande d'examen extemporané (*cf. infra*) ;
- demande de recherche de graisses dans le tissu (l'inclusion en paraffine dissout les graisses) ;
- demande d'un examen en immunofluorescence directe (biopsie cutanée, rénale, typage d'amylose par exemple) ;
- tumeur pédiatrique, suspicion de lymphome, sarcome (congélation de tissu tumoral frais à but sanitaire recommandée avant la fixation – recommandations INCa 2011).

1.3. 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).

L'étalement en monocouche consiste à recueillir les cellules dans un liquide de préservation. Au laboratoire, les cellules sont remises en suspension, concentrées et transférées sur lame en une couche.

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.

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.
- Éventuellement dissection avec choix des prélèvements pour les pièces volumineuses (cela rajoute un jour de délai à la technique).
- Imprégnation et inclusion en paraffine, obtention du bloc de paraffine.
- Coupe du bloc et mise sur lame de la coupe.
- Déparaffinage et coloration de la coupe.

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

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*).

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 lames non colorées (lames « blanches ») après déparaffinage éventuel.

Si l'antigène recherché est présent dans le prélèvement, il fixera l'anticorps marqué, et le point précis où se trouve le complexe antigène-anticorps apparaîtra au microscope, soit sous forme d'une zone fluorescente si l'anticorps est lié à un fluorochrome, soit sous forme d'une zone colorée si l'anticorps est couplé à une enzyme révélée par une méthode histoenzymatique.

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 ou cytologique.

Les sondes nucléiques sont couplées à des traceurs, fluorochrome (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) ou enzyme (*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.

1.4. 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 du chapitre 2 « Terminologie utilisée dans les CR de pathologie tumorale »).

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 mis à jour régulièrement (<http://www.e-cancer.fr/soins/lanatomopathologie>).

1.5. 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.

1.6. Double lecture

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.

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

2. Examen extemporané

2.1. 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 ++.

2.2. 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.

2.3. Techniques

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

Le plus souvent, l'examen extemporané est histologique ; il est effectué sur un tissu frais durci par 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...).

2.4. 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 (figures 1 et 2).

Figure 1 : Lame d'extemporané de recoupe pancréatique (coupe au cryostat)

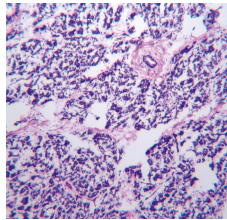
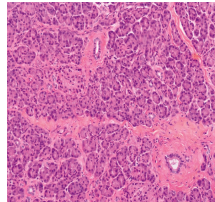


Figure 2 : Contrôle de l'examen extemporané après inclusion en paraffine permettant une analyse morphologique plus précise



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 °C abîme le tissu. Si le prélèvement soumis à examen extemporané est exigu 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.

3. Biologie moléculaire non morphologique

Les prélèvements cellulaires et tissulaires peuvent être utilisés pour des analyses de biologie moléculaire non morphologiques (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 morphologiques sont au mieux réalisées sur des prélèvements congelés, 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 morphologiques 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.

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 essentiels

- 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.
- Lorsqu'un prélèvement cellulaire et/ou tissulaire est effectué/préscrit, il faut toujours préciser quel type d'analyse est souhaité sur le prélèvement et adresser le prélèvement au laboratoire adéquat.
- La technique histologique prend habituellement une journée (rajouter un jour en cas de dissection).
- L'analyse anatomocytopathologique 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 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 le prélèvement ne doit pas être adressé fixé 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 frais à but sanitaire recommandée avant la fixation – recommandations INCa 2011).
- Les analyses de biologie moléculaire non morphologiques peuvent être faites sur des cellules et tissus, et sont au mieux réalisées sur des prélèvements congelés. 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.

Items 287, 288 (ex item 138) - Anatomie et cytologie pathologiques et cancérologie

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Généralités.....	3
2. Données minimales.....	3
3. Double lecture systématisée.....	4
4. Annexes.....	4
4.1. Terminologie générale.....	5
4.2. Principaux types de tumeurs.....	6

Objectifs ENC

- 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.

1. Généralités

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

- le dépistage ;
- le diagnostic ;
- la détermination du stade d'extension d'une tumeur maligne (TNM anatomopathologie = pTNM) ;
- l'évaluation du pronostic.

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.

2. 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 (<http://www.e-cancer.fr/soins/lanatomopathologie>).

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 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 (préciser 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 ?) ;
- de la réponse à un traitement antitumoral préopératoire (néoadjuvant) sous forme 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 cytologique et des mitoses) ;

- score de Gleason pour le cancer de prostate (tenant compte uniquement de l'architecture) ;
- 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 une codification comme suit :

- 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 « theranostic » (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 HER-2 dans le cancer du sein (trastuzumab ?) ;
- absence de mutation du gène KRAS dans le cancer du côlon (cetuximab ?) ;
- présence d'une mutation d'EGFR dans les adénocarcinomes du poumon (erlotinib ou gefitinib ?) ;
- etc.

3. 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.

4. Annexes

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.

4.1. 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 *néoplasie intra-épithéliale* qui lui est 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 (retard de différenciation, désordre architectural...),
- des anomalies cytologiques (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 (exemple : 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).

4.2. 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 (exemples : 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 oxymore (cf. note : Note 1). En effet, un cancer se définit par son pouvoir d'invasion et de métastase, absentes 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 (exemple : « 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 (exemples : 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.

NOTE(S) DU CHAPITRE

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

Points essentiels

- En pathologie tumorale, l'examen anatomocytopathologique fait 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.
- 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 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 (préciser 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 ?) ;
 - de la réponse à un traitement antitumoral préopératoire (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.
- La terminologie utilisée dans les comptes-rendus d'anatomie pathologique est une terminologie médicale dont il faut connaître la signification exacte.

Item 163 (ex item 83) – Hépatites virales

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis : histologie du foie.....	3
2. Généralités.....	3
2.1. Ponction biopsie (PBH) et hépatites chroniques virales : les lésions élémentaires.....	3
2.2. Buts de la PBH au cours des hépatites virales chroniques.....	4
2.3. Score METAVIR.....	5
3. Hépatite B chronique.....	5
4. Hépatite C chronique.....	6
5. Suivi.....	7

Objectifs ENC

- 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 chronique.

1. 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 (figure1) est constitué d'un tissu conjonctif contenant :

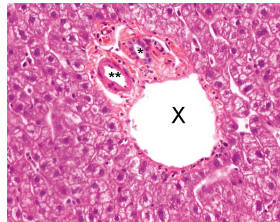
- une branche veine porte ;
- une branche de l'artère hépatique ;
- un ou plusieurs canaux biliaires interlobulaires.

Les hépatocytes sont disposés en travées et séparés par les sinusoides. La première rangée d'hépatocytes bordant un espace porte constitue la lame bordante hépatocytaire.

Les sinusoides sont bordées de cellules endothéliales et de cellules de Küpffer (histiocytes tissulaires).

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

Figure 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**



2. Généralités

Le diagnostic d'hépatite virale **aiguë** est clinique et biologique : pas d'indication de la ponction-biopsie hépatique (PBH) en cas d'hépatite aiguë (sauf cas exceptionnels).

La PBH peut être indiquée en cas d'hépatite virale **chronique** (B, B + delta, C).

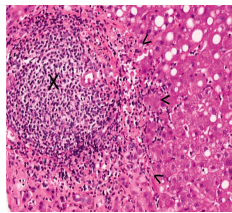
2.1. Ponction biopsie (PBH) et hépatites chroniques virales : les lésions élémentaires

- Infiltrat inflammatoire portal, plutôt lymphocytaire.
- Nécrose hépatocytaire ou activité histologique qui comprend :
 - la nécrose périportale (= nécrose parcellaire = hépatite d'interface) : destruction de la lame bordante hépatocytaire par des cellules inflammatoires (figure 2) ;
 - l'inflammation et nécrose lobulaire (figure 3), dont on précise l'étendue :
 - nécrose focale : nécrose d'un ou de quelques hépatocytes (corps acidophiles = hépatocyte en apoptose),
 - nécrose confluyente : nécrose d'un grand groupe d'hépatocytes voisins,

- nécrose en pont : nécrose confluyente systématisée 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.
- Fibrose : 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) (figure 4) ;
 - septa : travée de fibrose traversant la biopsie (a la même valeur qu'un pont pour l'établissement d'un score de fibrose) ;
 - cirrhose : destruction de l'architecture par de la fibrose mutilante délimitant des nodules.

L'évaluation de la fibrose nécessite la réalisation de colorations spéciales.

Figure 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)

Figure 3 : Inflammation et nécrose intralobulaire avec un corps acidophile (flèche), hépatocyte en apoptose entouré de cellules inflammatoires mononucléées

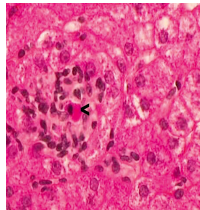
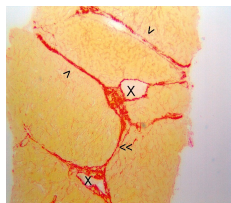


Figure 4 : Fibrose en pont (double flèche) et septa fibreux (flèches). Le pont fibreux relie deux espaces portes (repérés par une croix, X). La coloration est le rouge Sirius (coloration spéciale de fibrose, la fibrose apparaît en rouge sur un fond jaune)



2.2. 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. En général, pas de traitement si l'activité et la fibrose sont minimales (< 2 dans le score METAVIR)
- le **suivi** : évolution de la fibrose au cours du temps en l'absence de traitement, ou en cas d'échec du traitement antiviral par exemple.

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.

2.3. 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 (tableau 1).

Tableau 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

3. Hépatite B chronique

Le diagnostic positif d'hépatite chronique virale B est biologique, et défini par un antigène HBs positif de plus de six mois.

La PBH est habituellement recommandée s'il existe une élévation des transaminases et/ou une charge virale élevée, car il est alors possible de trouver des lésions tissulaires assez importantes (activité ou fibrose ≥ 2 en METAVIR) pouvant justifier un éventuel traitement. L'indication de la PBH doit être portée par un médecin spécialiste. Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose sont moins bien validées que dans l'hépatite C.

Le compte-rendu d'anatomie pathologique précisera toujours :

- la taille de la biopsie (qualité du prélèvement) ;
- l'importance de l'activité (évaluation semi-quantitative par le score METAVIR) ;
- l'importance de la fibrose (évaluation semi-quantitative 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

Présence éventuelle d'hépatocytes 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 (figures 5a et 5b).

Figure 5 a : Inclusion en verre dépoli intra-hépatocyttaire (flèches) liée à l'accumulation d'antigène HBs dans le reticulum endoplasmique hépatocyttaire

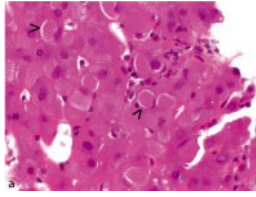
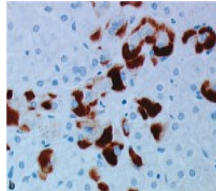


Figure 5b : Immunomarquage des inclusions avec un anticorps anti-HBs



4. 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).

Dans l'hépatite C, l'évaluation du degré de fibrose peut être faite par des méthodes non invasives.

Les recommandations de l'HAS (2008) sont :

- en cas d'hépatite chronique C isolée, non traitée et sans comorbidité, d'utiliser :
 - en première intention : un test non invasif (Fibrotest®, FibroMètre®, Hépascore® ou élastométrie impulsionnelle ultrasonore [Fibroscan®]),
 - en deuxième intention : un second test non invasif et/ou la PBH ;
- en cas de co-infection VIH-VHC, utiliser :
 - en première intention : le test non invasif Fibroscan®,
 - en deuxième intention : la PBH.

Le compte-rendu d'anatomie pathologique précisera :

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

Particularités histologiques de l'hépatite chronique virale C

Il existe des lésions évocatrices de l'origine virale C de l'hépatite :

- lésions inflammatoires des canaux biliaires ;
- granulomes épithélioïdes ;
- nodules lymphoïdes dans les espaces portes ;
- stéatose associée.

L'indication d'un traitement antiviral dans l'hépatite C chronique est fonction, entre autres, du degré de fibrose hépatique (quelle que soit sa méthode d'évaluation : méthodes non invasives ou PBH).

Dans l'hépatite C chronique, le traitement antiviral peut se discuter en cas de fibrose \geq F2.

En cas de cirrhose (= F4) décompensée, le traitement est contre-indiqué.

5. Suivi

En cas de non-réponse à un traitement antiviral, ou en l'absence de traitement, une surveillance au moins clinique et biologique est obligatoire. Le rythme de cette surveillance est adapté à la sévérité de l'hépatite mais doit être au moins annuel.

Points essentiels

- 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 et sont une aide à l'indication thérapeutique.

Item 301 (ex item 151) – Tumeurs du foie primitives et secondaires

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Tumeurs bénignes.....	3
1.1. Lésions bénignes dont le diagnostic est fait par l'imagerie.....	3
1.2. Lésions bénignes dont le diagnostic de certitude est fait par l'histologie.....	4
2. Tumeurs primitives malignes.....	5
2.1. Carcinome hépatocellulaire (CHC).....	5
2.2. Cholangiocarcinome (CCK).....	8
3. Tumeurs secondaires (métastases).....	9
3.1. Diagnostic et traitements.....	9

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs bénignes et malignes.
- Connaître la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

1. 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.

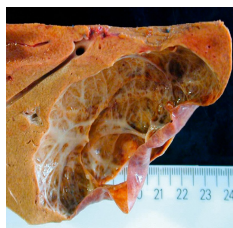
On distinguera les lésions dont le diagnostic formel repose sur l'imagerie, qui sont les plus fréquentes, des lésions dont le diagnostic de certitude est anatomopathologique, la détection reposant bien sûr dans tous les cas sur l'imagerie.

1.1. Lésions bénignes dont le diagnostic est fait par l'imagerie

1. Kyste biliaire (pouvant être appelé kyste hépatique)

- 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 (figure 1).
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 (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.

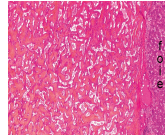
Figure 1 : Kyste biliaire simple (macroscopie) : kyste hépatique sans végétations



2. Hémangiome (angiome)

- Lésion bénigne fréquente (3 % 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 (figure 2).
- 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).

Figure 2 : Angiome (microscopie) : cavités de taille variable remplies de sang et bordées par une couche de cellules endothéliales



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'œstroprogestatifs, 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) (figure 3).
 - histologie : elle est constituée de travées de (1) fibrose avec des (2) vaisseaux à paroi épaisse (hyperartérialisation), (3) des hépatocytes sans atypies et (4) des ductules (hyperplasie). 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 indispensable (ponction-biopsie dans la lésion et dans le foie non lésionnel ou biopsie sous cœlioscopie 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 de symptomatologie.

Figure 3 : Hyperplasie nodulaire focale (macroscopie) : lésion bien limitée homogène sans nécrose ni hémorragie avec une cicatrice fibreuse centrale (X)



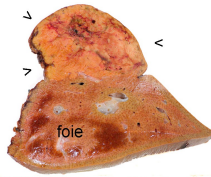
1.2. Lésions bénignes dont le diagnostic de certitude est fait par l'histologie

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 (figure 4) ;
 - histologie : prolifération d'hépatocytes sans signes de malignité + petits vaisseaux (figure 5).
- 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 et moléculaires du tissu prélevé peuvent permettre de distinguer divers types d'adénome dont le pronostic est différent.
- 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.

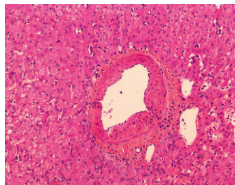
- Traitement : arrêt de la contraception orale, surveillance. Pour les lésions supérieures à 5 cm : exérèse chirurgicale avec envoi de la pièce en anatomopathologie.

Figure 4 : Adénome hépatocellulaire (macroscopie) : lésion bien limitée sans capsule hétérogène (hémorragie), pas de cicatrice centrale



Lésion bien limitée sans capsule hétérogène (hémorragie), pas de cicatrice centrale.

Figure 5 : Adénome hépatocellulaire (microscopie)



Prolifération d'hépatocytes sans signes de malignité + vaisseaux.

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 ?).

2. Tumeurs primitives malignes

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

2.1. Carcinome hépatocellulaire (CHC)

1. Épidémiologie

- Cancer primitif du foie le plus fréquent (> 80 %) (figure 6).
- Survient dans 80 % des cas sur un foie cirrhotique.

Figure 6 : Carcinome hépatocellulaire (macroscopie)



Tumeur bien limitée hétérogène sur un foie avec cirrhose macronodulaire.

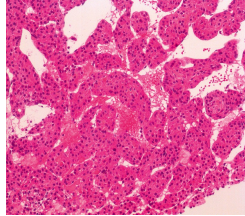
2. Histologie

Le CHC correspond à une tumeur épithéliale maligne de différenciation hépatocyttaire. Au sens large, c'est un adénocarcinome glandulaire car les cellules tumorales hépatocyttaires fabriquent et exportent des substances (bile, albumine, etc.) (figure 7).

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, et serait de meilleur pronostic ;
- l'hépto-cholangiocarcinome. 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.

Figure 7 : Carcinome hépatocellulaire (microscopie)



Prolifération d'hépatocytes atypiques organisés en travées très larges séparées par des sinusoides.

3. Lésions précancéreuses, modalités d'extension

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

Le CHC survient dans 80 % des cas sur un foie cirrhotique.

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 (HBV : 2 à 3 %, HCV : 2 à 8 %, OH : 2 %, hémochromatose : 5 %).

Une des voies de développement du CHC est : cirrhose > macronodule 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 ou la présence de foyers dépourvus en fer dans les cirrhoses sur hémochromatose.

L'adénome hépatocellulaire peut dégénérer en CHC.

Lorsqu'il 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, surrenaliennes 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.

→ **Traitements à visée curative**

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique n'est indiquée que chez les patients atteints de CHC sur cirrhose, chez qui elle est considérée comme le traitement « idéal » car ayant l'avantage de traiter la tumeur et sa cause. L'indication consensuelle est le CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant moins de 5 cm de diamètre, soit sous forme de deux ou trois nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose vasculaire portale ou sus-hépatique, y compris segmentaire (critères de Milan).

Exérèse chirurgicale (CHC sur foie non cirrhotique ou sur cirrhose)

Pour les CHC sur cirrhose, l'exérèse chirurgicale est discutée chez les patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et pas de signe d'hypertension portale.

Traitement par destruction per cutanée

Un traitement par destruction per cutanée par radiofréquence est envisageable si la tumeur mesure moins de 3 cm de diamètre, est accessible à la ponction sous échographie ou scanner, n'est pas superficielle et se situe à distance du hile, des grosses voies biliaires et des gros vaisseaux. L'existence d'une anastomose bilio-digestive ou d'une ascite importante est une contre-indication.

→ **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 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 :
 - critères relatifs à la tumeur :
 - multifocalité (si oui, nombre de tumeurs),
 - taille de la tumeur principale,
 - invasion vasculaire,
 - invasion d'organes adjacents autres que la vésicule biliaire,
 - envahissement de la capsule de Glisson du foie,
 - critères relatifs aux ganglions : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés (si curage).

2.2. Cholangiocarcinome (CCK)

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 ou périphérique (15 %) ;
- cholangiocarcinome hilair ou tumeur de Klatskin (60 %) ;
- cholangiocarcinome de la voie biliaire principale (25 %).

Il existe trois formes macroscopiques qui ont une valeur pronostique :

- type massif : tumeur bien limitée, masse nodulaire (plutôt pour les cholangiocarcinomes périphériques) (figure 8) ;
- type infiltrant péricanalaire : s'étend le long des canaux biliaires, mal limité (plutôt pour les cholangiocarcinomes hilaires) ;
- type intracanalair : tumeur au sein de la lumière des canaux biliaires (« papillomatose »).

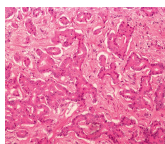
Histologiquement, les cholangiocarcinomes sont classés en fonction de leur grade de différenciation : bien/moyennement/peu différencié (figure 9).

Figure 8 : Cholangiocarcinome périphérique de type massif (macroscopie)



Lésion blanchâtre, le foie non tumoral est non cirrhotique.

Figure 9 : Cholangiocarcinome périphérique de type massif (macroscopie)



Lésion blanchâtre, le foie non tumoral est non cirrhotique.

3. Facteurs de risque, lésions précancéreuses, extension

Les principaux facteurs de risque de cholangiocarcinome sont les suivants :

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

Les lésions précancéreuses sont :

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

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 échocendoscopie ou brossage endobiliaire...).

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

3. 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.

3.1. Diagnostic et traitements

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, 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 très 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, HER-2, 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 essentiels

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. Son diagnostic de certitude est histologique.

Tumeurs malignes :

- en cas de cirrhose, le diagnostic de carcinome hépatocellulaire peut être affirmé sur certains critères 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 très ancien ou de plusieurs antécédents de cancers, ou pour rechercher une cible thérapeutique spécifique.

Item 276 (ex item 228) – Cirrhose et complications

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Définition.....	3
2. Étiologies.....	3
3. Diagnostic de cirrhose.....	4
3.1. Tests diagnostiques non invasifs.....	4
3.2. Ponction-biopsie hépatique (PBH).....	5
4. Apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic étiologique de la cirrhose.....	5
4.1. Consommation excessive d'alcool.....	6
4.2. Hépatites virales chroniques B (± D) ou C.....	7
4.3. Stéatohépatite non alcoolique (NASH).....	7
4.4. Hémochromatose.....	7
4.5. Cirrhose biliaire primitive (CBP).....	7
4.6. Cholangite sclérosante primitive (CSP).....	8
4.7. Hépatite auto-immune.....	8

Objectifs ENC

- 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.

1. Définition

La définition de la cirrhose est histologique.

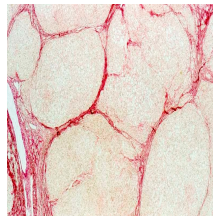
C'est un **processus diffus** défini par une **fibrose mutilante** (détruisant l'architecture lobulaire normale du foie), délimitant des **nodules hépatocytaires de structure anormale** appelés nodules de régénération.

On définit 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 (figures 1 et 2).

Figure 1 : Macroscopie : foie avec cirrhose macronodulaire



Figure 2 : 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.

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 le remplacement du tissu détruit par de la fibrose (cicatrisation). Cette fibrose va au bout d'un certain temps modifier l'architecture du tissu, c'est une fibrose mutilante. L'aboutissement de ce processus permanent de « destruction/réparation avec fibrose » est la cirrhose du foie.

2. 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 (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante) ;
- autres maladies métaboliques : maladie de Wilson, déficit en alpha 1 antitrypsine...

3. 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...).

3.1. Tests diagnostiques non invasifs

En cas d'hépatite chronique C ou de co-infection VIH-VHC sans autre comorbidité, 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 exprimés en « équivalents METAVIR » (*cf. supra* « Hépatites virales », item 83) ;
- 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 5kPa ; une valeur de plus de 13–15 kPa suggère fortement le diagnostic de cirrhose).

Les recommandations de l'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.

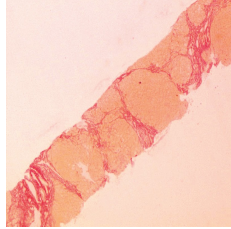
En dehors de ces deux situations, les tests non invasifs ne sont pas validés à ce jour, et la PBH est recommandée.

3.2. Ponction-biopsie hépatique (PBH)

La PBH est l'examen de référence car il n'y a pratiquement pas de faux positifs (spécificité du diagnostic histologique de 99 %).

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 (figure 3).

Figure 3 : Ponction biopsie hépatique avec aspect de cirrhose (coloration de rouge Sirius)



La réalisation de colorations spécifiques de la fibrose 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 cirroses 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.

4. 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.

Cependant, 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 1).

Tableau 1 : 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
CBP	Cholangite destructrice, ductopénie
CSP	Cholangite fibreuse oblitérante, ductopénie
Auto-immune	Activité nécrotico-inflammatoire importante sous forme d'hépatite d'interface diffuse, plasmocytes nombreux

4.1. Consommation excessive d'alcool

- Stéatose macrovacuolaire isolée : accumulation de graisses (triglycérides principalement) dans le cytoplasme des hépatocytes (figure 4).
- Hépatite alcoolique aiguë (figure 5) associant :
 - 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.

Figure 4 : Stéatose macrovacuolaire (vacuoles optiquement vides, intracytoplasmiques hépatocytaires)

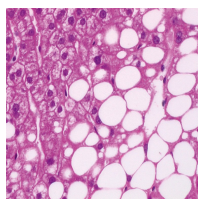
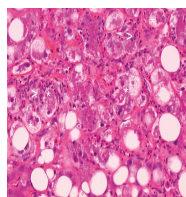


Figure 5 : Hépatite alcoolique aiguë avec des hépatocytes ballonisés contenant dans leur cytoplasme un corps de Mallory (*) et présence d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles (flèches)



Ces lésions sont très souvent accompagnées de fibrose :

- Stéatohépatite associant :
 - stéatose,
 - ballonnisation 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.

4.2. Hépatites virales chroniques B (\pm D) ou C

Cf. « Hépatites virales », item 163 (83).

4.3. 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.

4.4. Hémochromatose

Cf. *infra*, item 215 (242).

4.5. Cirrhose biliaire primitive (CBP)

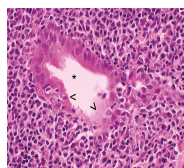
Attention

Malgré son nom, la cirrhose biliaire primitive n'est pas forcément une cirrhose. La maladie peut évoluer vers une cirrhose mais pas obligatoirement.

Contexte : le diagnostic est suspecté sur des arguments cliniques et biologiques (femme de plus de 40 ans, cholestase et présence d'Ac antimitochondries de type M2).

La lésion histologique évocatrice est la cholangite destructrice lymphocytaire (figure 6) 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.

Figure 6 : Cirrhose 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 :

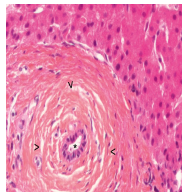
- une disparition des canaux biliaires (ductopénie) ;
- l'apparition d'une fibrose, voire d'une cirrhose.

4.6. 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 (figure 7). Elle correspond à de la fibrose concentrique autour du canal biliaire s'accompagnant de lésions de l'épithélium avec sténose ou disparition de la lumière du canal, une fibrose concentrique entourant les canaux biliaires interlobulaires, qui sont inflammatoires. Cette lésion n'est visible sur une biopsie que dans environ 30 % des cas.

Figure 7 : 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).

Les lésions peuvent évoluer vers :

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

4.7. Hépatite auto-immune

Contexte : prédominance féminine, contexte de maladies auto-immunes. Autoanticorps antinoyaux et antimuscle 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 :

- une activité marquée surtout périportale (hépatite d'interface diffuse) ;
- un infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes.

Points essentiels

- 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.

Item 215 (ex item 242) – Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Généralités.....	3
2. Diagnostic d'hémochromatose.....	3
3. Biopsie hépatique.....	3

Objectifs ENC

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

1. 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 cirrhose...).

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 1).

Tableau 1: 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 %			

2. 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 est faite par IRM.

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

3. 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 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 (Perls obligatoire, car fer peu visible sur la coloration standard) :
 - évaluation topographique : dépôts de fer intra-hépatocytaires, 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 et prédomine au pôle canaliculaire des hépatocytes.
Si la surcharge est importante, on retrouve des dépôts dans les cellules de Küpffer et les cellules biliaires (figure 1) ;
 - évaluation quantitative (facteur pronostique, différents systèmes semi-quantitatifs existent) ;
- recherche et évalue 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 (figure 2) ;
- en cas de cofacteur de maladie hépatique, évalue les lésions liées au cofacteur (stéatose, etc.).

Figure 1 : Microscopie : surcharge hémossidérinique sévère (en bleu) avec présence d'hémossidérine dans les hépatocytes et cellules biliaires (*) (coloration de Perls)

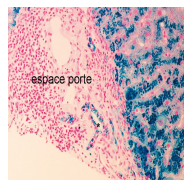
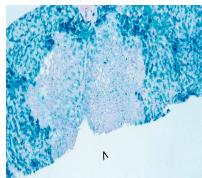


Figure 2 : Foyer pauvre en fer (flèche) au sein d'un parenchyme avec surcharge hémossidérinique sévère (coloration de Perls)



Points essentiels

- 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 n'est indiquée que pour rechercher une éventuelle fibrose importante/cirrhose, c'est-à-dire 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.
- Lorsqu'elle est indiquée, la PBH quantifie la surcharge en fer (coloration de Perls), évalue et quantifie la fibrose (coloration de la fibrose) et recherche des nodules pauvres en fer.

Item 298 (ex item 148) – Tumeurs du côlon et du rectum

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis : histologie de la paroi colique et rectale.....	3
2. Adénocarcinome colorectal.....	3
2.1. Épidémiologie.....	3
2.2. Types histologiques.....	4
2.3. Lésions précancéreuses, cancérogenèse.....	5
2.3.1. Principaux syndromes de prédisposition génétique au CCR.....	5
2.3.2. Deux principales voies de cancérogenèse.....	6
2.3.3. Principale lésion tissulaire précancéreuse : l'adénome.....	6
2.3.4. Autres types de polypes.....	8
2.4. Diagnostic de cancer colorectal.....	8
2.5. Principes du traitement et anatomopathologie.....	9
2.5.1. Exérèse.....	9
2.5.2. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire.....	9
2.5.3. Recherche d'une instabilité des microsatellites.....	10

Objectifs ENC

- 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.

1. Prérequis : histologie de la paroi colique et rectale

La paroi colique et rectale est constituée de quatre couches (figure 1) :

- la muqueuse (épithélium + chorion + musculaire muqueuse) (figure 2) ;
- la sous-muqueuse ;
- la musculeuse ;
- la sous-séreuse (côlon) ou mésorectum (rectum).

Figure 1 : Histologie élémentaire de la paroi colique

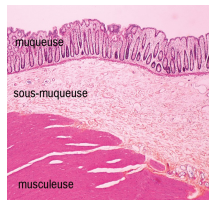
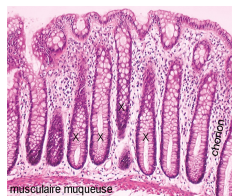


Figure 2 : Aspect histologique de la muqueuse colique normale (x = glandes de Lieberkühn)



Leurs caractéristiques sont les suivantes :

- muqueuse : le côlon n'a pas de villosités mais uniquement des cryptes ou glandes dites « de Lieberkuhn » (cellules caliciformes, majoritaires + entérocytes) ;
- sous-muqueuse : tissu conjonctif vascularisé, réseau de nerfs sympathiques ;
- musculeuse : elle comprend une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe, constituées de cellules musculaires lisses. Entre ces deux couches, on observe des plexus nerveux, les plexus d'Auerbach, responsables 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 de 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 musculeuse est nommé mésorectum.

2. Adénocarcinome colorectal

2.1. Épidémiologie

On dénombre 36 000 cas diagnostiqués par an en France, et 16 000 décès par an.

Le cancer colorectal (CCR) est le cancer le plus fréquent en France, après le cancer du sein et celui de la prostate : on estime que 5 % des hommes auront un cancer du côlon ou du rectum.

Rare avant 50 ans, l'incidence du cancer colorectal 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 1).

Tableau 1 : Les 3 niveaux de risque de CCR

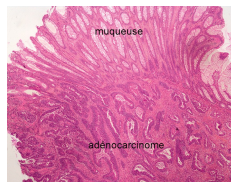
Risque moyen	Risque élevé	Risque très élevé
Population générale > 50 ans	Antécédent personnel d'adénome ou de CCR	Antécédent familial au 1 ^{er} degré de CCR (1 avant 60 ans ou 2 quel que soit l'âge)
	Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) avec colite étendue évoluant depuis longtemps (cf. item 279 [118])	Syndrome de Lynch
	Acromégalie	Polypose adénomateuse familiale

2.2. Types histologiques

Plus de 95 % des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes.

Le plus fréquent est l'adénocarcinome lieberkuhnien +++ (figure 3).

Figure 3 : Microscopie : adénocarcinome lieberkuhnien avec infiltration de la sous-muqueuse



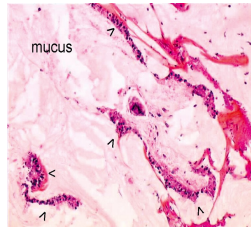
Il est classé en fonction de sa différenciation (c'est-à-dire de sa ressemblance avec le tissu normal, évaluée ici en fonction du pourcentage de structures glandulaires dans la tumeur) et peut être :

- 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 (figure 4) ;
- un carcinome médullaire ;
- un adénocarcinome à cellules en bague à chaton...

Figure 4 : Microscopie : adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) avec quelques lambeaux de cellules tumorales (flèche) flottant dans des flaques de mucus



2.3. Lésions précancéreuses, cancérogénèse

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

2.3.1. Principaux syndromes de prédisposition génétique au CCR

Polypose adénomateuse familiale (PAF)

Polypose adénomateuse familiale (figure 5) :

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

Figure 5 : Macroscopie : polypose colique (polypose adénomateuse)



Autres manifestations tumorales :

- adénomes duodénaux pouvant se transformer en cancer ;
- polypes glandulokystiques gastriques (ne dégénérant en général pas ; *cf. infra* « Tumeurs de l'estomac », item 300 [150]) ;
- tumeur desmoïde : prolifération tumorale de myofibroblastes (le plus souvent dans la paroi abdominale ou dans le méésentère). Cette tumeur est très infiltrante mais ne donne pas de métastase. C'est une tumeur dite à malignité locale.

Polypose associée à MUTYH (MAP)

- Mutation biallélique du gène MUTYH (transmission autosomique récessive).
- Polypes multiples du côlon (souvent polypose atténuée), mais aussi du duodénum et de l'estomac.
- Syndrome de description récente, augmentation du risque de CCR encore mal évaluée.

Syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC)

- 1 à 5 % des CCR, mutation d'un des gènes mismatch repair (MMR) (le plus souvent MLH1, MSH2), entraînant une instabilité de microsatellites (*cf. infra*).
- Risque très élevé de développer un CCR, âge moyen de survenue 45–50 ans.
- Histologiquement, les adénocarcinomes liés à une mutation des gènes MMR présentent des caractéristiques morphologiques particulières (mucineux ou médullaires).

- Autres localisations tumorales : endomètre, voies urinaires, estomac, ovaires, pancréas...

Polyposes hamartomateuses

Très rares, elles sont caractérisées par la présence de polypes hamartomateux (*cf.* annexe du chapitre 2 « Terminologie utilisée dans les CR de pathologie tumorale ») 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 colorectum, 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.

2.3.2. Deux principales voies de cancérogénèse

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 % des cancers environ) ou familiaux (2 à 5 % des cancers [syndrome de Lynch]).

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

2.3.3. 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 (figure 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.

L'adénome est une tumeur épithéliale glandulaire bénigne. Par définition, les adénomes coliques sont toujours dysplasiques, correspondant à un foyer circonscrit d'épithélium dysplasique (figure 7).

Figure 6 : Macroscopie : polype pédiculé du côlon (* : pied du polype ; flèche : tête du polype)

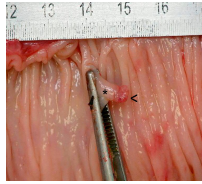


Figure 7 : Microscopie : adénome colique (flèche : lésion ; double flèche : muqueuse colique normale)

Les adénomes sont classés en fonction de leur :

- aspect endoscopique (sessile, pédiculé, plan) ;
- architecture microscopique (tubuleux : plus de 80 % de tubes ; tubulo-villeux, vilieux : plus de 80 % de villosités) ;
- degré de dysplasie (bas grade, haut grade, en fonction des 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 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 réséqué à la pince ou à l'anse, et envoyé en anatomopathologie.

L'examen anatomopathologique précisera :

- le type histologique du polype (adénome, 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.

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 villose ou plane), l'exérèse du polype doit permettre au pathologiste de préciser les critères pronostiques pour pouvoir décider ensuite d'une éventuelle colectomie complémentaire.

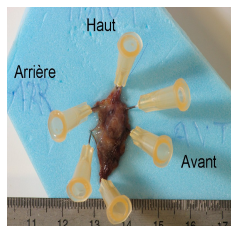
Ces critères sont :

- le type histologique de cancer ;
- la présence ou non d'emboles vasculo-lymphatiques ;
- la profondeur d'invasion du cancer ;
- 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 (figure 8).

Figure 8 : Mucosectomie épinglée et orientée



2.3.4. 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.

Les polypes dits hyperplasiques n'ont pas de risque de dégénérescence, sauf s'ils font plus de 1 cm car il s'agit alors généralement non plus de polypes hyperplasiques classiques mais d'adénomes de morphologie particulière appelés maintenant « adénomes/polypes sessiles festonnés ».

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.

2.4. 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 (exemple : lymphome, sarcome).

2.5. Principes du traitement et anatomopathologie

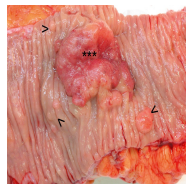
La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Elle repose sur l'exérèse chirurgicale carcinologique et l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

2.5.1. 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 qu'un curage ganglionnaire (12 ganglions minimum) (figure 9).

Figure 9 : Macroscopie : cancer du côlon (*) avec présence de quelques polypes (flèche)**



Pour les tumeurs du moyen rectum, une marge de 2 cm minimum est acceptée, avec exérèse totale du mésorectum.

En cas de tumeur rectale envahissant le sphincter, ou à moins de 4 cm de la marge anale, le geste chirurgical est une amputation abdomino-périnéale.

Dans certains adénocarcinomes du rectum (moyen ou bas rectum de stade T3 ou T4), une radiochimiothérapie ou une radiothérapie seule préopératoire est préconisée (traitement néoadjuvant).

2.5.2. 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 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 OMS en vigueur) avec son grade de différenciation ;
- les éléments permettant de donner le pTN 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'embolies 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).

2.5.3. 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.

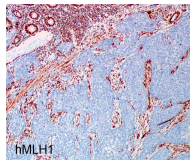
Cette recherche a pour objectif d'orienter éventuellement le patient vers une consultation d'oncogénétique, à la recherche d'un syndrome de Lynch.

Par ailleurs, les tumeurs MSI + sont globalement associées à un meilleur pronostic par rapport aux tumeurs avec instabilité chromosomique. Il semble de plus exister un impact du phénotype MSI sur la réponse aux chimiothérapies.

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

- immunohistochimie : mise en évidence d'une perte d'expression d'une protéine MMR (principalement MLH1 ou MSH2) dans les cellules tumorales (figure 10) ;
- 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.

Figure 10 : Immunomarquage de hMLH1 avec perte d'expression au niveau des cellules tumorales, orientant vers l'existence d'une instabilité des microsatellites



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 (exemple : recherche d'une mutation du gène KRAS, prédictif de résistance aux anti-EGFR).

Stade pTNM (2010, 7^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 un organe de voisinage

Ganglions régionaux

- Nx : ganglions non évalués
- 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, sans structure ganglionnaire reconnaissable
- N2 : plus de 3 ganglions métastatiques
 - 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
 - M1b : métastases à distance à plusieurs organes ou au péritoine

Points essentiels

- 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 tubulo-villosité) 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.
- 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, avec examen anatomopathologique.
- Lorsque la tumeur est résécable, 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 (chimiothérapie adjuvante en cas de métastase ganglionnaire).

Item 300 (ex item 150) – Tumeurs de l'estomac

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis : histologie de la paroi gastrique.....	3
2. Adénocarcinome gastrique.....	3
2.1. Lésions tissulaires précancéreuses.....	3
2.2. Diagnostic de tumeur de l'estomac.....	3
2.3. Types histologiques.....	3
2.4. Principes du traitement et anatomie pathologique.....	4
2.5. Formes particulières.....	4
3. Lymphomes gastriques primitifs.....	6
3.1. Fréquence.....	6
3.2. Types histologiques.....	6
3.3. Lésions précancéreuses, facteurs favorisants.....	6
3.4. Diagnostic.....	6
3.5. Extension de la maladie.....	7
3.6. Traitement.....	7
4. Tumeurs stromales gastriques (GIST).....	7
4.1. Fréquence.....	7
4.2. Histologie.....	7
4.3. Lésions précancéreuses, facteurs favorisants.....	7
4.4. Diagnostic.....	7
4.5. Principes du traitement.....	8
5. Tumeurs neuroendocrines gastriques.....	8
6. Polypes gastriques.....	9

Objectifs ENC

- 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.

1. 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 neuroendocriniennes (*cf. infra* item 269 [290]).

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

2. Adénocarcinome gastrique

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

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

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 7 000 nouveaux cas et 5 000 décès par an en 2000.

L'âge moyen de survenue est de 70 ans avec une prédominance masculine (sex-ratio : 2,5).

2.1. Lésions tissulaires précancéreuses

Les lésions tissulaires précancéreuses sont :

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

2.2. 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 (*cf. infra*).

2.3. Types histologiques

On utilise la classification OMS (édition 2010) (adénocarcinomes tubuleux/papillaires/mucineux/à cellules indépendantes/autres), voire la classification de Lauren (adénocarcinome de type intestinal/adénocarcinome de type diffus/adénocarcinome mixte).

Les formes mixtes sont fréquentes.

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

2.4. Principes du traitement et anatomie pathologique

Le principe est l'exérèse complète de la tumeur 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 (*cf. infra*).

Une chimiothérapie péri-opératoire (pré- et postopératoire) par 5-fluoro-uracile et cisplatine doit être proposée à tous les malades ayant un cancer de stade supérieur à 1.

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 OMS) ;
- le degré de différenciation pour les adénocarcinomes (bien différencié, moyennement différencié, peu différencié) ;
- 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-HER-2) à la chimiothérapie conventionnelle peut être proposée si la tumeur surexprime HER-2.

La surexpression de HER-2 est évaluée par immunohistochimie et/ou par hybridation in situ sur les prélèvements anatomopathologiques (*cf. chapitre 9 « Tumeurs du sein », item 309 [159]*).

Les critères définissant une surexpression de HER-2 dans les adénocarcinomes gastriques sont un peu différents de ceux définis pour les cancers du sein.

Pour les tumeurs gastriques, il existe deux classifications pTNM (qui sont d'ailleurs assez proches) :

- l'une concerne les tumeurs de l'estomac dont le centre est à 5 cm au plus de la jonction œso-gastrique et qui dépassent la jonction, c'est-à-dire qu'une partie de la tumeur atteint le bas œsophage (*cf. infra*, item 302 [152] – TNM des tumeurs de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique) ;
- l'autre concerne les tumeurs gastriques dont le centre est situé à plus de 5 cm de la jonction œso-gastrique, ou les tumeurs dont le centre est situé à moins de 5 cm de la jonction mais qui ne la franchissent pas.

Les différences entre ces deux classifications apparaissent dans l'encadré ci-après en gras.

2.5. Formes particulières

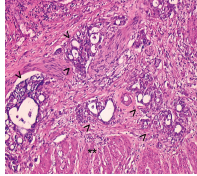
1. Linite gastrique

Les adénocarcinomes gastriques sont le plus souvent des tumeurs d'aspect bourgeonnant (végétant) et/ou ulcéré (figures 1 et 2).

Figure 1 : Aspect macroscopique d'un cancer du corps gastrique sur une pièce opératoire



Figure 2 : Adénocarcinome gastrique tubuleux moyennement différencié (flèches)

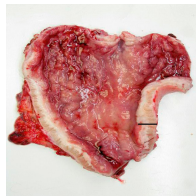


La linite gastrique, appelée parfois linite « plastique », est une forme anatomique macroscopique particulière d'adénocarcinome.

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

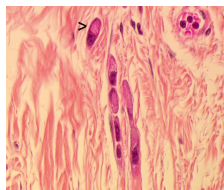
La linite est rare (5 %) et se caractérise par un estomac à paroi épaissie et rigide (scléreuse), avec très peu d'anomalies visibles au niveau de la muqueuse (figure 3).

Figure 3 : Gastrectomie totale avec aspect de linite : épaississement 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 indépendantes qui sont assez peu nombreuses (figure 4).

Figure 4 : Microscopie : adénocarcinome à cellules indépendantes : peu de cellules tumorales, parfois isolées (flèches) 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).

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 (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, marges profondes et latérales).

3. Lymphomes gastriques primitifs

3.1. Fréquence

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

3.2. 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 est un lymphome de bas grade, indolent.

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

3.3. Lésions précancéreuses, facteurs favorisants

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

3.4. Diagnostic

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

Le diagnostic se fait par endoscopie œso-gastro-duodénale 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 OMS en vigueur (2008) ;
- 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.

3.5. 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.

3.6. Traitement

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 (radiothérapie, chimiothérapie...) peuvent être proposées pour les échecs du traitement par l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

4. Tumeurs stromales gastriques (GIST)

4.1. Fréquence

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

4.2. 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 un phénotype de cellule 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.

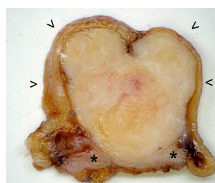
4.3. Lésions précancéreuses, facteurs favorisants

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

4.4. Diagnostic

Ces tumeurs se développent le plus souvent dans la musculuse et peuvent bomber soit dans la lumière gastrique pouvant être à l'origine d'ulcération de la muqueuse, soit du côté de la séreuse (figure 5).

Figure 5 : 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 en cas de tumeur résécable (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.

Le diagnostic anatomopathologique s'appuie sur la morphologie et l'étude immunohistochimique (obligatoire pour le diagnostic) montrant une expression de c-kit (CD117) ou DOG-1 par les cellules tumorales (figures 6a et 6b).

Figure 6a : Aspect microscopique de GIST : cellules allongées (fusiformes), organisées en faisceaux

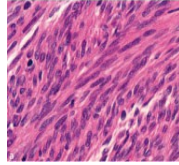
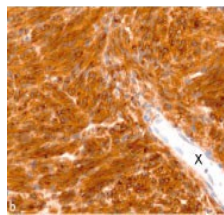


Figure 6b : Immunomarquage de c-kit (CD117) positif sur les cellules tumorales (X = vaisseau sans marquage)



Une recherche par biologie moléculaire d'une mutation activatrice de c-kit ou PDGF-RA peut être utile à but diagnostique – si l'immunohistochimie est négative par exemple –, voire thérapeutique.

Le pronostic de ces tumeurs est variable. Certaines sont bénignes, d'autres sont malignes avec développement de métastases.

On classe les tumeurs stromales en fonction de leur risque de récurrence (aucun risque, très faible, faible, élevé) qui dépend de leur localisation (estomac/duodénum/jéjuno-iléon/rectum), de la taille de la tumeur et du nombre de mitoses.

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.

4.5. Principes du traitement

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.

5. 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, voir *infra* « Tumeurs neuroendocrines du pancréas », chapitre 5.

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) ;
- sporadiques, de moins bon pronostic.

6. 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 glandulo-kystiques : de loin les plus fréquents, situés dans le fundus ;
- les polypes hyperplasiques : deuxièmes en fréquence, le plus souvent dans l'antrum ;
- les adénomes.

Les principales caractéristiques de ces polypes sont résumées dans le tableau 1.

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

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

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

- polype hyperplasique supérieur à 5 mm ;
- adénome.

Les polypes fundiques glandulo-kystiques 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, hétérotopie pancréatique...

Points essentiels

- 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.
- 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 résécable ou métastatique, l'adjonction de trastuzumab (anticorps anti-HER-2) à la chimiothérapie conventionnelle peut être proposée si la tumeur surexprime HER-2 (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 indépendantes.
- 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 cellule de Cajal.
- Le diagnostic anatomopathologique des GIST s'appuie sur la morphologie et l'étude immunohistochimique (obligatoire pour le diagnostic) montrant une expression de c-kit (CD117) 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 glandulo-kystiques (fundus).

Item 302 (ex item 152) – Tumeurs de l'œsophage

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Tumeurs de l'œsophage : types histologiques, lésions précancéreuses.....	3
2.1. Carcinome épidermoïde.....	3
2.2. Adénocarcinome de l'œsophage.....	4
3. Diagnostic d'une tumeur de l'œsophage.....	4
4. Anatomie pathologique et exérèse à but thérapeutique.....	4
4.1. Mucosectomie endoscopique à but curatif avec examen anatomopathologique de la pièce de résection.....	5
4.2. Chirurgie d'exérèse à but curatif avec examen anatomopathologique.....	5

Objectifs ENC

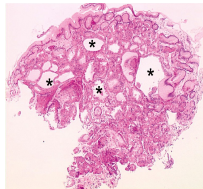
- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

1. Prérequis

Il faut connaître :

- la signification des termes suivants : état précancéreux, métaplasie, dysplasie épithéliale, néoplasie intra-épithéliale, carcinome, adénocarcinome ;
- l'histologie de l'œsophage (figure 1).

Figure 1 : Aspect microscopique d'un polype glandulo-kystique du fundus (contexte de traitement par IPP) (* = distension microkystique des glandes fundiques)



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 musculature (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 cardiale (glandulaire) est rosée.

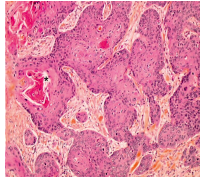
2. Tumeurs de l'œsophage : types histologiques, lésions précancéreuses

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

2.1. Carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde est une tumeur épithéliale maligne à différenciation malpighienne (figure 2). C'est le type histologique le plus fréquent (75 % des cas en France).

Figure 2 : Aspect microscopique d'un carcinome épidermoïde bien différencié avec kératinisation (étoile)



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

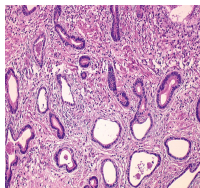
Les principaux facteurs de risque sont le tabac et l'alcool (association avec cancers ORL ++). L'ingestion de boissons brûlantes et l'HPV sont également mis en cause.

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.

2.2. Adénocarcinome de l'œsophage

L'adénocarcinome de l'œsophage est la deuxième tumeur en ordre de fréquence (figure 3). Sa fréquence est en augmentation.

Figure 3 : 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 [280]).

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.

3. 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 œso-gastro-duodénale avec biopsies 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.

4. 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.

4.1. Mucosectomie endoscopique à but curatif avec examen anatomopathologique de la pièce de résection

Le traitement endoscopique à visée curative est réservé aux tumeurs superficielles (T1N0). Il n'est réalisable qu'après un bilan complet, et en particulier une échoendoscopie.

Les mucosectomies endoscopiques se font par :

- délimitation de la lésion ;
- séparation de la muqueuse et de la musculaire par une injection de sérum physiologique dans la sous-muqueuse ;
- résection de la lésion avec une marge de muqueuse saine.

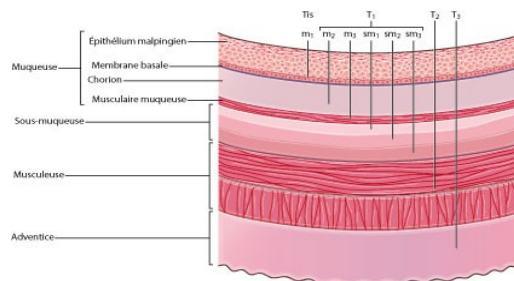
Le prélèvement intéresse donc la muqueuse et la sous-muqueuse.

La pièce de mucosectomie doit être adressée épinglée et orientée.

L'examen anatomopathologique précisera :

- le type histologique selon la classification OMS en vigueur, avec le grade de différenciation de la tumeur ;
- la présence d'embolies ou d'engainements périnerveux (identifiés/non identifiés) ;
- le niveau d'infiltration de la tumeur dans la paroi (T1, m1, m2, m3, SM1, SM2, SM2 ou au-delà, voir classification pTNM et figure 4) ;
- la qualité de l'exérèse (limité saine : oui/non. Si oui, marges profondes et latérales [en mm]).

Figure 4 : Paroi de l'œsophage avec ses différentes couches et le stade pT correspondant

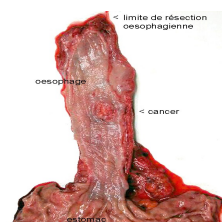


4.2. Chirurgie d'exérèse à but curatif avec examen anatomopathologique

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

L'intervention de choix est l'œsophagectomie transthoracique subtotala avec curage ganglionnaire et plastie gastrique (figure 5). L'examen d'au moins six ganglions médiastinaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire.

Figure 5 : 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.

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 OMS en vigueur) ;
- le degré de différenciation pour les cancers 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'embolies 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.

Classification TNM (2010) des cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique

T : 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 musculature
- T3 : tumeur envahissant l'adventice
- T4 : tumeur envahissant les structures/organes adjacents

N : 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

M : 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. figure 4) :

- m1 : Tis
- m2 : infiltration de la *lamina propria*
- 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 essentiels

- Le diagnostic de tumeur de l'œsophage nécessite des biopsies avec examen anatomopathologique qui précisera le type histologique.
- Les deux types histologiques les plus fréquents sont le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome.
- 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 (ex item 280) – Reflux gastro-œsophagien (RGO), chez le nourrisson, chez l'enfant et chez l'adulte. Hernie hiatale

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Physiopathologie des lésions.....	3
2. Indications de l'endoscopie œsogastroduodénale dans un contexte de RGO.....	3
3. Endobrachyœsophage.....	4
4. Principes de traitement et surveillance.....	5

Objectifs ENC

- 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.

1. Physiopathologie des lésions

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage.

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 uniquement au niveau de l'épithélium malpighien ;
- 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.

2. 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.

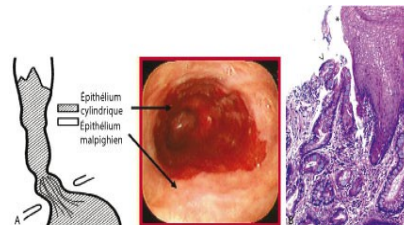
L'examen anatomopathologique des biopsies a alors comme but principal le diagnostic d'EBO, d'une éventuelle lésion tumorale ulcérée, l'identification éventuelle de certains agents pathogènes à traitement spécifique (œsophagite à *Candida*/œsophagite herpétique).

3. 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. Cette muqueuse est le plus souvent de type intestinal.

Il s'agit donc d'un diagnostic conjoint endoscopique et histologique ++ (figures 1a et 1b).

Figure 1 : 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 caliciformes (métaplasie intestinale sans dysplasie)

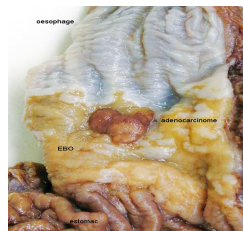


Source : A. Hépatogastro-entérologie par CDU-HGE

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.

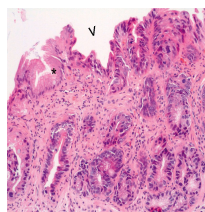
L'EBO est une lésion non tumorale, précancéreuse (risque d'adénocarcinome de l'œsophage $\times 40$ par rapport à la population générale) (figure 2).

Figure 2 : Photo macroscopique d'une pièce opératoire avec une tumeur (adénocarcinome) développée sur un EBO



La muqueuse métaplasique peut devenir dysplasique (figure 3), 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 pas inéluctable.

Figure 3 : 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. Des marquages immunohistochimiques (p53 ou

Ki67 montrant les cellules en cycle) peuvent 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 de haut grade (sévère), il est recommandé que le diagnostic soit confirmé par la relecture des biopsies par un deuxième pathologiste.

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.

4. 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 la fibroscopie avec biopsies multiples et examen anatomopathologique :

- pour les EBO inférieurs à 3 cm : 2 à 4 biopsies par cm d'EBO ;
- pour les EBO supérieurs à 3 cm : biopsies des quatre quadrants tous les 2 cm.

La conduite à tenir est pour :

- l'EBO sans dysplasie :
 - traitement du reflux,
 - surveillance par endoscopie œso-gastro duodénale avec biopsies multiples et examen anatomopathologique (*cf. supra*), tous les deux à cinq ans en fonction de la longueur de l'EBO :
 - EBO inférieur à 3 cm tous les cinq ans,
 - EBO entre 3 et 6 cm : tous les trois ans,
 - EBO supérieur à 6 cm tous les deux ans,
- 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/photothérapie dynamique voire chirurgie).

Points essentiels

- 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.
- 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.

Item 269 (ex item 290) – Ulcère gastro-duodénal, gastrites

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis : histologie de la paroi gastrique.....	3
2. Gastrites chroniques.....	4
2.1. Généralités.....	4
2.2. Terminologie anatomopathologique des gastrites chroniques.....	4
2.3. Gastrite à Helicobacter pylori (HP).....	5
2.4. Gastrite chronique atrophique auto-immune (maladie de Biermer).....	6
2.5. Gastrite granulomateuse.....	6
3. Ulcère gastrique et duodéal.....	6

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types de gastrite.

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

1. Prérequis : histologie de la paroi gastrique

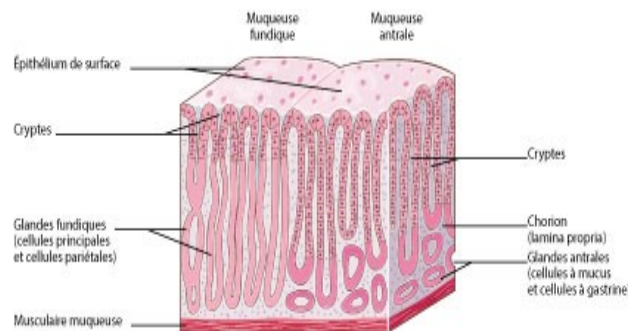
La paroi gastrique est constituée de :

- 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** (figure1) :

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

Figure 1 : Muqueuse gastrique



Il existe deux principaux types de muqueuse gastrique :

- 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 deux 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 le même dans tout l'estomac : il s'agit d'un épithélium à pôle muqueux « fermé » (rôle surtout de protection).

Les glandes gastriques sont différentes dans le fundus et l'antra.

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).

2. Gastrites chroniques

2.1. Généralités

La définition et le diagnostic de gastrite sont histologiques +++.

Il existe une très mauvaise corrélation entre la clinique, l'aspect endoscopique et l'histologie.

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 (avec 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 (ou œsophage de Barrett), devenir éventuellement dysplasiques (dysplasie de bas grade puis de haut grade), et évoluer vers le cancer (adénocarcinome).

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

2.2. 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.

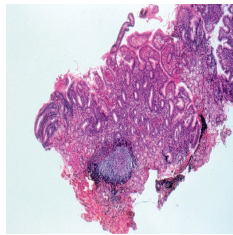
2.3. Gastrite à *Helicobacter pylori* (HP)

En Europe, on estime que 20 à 30 % des adultes de 50 ans sont infectés par HP. 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) (figure 2). HP s'installe préférentiellement dans l'antrum.

Figure 2 : 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 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 MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Le risque de développement d'un lymphome de type 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.

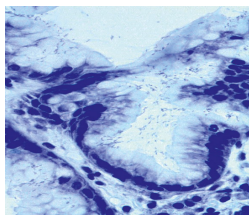
Le diagnostic d'infection à HP se fait principalement par identification de l'organisme sur biopsies et/ou par la mise en évidence de l'activité uréasique.

L'intérêt des biopsies est d'évaluer aussi la muqueuse gastrique (existence ou non d'une gastrite atrophique ? d'une métaplasie intestinale ?).

La recherche d'HP sur biopsie se fait préférentiellement par des colorations « spéciales » pour mieux voir le germe (cresyl violet ou giemsa), plus rarement par immunohistochimie.

HP apparaît comme une bactérie spiralée, sinueuse, flottant dans le mucus gastrique ou attachée à l'épithélium de surface ou des cryptes (figure 3).

Figure 3 : Nombreux *Helicobacter pylori* dans le mucus des surfaces (coloration spéciale de Cresyl violet)



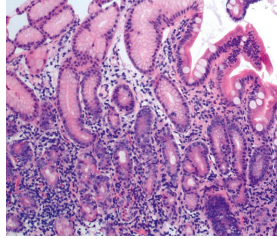
Helicobacter n'est pas présent dans le mucus de type intestinal en cas de métaplasie intestinale.

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 (environ 100 % de spécificité).

2.4. Gastrite chronique atrophique auto-immune (maladie de Biermer)

C'est une pathologie rare, une maladie auto-immune avec présence d'anticorps anticellules pariétales (cellules présentes dans les glandes fundiques synthétisant l'HCl et le facteur intrinsèque) et antifacteur intrinsèque (figure 4).

Figure 4 : 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 (cellules endocrines 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 ++ de biopsies multiples [fundiques et antrales] dans des pots séparés pour le diagnostic).

Il peut y avoir une métaplasie intestinale avec évolution possible vers la dysplasie et le cancer.

Une hyperplasie des cellules ECL peut aussi se voir.

La gastrite chronique atrophique auto-immune peut se compliquer d'adénocarcinome de l'estomac (par la séquence métaplasie intestinale/dysplasie/adénocarcinome) et du développement de tumeurs endocrines à cellules ECL.

2.5. 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...

3. Ulcère gastrique et duodéal

L'ulcère est une perte de substance atteignant la musculature.

L'ulcère duodéal est lié à une infection gastrique à HP dans 95 % des cas.

L'ulcère gastrique est lié à une infection gastrique à HP dans 70 à 80 % des cas.

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 duodéal. Puis une atrophie de la muqueuse antrale apparaît 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 duodéal 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 œso-gastro-duodénale.

Si l'endoscopie montre un ulcère duodéal, 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 duodéal 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 (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 essentiels

- 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 important de biopsier les deux types de muqueuse gastrique (fundique et antrale), et de mettre les biopsies dans des pots séparés.
- 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'antrale.
- La gastrite atrophique auto-immune touche le fundus.
- Si l'endoscopie montre un ulcère duodéal, 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 (ex item 118) – Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez l'adulte et l'enfant

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : généralités.....	3
2. Lésions de la maladie de Crohn.....	3
2.1. Critères topographiques.....	4
2.2. Critères macroscopiques.....	4
2.3. Critères microscopiques en faveur d'une maladie de Crohn.....	5
3. Lésions de la rectocolite hémorragique (RCH).....	5
3.1. Critères topographiques.....	5
3.2. Critères macroscopiques.....	5
3.3. Critères microscopiques en faveur d'une RCH.....	6
4. Suivi (Crohn/RCH).....	7

Objectifs ENC

- Connaître les principales lésions histologiques de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragiques.
- Connaître l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et le suivi.

1. 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.

2. 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 œso-gastro-duodénale recherche une localisation haute de la maladie qui éliminerait une RCH (des lésions microscopiques sont fréquemment retrouvées, environ 50 %, alors que l'atteinte clinique des segments œso-gastriques est rare, environ 5 %).

2.1. Critères topographiques

Atteinte d'un segment digestif autre que le côlon et le rectum (anus, grêle, stomac, etc.) ++.

Les lésions ano-périnéales sont quasi spécifiques de la maladie de Crohn.

2.2. 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 (figures 1 et 2) :

- épaissement de la paroi digestive avec sclérolipomatose ;
- sténoses ;
- fistules ;
- lésions muqueuses discontinues avec intervalles de muqueuse saine. L'aspect ulcération aphtoïde et d'ulcération en rail est très évocateur.

Figure 1 : Maladie de Crohn : pièce de résection iléale. Sténose (double flèche) avec épaissement de la paroi en regard et ulcération muqueuse en rail (flèche)

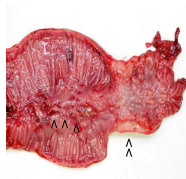
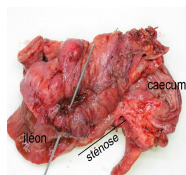


Figure 2 : Maladie de Crohn : pièce de résection iléo-cæcale. Sténose de l'iléon terminal et fistule



2.3. 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 :

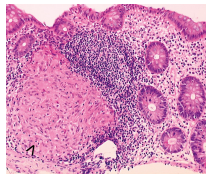
- atteinte discontinue, variable d'un fragment à l'autre dans un même secteur digestif ;
- présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose centrale de type caséux ++ + (figure 3).

(Pour la physiopathologie de la formation des granulomes, voir chapitre 20 « Tuberculose de l'adulte et de l'enfant », item 155 [106], et chapitre 22 « Sarcoidose », item 207 [124].)

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, sarcoidose, yersiniose...).

Figure 3 : Maladie de Crohn, microscopie : muqueuse colique avec un infiltrat inflammatoire (amas lymphoïde) et un granulome épithélioïde sans nécrose (flèche)



2. Au niveau de la paroi

Au niveau de la paroi (ne se voit 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 ».

3. 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.

3.1. Critères topographiques

La rectocolite hémorragique est toujours limitée au rectum et plus ou moins au 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 + caecum).

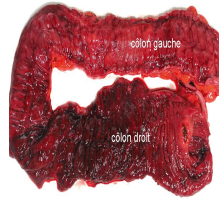
Rarement, on peut observer une inflammation de l'iléon mais elle correspond à une iléite dite « de reflux ».

3.2. Critères macroscopiques

- Paroi non épaissie.
- Absence de sténoses ou fistules.
- Lésions muqueuses continues, sans intervalle de muqueuse saine (figure 4).

- Muqueuse congestive et friable, ulcérée de façon continue.
- Parfois présence de pseudo-polypes digitiformes.

Figure 4 : Rectocolite hémorragique : pièce de colectomie totale avec un aspect hémorragique de la muqueuse, sans intervalle de muqueuse saine



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.

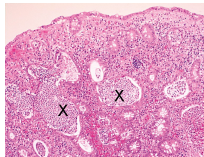
3.3. Critères microscopiques en faveur d'une RCH

1. Au niveau de la muqueuse

Au niveau de la muqueuse, c'est-à-dire visible sur biopsies (figure 5) :

- atteinte continue, homogène sur tous les fragments biopsiques d'un fragment à l'autre dans un même secteur digestif ;
- absence de granulome épithélioïde et gigantomacrophagocellulaire.

Figure 5 : 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 voit 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.

4. 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 précancéreuse de **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 dix ans, de maladie étendue (pancolite) ou de cholangite sclérosante associée.

Après dix ans d'évolution d'une pancolite ou quinze ans d'évolution d'une colite gauche, il est recommandé de faire une coloscopie totale (en dehors d'une poussée) avec biopsies multiples pour examen anatomopathologique tous les deux ou trois ans.

Les biopsies sont multiples (2 à 4), tous les 10 cm, et répertoriées (flacons différents en fonction des sites).

Le compte-rendu anatomopathologique pourra conclure à :

- l'absence de dysplasie ;
- une dysplasie incertaine ;
- 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 par une deuxième lecture anatomopathologique.

Points essentiels

- 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 iléo-coloscopie.
- En cas de suspicion de maladie de Crohn, une endoscopie œso-gastro-duodénale 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 3.
- 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 précancéreuse de **dysplasie épithéliale ou d'un adénocarcinome**.

Item 282 (ex item 303) – Diarrhée chronique chez l'adulte et l'enfant

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

Préambule.....	3
1. Prérequis : histologie de la paroi duodénale.....	3
2. Maladie cœliaque.....	3
2.1. Définition.....	3
2.2. Diagnostic histologique.....	4
2.3. Traitement.....	4
2.4. La résistance au régime sans gluten.....	5
3. MICI.....	5
4. Colites microscopiques.....	5
4.1. Définition.....	5
4.2. Diagnostic anatomopathologique.....	5
4.3. Traitement.....	6
5. Giardiose (lambliaose).....	7
6. Maladie de Whipple.....	7

Objectifs ENC

- Connaître les principales causes de diarrhée chronique.
- Connaître l'apport de l'anatomie pathologique dans le diagnostic.

Préambule

Ce chapitre regroupe les principales causes de diarrhée chronique de diagnostic essentiellement anatomopathologique.

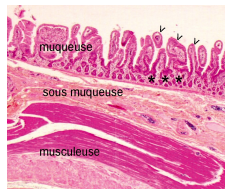
1. Prérequis : histologie de la paroi duodénale

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 (figure 1).

Figure 1 : 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 Lieberkuhn.

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).

La sous-muqueuse du duodénum contient des glandes de Brunner (sécrétion muqueuse alcaline).

2. Maladie cœliaque

2.1. 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).

C'est une maladie touchant environ 1 personne/1 000.

Elle est définie par :

- un syndrome de malabsorption associant des manifestations cliniques et/ou biologiques ;
- des signes histologiques, **nécessaires au diagnostic** ;
- la régression des symptômes et des carences après un régime sans gluten strict, associée à une amélioration lente des lésions histologiques.

2.2. Diagnostic histologique

Le diagnostic est évoqué sur un faisceau d'arguments :

- cliniques (diarrhée avec malabsorption, carences, dermatite herpétiforme...);
- biologiques (anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium ++, en l'absence de déficit en immunoglobulines);
- et histologiques (figures 2 et 3).

Figure 2 : 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)

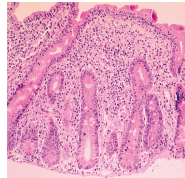
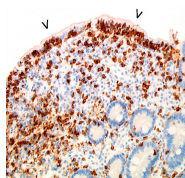


Figure 3 : Maladie cœliaque, biopsie duodénale avec immunomarquage des lymphocytes CD3 montrant de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux au niveau de l'épithélium de surface (flèches) (> 30 %)



L'aspect histologique typique est l'association de :

- une atrophie villositaire (totale, subtotale ou partielle);
- une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (> 30 LIE/100 cellules épithéliales);
- une hypercellularité du chorion;
- une hyperplasie des cryptes.

Les biopsies duodénales sont faites en général lors d'une endoscopie œso-gastro-duodénale.

Il faut des biopsies multiples (au moins trois, idéalement quatre à six biopsies) du deuxième duodénum et si possible du troisième duodénum (les lésions peuvent être de répartition hétérogène).

L'examen histologique recherchera aussi d'autres causes de diarrhée (giardiose, strongyloïdose, maladie de Whipple, infections associées à un déficit immunitaire [cryptococcose, isosporose]).

L'histologie est nécessaire au diagnostic de maladie cœliaque mais ne suffit pas.

En effet, 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 avec présence d'anticorps sériques anti-endomysium et transglutaminase permet de poser le diagnostic avec quasi-certitude.

2.3. 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.

2.4. 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.

3. MICI

Concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, voir *supra* item 118.

4. Colites microscopiques

4.1. 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 lymphocytaire et collagène, 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.

4.2. 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 pan-coliques. 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).

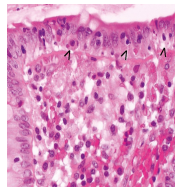
1. Colite lymphocytaire

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 (figure 4).

Figure 4 : Colite lymphocytaire : histologie avec une muqueuse colique présentant une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (> 20 pour 100 cellules épithéliales, flèches)

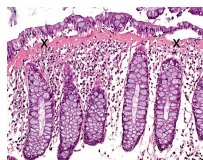


2. Colite collagène

Histologiquement, on observe dans la colite collagène au niveau de la muqueuse colique :

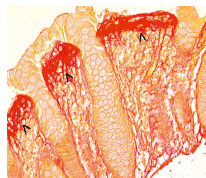
- la **présence d'un dépôt collagène continu (> 10 µ) situé sous l'épithélium de surface**. Cette bande fibreuse ne s'étend pas autour des cryptes en profondeur, reste confinée sous l'épithélium de surface et peut englober des capillaires ;
- une altération des cellules épithéliales de surface ;
- une inflammation du chorion ;
- une légère augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (figures 5 et 6).

Figure 5 : Colite collagène, histologie



Muqueuse colique avec dépôt collagène continu > 10 µ 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.

Figure 6 : Colite collagène, histologie, coloration de rouge Sirius (fibrose)



Dépôt collagène continu > 10 µ 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.

4.3. Traitement

Le traitement repose sur l'arrêt d'un médicament suspect éventuel, des médicaments antidiarrhéiques symptomatiques ± du budésônide.

5. Giardiose (lambliaose)

La giardiose ou giardiose ou lambliaose est une infection digestive fréquente, provoquée par *Giardia intestinalis*, pouvant être responsable de diarrhée chronique.

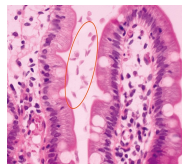
Le diagnostic est habituellement fait par un examen parasitologique des selles.

Cet examen peut être pris en défaut, surtout dans les formes chroniques.

L'examen anatomopathologique de biopsies duodénales prélevées au cours d'une endoscopie œso-gastro-duodénale est une méthode diagnostique sensible et spécifique.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des trophozoïtes qui se voient sur la coloration standard (figure 7).

Figure 7 : Giardiose : biopsie duodénale avec présence de nombreux trophozoïtes de Giardia dans la lumière (cercle rouge)

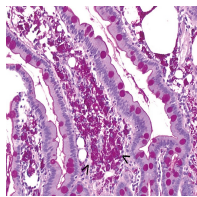


Ils se situent dans la lumière duodénale ou au contact des villosités, en nombre variable. Le parasite est piriforme, mesure entre 9 et 20 μ et contient deux noyaux. On observe un infiltrat inflammatoire chorion de la muqueuse duodénale d'intensité variable. Plus rarement, dans les infections sévères, on peut voir une atrophie villositaire associée.

6. 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 (figure 8).

Figure 8 : 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 essentiels

- Le diagnostic de la maladie cœliaque est posé grâce à la combinaison d'arguments cliniques, biologiques (anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase) et histologiques (biopsie duodénale).
- Le diagnostic de maladie cœliaque nécessite la réalisation de biopsies intestinales qui montreront :
 - une atrophie villositaire totale ou subtotal ;

- 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 la colite lymphocytaire et collagène. Elles se définissent par l'association d'une diarrhée, d'un aspect endoscopique normal et d'un aspect histologique diagnostique (encadrés dans le texte).
 - 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 (ex item 224) – Appendicite de l'enfant et de l'adulte

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Physiopathologie de l'appendicite.....	3
3. Diagnostic.....	3
4. Tumeurs de l'appendice.....	4

Objectifs ENC

- Connaître l'apport de l'anatomie pathologique.

1. Prérequis

L'appendice normal présente les mêmes couches pariétales que le côlon (cf. item 279 [118]) : muqueuse (épithélium + chorion + musculaire muqueuse), sous-muqueuse, musculeuse, 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.

2. 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.

3. Diagnostic

Le diagnostic d'appendicite aiguë, compliquée ou non, repose sur faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques.

L'appendicite aiguë est une urgence chirurgicale 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 :

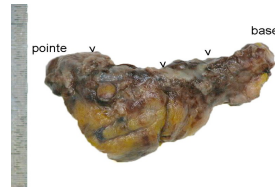
- macroscopiquement : appendice dilaté, congestif, et recouvert de fausses membranes sur sa surface séreuse, notamment en cas de péritonite (figure 1) ;
- histologiquement : ulcérations plus ou moins profondes de la muqueuse avec un infiltrat inflammatoire de la paroi appendiculaire, riche en polynucléaires, 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 gangréneuse 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.

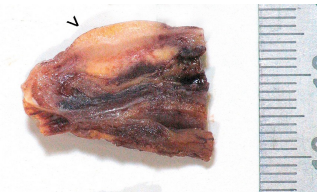
Figure 1 : Macroscopie appendicite aiguë : appendice congestif avec fausses membranes (flèches)



4. 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 (figure 2).

Figure 2 : 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. infra* « Tumeurs neuroendocrines de l'appareil digestif »). Ces tumeurs étaient appelées des « carcinoïdes » ;
- autres tumeurs épithéliales :
 - néoplasies mucineuses de bas grade (anciennement « cystadénome 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 lieberkuhnien classique),
 - adénomes (semblables aux adénomes coliques, rares) ;
- beaucoup plus rarement : lymphomes.

Points essentiels

- 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.

Item 305 (ex item 155) – Tumeurs du pancréas

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Adénocarcinome du pancréas.....	3
2.1. Épidémiologie.....	3
2.2. Types histologiques.....	3
2.3. Lésions tissulaires précancéreuses.....	3
2.4. Diagnostic d'adénocarcinome du pancréas.....	4
2.5. Principes du traitement et anatomopathologie.....	4
3. Tumeurs neuroendocrines du pancréas.....	6
3.1. Généralités.....	6
3.2. Types histologiques – Nomenclature (classification OMS 2010).....	6
3.3. Diagnostic anatomopathologique.....	7
3.4. Principes de traitement et anatomopathologie.....	7
4. Autres tumeurs pancréatiques.....	7
4.1. Cystadénome séreux du pancréas.....	7
4.2. Principales lésions pancréatiques kystiques.....	8

Objectifs ENC

- 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).

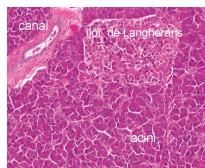
1. Prérequis

Histologie du pancréas (figure 1) : le pancréas est une glande mixte, endocrine et exocrine.

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]).

Figure 1 : Histologie du pancréas avec des acini (exocrines), des canaux excréteurs et des îlots de Langerhans (endocrines)



2. Adénocarcinome du pancréas

2.1. Épidémiologie

L'incidence annuelle du cancer du pancréas est estimée à 7 800 nouveaux cas par an.

L'incidence augmente avec l'âge et est plus élevée chez l'homme que chez la femme.

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 %.

2.2. 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 différencié).

2.3. Lésions tissulaires précancéreuses

Les différentes lésions précancéreuses sont :

- la néoplasie intra-épithéliale pancréatique (PanIN : *pancreatic intraepithelial neoplasia*) : **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 gravité croissante (PanIN 1, PanIN 2 et PanIN 3) ;

- la tumeur intracanaléaire 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 y a une prolifération épithéliale intracanaléaire, mucosécrétante d'architecture papillaire. Cette prolifération peut être focale ou diffuse et se développer au sein des canaux principaux ou secondaires. La prolifération épithéliale est plus ou moins dysplasique. Le risque de malignité est, entre autres, lié à l'atteinte du canal principal (canal de Wirsung) (figure 2) ;

- 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 (impose sa résection).

Figure 2 : Macroscopie tumeur dans le canal de Wirsung (flèche) (tumeur intracanaléaire papillaire et mucineuse du pancréas, TIPMP)



Notez l'ancrage des limites périphériques de la pièce opératoire.

TIPMP et tumeur kystique mucineuse sont des lésions rares qui ne précèdent qu'un faible pourcentage des cancers du pancréas.

2.4. 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, complétée par une TDM).

En cas de tumeur typique résécable, chez un patient opérable, le diagnostic histologique se fait le plus souvent sur la pièce d'exérèse chirurgicale.

Un diagnostic histologique doit être obtenu pour une tumeur non résécable, une tumeur atypique sur l'histoire clinique ou les examens d'imagerie 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 échocendoscopie ou sous TDM.

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

2.5. Principes du traitement et anatomopathologie

Le seul traitement potentiellement curateur est l'exérèse chirurgicale.

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) chez un patient opérable.

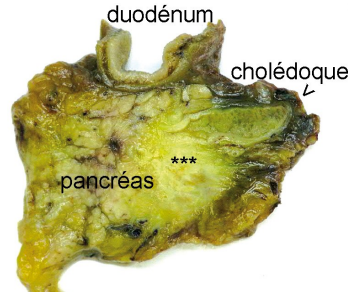
Le type d'exérèse est fonction de la localisation tumorale :

- duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), en cas de tumeur de la tête du pancréas (le plus fréquent) (figure 3) ;

- 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.

Figure 3 : Macroscopie duodéno pancréatectomie céphalique avec une tumeur mal limitée (*) (adénocarcinome) avec dilatation du cholédoque en amont (flèche)**



2. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire

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 OMS en vigueur ;
 - le grade histopronostique (différenciation pour les adénocarcinomes) ;
 - 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 marges sont mieux appréciées 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 coélique, artère mésentérique supérieure, axe veineux mésentérico-porte) ;
- critères relatifs aux ganglions : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés.

Stade pTNM (2010, 7^e édition)

Tumeur primitive

- T0 : pas de signe de tumeur primitive
- Tis : carcinome in situ
- T1 : tumeur limitée au pancréas, ≤ 2 cm dans son plus grand diamètre
- T2 : tumeur limitée au pancréas, > 2 cm dans son plus grand diamètre
- T3 : tumeur étendue au-delà du pancréas, mais sans envahir le tronc coélique ni l'artère mésentérique supérieure
- T4 : tumeur envahissant le tronc coélique ou l'artère mésentérique supérieure

Ganglions régionaux

- N0 : pas d'adénopathie régionale métastatique
- N1 : adénopathies régionales métastatiques

Métastases à distance

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

3. Tumeurs neuroendocrines du pancréas

3.1. 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, et 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 une 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 associé).

Les tumeurs fonctionnelles les plus fréquentes sont l'insulinome (hypoglycémie), le gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison avec ulcères multiples récidivants, diarrhée).

3.2. Types histologiques – Nomenclature (classification OMS 2010)

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 (exemple : hypoglycémie pour insulinome ; ulcères multiples récidivants pour gastrinome).

Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées sont appelées « tumeur neuroendocrine » (grade 1 ou 2). 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.

3.3. 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 (RENATEN).

3.4. Principes de traitement et anatomopathologie

1. Exérèse et envoi de la pièce en anatomopathologie

Il peut s'agir d'une énucléation de la tumeur, duodéno pancréatectomie céphalique, spléno pancréatectomie gauche, pancréatectomie médiane, pancréatectomie gauche segmentaire sans résection splénique, pancréatectomie droite limitée au crochet pancréatique.

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 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 coélique, artère mésentérique supérieure) ;
- nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés.

La classification pTNM est identique à celle de l'adénocarcinome canalaire.

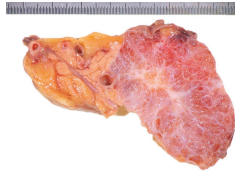
4. Autres tumeurs pancréatiques

Parmi les autres types de tumeurs du pancréas, il faut connaître le cystadénome séreux qui est une 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.

4.1. Cystadénome séreux du pancréas

- 1 à 2 % des tumeurs du pancréas.
- 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 (figure 4).

Figure 4 : Macroscopie : cystadénome microkystique du pancréas



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 non symptomatique (pas de risque de dégénérescence). Surveillance à un an conseillée.

4.2. Principales lésions 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 (pas de risque de dégénérescence) ;
- la tumeur solide pseudo-papillaire du pancréas (tumeur rare, femme jeune, malignité « limitée » avec invasion locale possible et métastases dans 5 % → exérèse).

N.B : les tumeurs endocrines et adénocarcinomes peuvent aussi être kystiques (rarement).

Points essentiels

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 ou 2). 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)

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Définition.....	3
2. Localisations.....	3
3. Classification des tumeurs neuroendocrines de l'appareil digestif (OMS 2010).....	3

1. 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).

2. Localisations

Les localisations les plus fréquentes des tumeurs neuroendocrines au niveau du tube digestif sont :

- l'appendice ;
- l'iléon (figure 1) ;
- 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).

Figure 1 : Aspect macroscopique d'une tumeur neuroendocrine de l'iléon



3. 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 (exemple : 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 (figures 2 et 3) 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 ;
- on appelle donc ces lésions « tumeur neuroendocrine » et on ajoute un grade (grade 1 ou 2). 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) (figure 4).

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.

Figure 2 : Aspect microscopique d'une tumeur neuroendocrine de l'iléon (massifs de cellules épithéliales régulières, avec peu d'atypies)

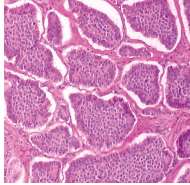


Figure 3 : Tumeur neuroendocrine : les cellules tumorales expriment la synaptophysine (immunomarquage de la synaptophysine)

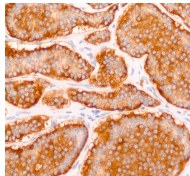
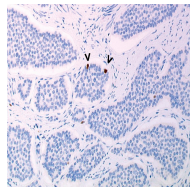


Figure 4 : Tumeur neuroendocrine, grade 1 ; immunomarquage du Ki67 : moins de 2 % des noyaux sont marqués (flèches)



Points essentiels

- 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.

Item 297 (ex item 147) – Tumeurs du col utérin

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Cancer du col de l'utérus.....	3
2.1. Fréquence, épidémiologie.....	3
2.2. Types histologiques.....	3
2.3. Cancérogenèse, lésions précancéreuses.....	4
2.4. Évolution des lésions – Histoire naturelle.....	4
2.5. Terminologies.....	4
2.6. Lésions précancéreuses du col : dépistage, diagnostic, principes de traitement.....	6
2.7. Lésions cancéreuses du col : dépistage, diagnostic, principes de traitement.....	9

Objectifs ENC

- 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.

1. 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 (figure 1).

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 (figure 2).

Figure 1 : Histologie : épithélium exocervical (malpighien non kératinisant normal)

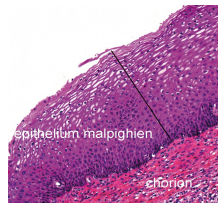
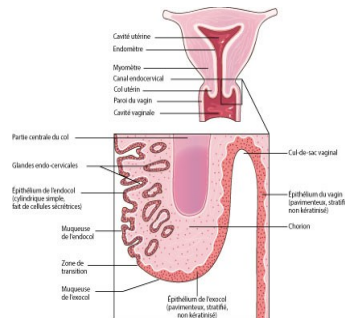


Figure 2 : Anatomie et histologie du col de l'utérus



2. Cancer du col de l'utérus

2.1. Fréquence, épidémiologie

Le cancer du col de l'utérus a le septième rang en fréquence en France (incidence d'environ 3 300 cas par an, avec un pic d'incidence vers 50 ans).

L'incidence en France est en baisse grâce au dépistage et au traitement des lésions précancéreuses.

2.2. Types histologiques

Les cancers du col sont :

- le plus souvent des carcinomes épidermoïdes (85 %) ;
- plus rarement des adénocarcinomes (environ 10 %).

2.3. Cancérogénèse, 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 (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*). 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 +++.

2.4. Évolution des lésions – Histoire naturelle

Il existe trois grades de gravité croissante de CIN en fonction de l'importance des anomalies cytologiques et histologiques (CIN 1/CIN 2/CIN 3).

L'évolution des lésions de CIN 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 1).

Tableau 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 %

2.5. Terminologies

Koilocytes : cellules dont l'aspect est évocateur d'une infection à HPV. Elles peuvent se voir principalement sur frottis et sur biopsies (figures 3 et 4).

Néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) : altérations morphologiques témoignant de l'existence d'un processus néoplasique à un stade précoce, non invasif (au niveau du col de l'utérus) (figure 5).

Dysplasie épithéliale : ancienne dénomination, synonyme de néoplasie intra-épithéliale.

Carcinome micro-invasif (au niveau du col) : dépassement de la membrane basale avec infiltration du chorion sous-jacent. Le foyer infiltrant ne dépasse pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur (figure 6).

Carcinome invasif (au niveau du col) : dépassement de la membrane basale avec infiltration du chorion sous-jacent. Le foyer infiltrant dépasse 5 mm en profondeur ou 7 mm en largeur.

Figure 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)

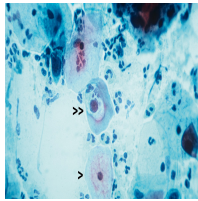


Figure 4 : Biopsie (histologie) : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes (clarification périnucléaire du cytoplasme et parfois binucléation [double flèche])

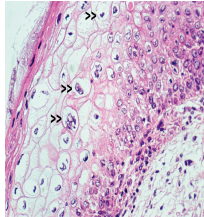


Figure 5 : Histologie : épithélium exocervical avec néoplasie intra-épithéliale de grade 3 (CIN 3) : anomalies architecturales et cytologiques dépassant les 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale (flèche : mitose)

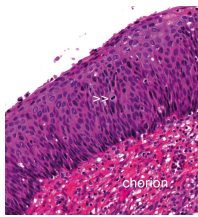


Figure 6 : Histologie, foyer de carcinome micro-invasif (flèches), * = surface de l'exocol, le trait représente l'échelle (1 mm). La zone infiltrante mesure donc moins de 5 mm de profondeur et moins de 7 mm de largeur



Les terminologies utilisées pour les résultats de frottis ou biopsies ne sont pas les mêmes.

1. Terminologie pour les frottis cervico-utérins (cytologie)

On utilise les terminologies du système de Bethesda (2001) :

- 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 biopsies du col ou pièces opératoires (conisation/hystérectomie totale) : histologie

On utilise les terminologies de CIN :

- CIN 1 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (bas grade), anciennement dysplasie légère ;
- CIN 2 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 (haut grade), anciennement dysplasie modérée ;
- CIN 3 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 (haut grade), anciennement dysplasie sévère ou carcinome in situ.

3. Critères morphologiques des néoplasies intra-épithéliales (classification OMS 2004)

- CIN 1 : anomalies architecturales et cytologiques du tiers inférieur de l'épithélium, respect de la membrane basale.
- CIN 2 : anomalies architecturales et cytologiques entre 1/3 et 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale.
- CIN 3 : anomalies architecturales et cytologiques dépassant les 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale (cf. figure 5).

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 particulières.

- ASC-US : peut correspondre à des lésions non néoplasiques (80 %), à du CIN 1 (10–15 %), voire à du CIN 2 ou 3 (haut grade) (5 %).
- ASC-H : correspond dans 40 % des cas à des lésions CIN 2 ou 3 (haut grade).

2.6. Lésions précancéreuses du col : dépistage, diagnostic, principes de traitement

Le **dépistage** des néoplasies intra-épithéliales cervicales ou du cancer se fait par cytologie (frottis).

Le **diagnostic** des CIN 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. Les résultats doivent être exprimés avec la

classification Bethesda 2001.

Système de Bethesda 2001

- Type de frottis : étalement ou en phase liquide monocouche.
- Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

Qualité du prélèvement

- Satisfaisant pour l'évaluation (deux types cellulaires...).
- Non satisfaisant pour l'évaluation (hémorragique, mal étalé...).

Interprétation/résultat Absence de lésions malpighiennes intra-épithéliales ou de signes de malignité :

- frottis normal ;
- frottis inflammatoire ;
- présence éventuelle d'agents pathogènes type *Trichomonas*, *Candida*, HSV possible.

Anomalie des cellules 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.

Anomalie des cellules 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 ;
- autres : cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

2. Diagnostic et principes de traitement des lésions précancéreuses du col utérin

→ **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 +++.

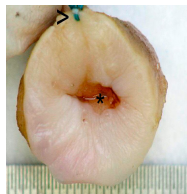
Les biopsies sont dirigées sur les zones blanches ou iodo-négatives et sur la jonction, avec demande d'examen anatomopathologique pour diagnostic.

→ **Options thérapeutiques**

Les options thérapeutiques des lésions précancéreuses peuvent être :

- une destruction locale en utilisant la vaporisation laser (pour les lésions de CIN 1 ou les signes d'infestation virale à HPV sans dysplasie) ;
- la conisation (figure 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.

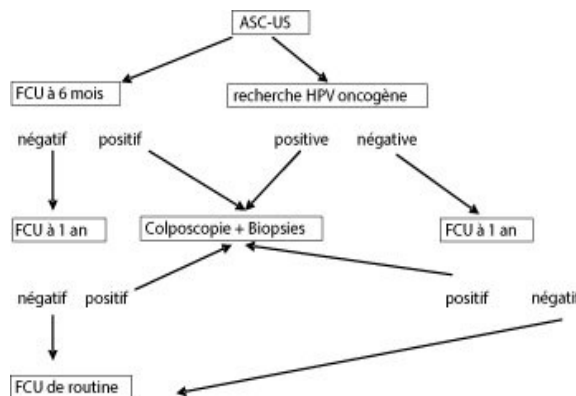
Figure 7 : Aspect macroscopique d'une pièce de conisation, orientée par un fil (flèche). * = endocol



Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypie des cellules malpighiennes de signification non déterminée (ASC-US) (figure 8)

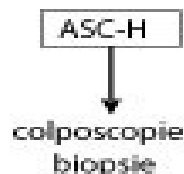
Un frottis positif signifie la présence d'anomalies malpighiennes dans la classification de Bethesda (au moins ASC-US).

Figure 8 : Conduite diagnostique en cas de frottis avec ASC-US



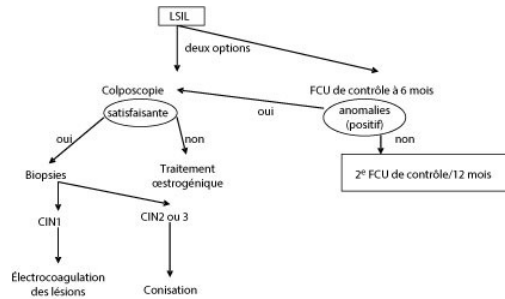
Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) (figure 9)

Figure 9 : Conduite diagnostique en cas de frottis avec ASC-H



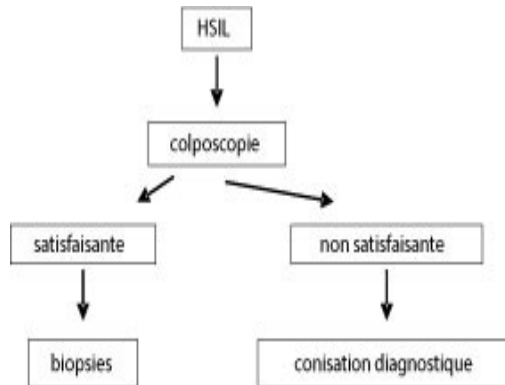
Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL) (figure 10)

Figure 10 : Conduite diagnostique en cas de frottis avec LSIL



Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) (figure 11)

Figure 11 : Conduite diagnostique en cas de frottis avec HSIL



Conduite diagnostique en cas de frottis avec anomalies des cellules glandulaires

Le système de Bethesda 2001 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.

2.7. 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 : néoplasie intra-épithéliale (grade : CIN 1/CIN 2/CIN 3-CIS), carcinome épidermoïde, adénocarcinome ;
- taille de la tumeur en surface du revêtement épithélial (en mm) ;
- extension tumorale en profondeur dans la paroi cervicale (non invasif/micro-invasif = invasion < 5 mm en profondeur et < 7 mm en largeur/invasif) ;
- embolies carcinomateuses (non vus/présents) ;
- 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 (CIN, carcinome...).

Devant la découverte d'un foyer de micro-infiltration, en fonction de l'âge et du désir de grossesse de la patiente, 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/autre ;
- type histologique de la tumeur (selon la classification 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 : embolies 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 sup.)/vagin (1/3 inf.)/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 (2009)

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

Il 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 essentiels

- Le dépistage des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) ou du cancer se fait par cytologie (frottis).
- Le diagnostic des lésions de CIN ou de cancer se fait par histologie.
- Classification et terminologie de Bethesda pour les résultats du frottis.
- Classification et terminologie pour les biopsies.
- Définition d'un frottis satisfaisant et d'une colposcopie satisfaisante.
- Algorithmes de prise en charge des lésions du col en fonction du résultat du frottis de dépistage.
- Définition d'un cancer du col micro-invasif.
- Items anatomopathologiques devant être présents sur un compte-rendu de colpohystérectomie pour cancer du col.

Item 297 (ex item 147) – Tumeurs du corps utérin

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Cancer de l'endomètre.....	3
2.1. Fréquence, épidémiologie.....	3
2.2. Types histologiques.....	3
2.3. Lésions tissulaires précancéreuses, cancérogenèse.....	4
2.4. Diagnostic.....	4
2.5. Principes du traitement.....	5
3. Tumeurs conjonctives de l'utérus.....	6
3.1. Tumeurs musculaires lisses.....	6

Objectifs ENC

- 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.

1. 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**.

2. Cancer de l'endomètre

2.1. Fréquence, épidémiologie

C'est le troisième cancer le plus fréquent chez la femme, après le cancer du sein et du côlon.

Il est plus fréquent que le cancer du col (environ 4 500 cas par an).

Le pic d'incidence se situe vers l'âge de 60 ans.

Le cancer de l'endomètre est un cancer hormono-dépendant.

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*).

2.2. 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 **endométriôïde** le plus fréquent (80 %) ;
- le type **non endométriôïde** qui rassemble plusieurs sous-entités (adénocarcinome mucineux, carcinome séreux papillaire, carcinome à cellules claires).

Le cancer de type endométrioïde est un cancer hormono-dépendant 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** (1 : bien différencié, 2 : moyennement différencié, 3 : peu différencié). Pour grader une tumeur, on évalue le pourcentage en surface du contingent solide et les atypies cytonucléaires.

2. Tumeurs non adénocarcinomeuses

Il existe aussi des tumeurs non adénocarcinomeuses : à cellules squameuses (épidermoïde), carcinosarcome associant un contingent carcinomeux et un contingent sarcomeux appelé aussi tumeur mixte müllerienne ou tumeur mixte mésodermique...

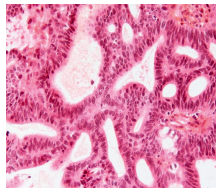
2.3. Lésions tissulaires précancéreuses, cancérogénèse

1. Hyperplasie glandulaire atypique

La principale lésion précancéreuse, précurseur de l'adénocarcinome endométrioïde est l'hyperplasie glandulaire atypique (figure 1).

Les glandes endométriales présentent des atypies cytologiques. L'architecture peut être simple ou complexe. On parlera alors d'hyperplasie simple ou complexe atypique.

Figure 1 : Hyperplasie glandulaire complexe atypique, lésion précurseur de l'adénocarcinome endométrioïde (histologie)



2. Carcinome in situ

La lésion précancéreuse des carcinomes non endométrioïdes est le carcinome in situ (tableau 1).

Tableau 1 : de l'endomètre

	Type I	Type II
Type histologique	Endométrioïde	Séreux et autres
Lésion tissulaire précurseur	Hyperplasie atypique	Carcinome in situ
Homono-dépendance	Oui	Non
	Hyperœstrogénie	Pas d'hyperœstrogénie
Pronostic	Bon	Mauvais

2.4. Diagnostic

Cliniquement, les tumeurs endométriales se manifestent par des méno-métrorragies.

Toute métrorragie postménopausique doit faire évoquer un cancer de l'endomètre +++.

À l'échographie, la muqueuse endométriale sera épaissie.

Diagnostic : hystéroskopie diagnostique avec **biopsies** dirigées étagées et curetage biopsique avec **examen anatomopathologique des prélèvements**.

2.5. Principes du traitement

Le traitement repose sur l'hystérectomie totale extrafasciale avec annexectomie bilatérale, curage ganglionnaire (lympadénectomie iliaque) et prélèvement cytologique péritonéal avec examen anatomopathologique (figures 2 et 3).

Figure 2 : Pièce d'hystérectomie totale avec adénocarcinome de l'endomètre envahissant plus de la moitié de l'épaisseur du myomètre (*) : tumeur)**

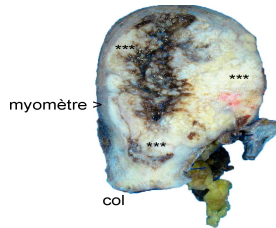
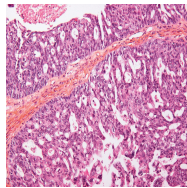


Figure 3 : Aspect microscopique d'un adénocarcinome endométrioïde



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 ;
- 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 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) :
 - 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 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 2009 et TNM 2010

- 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 de plus de la moitié de l'épaisseur du myomètre (T1b).
- II : invasion du tissu conjonctif du col mais ne dépasse pas l'utérus (T2) :
 - IIIA : invasion de la séreuse ou des annexes (T3a) ;
 - IIIB : extension au vagin (T3b) ;
 - IIIC : ganglions régionaux métastatiques (pelviens ou para-aortiques) (N1 ou N2).
- IVA : infiltration de la muqueuse vésicale ou rectale (T4).
- IVB : métastases viscérales à distance (M1).

3. Tumeurs conjonctives de l'utérus

3.1. Tumeurs musculaires lisses

Les tumeurs musculaires lisses se développent à partir du myomètre.

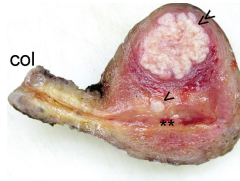
1. Léiomyome

Le léiomyome (appelé parfois myome ou communément fibrome) est une tumeur musculaire lisse bénigne.

C'est une tumeur ronde, bien limitée, non infiltrante et sans atypie cytonucléaire, constituée de cellules musculaires lisses 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 (figure 4).

Figure 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 (ménométrorragies, 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 essentiels

- 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 hystéroscopie 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.

Item 303 (ex item 153) – Tumeurs de l'ovaire

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Types histologiques des tumeurs de l'ovaire.....	3
2.1. Tumeurs épithéliales.....	4
2.2. Tumeurs germinales.....	5
2.3. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels.....	5
3. Diagnostic d'une tumeur ovarienne/d'un kyste de l'ovaire.....	5
3.1. Lésion suspecte.....	5
3.2. Lésion maligne.....	6

Objectifs ENC

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

1. 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 de 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.

2. 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 jaunes forment des kystes.

En dehors des kystes fonctionnels ou d'endométriiose, les tumeurs de l'ovaire se classent en fonction des cellules qui les composent.

Il existe donc trois types histologiques (classification histologique OMS 2003, tableau 1) :

- les tumeurs épithéliales ;
- les tumeurs du stroma et des cordons sexuels (cellules spécialisées hormonosécrétantes) ;
- les tumeurs germinales dérivant de l'ovocyte.

Tableau 1 : Classification histologique des tumeurs de l'ovaire, OMS 2003.

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 Endométriôïde 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.

2.1. 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 (figures 1 et 2)

Figure 1 : Macroscopie : tumeur de l'ovaire multikystique, à paroi fine, sans végétations : tumeur bénigne

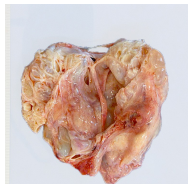
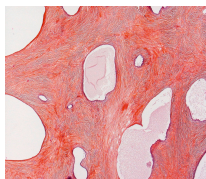


Figure 2 : Microscopie : cystadénome séreux de l'ovaire (kystes à revêtement régulier + tissu fibreux)



Chez la femme âgée, il s'agit le plus souvent d'une tumeur épithéliale maligne, l'adénocarcinome séreux (figures 3 et 4).

Figure 3 : Macroscopie : tumeur de l'ovaire à la surface lisse, mi-solide, mi-kystique à la coupe. Malignité suspectée macroscopiquement

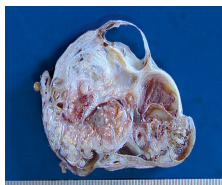
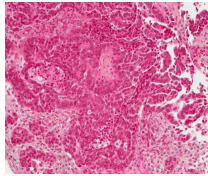


Figure 4 : Microscopie : adénocarcinome papillaire de haut grade



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.

2.2. 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.

2.3. 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.

3. 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.

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.

3.1. Lésion suspecte

Si la lésion apparaît bénigne mais persiste au-delà de trois mois, ou si elle est suspecte en coelioscopie, on procède à une annexectomie avec examen extemporané.

Le résultat conditionne la suite de la chirurgie :

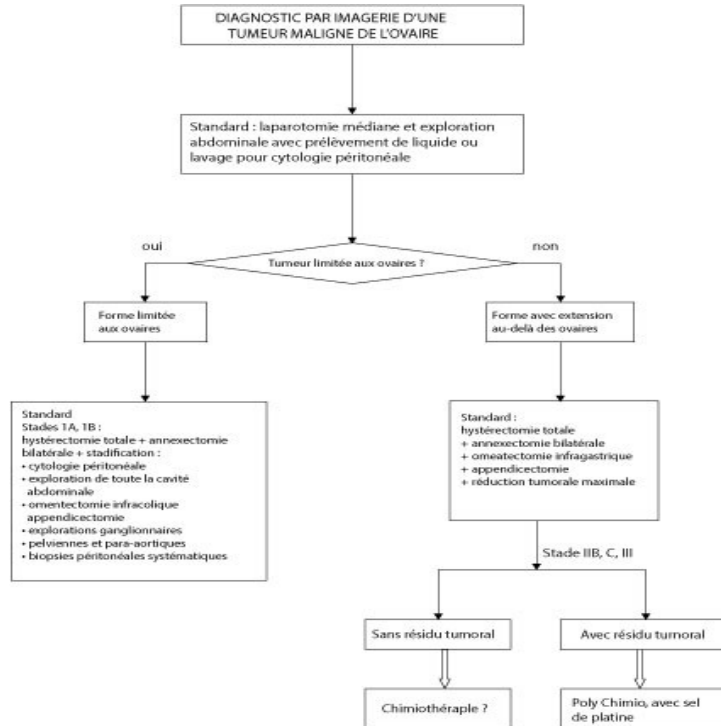
- bénignité : annexectomie simple ;
- borderline : annexectomie et prélèvements péritonéaux multiples ;
- malignité : conversion en laparotomie, annexectomie bilatérale et hystérectomie totale, curage ganglionnaire et prélèvements péritonéaux ;

- 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.

3.2. Lésion maligne

Si la lésion apparaît d'emblée maligne, un bilan de cancer de l'ovaire est fait. Le geste opératoire sera une laparotomie (cf. *infra* « Cancer de l'ovaire », figure 5).

Figure 5 : Conduite à tenir devant le diagnostic par imagerie d'une tumeur maligne de l'ovaire



Seul l'examen anatomopathologique avec étude microscopique apporte le diagnostic de certitude du type de tumeur.

Points essentiels

- 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 2003) :
 - 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).

Cancer de l'ovaire

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Fréquence, épidémiologie.....	3
2. Types histologiques.....	3
3. Facteurs de risque, carcinogenèse, modalités d'extension.....	3
4. Diagnostic.....	3
4.1. Examen extemporané de l'annexectomie (trompe et ovaire anormal) et cytologie péritonéale.....	3
4.2. Examen définitif.....	4

1. Fréquence, épidémiologie

On dénombre 4 000 cas par an en France. Le cancer de l'ovaire est moins fréquent que le cancer du sein et de l'endomètre, mais un peu plus fréquent que le cancer du col.

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.

2. Types histologiques

Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome séreux (cf. figures 3 et 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).

3. Facteurs de risque, carcinogénèse, 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 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.

4. Diagnostic

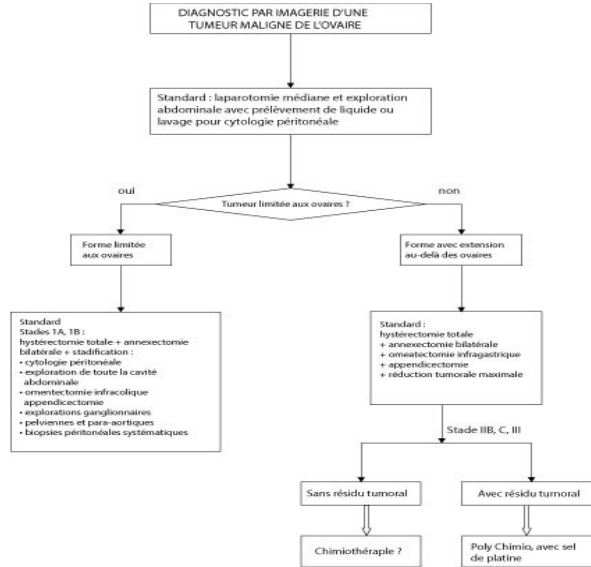
On procède à une chirurgie exploratrice (laparotomie d'emblée).

4.1. Examen extemporané de l'annexectomie (trompe et ovaire anormal) et cytologie péritonéale

Le résultat conditionne la suite de la chirurgie :

- bénignité : annexectomie simple ;
- borderline : annexectomie et prélèvements péritonéaux multiples ;
- malignité : annexectomie bilatérale et hystérectomie (figure 1) ;
- autres : attendre l'étude définitive après inclusion en paraffine.

Figure 1 : Conduite à tenir devant le diagnostic par imagerie d'une tumeur maligne de l'ovaire



4.2. Examen définitif

L'examen anatomopathologique fait le diagnostic de cancer en précisant obligatoirement (données minimales, INCa 2011) :

- le type histologique (classification OMS en vigueur) ;
- le grade (degré de différenciation) ;
- la présence ou non d'embolies 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/bilatéral

Type histologique :

Tumeur épithéliale : séreuse, endométrioïde ou indifférenciée • borderline :

- invasive : adénocarcinome

Autre type histologique : tumeur maligne rare de l'ovaire

Grade histopronostique :

Tumeurs séreuses : haut grade ou bas grade (selon le MD Anderson)

Tumeurs endométrioïdes : grade de la FIGO selon pourcentage de contingent solide non malpighien et non morulaire

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 (2009)

Stade I : tumeur limitée aux ovaires

- IA : un seul ovaire atteint, pas de rupture capsulaire, pas d'ascite tumorale
- IB : les deux ovaires sont atteints, pas de rupture capsulaire, pas d'ascite tumorale
- IC : atteinte d'un seul ou des deux ovaires + ascite ou cytologie péritonéale positive ou rupture capsulaire

Stade II : extension pelvienne de la tumeur

- IIA : atteinte d'un seul ou des deux ovaires, atteinte de l'utérus ou de la trompe
- IIB : atteinte d'un seul ou des deux ovaires, extension au reste du pelvis
- IIC : IIA ou IIB + ascite ou cytologie péritonéale positive ou rupture capsulaire

Stade III : atteinte péritonéale extrapelvienne (grêle) ou atteinte ganglionnaire

- IIIA : métastases péritonéales microscopiques, N0
- IIIB : métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm, N0
- IIIC : métastases péritonéales macroscopiques > 2 cm ou atteinte ganglionnaire

Stade IV : métastase à distance

Item 309 (ex item 159) – Tumeurs du sein

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
1.1. Rappel d'anatomie.....	3
1.2. Rappel histologique.....	3
2. Fréquence, épidémiologie.....	4
3. Types histologiques.....	4
3.1. Principaux types histologiques d'adénocarcinomes.....	4
3.2. Grades histopronostiques.....	4
4. Lésions avec augmentation du risque relatif de cancer du sein.....	5
5. Diagnostic de cancer du sein ou des lésions du tissu palléal.....	6
6. Traitement du cancer du sein.....	7
7. Chirurgie et examen anatomopathologique.....	7
7.1. Exérèse chirurgicale de la lésion mammaire.....	7
7.2. Ganglion sentinelle et/ou curage axillaire.....	8
8. Autres traitements – facteurs prédictifs anatomopathologiques, pronostiques, et thérapeutiques.....	10
8.1. Récepteurs hormonaux d'œstrogènes (RO) et de progestérone (RP).....	10
8.2. Oncogène HER-2 (HER-2-neu ou c-erbB2).....	10

Objectifs ENC

- 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.

1. Prérequis

1.1. 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 (figure 1).

D'un point de vue anatomique, on repère les lésions par quadrants (figure 2).

Figure 1 : Unité terminale ducto-lobulaire

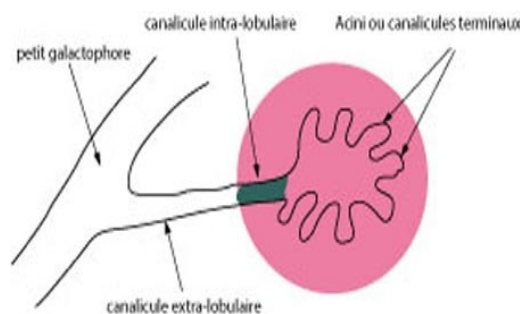
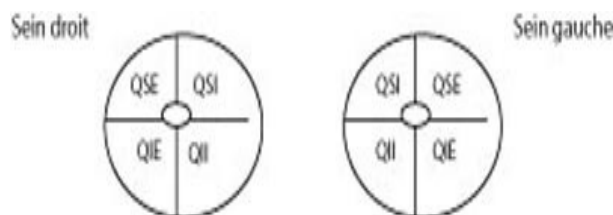


Figure 2 : QSI : quadrant supéro-interne ; QSE : quadrant supéro-externe ; QII : quadrant inféro-interne ; QIE : quadrant inféro-externe



1.2. 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.

2. 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 ;
- guérison dans 80 % des cas ;
- cancer touchant le plus souvent la femme entre 45 et 65 ans.

3. Types histologiques

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.

3.1. Principaux types histologiques d'adénocarcinomes

- Carcinome canalaire infiltrant (le plus fréquent) (figure 3).
- Carcinome lobulaire infiltrant (figure 4).
- 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).

Figure 3 : Carcinome canalaire infiltrant (microscopie)

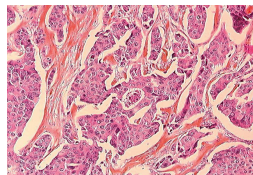
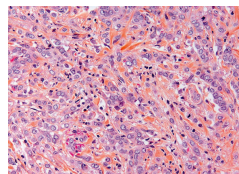


Figure 4 : Carcinome lobulaire infiltrant (microscopie)



3.2. Grades histopronostiques

Il existe deux grades histopronostiques : le grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) ou le grade Elston et Ellis (EE).

Ils comprennent 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.

La définition des grades est la même pour le SBR et l'EE :

- 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.

La comparaison des grades (tableau 1) est donnée à titre indicatif.

Tableau 1 : Comparaison des grades histopronostiques EE et SBR

	EE		SBR	
Formation de glandes (architecture)	> 75 %	score 1	100 %	score 1
	10 à 75 %	score 2	99 % à 1 %	score 2
	< 10 %	score 3	0 %	score 3
Pléiomorphisme (nucléaire)	Léger	score 1	idem	
		Modéré	score 2	
		Marqué	score 3	
Nombre de mitoses	Score de 1 à 3 (nombre dépendant du modèle de microscope)		à l'objectif × 40	
		0 à 1	score 1	
		2	score 2	
		3 ou plus	score 3	

Le marqueur de prolifération Ki67 en immunohistochimie est également souvent utilisé en complément du compte des mitoses. Il marque les cellules en cycle.

Le grade Elston et Ellis est actuellement recommandé en Europe.

4. 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'UDTL ;
- les lésions inflammatoires (mastites) : inflammation du tissu palléal ;
- la mastose fibrokystique : voir définition ci-après.

La mastose fibrokystique du sein est une maladie fréquente chez des patientes en péri-ménopause, 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 carcinogénèse 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 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. 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 ;
- la néoplasie lobulaire in situ (LIN). Elle constitue une lésion proliférative in situ lobulaire. En fonction de leur importance et de l'aspect des cellules, on les classe en LIN1 également appelée hyperplasie lobulaire atypique, LIN2 ou LIN3 (ou carcinome lobulaire in situ/CLIS).
Le risque relatif de développer un cancer serait assez faible (RR de l'ordre de 2).

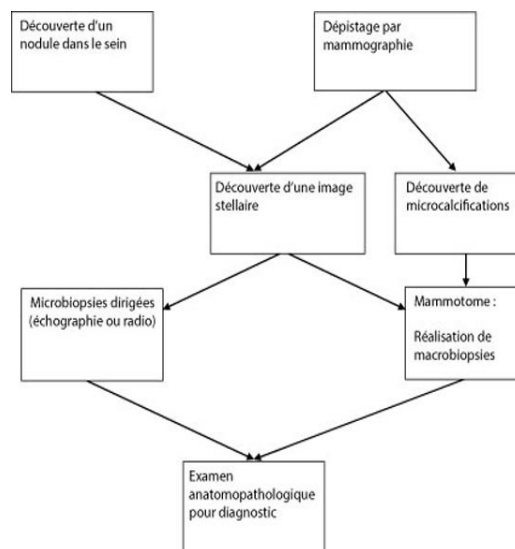
5. Diagnostic de cancer du sein ou des lésions du tissu palléal

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 (figure 5).

Figure 5 : Conduites diagnostiques



Lorsque qu'un nodule est palpable et/ou devant une image stellaire à la mammographie et à l'échographie, on pratiquera une microbiopsie à visée diagnostique. Il s'agit d'une biopsie au pistolet.

Les foyers de microcalcifications dépistés à la mammographie seront prélevés par un mammotome sous formes de macrobiopsies. La zone d'intérêt sera alors repérée par un hameçon afin d'orienter la chirurgie.

Le diagnostic de certitude est histologique.

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 :

Côté :

Description du type histologique et grade histopronostique :

- lésion bénigne ;
- atypies épithéliales de type canalaire : métaplasie cylindrique atypique/hyperplasie canalaire atypique ;
- néoplasie lobulaire in situ (LIN) sans lésion infiltrante associée : LIN1 (HLA hyperplasie lobulaire atypique)/LIN2/LIN3 (CLIS, carcinome lobulaire in situ) ;
- 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 : canalaire/lobulaire/autres,
 - grade de SBR (Elston et Ellis).

Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs

- Statut des récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone)
- Statut HER-2

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).

6. 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 curage ganglionnaire ;
- d'une chimiothérapie première (néoadjuvante) ;
- de traitements adjuvants (radiothérapie, chimiothérapie, trastuzumab, hormonothérapie).

7. Chirurgie et examen anatomopathologique

7.1. 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).

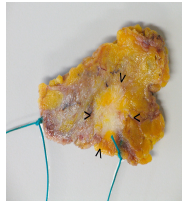
La pièce opératoire doit être orientée par le chirurgien (figure 6).

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 recoups 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.

Figure 6 : Tumorectomie orientée par des fils avec carcinome canalaire (flèches) (macroscopie)



Examen anatomopathologique des pièces opératoires Données minimales à renseigner (INCa 2011)

Pour le cancer infiltrant

- Taille de la tumeur maligne infiltrante.
- Type histologique : carcinome infiltrant : canalaire /lobulaire/autres (suivant la classification OMS en vigueur).
- Grade histopronostique : grade de SBR (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 HER-2 ;
- appréciation de la réponse histologique après traitement néoadjuvant.

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 in situ : (LIN)/(CLIS) sans carcinome infiltrant associé : LIN1 (HLA) et/ou LIN2/LIN3 (CLIS).
- Lésion bénigne.

7.2. Ganglion sentinelle et/ou curage axillaire

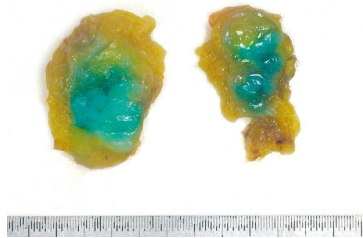
Le cancer du sein évolue d'abord localement, puis s'étend dans les ganglions du curage axillaire pour disséminer ensuite dans l'organisme, se greffant alors dans les organes (métastase). Le ganglion sentinelle est considéré comme le premier relais ganglionnaire du curage axillaire.

L'envahissement du ganglion sentinelle est prédictif de l'envahissement du reste du curage axillaire. Si ce dernier est métastatique, un curage axillaire complet sera réalisé.

Les patientes présentant une tumeur du sein mesurant moins de 3 cm, N0 et M0 (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 pour un examen extemporané (figure 7).

Figure 7 : Ganglions sentinelles colorés en bleu (macroscopie)



1. Examen extemporané

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, puis examinés en extemporané.

Si un ganglion sentinelle est positif, on réalise un curage axillaire complet dans le temps opératoire ; si les ganglions sont négatifs, on ne réalise pas de curage. Le ganglion sentinelle est peu sensible pour les micrométastases (0,2 mm-2 mm).

Le/les ganglions sentinelles sont ensuite inclus en paraffine, étudiés sur trois niveaux de coupe. Si le ganglion est négatif à l'examen histologique après inclusion en paraffine, une étude immunohistochimique, en utilisant l'anticorps anticytokeratine, est réalisée afin de détecter des micrométastases éventuellement non vues sur la coloration standard.

Si le ganglion sentinelle est en fin de compte métastatique après ces contrôles, un curage sera fait dans un second temps.

2. Curage axillaire

Il est réalisé systématiquement pour toute tumeur supérieure à 3 cm, et en cas de ganglion sentinelle positif.

3. Compte-rendu

Le CR doit préciser :

- le nombre de ganglions métastatiques/nombre de ganglions analysés ;
- 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 2010).

8. 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.

8.1. Récepteurs hormonaux d'œstrogènes (RO) et de progestérone (RP)

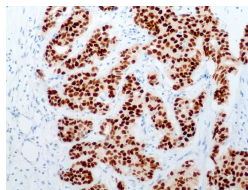
Ils sont recherchés par la technique d'immunohistochimie (figure 8).

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 (> 10 %).

L'expression de RP a une valeur pronostique positive.

Figure 8 : Immunomarquage des récepteurs aux œstrogènes : fort marquage nucléaire des cellules tumorales (RO +)



8.2. Oncogène HER-2 (HER-2-neu ou c-erbB2)

Il est surexprimé dans certains cancers du sein. Son expression a une valeur pronostique péjorative mais permet également la prescription d'un médicament (trastuzumab Herceptine®) ciblant spécifiquement les cellules surexprimant HER-2.

L'activation de l'oncogène HER-2 est le plus souvent liée à une amplification de son gène (visible par hybridation in situ avec des sondes anti-HER-2) et se traduit par une surexpression protéique décelable en immunohistochimie.

Les deux méthodes utilisées pour évaluer le statut HER-2 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 (figure 9).

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 (figure 10). Les cancers du sein surexprimant HER-2 représentent environ 20% des cancers du sein.

Figure 9 : Immunomarquage de HER-2 : forte expression membranaire de HER-2 au niveau des cellules tumorales (3 +)

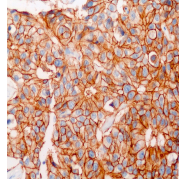
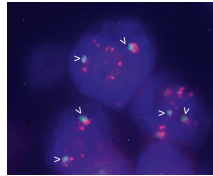


Figure 10 : Hybridation in situ fluorescente avec amplification de HER-2



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 HER-2 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 élevé (Elston-Ellis) ;
- l'index de prolifération élevé (évalué par Ki67) ;
- la négativité de RO et RP ;
- la surexpression d'HER-2.

Points essentiels

- 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, HER-2).
- 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 complet sera réalisé.

Item 307 (ex item 156) – Tumeurs de la prostate

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
1.1. Anatomie élémentaire.....	3
1.2. Histologie.....	3
2. Épidémiologie.....	3
3. Types histologiques.....	4
4. Histoire naturelle.....	4
5. Diagnostic.....	5
5.1. Circonstances diagnostiques les plus fréquentes.....	5
5.2. Dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA).....	5
5.3. Prélèvements diagnostiques.....	5
6. Facteurs pronostiques avec valeur prédictive indépendante.....	6
7. Principes de la prise en charge.....	7
7.1. Traitements.....	7
7.2. Examen anatomopathologique de la pièce de prostatectomie.....	8

Objectifs ENC

- 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.

1. Prérequis

1.1. 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).

1.2. Histologie

Dans les deux zones prostatiques, il y a :

- des glandes exocrines avec deux couches de cellules (figures 1a et 1b) :
 - 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.

Figure 1a : Histologie normale de prostate : glandes avec 2 couches de cellules (cellules luminales et basales) entourées par des cellules musculaires lisses

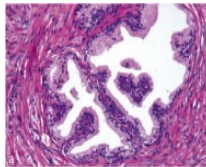
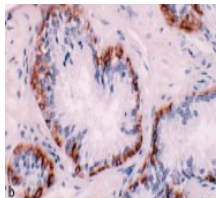


Figure 1b : Histologie normale de prostate : cellules basales bien visibles après immunomarquage p63



N.B : l'hypertrophie bénigne de la prostate correspond à une hypertrophie des glandes et du tissu musculaire lisse.

2. Épidémiologie

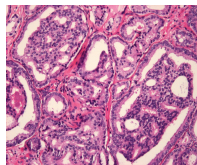
- Au premier rang des cancers chez l'homme de plus de 50 ans.

- Environ 75 000 nouveaux cas par an en France, avec 10 000 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 risques : antécédents familiaux, ethnies africaine, afro-antillaise, ou afro-américaine, obésité.

3. Types histologiques

- Adénocarcinome (> 95 % cas) (figure 2) : les cellules de l'adénocarcinome prostatique ont le phénotype des cellules luminales (p63-/PSA +) des glandes prostatiques.
- Carcinome neuroendocrine peu différencié (type à petites cellules), rarement d'emblée, le plus souvent correspondant à la transformation d'un adénocarcinome prostatique traité par suppression androgénique.

Figure 2 : Aspect microscopique d'adénocarcinome prostatique (foyer tumoral coté 4 suivant Gleason, voir figure 10.3)



4. 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 androgéno-dépendante (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'hormono-dépendance, qui justifie dans les formes métastatiques le traitement par suppression androgénique ;
- la phase de résistance qui survient au bout de deux ans 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 à petites cellules.

5. Diagnostic

5.1. 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.

5.2. 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).

5.3. 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.

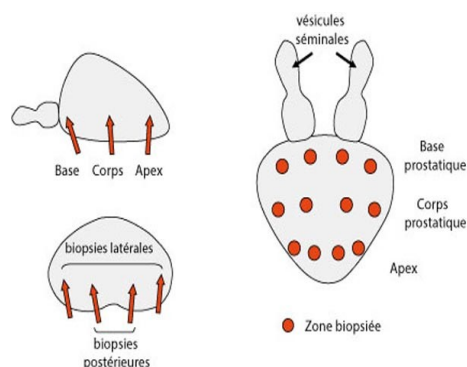
1. Biopsies prostatiques avec examen anatomopathologique

- 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 [médilobaire], à droite et à gauche) (figure 3).

Les biopsies sont mises dans des flacons séparés, étiquetés (un flacon par sextant).

Figure 3 : Biopsies avec cartographie en sextant : 12 prélèvements, (apex, médian, base) en périphérie (latéral) et en paramédian (médilobaire), à droite et à gauche



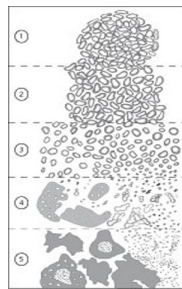
Les informations fournies par l'examen anatomopathologique sont :

- le type histologique de cancer (adénocarcinome le plus souvent) ;
- le nombre de biopsies envahies et leur siège ;
- la longueur 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 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 de 1 à 5 en fonction de l'architecture (1 à 3 : glandes bien formées, 4 : glandes mal formées et/ou fusionnées, 5 : cellules isolées ou massifs de nécrose) (figure 4).

Figure 4 : Schéma de cotation en fonction de l'architecture des glandes tumorales pour établissement du score de Gleason



Le score est la somme des deux grades les plus représentés sur le prélèvement.

Le premier chiffre correspond au grade prédominant, le second correspond au grade secondaire, le score varie donc de 2 à 10.

- 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.

Schématiquement :

- score ≤ 6 : tumeur bien différenciée ;
- score de 7 : tumeur moyennement différenciée ;
- score ≥ 8 : tumeur peu différenciée.

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).

6. 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.

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 ré-ascension des PSA après traitement radical, témoignant d'une reprise évolutive de la maladie) (tableau 1).

Tableau 1 : 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 ≤ 10 ng/mL	T1 ou T2a	≤ 6	80 %
Intermédiaire	PSA 10–20 ng/mL	T2b	7	50 %
Élevé	PSA > 20 ng/mL	≥ T2c	≥ 8	30 %

7. 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.

7.1. 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.

Stade localisé à **risque élevé** ou au stade localement avancé :

- ces patients sont à haut risque de dissémination métastatique, le traitement doit être à la fois local et général ;

- hormonothérapie prolongée et radiothérapie externe concomitante sont le traitement de référence ;
- la chirurgie par prostatectomie peut être discutée dans le cadre d'un traitement multimodal associant contrôle local par chirurgie (\pm radiothérapie) et à distance par hormonothérapie prolongée.

Stade métastatique :

- hormonothérapie (castration chimique) : agonistes de la LH-RH \pm anti-androgènes ;
- \pm irradiation palliative, chirurgie de décompression médullaire ;
- traitement symptomatique : antalgiques/biphosphonates.

7.2. 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 ;
- réévaluer le score de Gleason sur l'ensemble de la pièce ;
- décrire la topographie du ou des foyers tumoraux (le cancer de prostate est souvent multifocal) ;
- apprécier le stade d'extension tumoral pT ;
- apprécier les limites chirurgicales (R0 : limite saine, absence de reliquat tumoral ; R1 : reliquat tumoral microscopique = atteinte microscopique de la limite de résection).
- évaluer les ganglions présents dans la graisse périprostatique ou dans les curages ilio-obturateurs.

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.

pTNM (7^e édition, 2010)

N.B. : le stade T1 n'existe pas pour le pTNM (rappel 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

• T3 : extension extraprostatique

– T3a : franchissement de la capsule prostatique

– T3b : envahissement des vésicules séminales

• T4 : extension 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 essentiels

- 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]).
- Les biopsies sont mises dans des flacons séparés, étiquetés (1 flacon par sextant).
- Sur les biopsies, la compte-rendu précisera :
 - le type histologique de cancer (adénocarcinome le plus souvent) ;
 - le nombre de biopsies envahies et leur siège ;
 - 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 des deux grades les plus représentés sur le prélèvement. Le 1^{er} chiffre correspond au grade prédominant, le 2nd correspond au grade secondaire.
- 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 ;
 - décrire la topographie du ou des foyers tumoraux (le cancer de prostate est souvent multifocal) ;
 - apprécier le stade d'extension tumoral pTN ;
 - apprécier les limites chirurgicales (R0/R1).

Item 308 (ex item 158) – Tumeurs du rein

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Épidémiologie.....	3
2. Types histologiques principaux.....	3
3. Oncogénèse du carcinome rénal à cellules claires – voie de dissémination.....	4
4. Diagnostic.....	4
5. Principes de la prise en charge.....	6

Objectifs ENC

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

1. Épidémiologie

Les tumeurs du rein sont :

- le troisième cancer urologique en fréquence après la prostate et la vessie ;
- d'incidence moyenne (10 000 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.

2. Types histologiques principaux

Tumeurs malignes (90 % des cas) :

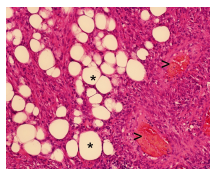
- carcinome rénal à cellules claires (80 % des cas) ;
- carcinomes papillaires du rein (10 % des cas) ;
- rarement carcinome rénal à cellules chromophobes ;
- carcinome des canaux collecteurs de Bellini ;
- exceptionnellement localisation rénale d'une métastase ou d'un lymphome.

Tous les carcinomes rénaux peuvent se dédifférencier 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 (figure 1) ;
- oncocytome rénal.

Figure 1 : Aspect microscopique d'un angiomyolipome associant des vaisseaux (angio-flèches), des cellules musculaires lisses (myo-) et des adipocytes (lipome) (étoiles)



La classification OMS 2004 des tumeurs rénales est basée sur des critères histologiques et cytogénétiques. Elle a une valeur pronostique pour certains types de tumeur. Exemples :

- carcinome rénal à cellules chromophobes : plutôt de bon pronostic en l'absence de contingent sarcomatoïde ;
- carcinome des canaux collecteurs de Bellini : très mauvais pronostic.

3. Oncogénèse du carcinome rénal à cellules claires – voie de dissémination

L'oncogénèse 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 *néo-angiogénèse* 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 anti-angiogéniques.

Ce 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 hématogène, donnant des métastases pulmonaires, hépatiques, osseuses, et parfois cérébrales ou pancréatiques ou surrénaliennes. Les métastases peuvent apparaître longtemps après la néphrectomie.

Le carcinome rénal à cellules claires peut avoir une extension veineuse (thrombus tumoral dans la veine rénale possible).

4. 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.* figure 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).

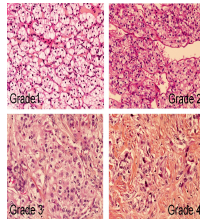
Une biopsie transpariétale de la masse rénale sous échographie ou scanner peut être indiquée avant tout traitement :

- 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 d'un cancer extrarénal) ;

- lorsqu'un traitement ablatif est envisagé (radiofréquence, cryoablation, par exemple) ;
- pour des tumeurs rénales sur rein unique, ou chez des patients avec comorbidités notables pour lesquels la néphrectomie doit être discutée.

Sur une biopsie, il faut préciser le type histologique, le grade nucléaire de Fuhrman (figure 2), la présence d'une nécrose.

Figure 2 : Le grade nucléaire de Fuhrman s'applique aux carcinomes à cellules claires et est basé sur la taille des nucléoles et la régularité des noyaux



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 1) :

- taille de la lésion (plus grand diamètre en centimètres) ;
- type histologique suivant la dernière classification OMS (2004) (le plus souvent carcinome rénal à cellules claires) ;
- grade nucléaire de Fuhrman (basé sur la taille des nucléoles et la régularité des noyaux), 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. figure 2) ;
- composante sarcomatoïde en pourcentage ;
- hémorragie/nécrose (oui/non) ;
- extension tumorale : extension extrarénale (oui/non). Si oui, préciser si possible :
 - graisse périrénale/graisse hilare/fascia de Gérota/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/pN : critères relatifs à la tumeur et aux ganglions : nombre de ganglions régionaux envahis (si prélevés) ;
- pTNM en précisant l'année d'édition.

Tableau 1: Classification TNM (2009) : stade d'extension tumorale

T :	tumeur primitive du rein	N :	extension ganglionnaire loco-régionale
Tx :	tumeur non évaluable	Nx :	ganglions loco-régionaux non évaluable
T0 :	pas de tumeur rénale primitive	N0 :	pas de ganglions loco-régionaux 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		
T2 :	tumeur intrarénale > 7 cm	M :	métastases à distance
	T2a : > 7 cm et ≤ 10 cm	Mx :	métastases à distance non évaluables
	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		

5. 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.

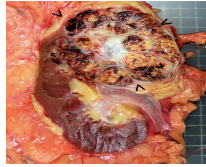
Pour les cancers, la néphrectomie partielle ou élargie selon la taille, la localisation et le stade de la tumeur est le standard de prise en charge des formes localisées (figure 3).

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 ciblées, notamment anti-angiogéniques, 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.

Figure 3 : Pièce de néphrectomie avec présence d'une tumeur au pôle supérieur du rein (carcinome à cellules claires)



Points essentiels

- La classification OMS 2004 des tumeurs rénales est basée sur des critères histologiques et cytogénétiques. Elle a une valeur pronostique pour certains types de tumeur.
- Le carcinome rénal à cellules claires est de loin le type le plus fréquent (80 % 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 nucléaire de Fuhrman, la présence d'une nécrose.
- 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 nucléaire de Fuhrman ;
 - l'extension tumorale ;
 - la composante sarcomatoïde en pourcentage ;
 - une hémorragie/nécrose (oui/non) ;
 - 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 (édition 2009).

Item 310 (ex item 160) – Tumeurs du testicule

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
1.1. Histologie.....	3
1.2. Anatomie.....	3
2. Épidémiologie.....	3
3. Types histologiques principaux.....	3
3.1. Classification OMS des tumeurs du testicule (2004).....	4
3.2. Fréquence des types tumoraux en fonction de l'âge.....	4
4. Histoire naturelle.....	5
5. Diagnostic.....	5
6. Principes de la prise en charge.....	6
7. Pronostic.....	8
7.1. Pronostic du séminome.....	8
7.2. Pronostic des tumeurs non séminomateuses.....	8

Objectifs ENC

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

1. Prérequis

1.1. 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 (spermatogonie, 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.

1.2. Anatomie

L'anatomie simple du testicule permet de comprendre la classification des cancers du testicule :

- 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 au niveau de la prostate la vésicule séminale, et donne un canal éjaculateur s'abouchant dans l'urètre.

2. Épidémiologie

C'est un cancer rare :

- environ 2 200 nouveaux cas de cancer du testicule sont diagnostiqués en France par an.
- 1 à 1,5 % de tous les cancers chez l'homme.

Les facteurs de risque identifiés sont :

- un antécédent de cryptorchidie, même traitée (risque relatif 5 à 10 fois plus élevé) ;
- la présence ou un antécédent d'une tumeur testiculaire contralatérale.

3. 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, dysgerminome chez la femme) ou devenir plus proches des tissus embryonnaires. Dans ce cas, le tissu 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'appelant alors dysgerminome au niveau de l'ovaire.

Il existe d'autres localisations de tumeurs germinales primitives : l'ovaire, le médiastin antérieur, la région sacro-coccygienne, 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 dépend 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.

3.1. Classification OMS des tumeurs du testicule (2004)

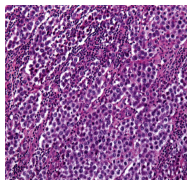
1. Tumeurs germinales (95 % des tumeurs du testicule)

- Les tumeurs séminomateuses pures (60 %) (figure 1).
- 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 %)

- Tumeur des cordons sexuels (le plus souvent bénignes) : à cellules de Leydig ou à cellules de Sertoli.
- Lymphome ou localisation de leucémie.
- Métastases.
- Autres.

Figure 1 : Aspect histologique d'un séminome pur : cellules tumorales monomorphes avec quelques lymphocytes



3.2. Fréquence des types tumoraux en fonction de l'âge

- Âge inférieur à 15 ans :
 - tumeurs du sac vitellin (50 %) ;
 - tératome (15–20 %) ;

- tumeurs des cordons sexuels.
- Âge compris entre 15 et 50 ans : tumeur germinale (95 %).
- Âge supérieur à 50 ans :
 - tumeur germinale (10 %) ;
 - lymphome > 30 % (++) .

4. Histoire naturelle

La néoplasie germinale intratubulaire (NGIT ou carcinome in situ) est un précurseur des tumeurs germinales testiculaires. Plus de la moitié des hommes porteurs d'une NGIT non traitée développeront une tumeur germinale testiculaire dans les cinq ans.

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 latéro-cave.

L'évolution métastatique viscérale atteint préférentiellement le poumon, le foie et le cerveau, et rarement l'os.

5. Diagnostic

Circonstances de découverte :

- masse, douleur scrotale, gêne, pesanteur ;
- découverte échographique (exploration 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.

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 2–3 jours) :

- si faiblement augmenté : cellules syncytiotrophoblastiques dispersées,
- si augmenté significativement : témoigne de la présence d'une composante de choriocarcinome ;

α FP (demi-vie 5–7 jours) : lié à la présence d'une composante de tumeur vitelline.

LDH : non spécifique d'un type histologique, lié au volume tumoral.

Il n'y a pas de marqueur spécifique du carcinome embryonnaire ou 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 ré-ascension après traitement initial témoigne d'une récurrence métastatique.

Bilan d'extension :

- examen tomodensitométrique thoraco-abdomino-pelvien +++ ;
- autres examens en fonction des signes d'appel.

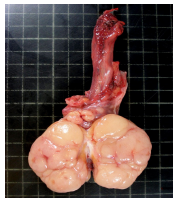
Obligation de proposer un recueil de sperme pour cryopréservation au CECOS.

6. 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 ++**) (figure 2).

Figure 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) :

- le type histologique (suivant la classification OMS en vigueur) ;
- les autres facteurs pronostiques (emboles 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 intratesticulaire.

En cas de menace vitale par une maladie métastatique avancée (rare), la chimiothérapie doit être débutée avant l'orchidectomie. La chimiothérapie peut induire une nécrose tumorale ou une différenciation tumorale en tératome (bon pronostic). La présence de tissu tumoral vivace non tératomateux après chimiothérapie est un élément pronostic péjoratif.

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,
 - tumeur non séminomateuse : emboles tumorales en périphérie de la tumeur ;
- les marqueurs sériques au nadir 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 1).

Tableau 1: Classification TNM (7e édition, 2010)

pT	Tumeur primitive			
pTx	Tumeur primitive non évaluable			
pT0	Absence de tumeur primitive			
pTis	Néoplasie germinale intratubulaire (carcinome in situ)			
pT1	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans invasion vasculo-lymphatique. La tumeur peut atteindre l'albuginée mais pas la vaginale			
pT2	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec invasion vasculo-lymphatique ou tumeur atteignant la vaginale			
pT3	Tumeur étendue au cordon spermatique avec ou sans invasion vasculo-lymphatique			
pT4	Tumeur étendue au scrotum avec ou sans invasion vasculo-lymphatique			
(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		
	(p)M1b	Métastase en dehors d'un ganglion lymphatique non régional ou d'une localisation pulmonaire		
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

De ces facteurs (statut TNM et marqueurs sériques après chirurgie) découle la classification AJCC des tumeurs germinales.

7. Pronostic

7.1. Pronostic du séminome

- Stade I (localisé au testicule), 80 % des cas (guérison > 98 %).
- Stade II avec ganglions lombo-aortiques de diamètre maximal inférieur à 30 mm : 10 % des cas (guérison > 90 %).
- Stade II avec ganglions lombo-aortiques de diamètre maximal supérieur à 30 mm, et stades III métastatiques : 10 % des cas (guérison 85 %).

7.2. Pronostic des tumeurs non séminomateuses

- Stade I (localisé 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 essentiels

- 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 OMS) ;
 - les autres facteurs pronostiques (emboles 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 intratesticulaire.

Item 311 (ex item 160 bis) – Tumeurs vésicales

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis : histologie de la paroi vésicale.....	3
2. Épidémiologie.....	3
3. Types histologiques principaux.....	3
4. Classifications et pronostic.....	4
4.1. Tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle.....	4
4.2. Tumeurs de vessie infiltrant le muscle.....	4
5. Diagnostic.....	4
5.1. Cytologie urinaire.....	4
5.2. Résection endoscopique avec examen anatomopathologique.....	5
6. Bilan d'extension et traitement.....	6
6.1. En cas de tumeur superficielle n'infiltrant pas la musculature.....	7
6.2. En cas de tumeur infiltrant la musculature.....	7

Objectifs ENC

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

1. 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 *musculeuse* (appelée aussi détrusor) ;
- la *graisse périvésicale*.

2. Épidémiologie

Les tumeurs de vessie sont :

- la cinquième cause de cancer en France (10 000 nouveaux cas invasifs par an environ) ;
- associées à une mortalité significative (4 000 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).

3. 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.

- Carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules.

4. 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.

4.1. Tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM), anciennement dites « superficielles », 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.

4.2. Tumeurs de vessie infiltrant le muscle

Les tumeurs de vessie infiltrant le muscle d'emblée :

- résultent le plus souvent de l'évolution d'un carcinome in situ méconnu ;
- 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.

5. Diagnostic

5.1. Cytologie urinaire

- Prélèvement d'un échantillon d'urines (en l'absence d'infection) 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, atypique, suspecte, bénigne, non significative).
- La cytologie est anormale surtout pour les tumeurs de haut grade, le carcinome in situ.

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 suivi 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.

5.2. 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/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 OMS [2004]), le plus souvent carcinome urothélial ;
- le **stade** en fonction de la dernière classification TNM (2009) en distinguant les tumeurs n'infiltrant pas la musculature (Ta, Tis ou T1) des tumeurs infiltrant la musculature (T2 au moins) (tableau 1) ;
- 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 (figure 1),
 - les carcinomes papillaires de haut grade (Ta ou T1) ont un risque élevé de progresser, (cf. figure 1),
 - les carcinomes in situ sont toujours de haut grade,
 - le grade n'a que peu d'intérêt pour les tumeurs infiltrant la musculature ;
- la présence **d'emboles carcinomateux vasculaires** (oui/non identifiés).

N.B : sur les copeaux de résection, le statut N ne peut pas être connu (= Nx).

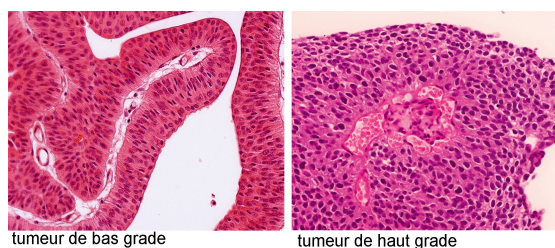
Les stades au-delà de T1 ne peuvent être précisés davantage (sur le compte-rendu il sera indiqué « T2 au moins »).

Tableau 1: Classification TNM (2009) : stade d'extension tumoral

T :	tumeur de vessie	N :	extension ganglionnaire loco-régionale
Tx :	tumeur non évaluable	Nx :	ganglions loco-régionaux non évaluables

T0 :	pas de tumeur vésicale	N0 :	pas de ganglions loco-régionaux atteints
Ta :	carcinome papillaire ne franchissant pas la membrane basale	N1 :	un ganglion pelvien atteint
Tis :	carcinome in situ, plan, et ne franchissant pas la membrane basale	N2 :	plusieurs ganglions pelviens atteints
T1 :	carcinome ayant franchi la membrane basale et envahi le chorion	N3 :	atteinte d'un ou plusieurs ganglions extrapelviens
T2 :	carcinome envahissant la musculuse		
	T2a : musculuse superficielle envahie	M :	métastases à distance
	T2b : musculuse profonde envahie	Mx :	métastase à distance non évaluables
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		

Figure 1 : Carcinomes papillaires de la vessie de bas grade et de haut grade : les tumeurs de bas grade ont un faible risque de progresser, alors que les tumeurs de haut grade ont un risque élevé de progresser



tumeur de bas grade

tumeur de haut grade

6. Bilan d'extension et traitement

Ils dépendent du résultat de l'examen anatomopathologique des copeaux de résection.

6.1. En cas de tumeur superficielle n'infiltrant pas la musculature

Il faut seulement éliminer une tumeur associée des voies excrétrices supérieures par un uroscanner (uro-TDM). Le bassinet 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.

6.2. En cas de tumeur infiltrant la musculature

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 (figure 2), avec curage ganglionnaire et dérivation des urines.

En cas de tumeur multifocale ou de CIS associé, un examen extemporané des recoupes urétérales doit être réalisé avant la réalisation de la dérivation urinaire.

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 OMS [2004]) ;
- **grade** : bas grade/haut grade ;
- présence **d'embolies 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).

Figure 2 : Pièce opératoire de cystectomie totale pour carcinome infiltrant de la vessie



Points essentiels

- 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/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.
- La cytologie urinaire est un examen non invasif mais est 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.

Item 258 (ex item 264) – Néphropathie glomérulaire

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Introduction.....	4
2.1. Terminologie.....	4
2.2. Raisonnement médical.....	4
3. Prise en charge technique anatomopathologique des biopsies rénales.....	6
3.1. Aspects techniques.....	6
4. Lésions élémentaires.....	7
4.1. Principales lésions élémentaires en microscopie optique.....	7
5. Principales glomérulopathies classées selon leur mode de présentation clinique.....	9
5.1. Syndrome néphrotique.....	9
5.2. Syndrome hématurique.....	12
5.3. Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP).....	13
5.4. Syndrome néphritique.....	14

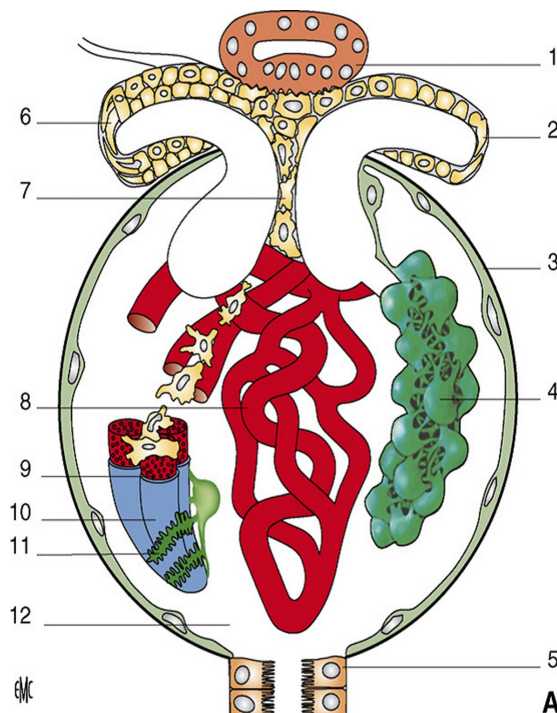
Objectifs ENC

- Diagnostiquer une néphropathie glomérulaire.
- Connaître les néphropathies glomérulaires les plus fréquentes (syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales, glomérulopathie extra-membraneuse, néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, glomérulonéphrites rapidement progressives) et leurs étiologies.

1. 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 (figure 1).

Figure 1 : Le glomérule normal



1 : macula densa ; 2 : artériole efférente ; 3 : capsule de Bowman ; 4 : podocytes ; 5 : tube contourné proximal ; 6 : artériole afférente ; 7 : mésangium ; 8 : capillaires glomérulaires ; 9 : cellules endothéliales ; 10 : MBG (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 de cellules (3 à 5 cellules par tige mésangiale) et d'une matrice conjonctive.

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.

2. Introduction

2.1. 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 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 éléments pronostiques.

2.2. Raisonnement médical

L'analyse d'une PBR va aboutir à un diagnostic anatomopathologique. Pour déterminer la maladie en cause (entité anatomo-clinique), il sera souvent indispensable de confronter les données anatomopathologiques aux données cliniques et biologiques.

Cette confrontation anatomo-clinique 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 à dépôts mésangiaux d'IgA (diagnostic anatomopathologique) peut correspondre à plusieurs entités anatomo-cliniques (cf. tableau 1) : s'il existe une hématurie microscopique constante avec hématurie macroscopique récidivante sans signe extrarénal, le diagnostic retenu sera celui de maladie de Berger ; chez un enfant, en présence de signes extrarénaux de vascularite, le diagnostic retenu sera celui de purpura rhumatoïde (figure 2).

Tableau 1: Principales glomérulopathies

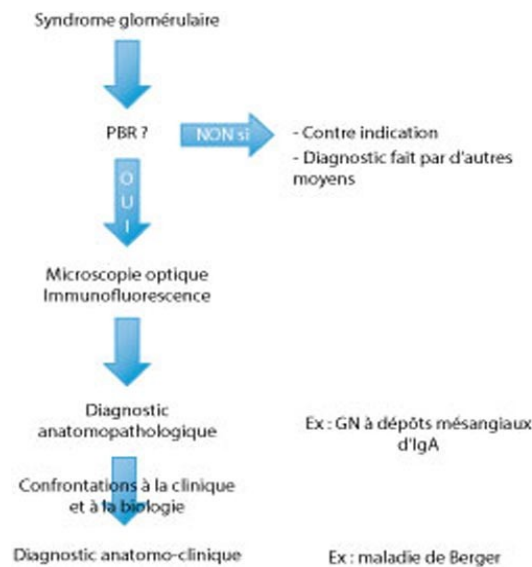
Clinique	Glomérulopathies	Anatomie pathologique
Syndrome néphrotique	SNLGM	Glomérules normaux
		<i>Absence de dépôt</i>
	HSF	Lésions segmentaires et focales
		Sclérose du capillaire avec fibrose
		Synéchie floculo-capsulaire
		Dépôts hyalins
		Anomalies podocytaires
		<i>Absence de dépôt immun</i>

	GEM	MBG épaissie ± spicules ± chaînettes
		<i>Dépôts granuleux extramembraneux d'IgG</i>
	Diabète	Épaississement mésangial (glomérulosclérose) ± nodulaire
		<i>Absence de dépôt immun</i>
	GNMP	Épaississement mésangial Prolifération endocapillaire Doublés contours de la MBG
		<i>Dépôts granuleux sous-endothéliaux</i>
	Amylose	Dépôts rouge Congo-positifs
		<i>AL : dépôts kappa + ou lambda + ; AA : dépôts SAA +</i>
Syndrome hématurique	Maladie de Berger (glomérulonéphrite à dépôts d'IgA)	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	Glomérulonéphrite nérosante extracapillaire (glomérulonéphrite à croissants)	Nécrose du capillaire glomérulaire Prolifération extracapillaire = croissant Lésions d'âges différents (évolution par poussées)
		<i>Absence de dépôt : 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 extra-membraneuse ; GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative ; MBG : membrane basale glomérulaire ; SAA : sérum amyloïde A ; ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*) ; LED : lupus érythémateux disséminé ; PR : purpura rhumatoïde.

Figure 2 : Diagnostic anatomopathologique



3. 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.

3.1. Aspects techniques

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 mieux adaptées à la pathologie rénale : trichrome de Masson, acide périodique de Schiff (PAS), imprégnation argentique ;
- 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 :
- immunoglobulines (A, G, M),
- chaînes légères (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 plus réalisée que dans de rares situations.

4. Lésions élémentaires

4.1. Principales lésions élémentaires en microscopie optique

1. Proliférations cellulaires

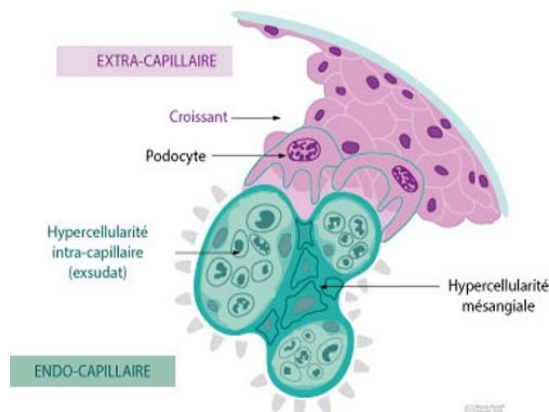
Prolifération endocapillaire : augmentation du nombre de cellules du compartiment endocapillaire (situé en dedans de la MBG) :

-cellules mésangiales, cellules inflammatoires du sang circulant (macrophages, polynucléaires neutrophiles), cellules endothéliales.

Prolifération extracapillaire : augmentation du nombre de *cellules épithéliales pariétales* de la capsule de Bowman :

- 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 vers la fibrose (« organisation » du croissant) (figure 3).

Figure 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* « GEM »).
- *Doubles contours* de la MBG (*cf. infra* « GNMP »).
- *Glomérulosclérose* : augmentation de la matrice conjonctive du mésangium (*cf. infra* « 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.

4. Analyse des dépôts (IF)

→ Localisation des dépôts

- Dépôts *extramembraneux* : dépôts immuns situés sur le versant externe (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 (figure 4).

→ Aspect des dépôts en immunofluorescence

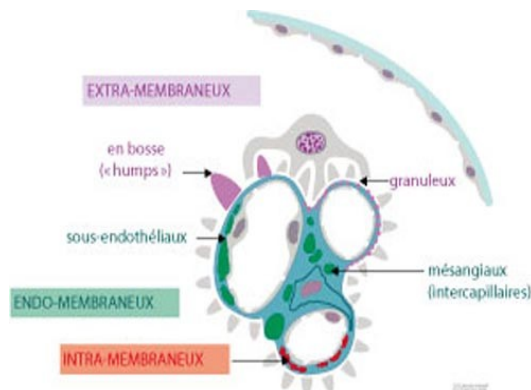
- *Granuleux*, de loin les plus fréquents, correspondant aux dépôts *immuns*.
- *Linéaires*, beaucoup plus rares (glomérulonéphrites à anticorps anti-MBG, certaines formes de maladies à dépôts d'immunoglobulines monoclonales).
- Dépôts plus volumineux et homogènes :
 - dépôts « hyalins » (hyalinose segmentaire et focale primitive [HSF], diabète) ;
 - amylose.

→ Nature des dépôts en immunofluorescence

- Immunoglobulines (IgA, IgG, IgM, kappa, lambda).
- Fraction du complément.

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.

Figure 4 : Localisation des dépôts dans le flocculus



5. 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, comme l'est le diagnostic de glomérulonéphrite membranoproliférative en l'absence d'hypocomplémentémie (tableau 1).

5.1. Syndrome néphrotique

1. Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SNLGM)

MO : absence d'anomalie glomérulaire (les glomérules sont dits « optiquement normaux »).

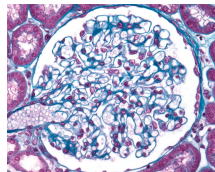
IF : absence de dépôts.

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 (figure 5).

Figure 5 : « Lésions glomérulaires minimales » : aspect de glomérule normal (trichrome de Masson, grossissement × 400)



N.B : le SNLGM était anciennement appelé « néphrose lipoïdique » ; 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 (figure 6).

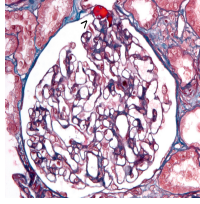
MO :

- 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).

Figure 6 : Hyalinose segmentaire et focale : fibrose segmentaire avec dépôts hyalins colorés en rouge (flèche) (trichrome de Masson, grossissement × 400)



3. Glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM)

La GEM est due à la présence de dépôts immuns sur le versant externe (synonymes : versant épithélial, podocytaire) de la MBG. Avec le temps, la présence des dépôts va induire des modifications de la MBG, mieux visibles après imprégnation argentique (figures 7 et 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 ;
- majoritairement constitués d'IgG.

Figure 7 : Glomérulonéphrite extramembraneuse : spicules et chaînettes de la membrane basale glomérulaire (imprégnation argentique de Jones, grossissement × 630)

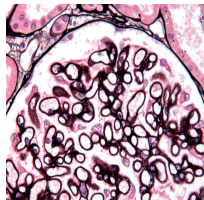
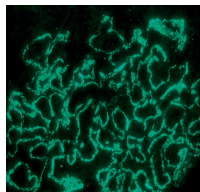


Figure 8 : Glomérulonéphrite extramembraneuse : dépôts extramembraneux d'IgG (immunofluorescence avec l'anticorps anti-IgG, grossissement × 500)



La GEM est idiopathique dans 85 % des cas.

Les causes de GEM secondaires (15 %) peuvent être paranéoplasiques (carcinomes en majorité), dysimmunitaires (lupus, sarcoïdose), médicamenteuses (sels d'or, D-pénicillamine) ou infectieuses.

4. Amylose

MO :

- dépôts amorphes, vert pâle au trichrome de Masson, éosinophiles à l'HES ;
- rouge Congo :

- coloration spécifique de l'amylose +++,
- dépôts rouges avec biréfringence vert-jaune en lumière polarisée ;
- les dépôts ne se limitent pas au glomérule 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, marqués par l'anticorps antikappa ou antilambda (en fonction de la chaîne légère en cause) ;
- amylose AA : marquage des dépôts par l'anticorps antiprotéine sérum amyloïde A (SAA).

Voir figures 9 et 10.

Figure 9 : Amylose : dépôts d'amylose de topographie mésangiale et artériolaire rouge (rouge Congo, grossissement × 400)

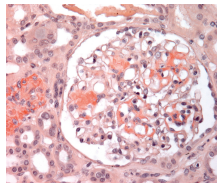
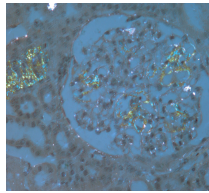


Figure 10 : Biréfringence jaune-vert des dépôts amyloïdes en lumière polarisée (rouge Congo, grossissement × 400)



5. Diabète

Cf. item 245 (233) – 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...

6. Glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP)

MO :

- épaississement mésangial ;
- prolifération endocapillaire ;
- doubles contours* des parois capillaires : secondaires à la présence de dépôts immuns sous-endothéliaux et à l'interposition de cellules mésangiales entre la MBG et les cellules endothéliales.

IF :

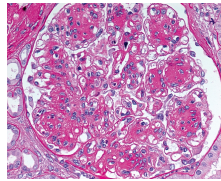
- dépôts immuns sous-endothéliaux ;
- faits d'immunoglobulines et de complément.

Diagnostic étiologique = confrontation anatomoclinique +++ :

- auto-immunes : lupus, cryoglobulinémie ;
- infections chroniques (hépatite C ++).

Quelle que soit l'étiologie, il existe habituellement une consommation du complément (hypocomplémentémie) (figure 11).

Figure 11 : Glomérulonéphrite membranoproliférative : épaississement mésangial, prolifération endocapillaire et doubles contours des parois capillaires (PAS, grossissement × 400)



5.2. Syndrome hématurique

1. Maladie de Berger

C'est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente.

La maladie de Berger touche exclusivement le rein : il n'y a pas d'atteinte extrarénale (figure 12).

MO :

- lésions variables et d'âges différents (évolution par poussées) ;
- épaississement mésangial ± prolifération mésangiale ;
- prolifération endocapillaire ± extracapillaire segmentaire et focale ;
- séquelles glomérulaires fibreuses (poussées antérieures).

IF :

- indispensable au diagnostic ;
- dépôts mésangiaux d'IgA.

À distinguer des autres glomérulopathies avec dépôts mésangiaux d'IgA :

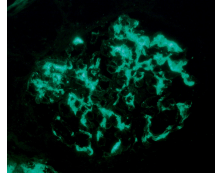
confrontation anatomoclinique ++ ;

purpura rhumatoïde :

- plus fréquent chez l'enfant,
- vascularite systémique avec atteintes cutanées, articulaires, digestives, etc. ;

glomérulopathie associée à la cirrhose.

Figure 12 : Maladie de Berger : dépôts mésangiaux d'IgA (immunofluorescence avec l'anticorps anti-IgA, grossissement × 400)



2. Syndrome d'Alport

Atteinte héréditaire, le plus souvent liée à l'X (mutation du gène codant pour 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.

5.3. Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP)

Mode de présentation habituel des glomérulonéphrites nécrisantes à croissants également appelées glomérulonéphrites extracapillaires (figures 13 et 14).

Attention à ne pas confondre :

–GNRP : syndrome clinique,
–GN nécrisante à croissants : entité diagnostique anatomopathologique.

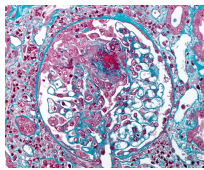
MO :

–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 « Artérite à cellules géantes », item 191 [119]),
- étiologies : *granulomatose avec polyangéite* (anciennement maladie de Wegener ou granulomatose 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 habituellement associée,
- étiologies : lupus (dépôts d'IgG et de C1q), purpura rhumatoïde (dépôts d'IgA) ;
- 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.

Figure 13 : Glomérulonéphrite extracapillaire : glomérulonéphrite nécrosante avec dépôts de fibrine (en rouge) et formation d'un croissant cellulaire extracapillaire (trichrome de Masson, grossissement $\times 400$)



5.4. Syndrome néphritique

Mode de présentation habituel des *glomérulonéphrites aiguës postinfectieuses* (classiquement post streptococciques).

Glomérulonéphrites devenues rares depuis l'introduction des antibiotiques.

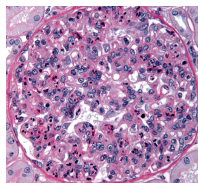
MO (figure 15) :

- 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.

Figure 15 : Glomérulonéphrite aiguë : prolifération endocapillaire avec présence de nombreux polynucléaires neutrophiles (PAS, grossissement $\times 500$)



Points essentiels

- 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.

Atteinte rénale au cours du myélome

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

Préambule.....	4
1. Néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse.....	5
2. Amylose AL.....	5
3. Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MIDD) ou maladie de Randall.....	6
4. Syndrome de Fanconi associé au myélome.....	6

Préambule

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'immunoglobuline monoclonale (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 1).

Tableau 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>

Romains : microscopie optique ; italiques : immunofluorescence.

1. 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'immunoglobuline monoclonale dans la lumière des tubules rénaux.

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.

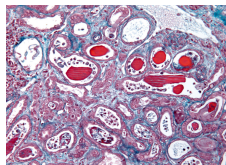
Il existe presque toujours un facteur déclenchant qui augmente la concentration en chaînes légères libres dans l'urine primitive, et favorisera la précipitation des chaînes légères dans les tubules rénaux (déshydratation, infection, hypercalcémie, médicament néphrotoxique : AINS, aminosides, produit 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.

Anatomie pathologique (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 précipitation protéique (figure 1) ;
- immunofluorescence (IF) : fixation de l'une des deux chaînes légères (kappa ou lambda) au niveau des cylindres protéiques (*monotypie* des cylindres).

Figure 1 : Cylindres myélomateux dans les tubules rénaux (trichrome de Masson, grossissement × 200)



2. Amylose AL

Il s'agit d'une amylose constituée de chaînes légères entières ou de fragments de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale (cf. chapitre 17 « Amylose », item 217).

Elle concerne moins de 20 % des patients avec une atteinte rénale liée au myélome.

Anatomie pathologique :

- MO :
 - dépôts amorphes, vert pâle au trichrome de Masson, éosinophiles à l'HES,
 - rouge Congo (**coloration spécifique de l'amylose +++**) :
 - dépôts rouges,
 - biréfringence vert-jaune en lumière polarisée,
 - les dépôts ne se limitent pas au glomérule et peuvent toucher tous les constituants du tissu rénal :
 - glomérules (mésangium, parois capillaires),
 - parois des vaisseaux,
 - interstitium.
- IF : dépôts marqués par l'anticorps antikappa ou antilambda, 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 « Amylose », item 217]).

L'amylose AL est une amylose généralisée : elle peut aussi être responsable d'une infiltration du myocarde, du parenchyme hépatique, du système nerveux autonome.

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

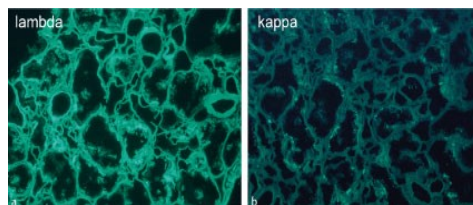
Définition : dépôts **non amyloïdes** d'immunoglobulines monoclonales, généralement des chaînes légères isolées, plus rarement des chaînes lourdes isolées, ou une association de chaînes légères et lourdes.

Cette affection est plus rare que l'amylose AL.

Anatomie pathologique :

- 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 (figures 12a et 2b).

Figure 2 : Maladie de Randall avec : dépôts linéaires monotypiques lambda le long des membranes basales tubulaires (a : immunofluorescence avec l'anticorps antilambda, grossissement × 400 ; b : absence de marquage avec l'anticorps antikappa)



4. 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.

Anatomie pathologique :

- 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 essentiels

- 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'immunoglobuline monoclonale (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.

Item 190 : Atteinte rénale au cours du lupus

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Atteinte rénale au cours du lupus.....	3
---	---

Objectifs ENC

- Prise en charge au long cours.

1. Atteinte rénale au cours du lupus

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/jour, 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.

Microscopie optique (MO) : différentes formes d'atteinte glomérulaire possibles (pouvant être associées) :

- glomérulonéphrite membranoproliférative ;
- glomérulonéphrite nécrosante à croissants ;
- glomérulonéphrite extramembraneuse ;
- ± lésions vasculaires (thromboses artérielles = syndrome des antiphospholipides) ;
- ± inflammation interstitielle.

Immunofluorescence (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 en six classes (classification de 2003 de l'International Society of Nephrology et de la Renal Pathology Society [ISN/RPS 2003]) :

- I : glomérules normaux en MO avec dépôts mésangiaux en IF ;
- II : prolifération mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF ;
- III/IV : GN membranoproliférative ± croissants :
 - III : focale (< 50 % des glomérules atteints),
 - IV : diffuse (> 50 % des glomérules atteints) ;
- V : glomérulonéphrite extramembraneuse ;
- VI : > 90 % des glomérules détruits (forme « scléreuse », cicatricielle d'une classe III ou IV).

Points essentiels

- 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/jour, 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 **glomérulonéphrites lupiques** (classification de 2003 de l'International Society of Nephrology et de la Renal Pathology Society [ISN/RPS 2003]).
- La classe IV (GN membranoproliférative ± croissants, diffuse) est la plus fréquente et de pronostic réservé.

Item 217 – Amylose

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Définition.....	3
2. Nature et caractéristiques de la substance amyloïde.....	3
3. Diagnostic.....	4
3.1. Aspect histologique des amyloses.....	4
3.2. Typage des amyloses.....	5
3.3. Sites biopsiques.....	5

Objectifs ENC

- 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.

1. Définition

Les amyloses (ou amyloïdoses) sont un ensemble de maladies caractérisées par des dépôts tissulaires extracellulaires de protéines insolubles, fibrillaires, organisées en feuillets bêta plissés, antiparallèles.

Le diagnostic se fait par la mise en évidence de ces dépôts : le diagnostic d'amylose est histologique.

2. Nature et caractéristiques de la substance amyloïde

Dans les amyloses, une protéine normalement soluble va devenir insoluble et former des agrégats extracellulaires organisés en feuillets bêta plissés, antiparallèles (dépôts d'amylose ou substance amyloïde). Certaines amyloses sont des maladies acquises, d'autres sont héréditaires.

Les dépôts d'amylose sont composés à 95 % de protéines fibrillaires, et à 5 % de glycoprotéines.

La nature biochimique de la protéine fibrillaire amyloïde donne le nom du type d'amylose (exemple : amylose type AL = chaîne légère des immunoglobulines).

De nombreuses protéines peuvent être à l'origine de dépôts d'amylose.

Quel que soit le type d'amylose, l'aspect histologique est le même (*cf. infra* « Diagnostic »).

Ces dépôts extracellulaires peuvent ne toucher qu'un organe (amylose localisée parfois sous forme d'une masse unique) ou plusieurs organes (amylose généralisée qui peut mettre en jeu le pronostic vital).

Les organes préférentiellement atteints dépendent du type d'amylose.

La symptomatologie dépend des organes atteints et de l'importance des dépôts :

- rein : protéinurie, syndrome néphrotique, et insuffisance rénale ;
- cœur : insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction ;
- foie : cholestase ;
- nerfs : neuropathies périphériques ;
- etc.

Les principales amyloses sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: Amyloses généralisées les plus fréquentes

Nom de l'amylose	Synonyme	Précurseur	Causes habituelles	Principaux organes cibles
AL	Amylose immunoglobulinique	Chaîne légère d'immunoglobuline (κ ou λ)	Associée au myélome ou autre hémopathie, ou amylose primitive	Rein, cœur, SNP
AA	Amylose réactionnelle ou	Protéine sérum amyloïde A	Inflammation chronique :	Rein +++

	inflammatoire	(protéine de l'inflammation)	infections chroniques polyarthrite rhumatoïde, Crohn, FMF	
ATTR	Amylose portugaise	Transthyrétine mutée	Génétique (héréditaire)	SNP, cœur, rein
	Amylose sénile	Transthyrétine non mutée	Idiopathique	Cœur, tissus mous, tendons
A β 2M	Amylose de la dialyse	β 2 microglobuline	Insuffisance rénale chronique	Articulations

FMF : fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique) ; SNP : système nerveux périphérique.

3. Diagnostic

Le diagnostic est histologique par la mise en évidence des dépôts d'amylose.

En cas de suspicion d'amylose, un prélèvement est adressé au laboratoire, fixé dans du formol pour une inclusion en paraffine pour la mise en évidence des dépôts, accompagné d'un second prélèvement adressé à l'état frais afin d'être congelé pour le typage des dépôts (immunofluorescence).

3.1. 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 (figures 1, 2a et 2b) :

- dépôt extracellulaire (tissu conjonctif et/ou les parois vasculaires) ;
- homogène, éosinophile anhiste après coloration standard (hématine éosine) ;
- coloré en rouge par la coloration rouge Congo avec biréfringence vert-jaune en lumière polarisée.

La positivité de la coloration rouge Congo est liée à la disposition en feuillets bêta plissés et permet d'affirmer le diagnostic d'amylose. Cette coloration est indispensable pour le diagnostic ++.

La coloration rouge Congo permet aussi de voir des dépôts peu abondants qui ne sont pas vus sur une coloration standard (augmente la sensibilité de l'examen).

Figure 1 : Biopsie de glandes salivaires accessoires avec quelques dépôts extracellulaires, éosinophiles homogènes autour des acini et canaux excréteurs (coloration HES, standard)

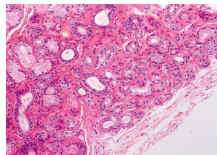
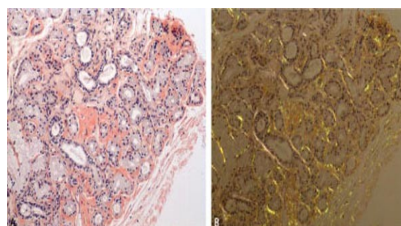


Figure 2 : Coloration rouge Congo. 2a : examen en lumière transmise (non polarisée) : aspect rouge des dépôts. 2b : examen en lumière polarisée : biréfringence vert-jaune des dépôts



3.2. Typage des amyloses

Un typage de la protéine amyloïde peut être fait par examen en immunofluorescence sur des prélèvements frais, congelés.

3.3. Sites biopsiques

En cas d'amylose généralisée, la biopsie ne doit pas obligatoirement intéresser l'organe le plus atteint mais également d'autres sites où l'atteinte est fréquente :

- biopsies rectales **profondes** (sensibilité de l'ordre de 80 %).
- biopsies des glandes salivaires accessoires avec une sensibilité de 80 à 85 % ;
- ponction de graisse abdominale péri-ombilicale (sensibilité de l'ordre de 70 %).

La biopsie peut être une biopsie rénale, myocardique.

Attention, en cas d'amylose, la biopsie hépatique transpariétale comporte un risque hémorragique et est classiquement contre-indiquée.

N.B : les biopsies rectales doivent intéresser la sous-muqueuse car les dépôts sont localisés surtout dans les parois artérielles de la sous-muqueuse.

Points essentiels

- Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par des dépôts tissulaires extracellulaires de protéines insolubles, organisées en feuillets bêta plissés, antiparallèles.
- Le diagnostic est histologique et se fait par la mise en évidence de ces dépôts qui sont d'aspect homogène, éosinophile anhisto après coloration d'hématine éosine.
- La positivité de la coloration rouge Congo (rouge avec biréfringence vert-jaune en lumière polarisée) permet d'affirmer le diagnostic d'amylose.
- Le typage de l'amylose peut se faire par immunofluorescence sur des prélèvements congelés.

Item 260 (ex item 134) – Néphropathie vasculaire

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Généralités.....	3
2. Néphroangiosclérose « bénigne ».....	3
3. Microangiopathie thrombotique.....	3
4. Maladie des embolies de cristaux de cholestérol.....	4
5. Périartérite noueuse.....	4

Objectifs ENC

- Diagnostiquer une néphroangiosclérose, une sténose de l'artère rénale, une microangiopathie thrombotique, une maladie des emboles de cristaux de cholestérol.

1. Généralités

Le rein est un organe cible au cours des pathologies vasculaires.

Cliniquement, l'hypertension artérielle est au premier plan. L'insuffisance rénale est souvent sévère 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'embolies de cristaux de cholestérol...).

Ne sont développées dans ce qui suit que quelques pathologies.

2. 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.

Microscopie optique (MO) :

- épaississement fibreux de l'intima des artères (*artériosclérose*) ;
- dépôts hyalins artériolaires (*artériolosclérose*) ;
- fibrose interstitielle ;
- absence de lésion glomérulaire.

Immunofluorescence (IF) : absence de dépôts.

3. Microangiopathie thrombotique

La microangiopathie thrombotique (MAT) se traduit cliniquement par un *syndrome hémolytique et urémique* (SHU).

Il existe de nombreuses causes :

- SHU dit « typique » (postdiarrhémique, surtout chez l'enfant) : infection à entérobactéries productrices de « shiga-like toxins » : E. Coli O157H7 ++ ;
- purpura thrombotique thrombocytopénique ;
- médicaments (ciclosporine, gemcitabine, quinine...);
- SHU compliquant une maladie sous-jacente : HTA maligne, syndrome des antiphospholipides, sclérodémie, cancers ;
- *HELLP syndrome* au cours de la grossesse ;
- origine génétique : anomalie des gènes codant pour 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 artérioles 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 antifibrinogène.

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.

4. 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.

Anatomie pathologique :

MO :

- cristaux de cholestérol artériolaires et/ou artériels ;
- absence de lésion glomérulaire.

IF : absence de dépôts.

5. Périartérite noueuse

(Cf. chapitre 19 « Artérite à cellules géantes », item 191 [119].)

C'est une vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre qui épargne les artéioles et les capillaires (donc ne touche pas les glomérules).

L'atteinte rénale (HTA, insuffisance rénale) s'associe à d'autres signes cliniques (fièvre, AEG, 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 essentiels

- 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 artéioles et les capillaires (donc ne touche pas les glomérules). L'atteinte rénale s'associe à d'autres signes cliniques (fièvre, AEG, 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.

Item 191 (ex Item 119) – Artérites à cellules géantes

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Généralités.....	3
2. Maladie de Horton.....	3
2.1. Manifestations cliniques de la maladie de Horton.....	3
2.2. Diagnostic/histologie.....	3
2.3. Lésions.....	4
3. Maladie de Takayasu.....	4

Objectifs ENC

- Connaître la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic de maladie de Horton et de maladie de Takayasu.
- Connaître les principaux types de vascularites systémiques, les organes cibles et les moyens diagnostiques.

1. Généralités

Les vascularites sont caractérisées microscopiquement par une inflammation de la paroi vasculaire (artère et/ou veine).

2. Maladie de Horton

La maladie de Horton est la vascularite systémique la plus fréquente après 50 ans. Elle atteint les artères de grand et moyen calibre, préférentiellement les branches de la carotide externe.

C'est une panartérite segmentaire et focale

- Panartérite : atteinte de toute l'épaisseur de la paroi de l'artère (media + intima).
- Segmentaire : atteinte de certains segments de l'artère.
- Focale : l'atteinte se fait en petits foyers (« patchy »).

2.1. Manifestations cliniques de la maladie de Horton

Dans sa forme typique, la maladie de Horton associe progressivement des signes :

- généraux (fièvre et amaigrissement) ;
- rhumatismaux (inconstants mais qui dans la forme typique réalisent un tableau de pseudopolyarthrite rhizomélique [PPR]) ;
- vasculaires d'abord fonctionnels (céphalées temporales uni- ou bilatérales, douleurs de la nuque, claudication intermittente de la mâchoire), ainsi que des signes physiques (artères céphaliques superficielles tortueuses et indurées, parfois nodulaires et douloureuses à la palpation).

Les principales complications seront d'ordre **ischémique**. Elles sont liées à l'oblitération complète de l'artère, et plus particulièrement les complications oculaires qui apparaissent brutalement et sont irréversibles.

Dans 10 % des cas, cette artérite ne se limite pas qu'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...).

2.2. Diagnostic/histologie

La biopsie de l'artère temporale (BAT) avec examen anatomopathologique +++ :

- ne doit pas retarder le début du traitement ;
- est unilatérale, guidée par la clinique ;
- doit être de bonne taille (plus de 20 mm) ;
- 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 segmentaire et focale) ;
- avec coloration des fibres élastiques (mise en évidence de la 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 de maladie de Horton.

2.3. Lésions

- Panartérite : atteinte de toute l'épaisseur de la paroi (lésions de la média et de l'intima) (figures 1 et 2).
- Inflammation : lymphocytes, macrophages, cellules géantes (non constantes), parfois polynucléaires neutrophiles et plasmocytes.
- Rupture de la limitante élastique interne (avec souvent élastophagie).
- Épaississement de l'intima.

Figure 1 : Aspect microscopique d'artérite à cellules géantes (maladie de Horton). Panartérite avec épaississement 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)

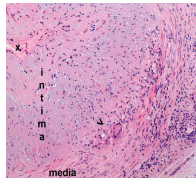
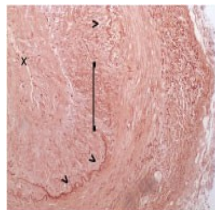


Figure 2 : Coloration d'orcéine montrant une rupture de la limitante élastique (flèches), X = lumière artérielle



N.B : bien que les cellules géantes soient inconstantes en histologie, le terme d'artérite à cellules géantes est retenu actuellement dans la littérature.

Les complications ischémiques sont liées à l'épaississement de l'intima et/ou à la survenue d'une thrombose.

Les formulations que l'on peut trouver dans la conclusion du compte-rendu sont les suivantes : panartérite, panartérite à cellules géantes, panartérite granulomateuse.

3. Maladie de Takayasu

La maladie de Takayasu est une artérite des gros vaisseaux.

Sa comparaison avec la maladie de Horton est résumée dans le tableau 1.

Points essentiels

- Les vascularites sont caractérisées microscopiquement par une inflammation de la paroi vasculaire (artère et/ou veine).
- Concernant la maladie de Horton :
 - c'est une vascularite systémique qui atteint les artères de grand et moyen calibre ;
 - c'est une panartérite segmentaire et focale ;
 - le diagnostic histologique se fait par une biopsie de l'artère temporale ;
 - la biopsie ne doit pas retarder le début du traitement. Elle est unilatérale, guidée par la clinique et doit être de bonne taille (plus de 20 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 sont une panartérite (lésions de la média et de l'intima) avec rupture de la limitante élastique interne et épaissement de l'intima.

Item 189 – Vascularites systémiques

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Vascularites intéressant des vaisseaux de moyen calibre.....	3
2. Vascularites des petits vaisseaux.....	3

1. Vascularites intéressant des vaisseaux de moyen calibre

Trois 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 (cf. tableau 1).

Attention : contre-indication à la biopsie rénale.

Tableau 1: Principales vascularites nécrosantes

PBR : ponction biopsie rénale ; GN : glomérulonéphrite ; HIA : hémorragie intra-alvéolaire ; ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires ; c-ANCA : ANCA cytoplasmique en IF ; p-ANCA : ANCA périnucléaire en IF ; PR-3 : protéinase 3 ; MPO : myéloperoxidase ; PN : polynucléaires.

La **maladie de Buerger** ou thrombo-angéite oblitérante des artères et des veines de moyen calibre :

- elle touche habituellement des hommes jeunes, fumeurs, plus fréquemment des patients juifs d'Europe centrale. C'est une maladie avant tout thrombosante des artères et des veines (tableau classique d'ischémie des membres inférieurs et de phlébites associées) ;
- au niveau histologique, la lumière des vaisseaux (artères et veines) est thrombosée avec ulcération de l'endothélium et un infiltrat inflammatoire polymorphe ;
- le diagnostic est clinique et artériographique. L'histologie est très rarement faite (pièce d'amputation).

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 (conjonctive, angine, 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.

2. Vascularites des petits vaisseaux

Trois entités sont regroupées dans la famille des vascularites des petits vaisseaux (artéioles, veinules, capillaires) : granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss), et polyangéite microscopique (PAM).

Ces trois vascularites (granulomatose avec polyangéite [maladie de Wegener], granulomatose éosinophilique avec polyangéite [syndrome de Churg et Strauss], polyangéite microscopique) sont comme la PAN des vascularites nécrosantes. Mais contrairement à la PAN :

- elles touchent les vaisseaux de petit calibre ;
- elles touchent artères et veines ;
- elles sont en général ANCA + .

La confirmation diagnostique repose avant tout sur la biopsie d'un organe ou d'un tissu atteint.

Toutefois 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 ; ou la présence de microanévrismes rénaux à l'artériographie au cours de la périartérite noueuse.

La PBR est contre-indiquée en cas de suspicion de PAN.

Les principales vascularites nécrosantes (PAN artères de moyen calibre *versus* les autres touchant les vaisseaux de petit calibre) sont récapitulées dans le tableau 1.

Points essentiels

- Trois vascularites intéressent des vaisseaux de moyen calibre (artère viscérale principale et leurs branches de division) :
 - la périartérite noueuse (PAN) : c'est une vascularite nécrosante avec 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 ;
 - la maladie de Buerger ou thrombo-angéite oblitérante des artères et des veines de moyen calibre. Le diagnostic est clinique et artériographique ;
 - la maladie de Kawasaki est une artérite touchant les artères de moyen et parfois petit calibre. Le diagnostic est clinique.
- Trois entités sont regroupées dans la famille des vascularites des petits vaisseaux (artéριοles, veinules, capillaires) :
 - granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) ;
 - granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss) ;
 - polyangéite microscopique (PAM).
- La confirmation diagnostique repose avant tout sur la biopsie d'un organe ou d'un tissu atteint.
- Toutefois dans certains cas, un contexte clinique très évocateur associé à des anomalies radiologiques et/ou biologiques peut être considéré comme suffisant en l'absence de preuve histologique.

Item 155 (ex item 106) – Tuberculose de l'adulte et de l'enfant

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
1.1. Définition d'inflammation granulomateuse.....	3
1.2. Réaction immunitaire à médiation cellulaire de type Th1.....	3
1.3. Différents modes de recherche d'une mycobactérie.....	4
2. Histoire naturelle de la tuberculose et lésions tissulaires.....	4
2.1. Primo-infection tuberculeuse (PIT).....	4
2.2. Tuberculose maladie.....	4
3. Diagnostic et prélèvements.....	5
3.1. Bactériologie des liquides et prélèvements multiples.....	5
3.2. Anatomie pathologique.....	6

Objectifs ENC

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

1. Prérequis

1.1. Définition d'inflammation granulomateuse

L'inflammation granulomateuse correspond à la formation dans les tissus de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires. C'est la traduction morphologique visible d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire de type Th1.

Attention : ne pas confondre le terme de « granulome inflammatoire », signifiant un mélange de cellules de l'inflammation, et celui d'« inflammation granulomateuse » qui lui signifie la présence de granulomes épithélioïdes.

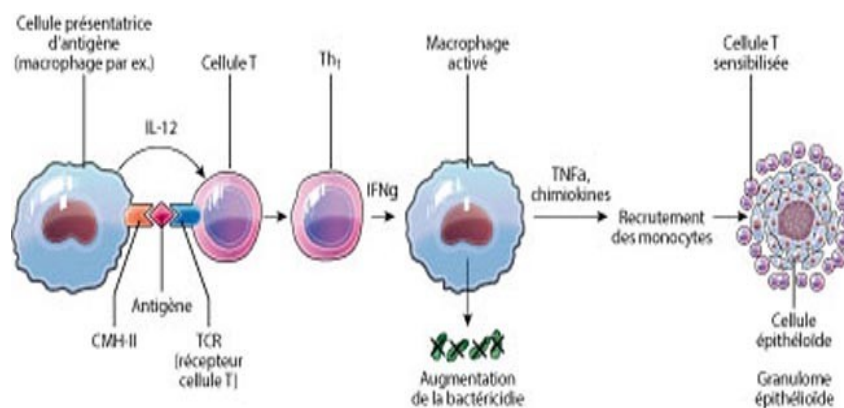
1.2. Réaction immunitaire à médiation cellulaire de type Th1

Il s'agit d'une réaction immunitaire déclenchée principalement par des pathogènes à multiplication intracellulaire (*Mycobacterium tuberculosis* par exemple).

Les différentes étapes de cette réaction sont (figure 1) :

- une cellule présentatrice d'antigène sécrète de l'IL-12 induisant une différenciation de type Th1 au niveau des lymphocytes T. Elle présente l'antigène à ces lymphocytes Th1 ;
- les lymphocytes Th1, qui reconnaissent 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 par les macrophages ;
- le TNF- α recrute de nombreux autres macrophages qui vont changer de morphologie (transformation en cellules épithélioïdes \pm formation de cellules géantes multinucléées) et former ainsi des amas appelés granulomes épithélioïdes et géantocellulaires.

Figure 1 : Réaction immunitaire à médiation cellulaire type Th1



D'après Robbins and Cotran pathologic basis of disease. V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. Elsevier Saunders, 2005.

N.B : l'IFN- γ et le TNF- α sont les médiateurs essentiels de cette réaction immunitaire.

Cela explique le principe des tests type QuantiFERON® pour le diagnostic de tuberculose

(mise en évidence d'une sécrétion d'IFN- γ par les lymphocytes du patient en présence d'antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*), ainsi que le risque de développement d'une tuberculose maladie chez les patients avec infection latente traités par anti-TNF- α .

Toute réaction immunitaire Th1, quelle qu'en soit la cause, se traduira par la présence de granulomes épithélioïdes. L'inflammation granulomateuse parfois appelée à tort « inflammation spécifique » n'est donc pas spécifique de la tuberculose. Elle peut se rencontrer dans de très nombreuses autres circonstances (sarcoïdose, maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive, infections fongiques, réaction d'hypersensibilité à des médicaments, etc.).

Le granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose de type caséux est parfois aussi appelé granulome tuberculoïde.

1.3. Différents modes de recherche d'une mycobactérie

Les mycobactéries ont une paroi bactérienne particulière leur donnant une propriété d'acido-alcoolrésistance : après application de fuschine (colorant rose), la coloration persiste au niveau de la paroi, même après application d'alcool et d'acide. C'est le principe de la coloration de Ziehl-Neelsen. Une bactérie Ziehl positive est appelée un bacille acido-alcoolrésistant (BAAR). Cette propriété tinctoriale est commune à toutes les mycobactéries.

2. Histoire naturelle de la tuberculose et lésions tissulaires

- Contamination : transmission aérienne (interhumaine directe).
- Primo-infection tuberculeuse (le plus souvent asymptomatique) avec phase de latence, puis passage à n'importe quel moment (le plus souvent dans les deux ans) à la tuberculose maladie (pulmonaire ou disséminée).

2.1. Primo-infection tuberculeuse (PIT)

- Inhalation de *Mycobacterium tuberculosis* et développement d'un foyer alvéolaire (parties postérieures des lobes apicaux préférentiellement). Les bacilles sont phagocytés par les macrophages intra-alvéolaires et se multiplient dans les macrophages.
- 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 \pm géantocellulaires avec possibilité de nécrose caséuse centrale au niveau du foyer pulmonaire primaire et du ganglion.
- Les éléments du complexe primaire (foyer granulomateux sous-pleural infracentimétrique + infestation du ganglion hilair de drainage = complexe de Ghon) ne sont presque jamais biopsiés.
- Suit la tuberculose maladie ou le plus souvent une phase plus ou moins longue de latence (dépendante du statut immunitaire du patient).

2.2. Tuberculose maladie

- Réactivation au cours d'une baisse de l'immunité (âge, diabète, immunosuppression, traitement par anti-TNF- α , etc.).
- Développement d'une tuberculose pulmonaire (classique ou miliaire) ou dissémination à distance.

1. Localisation pulmonaire

→ **Forme classique**

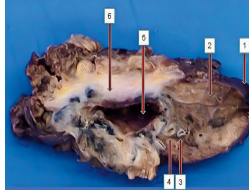
Au sein des foyers primaires anciens, les mycobactéries se multiplient et induisent une réaction inflammatoire granulomateuse avec nécrose caséuse détruisant le parenchyme pulmonaire.

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 (figure 2). Il y a alors une dissémination bronchogène du bacille.

Figure 2 : Caverne tuberculeuse. Pièce de lobectomie pulmonaire



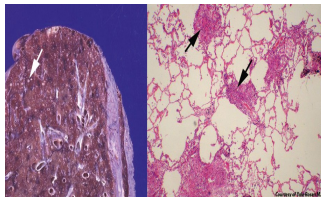
1- plèvre, 2- parenchyme normal, 3- branche artère pulmonaire, 4- bronche, 5- cavité (caverne), 6- coque fibreuse. Reproduction avec la permission du Dr Claire Danel.

→ **Miliaire tuberculeuse**

Elle correspond à la **dissémination hémotogène des bacilles** (fistulisation d'un tubercule dans un vaisseau ou sujet très immunodéprimé).

Radiologiquement, il y aura un aspect de pneumopathie interstitielle diffuse micronodulaire. Les micronodules inframillimétriques vus en radiologie correspondent à des granulomes confluents (figure 3).

Figure 3 : Miliaire tuberculeuse. Macroscopie (image de droite) : parenchyme pulmonaire contenant de très nombreux micronodules blanchâtres (flèche blanche) correspondant microscopiquement (image de gauche) 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 (localisations classiques : os, ganglion, plèvre, atteinte neuroméningée, génito-urinaire, hépatique...).

3. 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, LCR, etc.).

Si des prélèvements de **tissus** sont faits, il faut prévoir l'analyse bactériologique et anatomopathologique.

3.1. Bactériologie des liquides et prélèvements multiples

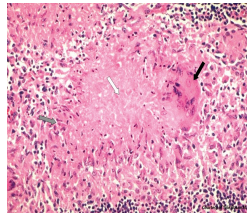
- Examen direct avec coloration de Ziehl (BAAR ?) et d'auramine (immunofluorescence).
- Culture sur milieux spéciaux solides (Löwenstein-Jensen) ou liquides.
- Identification du germe (sous-type de mycobactérie).
- Antibiogramme.

3.2. Anatomie pathologique

En cas de biopsie, il faut aussi envoyer un fragment en anatomie pathologique pour recherche sur les prélèvements fixés en formol et inclus en paraffine de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires avec nécrose caséuse centrale et coloration de Ziehl.

Aspect du granulome (figure 4) : 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). Des lymphocytes sont présents en périphérie.

Figure 4 : Granulome épithélioïde et gigantocellulaire 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.*

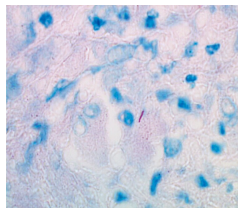
La présence de granulomes épithélioïdes sera un fort argument en faveur du diagnostic de tuberculose.

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).

La coloration de Ziehl-Neelsen à la recherche de BAAR doit être faite (figure 5), 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).

Les prélèvements tissulaires possibles sont : biopsie d'une lésion sous repérage écho- ou scannographique en fonction de la clinique (os, foie, biopsie transbronchique, biopsie pleurale).

Figure 5 : Mise en évidence d'un bacille acido-alcoolorésistant (BAAR) par coloration de Ziehl-Neelsen. Le BAAR (mycobactérie) apparaît sous la forme d'un bâtonnet rose



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 essentiels

- Pour le diagnostic de tuberculose, les prélèvements **tissulaires** doivent être adressés en bactériologie et en anatomie pathologique.
- Lésion élémentaire tissulaire quasi diagnostique : granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse centrale.
- Rechercher des BAAR visibles par 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 (ex item 120) – Pneumopathie interstitielle diffuse

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Généralités – Définitions.....	3
2. Examens cytologiques et histologiques diagnostiques ou d'orientation diagnostique.....	4
2.1. Lavage bronchoalvéolaire (cytologie).....	4
2.2. LBA normal.....	5
2.3. Prélèvements histologiques.....	7
3. Aspects cytologiques et histologiques des pneumopathies interstitielles diffuses.....	7
3.1. PID aiguës/subaiguës.....	8
3.2. PID chroniques.....	9

Objectifs ENC

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

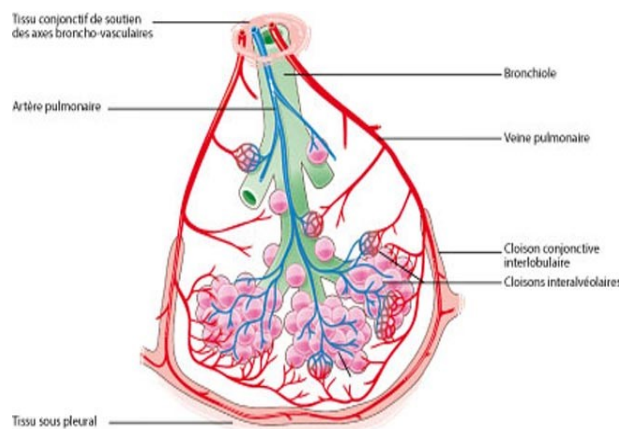
1. Généralités – Définitions

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 (figures 1 et 2), c'est-à-dire :

- le tissu conjonctif de soutien des axes broncho-vasculaires ;
- les cloisons interlobulaires (du lobule secondaire de Miller) ;
- les cloisons interalvéolaires ;
- le tissu sous-pleural.

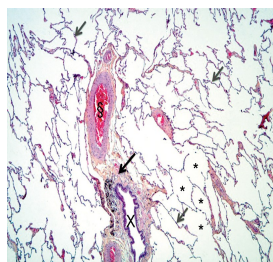
Figure 1 : Lobule pulmonaire (dit de Miller)



L'interstitium pulmonaire correspond aux :

- *tissu conjonctif de soutien des axes broncho-vasculaires ;*
 - *cloisons interlobulaires ;*
 - *cloisons interalvéolaires ;*
 - *tissu sous-pleural.*

Figure 2 : Interstitium pulmonaire en microscopie



L'interstitium pulmonaire correspond au tissu conjonctif de soutien des axes broncho-vasculaires (flèche noire) et des alvéoles (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 :

- sarcoïdose = autour des axes bronchiques ++ ;
- fibrose pulmonaire idiopathique = cloison interalvéolaire.

D'un point de vue microscopique, l'infiltrat interstitiel peut être cellulaire et/ou fibreux. La fibrose est irréversible.

La démarche diagnostique sera différente pour les PID aiguës et pour les PID chroniques.

Le diagnostic de PID est multidisciplinaire et repose sur un faisceau d'arguments : interrogatoire + présentation clinique + anomalies radiologiques pulmonaires + explorations fonctionnelles respiratoires + lavage bronchoalvéolaire (cytologie) + examens biologiques ± prélèvement histologique.

2. Examens cytologiques et histologiques diagnostiques ou d'orientation diagnostique

2.1. Lavage bronchoalvéolaire (cytologie)

1. Réalisation

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) est fait 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 par exemple au LEPI (laboratoire d'étude des particules inhalées).

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 :

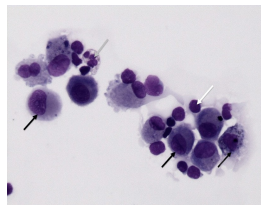
- la mesure du volume ;
- la description de l'aspect ;
- une numération (richesse cellulaire : cellularité) ;
- une cyto-centrifugation (centrifugation du liquide permettant de former une petite pastille avec les cellules du LBA sur une lame) (figure 3) ;
- des colorations systématiques : May-Grünwald-Giemsa (figure 4) (visualisation, reconnaissance des cellules)/Papanicolaou (cellules)/Perls pour la recherche de sidérophages (fer) (figure 5) ;
- 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 immuno-chimiques (CD4, CD8, CD1a par exemple).

Figure 3 : Liquide bronchoalvéolaire – pastille de cyto centrifugation sur lame (flèche)



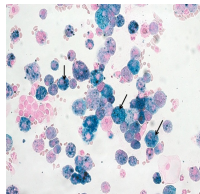
Les cellules recueillies lors du lavage sont concentrées par centrifugation sur une lame de verre qui peut être colorée de différentes manières afin d'apprécier l'ensemble des cellules et leurs caractéristiques ainsi que les agents pathogènes.

Figure 4 : Liquide bronchoalvéolaire – coloration de May-Grünwald-Giemsa



Coloration standard pour le comptage des différentes populations de cellules et l'étude de leurs caractéristiques. Un macrophage (flèche noire) dont le cytoplasme, important par rapport au noyau, est parfois spumeux 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.

Figure 5 : Liquide bronchoalvéolaire – coloration de Perls



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.

2.2. LBA normal

- Aspect : clair.
- Cellularité : < 150 000 à 200 000 cellules/mL (sujet non fumeur).

- Composition cellulaire (formule) :
 - macrophages : 80–90 %,
 - lymphocytes 5 à 10 % (< 20 %), rapport CD4/CD8 normal : 1 à 1,2,
 - polynucléaires neutrophiles : < 5 %,
 - polynucléaires éosinophiles : < 2 %,
 - cellules bronchiques < 5 % (sinon, contamination bronchique, prélèvement non représentatif).

Score de Golde : il se fait sur la coloration de Perls 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 1).

Tableau 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 (> 20 % de lymphocytes)	Sarcoïdose (CD4↑, rapport CD4/CD8 > 3,5) 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, Churg et Strauss, aspergillose bronchopulmonaire allergique...)
Formule neutrophilique (> 15 % de neutrophiles)	Infection (pourcentage souvent très élevé, > 50 %) Fibrose pulmonaire idiopathique Connectivites (polyarthrite rhumatoïde, sclérodémie, 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 et Sidérophages > 30 %	Hémorragie intra-alvéolaire

Score de Golde > 100	
Érythrophagocytose (présence de globules rouges dans les macrophages)	
CD1a > 5 %	Histiocytose langerhansienne

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 (> 30 % pour l'hémorragie intra-alvéolaire, score de Golde > 100) ;
- le pourcentage de CD1a (> 5 % pour l'histiocytose langerhansienne [granulomatose pulmonaire à histiocytes langerhansiens]) ;
- l'aspect laiteux et matériel amorphe coloré par le PAS pour la protéinose alvéolaire.

2.3. 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.

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 (biopsie transbronchique possible).
- Glandes salivaires accessoires devant une suspicion de sarcoïdose ou de connectivite.

Dans tous les cas, il est indispensable de **fournir au pathologiste les éléments cliniques et radiologiques** ainsi que les hypothèses diagnostiques.

3. 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.

3.1. 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 (± analyses sériques).

→ **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 géantocellulaires avec nécrose caséeuse centrale, coloration de Ziehl-Neelsen (cf. chapitre 20 « Tuberculose de l'adulte et de l'enfant »).

→ **Infections fongiques**

La pneumocystose se diagnostique sur le LBA. La formule est variable.

Elle est mise en évidence par les colorations de May-Grünwald-Giemsa et Gomori-Grocott du champignon (± détection par anticorps ou PCR).

→ **Infections virales**

Il s'agit des virus respiratoires type VRS, grippe, et du CMV/herpes chez les sujets immunodéprimés. L'**effet cytopathogène** viral 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.

3. Lymphangite carcinomateuse

La présentation est plutôt subaiguë.

Le diagnostic se fait sur biopsies bronchiques et transbronchiques mettant en évidence des embolies lymphatiques tumorales dans les septa.

Un adénocarcinome bronchiolo-alvéolaire ou un lymphome peuvent prendre l'aspect de PID. Dans ces cas, le LBA (± 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 peu spécifique, il contient des polynucléaires neutrophiles au début, puis est riche en lymphocytes, notamment CD8+ (rapport CD4/CD8 < 1).

La biopsie, peu réalisée, montre des lésions de bronchiolite oblitérante avec des petits granulomes mal

formés péribronchiolaires sans nécrose et un infiltrat inflammatoire interstitiel polymorphe.

5. Pneumopathie à éosinophiles

Étiologie parasitaire ou médicamenteuse (AINS), plus rarement une connectivite (vascularite de Churg et Strauss). 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 (*cf.* fiche LBA).
- Score de Golde > 100 ou sidérophages > 30 %.
- Érythrophagocytose.

Les principales causes d'hémorragie intra-alvéolaire sont d'origine immunitaire (syndrome de Goodpasture, vascularites systémiques [granulomatose avec polyangéite – anciennement granulomatose de Wegener –, polyangéite microscopique, etc.], connectivites [lupus érythémateux disséminé]), toxique, traumatique, infectieuse ou des troubles de l'hémostase.

3.2. PID chroniques

Les étiologies de présentation subaiguë (insuffisance cardiaque, tuberculose miliaire, lymphangite carcinomateuse, etc.) peuvent également devenir chroniques.

La démarche est méthodique en recherchant les causes les plus fréquentes (sarcoïdose, fibrose pulmonaire idiopathique, lymphangite carcinomateuse, tuberculose, insuffisance cardiaque gauche, pneumopathie médicamenteuse) 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.

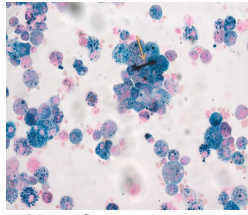
1. Pneumoconioses (silicose > asbestose > beryliose)

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 (figure 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 LEPI régional).

La biopsie pulmonaire montre dans la silicose des nodules bien limités de l'interstitium composés d'une substance 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 discontinuée.

Figure 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.

2. Sarcoidose

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 classiquement sans nécrose caséuse centrale (cf. chapitre 22 « Sarcoidose »).

3. Histiocytose langerhansienne

Le LBA montre une alvéolite macrophagique avec une proportion élevée de cellules de Langerhans mises en évidence en immunohistochimie (CD1a +). Un taux d'histiocytes langerhansiens CD1a + supérieur à 5 % est diagnostique mais pas toujours présent.

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 scannographique est capital pour orienter le diagnostic +++.

→ **Fibrose pulmonaire idiopathique (pathologie fréquente)**

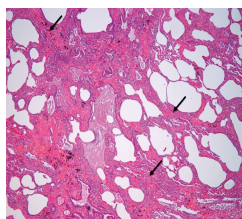
Le LBA n'est pas spécifique, il montre une élévation modérée de la proportion des polynucléaires neutrophiles (15–20 %) et éosinophiles (5 %).

La biopsie, réalisée uniquement si la présentation radioclinique n'est pas caractéristique, montre des lésions appelées lésions de **pneumopathie interstitielle commune** :

- lésions d'âge différent (évolution par poussées) ;
- de répartition hétérogène ;
- avec des foyers/nodules/fibroblastiques et de la fibrose ;
- résultant en une désorganisation et destruction architecturale (figure 7).

Fibrose pulmonaire idiopathique en clinique = pneumopathie interstitielle commune (PIC) en anatomie pathologique.

Figure 7 : Fibrose pulmonaire idiopathique (microscopie)



Aspect de pneumopathie interstitielle commune : l'architecture pulmonaire est modifiée de façon hétérogène et des lésions d'âge différent 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 ».

→ **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.

→ **Pneumopathie organisée chronique**

Les causes sont multiples (bactérienne, connectivite, radiothérapie, etc.). Cette pneumopathie peut être aussi idiopathique.

Le LBA n'est pas spécifique.

À la biopsie, l'architecture est préservée sans fibrose interstitielle. Des nodules conjonctifs endoluminaux alvéolaires ou bronchiolaires sont présents.

5. Pneumopathies infiltrantes au cours des vascularites

Les lésions fibrosantes ne sont pas spécifiques mais une hémorragie intra-alvéolaire diffuse fera suspecter une granulomatose avec polyangéite (anciennement granulomatose de Wegener) ou une polyangéite microscopique. Des lésions de vascularite nécrosante peuvent être visibles sur les biopsies (cf. chapitre 19 « Artérite à cellules géantes »).

6. Lymphangio-léiomyomatose

L'aspect des lésions multikystiques diffuses est très évocateur en radiologie. La biopsie montre dans la paroi d'alvéole ou de bronchiole dilatées 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 essentiels

- 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 PID 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 gigantocellulaire sans nécrose caséuse [sarcoïdose], avec nécrose caséuse [tuberculose], nombreuses cellules de Langerhans CD1a + [histocytose langerhansienne], corps asbestosiques ou silicotiques [pneumoconioses], etc.). Mais beaucoup ne sont pas spécifiques et nécessitent une expertise multidisciplinaire pour poser un diagnostic.

Item 207 (ex item 124) – Sarcoidose

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Définition.....	3
3. Lésion élémentaire histologique.....	3
4. Prélèvements pour mise en évidence des granulomes.....	4
5. Diagnostics différentiels en pathologie.....	5

Objectifs ENC

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

1. Prérequis

Inflammation granulomateuse (*cf.* chapitre 20 « Tuberculose de l'adulte et de l'enfant », item 155 [106]).

2. Définition

La sarcoïdose est une pathologie inflammatoire chronique :

- systémique (atteinte de multiples organes) ;
- de cause inconnue ;
- avec présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse (synonyme : granulome tuberculoïde).

Le diagnostic repose sur l'association de :

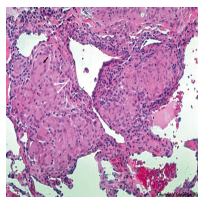
- la clinique (qui doit être compatible) ;
- la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse (preuve histologique quasiment obligatoire +++);
- l'élimination des autres causes d'inflammations granulomateuses (en particulier la tuberculose +++).

Les atteintes cliniques (non développées dans ce chapitre) peuvent être médiastino-pulmonaire (90 %), cutanées, ganglionnaires, hépatiques, ostéoarticulaires, cardiaques, oculaires, etc.

3. Lésion élémentaire histologique

C'est le granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose centrale caséuse appelé aussi granulome tuberculoïde (figure 1).

Figure 1 : Granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse centrale



Cellules épithélioïdes de grande taille au cytoplasme éosinophile et au noyau allongé excentré (flèches blanches), et cellules géantes multinucléées (flèche noire). Des lymphocytes sont présents en périphérie (flèche grise). Reproduction avec la permission du Dr Yale Rosen.

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 ;
- l'absence de nécrose centrale caséuse.

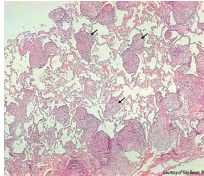
N.B : l'absence de nécrose caséuse n'est pas un argument permettant d'éliminer le diagnostic de tuberculose +++.

Le granulome épithélioïde témoigne d'une réaction immunitaire de type Th1 (cf. chapitre 20 « Tuberculose de l'adulte et de l'enfant », item 155 [106]), en général déclenchée par des antigènes ou organismes à multiplication intracellulaire. Dans le cas de la sarcoïdose, on ne connaît pas l'agent déclenchant.

Les lésions granulomateuses peuvent évoluer vers une fibrose.

Au niveau pulmonaire, ils sont souvent multiples, de petite taille, responsables du syndrome interstitiel (figure 2). Ils deviennent ensuite confluents, formant alors des micronodules.

Figure 2 : Sarcoïdose pulmonaire floride avec de très nombreux granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires (flèches noires)



Reproduction avec la permission du Dr Yale Rosen.

4. Prélèvements pour mise en évidence des granulomes

Il faut réaliser des **biopsies les moins invasives possibles** en fonction de la présentation clinique.

La lésion histologique est la même, quel que soit le site de biopsie : granulome épithélioïde et gigantocellulaire 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 30 % 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 :**
 - 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 % ;**

- **lavages bronchoavéolaires :**

- technique : cf. LBA, chapitre 21 « Pneumopathie interstitielle diffuse », item 206 [120],
- hypercellularité (N < 200 000 cellules/mL pour 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 > 3,5 (valeur normale < 2), se fait par typage lymphocytaire (marquage immunohistochimique avec des anticorps anti-CD4 et CD8).
Les aspects ci-dessus sont évocateurs du diagnostic sans être complètement spécifiques ;

- **biopsies transbronchiques étagées :** elles sont plus sensibles que les biopsies bronchiques au prix d'un risque hémorragique et de pneumothorax augmenté ;

- **biopsies hépatiques :** bonne sensibilité (60 %), s'il existe une perturbation du bilan hépatique ;

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 devant un syndrome de Löfgren typique (adénopathies médiastinales hilaires bilatérales + érythème noueux) ou un stade I radiologique caractéristique isolé asymptomatique (adénopathies hilaires et médiastinales isolées).

5. Diagnostics différentiels en pathologie

Les 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 intravésicale de BCG (bacille de Calmette et Guérin : forme atténuée de *Mycobacterium bovis*), BCGite,
- brucellose, syphilis,
- infections à *Chlamydia*, *Bartonella* ou *Yersinia pseudotuberculosis* : présence de granulomes épithélioïdes parfois suppurés (centrés par une nécrose avec polynucléaires neutrophiles),
- mycose (histoplasmoses ++): coloration de Grocott ;

- granulomes à corps étrangers ;

- maladies d'exposition (béryllose ++)

- médicaments :

- granulomatoses hépatiques (isoniazide, quinine, diltazem, carbamazépine, interféron...) et rénales (bêta-lactamines, rifampicine, AINS, paracétamol),
- pneumopathie d'hypersensibilité médicamenteuse ;

- 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...)

- autres maladies inflammatoires auto-immunes :

- nodule rhumatoïde,
- maladies de Wegener, maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive, etc.

- déficit immunitaire commun variable. Groupe hétérogène de maladies caractérisées par une hypogammaglobulinémie de cause inconnue avec déficit de production d'anticorps spécifiques après immunisation. Sa prévalence est estimée à 1/25 000 dans la population d'origine européenne. Il provoque des infections bactériennes récidivantes, en général par bactéries encapsulées (pouvant donner des granulomes). Environ 25 % des patients développent des maladies auto-immunes ;

- restauration immunitaire par traitement du VIH.

Points essentiels

- Le diagnostic de sarcoïdose repose sur l'association de :
 - la clinique ;
 - la mise en évidence de granulomes ;
 - l'élimination des autres causes d'inflammations granulomateuses (en particulier 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 (ex item 157) – Tumeurs du poumon, primitives et secondaires

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Tumeurs primitives du poumon.....	3
2.1. Types histologiques des tumeurs malignes broncho-pulmonaires primitives.....	3
2.2. Carcinogenèse, lésions prétéumorales et précancéreuses.....	5
2.3. Méthodes et stratégies diagnostiques d'une tumeur pulmonaire.....	5
2.4. Principes de traitement et anatomie pathologique.....	6
3. Tumeurs secondaires du poumon (métastases).....	7

Objectifs ENC

- 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.

1. Prérequis

- Notions d'histologie pulmonaire.
- Poumon = arbre bronchique + parenchyme périphérique.

Arbre bronchique : il est recouvert d'un épithélium respiratoire pseudostratifié 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. figure 1, chapitre 21 « Pneumopathie interstitielle diffuse »). Les alvéoles sont tapissées de pneumocytes (deux types).

2. Tumeurs primitives du poumon

Le cancer du poumon est le quatrième cancer en France par sa fréquence, mais il est la première cause de mort par cancer. L'espérance de vie à cinq ans est inférieure à 10 %.

2.1. Types histologiques des tumeurs malignes broncho-pulmonaires 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 (tableau 1).

1. Carcinome épidermoïde

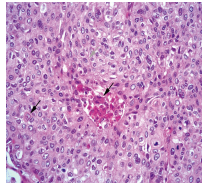
Tableau 1 : Principaux types histologiques des carcinomes broncho-pulmonaires

Carcinomes non à petites cellules (≈ 80 %)	Carcinome à petites cellules (≈ 20 % environ)
Carcinome épidermoïde (≈ 30–40 %) Adénocarcinome (≈ 40 %), en augmentation Carcinome à grandes cellules (≈ 15 %)	Carcinome à petites cellules (≈ 20 %)

Auparavant, le traitement était assez homogène au sein des carcinomes non à petites cellules. L'avènement des thérapies dites « ciblées » rend maintenant indispensable 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.

- Histologie : tumeur maligne épithéliale avec une différenciation malpighienne. Cette différenciation peut être reconnue morphologiquement par la présence de ponts d'union ou de kératine (figure 1).
- Association forte avec la consommation de tabac.
- Localisation souvent proximale, péri- ou endobronchique.

Figure 1 : Carcinome épidermoïde bien différencié



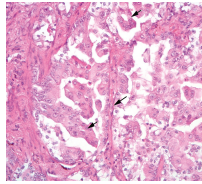
Microscopie : prolifération tumorale avec des cellules dont les limites cytoplasmiques sont bien visibles (flèche grise) et produisant par endroit de la kératine (flèches noires).

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 ++.

2. Adénocarcinome

- Histologie : tumeur épithéliale avec différenciation glandulaire. Cette différenciation peut être reconnue morphologiquement par la présence de glandes et/ou d'une mucosécrétion (figure 2).
- Type de cancer le plus fréquent chez les non-fumeurs (femmes, origine asiatique).
- Localisation le plus souvent périphérique.
- Forme particulière : adénocarcinome in situ (ex-carcinome bronchiolo-alvéolaire). 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.

Figure 2 : Adénocarcinome bien différencié. Microscopie : prolifération tumorale formant des papilles ou des glandes (flèches)



3. Carcinome à grandes cellules (ou cancer non à petites cellules sans autre précision)

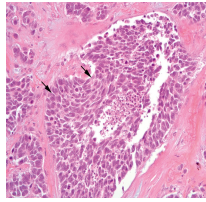
- Histologie : aspect indifférencié avec de grandes cellules atypiques. Absence de mucosécrétion ou de différenciation épidermoïde. C'est un diagnostic d'exclusion.
- Association avec le tabac.
- Localisation périphérique. Tumeur très invasive, notamment pour les structures adjacentes.

4. Carcinome à petites cellules

- Histologie : c'est un carcinome (tumeur maligne épithéliale) neuroendocrine peu différencié. Les cellules sont petites avec un haut rapport nucléo-cytoplasmique (noyaux volumineux) et des mitoses très nombreuses (figure 3). **L'immunohistochimie est obligatoire pour le diagnostic** pour prouver la différenciation épithéliale et pour démontrer la différenciation neuroendocrine.
- Localisation : masse hilare, médiastinale.

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.

Figure 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...).

2.2. Carcinogénèse, lésions pré tumorales et précancéreuses

La carcinogénèse multi-étape 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 (lésion pré tumorale) ;
- 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.

2.3. Méthodes et stratégies diagnostiques d'une tumeur pulmonaire

Il n'y a pas de dépistage, 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

→ **Fibroscopie bronchique**

La fibroscopie bronchique est réalisée sous anesthésie locale avec biopsies multiples ++ pour examen anatomopathologique.

Lorsqu'une seule biopsie est faite, on s'expose au risque d'avoir un prélèvement n'ayant pas intéressé du tissu tumoral ou correspondant à du tissu nécrotique non interprétable.

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 brosseage bronchique (analyse cytologique) ;
- le recueil de l'aspiration bronchique (analyse cytologique) ;
- le LBA (lavage bronchoalvéolaire) qui permet éventuellement un diagnostic cytologique (adénocarcinome in situ).

→ **Biopsie transbronchique**

Biopsies transbronchiques du parenchyme ou de ganglions médiastinaux.

→ **Biopsie transpariétale**

La biopsie transpariétale est réalisée sous repérage scannographique, sous anesthésie locale.

→ **Prélèvements chirurgicaux**

Médiastinoscopie axiale (ganglions latérotrochéaux ou sous-carénaux) ou en dernier recours la vidéo-thoracotomie exploratrice.

→ **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

→ **Tumeurs proximales**

Fibroskopie bronchique sous anesthésie locale avec **biopsies multiples ++** et examen anatomopathologique (sensibilité de 90 %).

→ **Tumeurs distales**

La fibroskopie 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 scannographique sous anesthésie locale avec examen anatomopathologique des prélèvements.

→ **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).

→ **Tumeurs disséminées**

Biopsie d'un site métastatique facilement accessible.

2.4. Principes de traitement et anatomie pathologique

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 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*).

Deux inhibiteurs réversibles spécifiques de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR ont été développés dans le cancer du poumon : le gefitinib (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.

En l'absence de mutation activatrice d'EGFR : chimiothérapie « classique ».

D'autres cibles moléculaire sont en développement et nécessitent aussi des analyses moléculaires.

3. 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, voici les sites primitifs les plus probables devant une métastase pulmonaire : 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 ;
- micronodule (aspect de miliaire) : sarcome, côlon, mélanome, rein ;
- lymphangite carcinomateuse (syndrome interstitiel) : sein, poumon, 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 ;
- rechercher des cibles thérapeutiques particulières.

N.B : de très nombreux marqueurs sont disponibles. Ils sont jamais tout à fait spécifiques, ni forcément très sensibles. Le choix des marqueurs et leur interprétation doit être fait en fonction des résultats des autres examens et de l'incidence thérapeutique éventuelle.

Points essentiels

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) (15–20 %).
- Le diagnostic de cancer à petites cellules nécessite des immunomarquages.
- En cas d'adénocarcinome, des analyses moléculaires sont faites à but thérapeutique. Ces analyses peuvent être réalisées à partir de tissu inclus en paraffine.

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 (ex item 324) – Opacités et masses intrathoraciques chez l'enfant et chez l'adulte

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Masses et nodules pulmonaires.....	3
1.1. Généralités.....	3
1.2. Méthodes de prélèvement.....	3
1.3. Principales pathologies donnant des opacités pulmonaires.....	4
2. Opacités médiastinales.....	6
2.1. Définition et anatomie du médiastin.....	6
2.2. Méthodes de prélèvement.....	7
2.3. Lésions du médiastin antérieur.....	7
2.4. Lésions du médiastin moyen.....	8
2.5. Lésions du médiastin postérieur.....	9

Objectifs ENC

- Diagnostiquer une opacité ou une masse intrathoracique, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

1. Masses et nodules pulmonaires

1.1. Généralités

Pour les lésions pulmonaires intraparenchymateuses, la terminologie dépend de la taille de la lésion :

- ≤ 6 mm = micronodule ;
- 7–30 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.

L'obsession 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.

1.2. Méthodes de prélèvement

1. Fibroscopie bronchique avec biopsies pour examen anatomopathologique

Elle est systématique.

Elle peut être précédée d'un **lavage bronchoalvéolaire** (cf. chapitre 21, « Pneumopathie interstitielle diffuse », item 206 [120]).

Elle est plus rentable pour les lésions proximales, mais elle est faite quand même en cas de lésion distale.

Elle peut comporter des biopsies transbronchiques et des cytoaspirations ganglionnaires ou de masses péri-trachéo-bronchiques (une échoendoscopie est alors nécessaire).

2. Ponction transpariétale sous scanner et examen anatomopathologique

(Pour les lésions périphériques, se reporter au chapitre 23 « Tumeurs du poumon, primitives et secondaires », item 306 [157].)

Un prélèvement pour une étude histologique est toujours préférable à un prélèvement cytologique (la différence provient du calibre de l'aiguille, plus gros pour les prélèvements histologiques).

3. Biopsie chirurgicale avec examen anatomopathologique (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...).

1.3. Principales pathologies donnant des opacités pulmonaires

Cf. tableau 1.

Tableau 1: Principales pathologies donnant des opacités pulmonaires

**Granulomatose avec polyangéite.*

1. Tumeurs malignes : cancers primitifs et secondaires (métastases)

(Cf. chapitre 23 « Tumeurs du poumon, primitives et secondaires », item 306 [157].)

Les métastases pulmonaires peuvent être révélatrices d'un cancer.

Les métastases pulmonaires peuvent apparaître sous forme de lésion unique ++.

2. Tumeurs bénignes

→ **Hamartochondromes**

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 ils se développent). C'est une malformation qui correspond à **du tissu cartilagineux et adipeux sans signes histologiques de malignité**.

L'aspect scannographique est typique (calcifications lamellaires en « pop-corn »).

La biopsie ou l'exérèse ne sont donc presque jamais réalisées.

→ **Tumeurs carcinoïdes**

Ce sont des tumeurs neuroendocrines bien différenciées pulmonaires.

3. Lésions infectieuses

→ **Tuberculome/caverne tuberculeuse**

(Cf. chapitre 20 « Tuberculose de l'adulte et de l'enfant », item 155 [106].)

Il faut parfois faire une biopsie si le diagnostic ne peut être obtenu autrement. Le diagnostic repose sur la

présence de granulomes épithélioïdes et gigantomycétoïdes avec nécrose centrale caséeuse et coloration de Ziehl-Neelsen.

→ **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 à la coloration de Gomori-Grocott des filaments mycéliens septés de 2 à 4 µm. Le diagnostic est également possible sur un LBA.

→ **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.

→ **Abcès**

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.

→ **Granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener)**

(Cf. chapitre 19 « Artérite à cellules géantes », item 191 [119].)

- Atteinte des vaisseaux de petits et parfois moyens calibres (artères, veines, capillaires).
- Atteinte ORL, pulmonaire, rénale (glomérules).

L'histologie montre une vascularite nécrosante granulomateuse avec (i) des granulomes, souvent centrés par un vaisseau, (ii) une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et parfois moyen calibres, (iii) des foyers de nécrose.

→ **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'angiogramme font le diagnostic de malformation artérioveineuse. Ces lésions ne sont jamais biopsiées +++.

6. Autres

→ **Atélectasie ronde**

Attention aux lésions néoplasiques cachées +++. Demander une tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) et une biopsie au moindre doute.

→ **Pneumoconioses**

Le nodule correspond à une fusion de nodules silicotiques ou asbestosiques. Il s'y associe des calcifications et un syndrome interstitiel radiologique. À la biopsie, des particules de silice biréfringentes en lumière polarisée ou des corps asbestosiques sont visibles entourés d'histiocytes. Le diagnostic peut être évoqué dans un LBA.

2. Opacités médiastinales

2.1. 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.

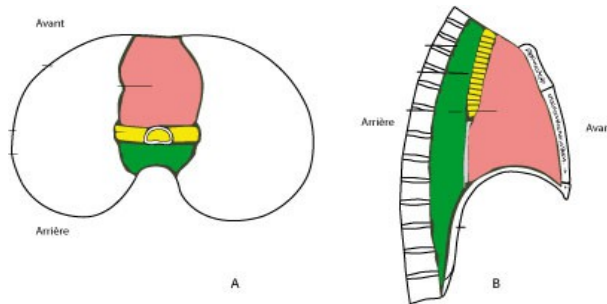
- Médiastin antérieur : en avant de la trachée et du péricarde. Il contient le cœur, les gros vaisseaux (aorte ascendante, artères pulmonaires, veine cave supérieure) et le thymus.
- Médiastin moyen : en regard de l'axe trachéobronchique. Il contient la trachée, la carène, les bronches souches et la 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 (figure 1).

Figure 1 : Schéma au 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 2).

Tableau 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	Kystes	Tumeurs nerveuses

	pleuropéricardiques	bronchogéniques	
		Hernie hiatale	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.

2.2. Méthodes de prélèvement

- Tumeurs du médiastin antérieur : ponction transpariétale à l'aiguille, médiastinostomie antérieure ou chirurgie avec examen extemporané si une exérèse complète semble possible radiologiquement.
- Tumeurs du médiastin moyen : ponction transbronchique ou transœsophagienne en première intention, suivie d'une médiastinoscopie si le diagnostic n'est pas fait.
- Tumeurs du médiastin postérieur : ponction transpariétale à l'aiguille.

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.

2.3. Lésions du médiastin antérieur

3T = thyroïde, lésions thymiques, testicule (moyen mnémotechnique).

1. Goitres thyroïdiens endothoraciques

(Cf. chapitre 27 « Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens », item 239 [241].)

Le diagnostic repose sur la mise en évidence scannographique d'une continuité entre la masse et un des lobes thyroïdiens. La biopsie n'a pas ici d'intérêt. Une cytoponction est le plus 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 lymphoblastique T, lymphome B à grandes cellules, lymphome de Hodgkin...).

3. Tumeurs germinales

(Cf. chapitre 12 « Tumeurs du testicule », item 310 [160].)

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 un homme.

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 -foetoprotéine 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. Leur taille volumineuse fait exceptionnellement discuter leur exérèse.

2.4. Lésions du médiastin moyen

Ce sont principalement des adénopathies.

1. Adénopathies bénignes, non tumorales

- Sarcoïdose.
- Tuberculose.
- Pneumoconiose.
- Infections parenchymateuses chroniques.
- Histoplasmoses.

Les lésions sont identiques à celles observées dans les poumons ou les autres sites atteints (cf. chapitre 20 « Tuberculose de l'adulte et de l'enfant », item 155 [106] ; chapitre 22 « Sarcoïdose », item 207 [124] ; chapitre 21 « Pneumopathie interstitielle diffuse », item 206 [120]).

N.B : l'histoplasmosse chez les sujets ayant résidé en Amérique du nord peut mimer une tuberculose avec des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires parfois centrée 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

→ Lymphomes

Chez le sujet jeune, un lymphome de Hodgkin sera suspecté en premier lieu (cf. chapitre 34 « Lymphomes malins », item 316 [164]).

Toujours rechercher s'il existe une adénopathie périphérique plus facilement accessible à la biopsie +++.

Prévoir des prélèvements pour congélation (recommandation INCa).

Métastases ganglionnaires de tumeurs primitives pulmonaires ou extrapulmonaires Les tumeurs pulmonaires, notamment les **carcinomes bronchiques 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.

2.5. Lésions du médiastin postérieur

1. Tumeurs nerveuses

On distingue les tumeurs des gaines nerveuses, des cellules nerveuses et des paraganglions.

→ 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 neurilemome) : 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) ;
- périneuriome : 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.

→ **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 surrenale (même origine embryologique).
- Ganglioneuroblastome : composante mixte neuroblastique + cellules ganglionnaires matures.
- Ganglioneurome : bénin, cellules ganglionnaires sans contingent neuroblastique (plutôt adolescents, adultes jeunes).

→ **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 surrenaliens. Ils sont le plus souvent non sécrétants.

→ **Tumeurs neuro-ectodermiques 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 « Tumeurs de l'œsophage », item 302 [152]).

Points essentiels

Masses et opacités pulmonaires :

- la majorité des masses pulmonaires sont infectieuses ou tumorales, et plus rarement dues à des maladies secondaires, à des expositions à des toxiques ou à une maladie inflammatoire ;
- 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 (3 T = thyroïde, thymus, testicule [tumeur germinale primitive dont les types histologiques sont identiques aux tumeurs germinales du testicule]) ;
- 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

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

Préambule.....	3
1. Prérequis.....	3
2. Mésothéliome malin.....	3
2.1. Généralités.....	3
2.2. Prélèvements.....	4

Objectifs ENC

- Diagnostique.

Préambule

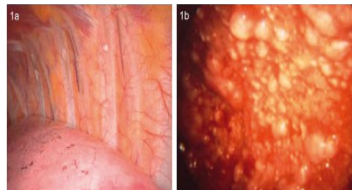
Ce sujet n'apparaît pas en tant que tel mais est à connaître. Il est rattaché aux items suivants :

- 109 : Pathologie respiratoire professionnelle
- 157 : Tumeurs du poumon, primitives et secondaires
- 312 : Épanchement pleural

1. Prérequis

L'espace pleural est une cavité virtuelle délimitée par deux feuillets (les plèvres à la surface des tissus sous-jacents) : la plèvre pariétale/médiastinale bordant la cavité thoracique/médiastin, et la plèvre viscérale tapissant la surface du parenchyme pulmonaire. Macroscopiquement, elles présentent un aspect lisse, rosé, fin, avec une vascularisation sous-pleurale bien visible (figure 1a).

Figure 1a et b : 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 monocouche 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 humidifie la cavité) est principalement produit par la plèvre pariétale et est réabsorbé simultanément par les lymphatiques situés entre les cellules mésothéliales de la plèvre pariétale et médiastinale (cela représente un débit de production/réabsorption d'environ 100 mL/jour).

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.

2. Mésothéliome malin

2.1. Généralités

C'est une tumeur rare : le taux d'incidence est d'environ deux cas pour 100 000 habitants par an chez les hommes et 0,5 pour 100 000 chez les femmes, soit environ 900 nouveaux cas par an. Cette incidence est cependant en augmentation.

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 survenir après des expositions cumulées de niveau faible. Le délai de prise en charge est de 40 ans, et l'exposition à l'amiante n'est pas identifiée dans 20 à 40 % des cas.

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...).

N.B : les autres pathologies liées à une exposition à l'amiante sont des pneumopathies interstitielles (asbestose), des plaques/calcifcations 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.

2.2. 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 et (myco)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 adénocarcinomeuses ? 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 biopsies 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 doit être placé dans du formol dépoussiéré pour envoi au LEPI (laboratoire d'étude des particules inhalées) afin de rechercher des corps asbestosiques signant l'exposition à des fibres d'amiantes.

La plèvre présente un aspect épais, induré et blanchâtre (figure 1b). La tumeur se présente sous forme de nodules ou masses nodulaires mesurant de quelques millimètres jusqu'à 10 cm, ou sous forme d'un épaissement 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 :

- des mésothéliomes malins ayant un aspect épithélial (« épithélioïdes ») (figure 2), 50 % des cas ;
- des mésothéliomes malins à cellules fusiformes (« sarcomatoïdes ») (figure 3), 20 % des cas ;
- des mésothéliomes malins biphasiques (épithélioïdes et sarcomatoïdes).

Figure 2 : Microscopie : mésothéliome de type épithélioïde d'architecture massive (flèche grise) ou tubulaire (flèche noire) composé de cellules cubiques, cohésive, atypiques avec un volumineux nucléole

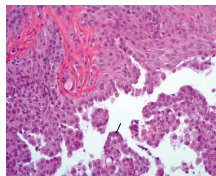
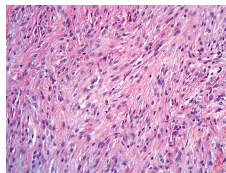


Figure 3 : Microscopie : mésothéliome de type sarcomatoïde d'architecture massive constitué de cellules fusiformes plus ou moins atypiques



Points essentiels

- 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 40 % 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 LEPI (laboratoire d'étude des particules inhalées).
- 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).

Item 295 (ex item 145) – Tumeurs de la cavité buccale, naso- sinusiennes et du cavum, et des voies aérodigestives supérieures

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Types histologiques des tumeurs de la cavité buccale et des voies aérodigestives supérieures (VADS).....	3
1.1. En fonction de la localisation.....	3
1.2. Carcinome épidermoïde.....	3
1.3. Adénocarcinome.....	4
1.4. Carcinome indifférencié nasosinusien (undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type, UCNT).....	5
1.5. Lymphome.....	5
1.6. Tumeurs des glandes salivaires.....	5
1.7. Tumeurs bénignes.....	5
2. Prélèvements à visée diagnostique.....	6
2.1. Biopsies d'une lésion des VADS avec examen anatomopathologique.....	6
2.2. Adénopathie cervicale suspecte de malignité.....	6
3. Prélèvements à visée thérapeutique (pièce opératoire).....	6

Objectifs ENC

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

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

1.1. En fonction de la localisation

Cf. tableau 1.

Tableau 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	Carcinome épidermoïde	Tabac (cofacteur alcool)
Oropharynx		HPV (oropharynx)
Larynx		Tabac seul (larynx)
Hypopharynx		
Amygdale	Carcinome épidermoïde	HPV
	Lymphome	
Ethmoïde	Adénocarcinome	Bois (reconnu comme maladie professionnelle)/nickel
	Neuroblastome olfactif	-
Sinus maxillaire	Carcinome épidermoïde	-
Rhinopharynx (cavum)	Carcinome épidermoïde	
	Carcinome indifférencié (UCNT)	EBV – ethnies (Afrique du Nord, bassin méditerranéen, Chine du Sud et Inuits) rôle de la consommation de poisson séché et salé (nitrosamines)
	Lymphome	

Majorité des cancers toutes localisations confondues : carcinome épidermoïde invasif.

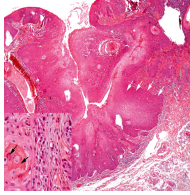
1.2. Carcinome épidermoïde

- Homme (95 % des cas) entre 50 et 65 ans.
- Tumeur lymphophile, sauf les cancers de la corde vocale de stade précoce (un T3 transglottique est lymphophile).

1. Histologie

Carcinome épidermoïde : tumeur maligne épithéliale avec une différenciation malpighienne reconnue morphologiquement par la présence de ponts d'union ou de kératine (figure 1).

Figure 1 : Carcinome épidermoïde bien différencié



La muqueuse malpighienne est tumorale, très épaissie, forme de gros bourgeons (flèches blanches) à partir desquels se détachent des amas de cellules tumorales infiltrantes (flèches grises). À fort grossissement, 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.

2. Lésions précancéreuses du carcinome épidermoïde

Ces lésions sont parfois visibles cliniquement (**leucoplasie** : plaque blanche ; **érythroplasie** : plaque rouge, ce sont des termes cliniques) et leur diagnostic est fondamental (exérèse, surveillance).

En anatomie pathologique on parle de **dysplasie**.

L'OMS définit trois grades de dysplasie : bas/intermédiaire/haut, selon que les atypies nucléaires, la désorganisation architecturale et les mitoses concernent respectivement le tiers inférieur, les deux tiers inférieurs ou la totalité de la hauteur de l'épithélium. Les stades dysplasie de haut grade et carcinome in situ sont équivalents dans la classification OMS actuelle.

La terminologie de « néoplasie intra-épithéliale de bas/haut grade », utilisée dans d'autres lésions précancéreuses comme celles du col utérin, n'est pas encore totalement consensuelle pour cette localisation.

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 seraient de meilleur pronostic.

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.

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.

1.3. Adénocarcinome

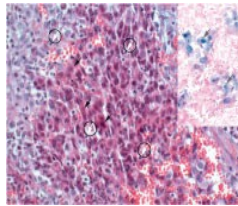
- Type de tumeur la plus fréquente dans l'ethmoïde (85 %). Le plus souvent, il s'agit d'une maladie professionnelle due à l'exposition aux poussières de bois/nickel/nitrosamines avec un délai de survenue parfois long (30 ans !).
- Histologie : tumeur épithéliale avec différenciation glandulaire.
- Métastase ganglionnaire exceptionnelle.

1.4. Carcinome indifférencié nasosinusal (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 (figure 2). La tumeur étant peu différenciée et les lymphocytes abondants, le diagnostic s'appuie sur l'immunohistochimie.
- 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).

Figure 2 : Carcinome indifférencié nasopharyngé (UCNT)



N.B : tous les cancers du rhinopharynx ne sont pas des carcinomes indifférenciés type UCNT.

On peut voir aussi :

- des carcinomes épidermoïdes kératinisants (non associés à EBV) ;
- des lymphomes.

1.5. Lymphome

La localisation la plus fréquente est l'amygdale.

Il s'agit le plus souvent d'un lymphome B non hodgkinien.

1.6. 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.

1.7. 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 (polype inversé)
 - angiome/angiofibrome juvénile nasopharyngé
 - 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 mais non tumoral ;
 - papillome.

2. Prélèvements à visée diagnostique

2.1. 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 pour congélation à l'état frais ++.

- Pour le cavum : cavoscopie sous anesthésie générale, prélèvement état frais.
- Pour le cancer de l'ethmoïde : examen des fosses nasales sous anesthésie générale avec des otiques et biopsies sous contrôle de la vue.

2.2. Adénopathie cervicale suspecte de malignité

Il peut s'agir d'une métastase ganglionnaire ou d'un lymphome.

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'essaimage]).

Un examen extemporané doit être réalisé : s'il s'agit d'un ganglion métastatique d'un carcinome épidermoïde, un évidement doit être fait dans le même temps (le patient doit être parfaitement informé de ce risque).

S'il s'agit d'un lymphome, un fragment ganglionnaire sera congelé (cf. chapitre 34 « Lymphomes malins », item 316 [164]).

3. Prélèvements à visée thérapeutique (pièce opératoire)

Pièces chirurgicales très variables en fonction de la localisation et de l'extension (ne rentre pas dans le cadre de cet ouvrage) + évidement ganglionnaire sélectif ou radical comprenant en plus la glande sous-mandibulaire (pour les évidements de la zone I), du muscle sternocléidomastoïdien, de la veine jugulaire interne et du nerf spinal.

Les items devant figurer dans le compte-rendu sont :

- localisation de la tumeur ;
- type histologique de tumeur (suivant la classification 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 essentiels

Tumeurs malignes :

Majorité des cas :

- carcinome épidermoïde (dont la différenciation est associée au pronostic) ;
- émergence du rôle des virus HPV oncogènes.

Plus rarement :

- adénocarcinome de l'ethmoïde chez un travailleur du bois/cuir ;
- carcinome indifférencié nasosinusal (UCNT) du rhinopharynx associé à l'EBV ;
- lymphome de l'amygdale ou rhinopharynx ;
- tumeur maligne des glandes salivaires.

Item 239 (ex item 241) – Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis : histologie de la glande thyroïdienne.....	3
2. Cancers de la thyroïde.....	3
2.1. Types histologiques des cancers.....	3
2.2. Traitement chirurgical des cancers de la thyroïde et anatomie pathologique.....	6
3. Diagnostic d'un nodule thyroïdien.....	7
3.1. Cytologie sur ponction.....	8
3.2. Technique.....	8
4. Autres lésions thyroïdiennes.....	9
4.1. Goitres.....	9
4.2. Maladie de Basedow.....	9
4.3. Thyroïdites.....	10
4.4. Nodule toxique.....	10

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.
- Connaître l'apport et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et la thérapeutique.

1. Prérequis : histologie de la glande thyroïdienne

Les vésicules thyroïdiennes sont bordées par des thyrocytes avec présence de colloïde au centre des vésicules.

Au sein de l'épithélium vésiculaire, il existe en plus des thyrocytes des cellules C (cellules épithéliales provenant de la crête neurale sécrétant de la calcitonine).

2. Cancers de la thyroïde

2.1. 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 (carcinome médullaire de la thyroïde) ;
- et les carcinomes très peu différenciés ou anaplasiques (tableau 1).

Tableau 1: Types histologiques des cancers de la thyroïde

	Fréquence	Terrain/clinique	Macroscopie	Microscopie	Évolution Pronostic
Carcinome papillaire	70 % environ	Jeune	Nodule non encapsulé Calcifications	Noyaux caractéristiques (= critère diagnostique +++) Architecture papillaire Calcosphérites	Extension lymphatique ++ Bon pronostic
Carcinome vésiculaire	20 % environ	40 ans	Nodule souvent encapsulé	Vésicules avec noyaux atypiques (mais ≠ des noyaux du cancer papillaire) Invasion/franchissement de la capsule, emboles vasculaires	Extension vasculaire et lymphatique Métastases viscérales (os, poumon) Adénopathies cervicales rares
Carcinome médullaire	5 % à 10 %	Forme familiale le plus souvent	Nodule blanc non encapsulé	Cellules tumorales épithéliales	Extension lymphatique fréquente

		(NEM 2) Diarrhée, flush	(souvent à l'U des 1/3 supérieur et moyen)	avec marqueurs neuroendocrines et expression de la calcitonine Stroma amyloïde (80 %)	et vasculaire
Carcinome anaplasique	< 5 %	> 60 ans	Tumeur très volumineuse, très infiltrante	Cellules tumORAles très atypiques et très peu différenciées Expression de cytokératines	Très mauvais Décès rapide Diagnostic différentiel : lymphome

1. Carcinome papillaire

Cancer thyroïdien le plus fréquent (60 à 80 % des cancers de la thyroïde).

Terrain : plutôt sujet jeune (F > 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 (figure 1).
- Microscopie (figure 2) : le diagnostic repose sur des **anomalies nucléaires** pathognomoniques +++.
 - noyaux d'aspect « verre dépoli »,
 - incisures nucléaires (en grain de café),
 - empilement des noyaux (chevauchements),
 - **pseudo-inclusions nucléaires**,
 - **clarification des noyaux**.

Figure 1 : Aspect macroscopique de carcinome papillaire de la thyroïde : présence de deux nodules blanchâtres (flèches) sans capsule

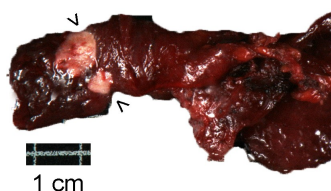
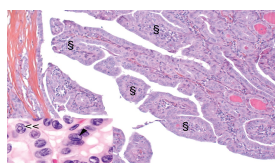


Figure 2 : 2 Aspect microscopique de carcinome papillaire de la thyroïde



Notez l'architecture papillaire de la tumeur (S = papilles) et des noyaux caractéristiques se chevauchant (flèche noire), présentant des incisures nucléaires (flèche noire) et des pseudo-inclusions nucléaires (double

tête de flèche).

L'architecture est le plus souvent papillaire. Des calcosphérîtes sont souvent présentes dans l'axe des papilles.

Ces anomalies nucléaires étant caractéristiques, elles permettent à elles seules de faire le diagnostic de carcinome papillaire expliquant le grand intérêt de la cytologie dans le diagnostic des nodules thyroïdiens.

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 (cela reste un carcinome papillaire).

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. Les adénopathies cervicales métastatiques sont rares.

- Macroscopie : nodule avec souvent une capsule épaisse. Il est charnu, plein, beige.
- Microscopie : la tumeur est formée de vésicules de petite taille.

Le diagnostic de malignité par rapport à un nodule bénin (adénome ou nodule toxique) se fait sur les critères suivants :

- les **noyaux atypiques** sans les aspects caractéristiques des noyaux des carcinomes papillaires ;
- des images d'invasion/franchissement de la capsule ;
- des embolus tumoraux vasculaires.

Le diagnostic différentiel peut donc être difficile avec un adénome vésiculaire.

Les anomalies nucléaires sont beaucoup plus discrètes et moins caractéristiques. Le diagnostic de malignité se fait assez souvent lorsqu'un des deux critères est présent. Ceux-ci ne peuvent être appréciés que sur l'histologie (pièce opératoire) et pas sur les prélèvements cytologiques.

En cytologie, il est très difficile de différencier un adénome vésiculaire d'un carcinome vésiculaire.

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 souvent 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) et la calcitonine. Absence d'expression de 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. La nature carcinomateuse de la lésion sera identifiée par la mise en évidence d'une positivité en immunohistochimie du marquage par les cytokératines des cellules tumorales.

Diagnostic différentiel : le lymphome dont le pronostic est plus favorable.

2.2. Traitement chirurgical des cancers de la thyroïde et anatomie pathologique

Le traitement d'un cancer de la thyroïde inclut une chirurgie.

Stade pTNM (édition 2010)

Tumeur

- Tx non évalué
- T1 ≤ 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
 - T1a : < 1 cm
 - T1b : 1 cm à 2 cm
 - T1m : tumeur multifocale
- T2 : 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
- T3 : > 4 cm ou avec extension extrathyroïdienne minime (muscle sterno-cléido-mastoïdien, tissus périthyroïdiens)
- T4 : dépassant largement la capsule thyroïdienne :
 - 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

- Mx : la présence ou l'absence des métastases distantes ne peut pas être établie
- M0 : pas de métastases distantes
- M1 : métastases distantes

En cas d'absence de certitude diagnostique préopératoire, un examen extemporané peut être demandé. La lésion doit être assez grande (en général > 1 cm) pour permettre un examen extemporané sur la lésion et la conservation d'une partie de la tumeur qui ne sera pas congelée.

En cas de tumeur maligne, l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire doit préciser les éléments suivants (items minimaux, recommandations de l'INCa 2011) :

- type de prélèvement ;
- localisation de la tumeur dans l'organe ;
- type histologique (classification OMS en vigueur) ;
- 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).

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.

3. Diagnostic d'un nodule thyroïdien

Un nodule thyroïdien correspond à une lésion palpable dans la thyroïde.

On retrouve les nodules thyroïdiens dans 4 à 5 % de la population, mais seuls 5 à 10 % d'entre eux sont des cancers.

La stratégie diagnostique idéale (qui n'existe pas encore) devrait permettre :

- le diagnostic de tous les cancers ;
- la reconnaissance de toutes les lésions bénignes (pas de chirurgie).

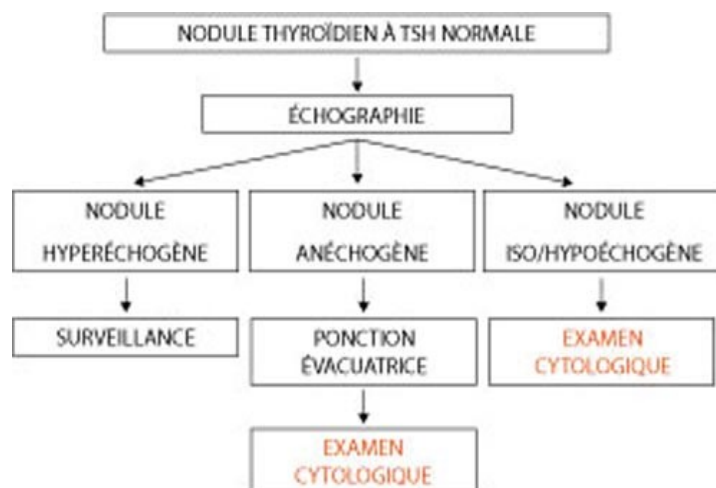
La stratégie diagnostique fait intervenir :

- 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 (figure 3) :

Figure 3 : Stratégie diagnostique d'un nodule thyroïdien à TSH normale



3.1. Cytologie sur ponction

Cytologie sur ponction (kyste/nodule) = examen clé ++.

Tout nodule (hors goitre) avec TSH normale supérieur à 1 cm doit être ponctionné.

La cytoponction est un examen peu invasif, peu coûteux, qui possède une valeur prédictive forte pour le diagnostic de cancer.

3.2. Technique

- Palpation ou repérage sous échographie.
- Ponction par aiguille fine montée sur une seringue, en dépression, avec une dizaine d'allers et retours dans le nodule.
- Étalement immédiat sur lame puis fixation/coloration, associés à une analyse après cyto centrifugation des cellules.

Les résultats de cytoponctions thyroïdiennes sont codifiés par un système dit système de Bethesda (publié en 2010) et qui remplace l'ancien système (ininterprétable/bénin/malin/douteux) (tableau 2).

Tableau 2 : Réponses possibles (codifiées selon le système de Bethesda, 2010) et conduite habituelle

Réponse	Risque de malignité	Conduite habituelle (dépend également d'autres facteurs : clinique, échographie...)
Prélèvement non contributif (pas de matériel, non interprétable...)	?	Refaire la ponction
Lésion bénigne	< 1 %	Surveillance
Atypies de signification indéterminée	5–15 %	Refaire la ponction
Suspicion de tumeur vésiculaire	15–30 %	Chirurgie (lobectomie). Si malin à l'examen extemporané : thyroïdectomie totale + évidement compartiment central zone VI
Suspicion de tumeur maligne	60–75 %	Chirurgie (lobectomie ou thyroïdectomie subtotale) Les recommandations européennes et américaines sont thyroïdectomie totale et évidement compartiment central ou zone VI Dans le cas des micro-cancers : loboisthmectomie
Malin	97–99 %	Chirurgie : thyroïdectomie subtotale : dans les microcancers Sinon, thyroïdectomie totale + évidement du compartiment central ou zone VI

		<p>Si présence d'adénopathies cervicales : évidements cervicales bilatérales</p> <p>Si carcinome médullaire : thyroïdectomie totale + évidement compartiment central + évidement cervical bilatéral systématique</p>
--	--	--

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).

4. Autres lésions thyroïdiennes

4.1. Goîtres

1. Goitre simple

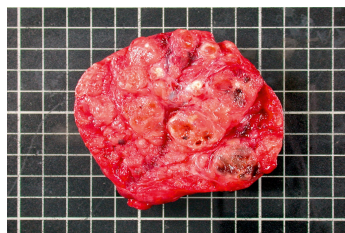
Il s'agit d'une hyperplasie diffuse de la glande (augmentation de volume sans modification de l'histologie).

2. Goitre multihétéronodulaire

Les indications chirurgicales sont dictées principalement par les complications : goitre multinodulaire toxique ou goitre plongeant compressif ou suspicion de carcinome (figure 4).

- Macroscopie : la thyroïde est 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 : les vésicules thyroïdiennes de taille très variable, remaniements inflammatoires, nécrotiques, œdémateux ou fibreux.

Figure 4 : Aspect macroscopique d'un goitre multihétéronodulaire thyroïdien. Parenchyme thyroïdien contenant de multiples nodules colloïdes parfois remaniés



N.B : il n'est pas rare de trouver des micro-cancers (< 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.

4.2. Maladie de Basedow

Macroscopie : la thyroïde est augmentée de volume, brune/rouge, et homogène à la coupe.

Microscopie : bandes de fibrose fines et inflammatoires, les vésicules sont hyperplasiques.

4.3. Thyroïdites

Le traitement est rarement chirurgical.

1. Thyroïdite de Hashimoto

Macroscopie : la thyroïde est de taille augmentée, ferme, blanchâtre, et élastique à la coupe.

Microscopie : des plages ou bandes fibreuses larges très inflammatoires délimitent des nodules contenant des vésicules atrophiques massivement infiltrées de lymphocytes.

Elle peut se compliquer d'un lymphome ou d'un carcinome papillaire (apparition d'un nodule), mais la fréquence des carcinomes papillaires n'est pas augmentée par rapport à la population générale. 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 : la thyroïde est de taille augmentée, ferme, jaunâtre, et élastique à la coupe.

Microscopie : destruction du parenchyme thyroïdien. Flaques de colloïde avec granulomes tuberculoïdes d'âges différents.

4.4. Nodule toxique

Le nodule toxique est un nodule 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 maligne exceptionnelle, d'où l'absence habituelle de cytoponction dans la prise en charge des nodules toxiques).

Points essentiels

- Dépistage cytologique par ponction de tout nodule supérieur à 1 cm avec TSH normale.
- Les résultats d'une cytologie thyroïdienne sont codifiés comme suit (Bethesda 2010) : non contributif/bénin/atypies de signification indéterminée/suspect de tumeur vésiculaire/suspect de malignité/malin.
- Contrôle histologique obligatoire (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 cytologiques caractéristiques ++, en général associées à une architecture papillaire.
- Carcinome vésiculaire : diagnostic = images d'invasion-franchissement de la capsule/emboles tumoraux vasculaires/atypies cytologiques (différentes de celles du carcinome papillaire), architecture en général vésiculaire.

Item 88 (ex item 270) – Pathologie des glandes salivaires

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Pathologie tumorale des glandes salivaires.....	3
2.1. Généralités.....	4
2.2. Tumeurs bénignes.....	4
2.3. Tumeurs malignes.....	5
3. Orientation diagnostique devant une augmentation de volume des glandes salivaires – Place de l'anatomie pathologique.....	7
3.1. Augmentation de volume unilatérale, non inflammatoire (tumeur ?).....	8
3.2. Augmentation de volume bilatérale, non inflammatoire (maladie de système ?).....	9

Objectifs ENC

- 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.

1. Prérequis

Les glandes salivaires principales sont en paires : parotides (traversées par le nerf facial), sublinguales et sous-mandibulaires.

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.

2. Pathologie tumorale des glandes salivaires

Cf. tableau.

Tableau : Les différentes tumeurs des glandes salivaires

	Terrain habituel	Localisation	Clinique	Aspects histologiques	Évolution
Adénome pléomorphe (figure 1)	Femme 50 ans	Parotide	Évolution lente	Cellules : épithéliales et myoépithéliales Stroma : myxoïde/chondroïde	Bénin Récidives Dégénérescence possible (rare)
Tumeur de Warthin (figure 2)	Homme 60 ans	Parotide Bilatérale (15 %)		Papilles avec double assise cellulaire Stroma lymphoïde	Bénin Dégénère exceptionnellement Surveillance possible
Carcinome mucoépidermoïde (figure 3)	Tout âge (enfant aussi)			3 types de cellules : – mucosécrétantes – épidermoïdes – intermédiaires	
	Malin Pronostic variable en fonction du				

	grade				
Carcinome adénoïde kystique (figure 4)	60 ans	Glande sous mandibulaire Glandes salivaires accessoires	Douloureux Infiltrant	Architecture variable, de valeur pronostique Emboles périnerveux ++ Emboles vasculaires	Malin Récidives Métastase
Carcinome à cellules acineuses	Tout âge	Parotide			Malin Métastases rares pronostic pas trop mauvais
Carcinome (SAI)	Homme 60 ans	Parotide	Douleurs Paralysie en faciale	peut provenir de la dégénérescence d'un adénome pléomorphe	Malin Métastase Mauvais pronostic

2.1. Généralités

Toutes localisations confondues : 80 % de tumeurs bénignes et 20 % de tumeurs malignes (tableau 1).

Tableau 1: Fréquence des pathologies tumorales des glandes salivaires en fonction de la localisation

	Fréquence (%)	% de tumeur maligne
Glandes salivaires principales		
Parotides	65	25
Glandes sous-mandibulaire	10	40
Glandes sous-linguales	< 1	90
Glandes salivaires accessoires	25	50

Les deux tumeurs bénignes les plus fréquentes sont l'adénome pléomorphe et la tumeur de Warthin.

2.2. Tumeurs bénignes

1. Adénome pléomorphe

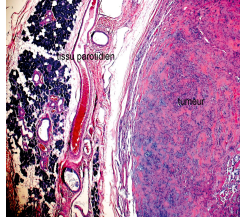
Il représente 80 % des tumeurs bénignes des glandes salivaires (figure 1).

- Macroscopie : encapsulé, polylobé, blanchâtre, 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 ou chondroïde.

Évolution :

- récurrence +++ ;
- dégénérescence possible mais rare : la chirurgie est donc recommandée si l'état général du patient le permet.

Figure 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.

2. Tumeur de Warthin

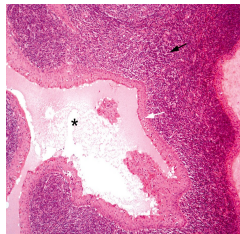
La tumeur de Warthin est la deuxième en fréquence.

Localisation quasi uniquement parotidienne.

Bilatérale dans 10 à 15 % des cas (figure 2).

- Macroscopie : formation kystique molle avec contenu liquide « chocolat ».
- Microscopie : papilles intrakystiques bordées par une double assise cellulaire + stroma lymphoïde très abondant (anciennement appelé cystadénolymphome. Le changement de terminologie a été décidé pour éviter toute confusion avec un lymphome). La dégénérescence maligne est exceptionnelle : une simple surveillance peut suffire.

Figure 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).*

2.3. Tumeurs malignes

1. Tumeurs malignes épithéliales

Les quatre 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.

→ **Carcinome mucoépidermoïde**

C'est la plus fréquente des tumeurs malignes (figure 3).

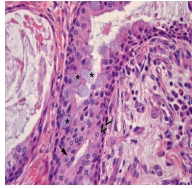
Elle est possible à tous les âges (tumeur la plus fréquente chez l'enfant).

- Macroscopie : tumeur bien limitée le plus souvent.
- 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.

Figure 3 : Carcinome mucoépidermoïde (bas grade)



Tumeur formée de trois contingents cellulaires. 1. Cellules mucosécrétantes (cylindriques à pôle muqueux ouvert) () 2. Cellules épidermoïdes (grande taille au cytoplasme éosinophile avec une différenciation kératosique focale) (double flèche) 3. Cellules intermédiaires (taille moyenne, au cytoplasme éosinophile) (flèche noire).*

→ **Carcinome adénoïde kystique**

Moyenne d'âge : 60 ans.

Localisation fréquente dans la glande sous-mandibulaire et les glandes salivaires accessoires +++

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) de pronostic de plus en plus péjoratif.

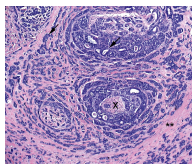
Tumeur neurotrophe avec de nombreux engainements périnerveux.

Emboles tumoraux vasculaires fréquents.

Métastases viscérales non rares.

Récidives fréquentes.

Figure 4 : Carcinome adénoïde kystique



*Petites cellules cuboïdales peu atypiques et cellules myoépithéliales organisées en tube ou en massif (flèches noires). Une condensation fibro-hyaline est souvent présente autour des amas tumoraux (**). Notez l'engainement périnerveux au centre (X).*

→ **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).

→ **Carcinomes SAI (sans autre indication)**

Terrain : homme, 60 ans.

Tumeurs agressives : douleur, paralysie faciale périphérique, métastases synchrones.

Survie faible : 30 % à cinq ans.

Tumeur développée de novo, le plus souvent de type adénocarcinome dit SAI (SAI pour « sans autre indication » car ne ressemblant à aucune entité), ou compliquant un adénome pléomorphe.

→ **Métastases**

Des ganglions lymphatiques peuvent être présents dans la parotide. Ils peuvent être le site métastatique de tout carcinome (principalement des carcinomes épidermoïdes cutanés et mélanomes ou ORL [rares]).

2. Tumeurs malignes non épithéliales

→ **Lymphoïdes**

Très rare. Deux cadres :

- localisation d'un lymphome « systémique » avec atteinte d'un ganglion intraparotidien (lymphome folliculaire, etc.) ;
- développement d'un lymphome intraparotidien de type lymphome B du MALT sur des lésions inflammatoires chroniques de sialadénite (maladie de système).

→ **Autres**

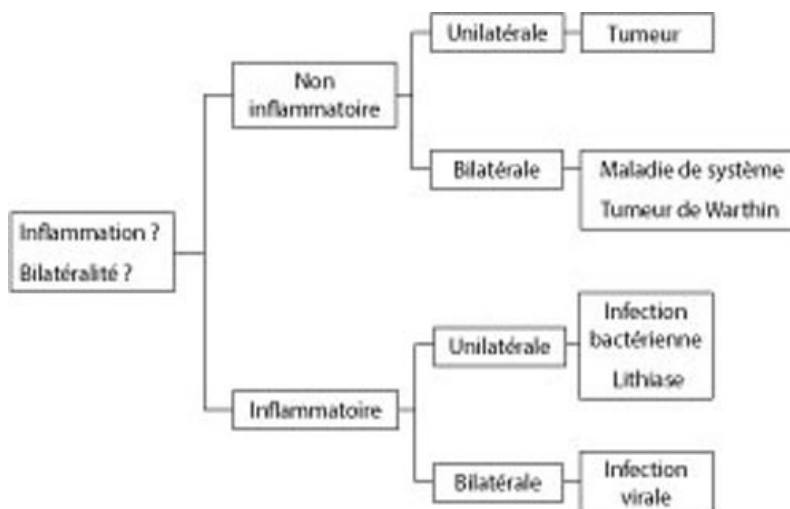
Très rare.

Envahissement par une tumeur non épithéliale (sarcome, mélanome) des structures adjacentes ou métastase.

3. 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 (figure 5).

Figure 5 : Orientation diagnostique d'une augmentation de volume des glandes salivaires



3.1. 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 sous échographie.

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

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...).

Les adénomes pléomorphes sont le plus souvent opérés (risque de dégénérescence), sauf chez les sujets âgés ± comorbidités importantes (risque chirurgical).

JAMAIS de biopsie chirurgicale d'une lésion tumorale parotidienne (risque de traumatisme du nerf facial et d'essaimage des cellules tumorales).

2. Parotidectomie exploratrice avec examen extemporané

Devant une suspicion de tumeur : exploration chirurgicale avec monitoring per-opératoire du nerf facial.

Un examen extemporané peut être fait (très bonne sensibilité pour le diagnostic de lésions malignes).

Il apporte le diagnostic de certitude en plus du geste thérapeutique.

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 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).

3.2. 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 ;
- sialadénite chronique 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-) associée à des lésions lympho-épithéliales.

3. Autres causes

Autres causes de lésions des glandes salivaires (parotide) sans indications d'examen anatomopathologique :

- infection HIV : 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 essentiels

- 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 (adénome

pléomorphe +++).

- 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.

- En cas de suspicion de syndrome de Gougerot-Sjögren : biopsie des glandes salivaires accessoires. Score de Chisholm.

Item 188 (ex item 116) – Dermatoses bulleuses auto- immunes

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Notions cliniques.....	3
3. Principes des méthodes diagnostiques.....	5
3.1. Cytodiagnostic.....	5
3.2. Examen histologique.....	5
3.3. Examen d'immunofluorescence cutanée directe sur une biopsie cutanée congelée.....	6
4. Aspects anatomopathologiques des dermatoses bulleuses.....	7
4.1. Le pemphigus vulgaire.....	9
4.2. La pemphigoïde bulleuse.....	9
4.3. La dermatose à IgA linéaire.....	9
4.4. La dermatite herpétiforme.....	9

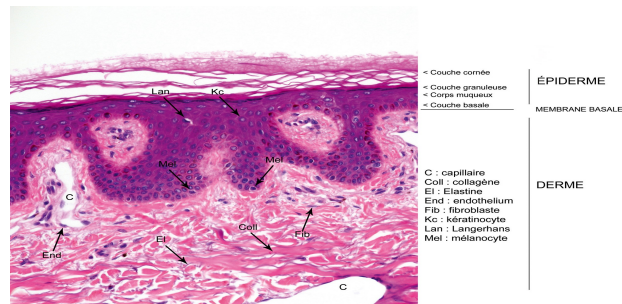
Objectifs ENC

- Connaître les principales dermatoses bulleuses auto-immunes.
- Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

1. Prérequis

Histologie de la peau normale (figure 1).

Figure 1 : Aspect en microscopie d'une peau normale (hématoxyline éosine safran, × 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 surface : la couche basale (cellules au contact de la membrane basale), le corps muqueux, la couche granuleuse, et enfin la couche cornée (kératine).

2. 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, vient se déposer dans la peau et causer des lésions bulleuses.

Les principales pathologies 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).

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, 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 « Lupus érythémateux disséminé », item 190 [117]) ;
- 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 postinfectieux ;
 - les maladies métaboliques : porphyrie cutanée tardive, diabète ;
 - 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 1.

Tableau 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
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	non
Dermatite herpétiforme	Sujet jeune Maladie cœliaque	Prurit Vésicules plus que bulles	Faces d'extension des membres et fesses	non
Syndrome de Stevens-Johnson	Médicament	Érythème et bulles flasques	Zones péri-orificielles	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 Postinfectieux	Cocardes érythémateuses à centre bulleux	Coudes, genoux, paumes, plantes	oui
Porphyrie	Adulte masculin	Bulles, fragilité	Zones photo-	non

cutanée tardive acquise	Alcool	cutanée, cicatrices Hyperpigmentation et pilosité des tempes	exposées (mains)	
--------------------------------	--------	---	------------------	--

3. 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 (« cytodiagnostics 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. figure 3).

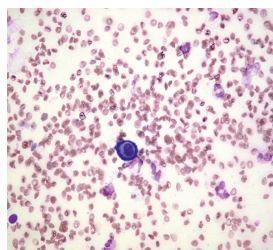
3.1. Cytodiagnostic

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. Cette technique permet de voir des cellules acantholytiques dans le pemphigus (kératinocytes détachés les uns des autres, de forme arrondie) (figure 2) ou des modifications liées à des virus (effet cytopathogène viral herpétique par exemple).

Figure 2 : Examen cytologique de produit de grattage d'une bulle récente (cytodiagnostics 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.

3.2. Examen histologique

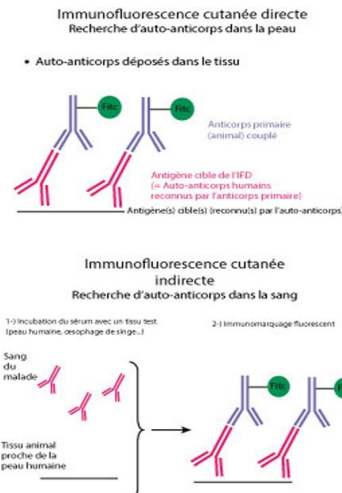
Examen histologique standard après fixation.

3.3. Examen d'immunofluorescence cutanée directe sur une biopsie cutanée congelée

L'immunofluorescence cutanée directe a pour objectif la détection des immunoglobulines (autoanticorps) ou du complément déposés dans la peau (figure 3). Cet examen a un intérêt dans trois situations :

- le lupus : détection d'une bande lupique (cf. chapitre 30, « Lupus érythémateux disséminé », item 190 [117]) ;
- les maladies bulleuses auto-immunes ;
- les vascularites cutanées pour la détection de complexes immuns dans les parois des capillaires dermiques.

Figure 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). En immunofluorescence indirecte, les autoanticorps sont cherchés 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 (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.

4. 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 la pemphigoïde bulleuse, 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 2 donne pour chaque pathologie :

- 1) la cible de l'autoanticorps produit,
- 2) le résultat du cytodiagnostics,
- 3) l'aspect histologique (biopsie sur une bulle récente ou intacte, en périphérie du décollement, fixée) et
- 4) l'aspect en immunofluorescence directe (biopsie en peau péribulleuse, congelée).

Tableau 2 : Aspect cytotologique et histologique des principales dermatoses bulleuses auto-immunes

	Antigène cible	Cytodiagnostic (cellules acantholytiques)	Histologie	Immunofluorescence directe
Pemphigus vulgaire	Desmosome : (desmoglérine 3)	+ (figure 2)	Bulle intra-épidermique avec cellules acantholytiques flottantes (figure 4a)	IgG + complément Dans l'épiderme (interkératinocytaire) : en résille ou en maille (figure 4b)
Pemphigoïde bulleuse	BPAG 1 ± BPAG 2	–	Bulle sous épidermique avec polynucléaires éosinophiles Infiltrat dermique contenant des polynucléaires éosinophiles (figure 5a)	Complément seul ou IgG + complément Dans la membrane basale épidermique (jonction dermo-épidermique) : linéaire (figure 5b)
Dermatose à IgA linéaire	Fragment protéolytique de la BPAG 1	–	Bulle sous-épidermique avec infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles	IgA Dans la membrane basale épidermique (jonction dermo-épidermique) :

				linéaire
Dermatite herpétiforme	Transglutaminase épidermique	– BPAG : <i>bullous pemphigoid antigen</i>	Décollement au sommet des papilles dermiques Vésicule sous-épidermique avec infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles	IgA + C3 Au sommet des papilles dermiques Amas granulaires

Figure 4a : Biopsie d'une bulle de pemphigus, montrant un clivage intra-épidermique, au-dessus des cellules de l'assise basale épidermique, par un mécanisme d'acantholyse

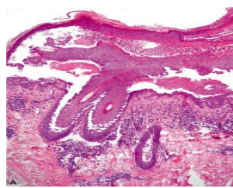


Figure 4b : Immunofluorescence directe avec un anticorps anti-IgG, réalisée sur une biopsie de peau périlésionnelle montrant un dépôt d'IgG interkératinocytaire, réalisant un aspect en « maille »

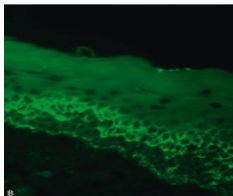


Figure 5a : Biopsie d'une bulle de pemphigoïde, à cheval sur la peau saine avoisinante, montrant un clivage à la jonction dermo-épidermique associé au recrutement de cellules inflammatoires, en particulier des polynucléaires, dans le derme sous-jacent

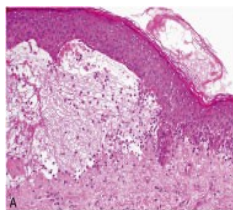
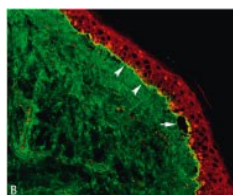


Figure 5b : Immunofluorescence directe réalisée sur une biopsie de peau périlésionnelle avec un anticorps anti-C3 montrant un dépôt de C3 linéaire à la jonction dermo-épidermique, sur la membrane basale (pointes de flèche). Un début de décollement est visible par endroits (flèches). L'épiderme apparaît en rouge



4.1. Le pemphigus vulgaire

Il est dû à des autoanticorps spécifiques dirigés contre la desmogléine 3, 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).

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 antidesmogléine 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.

4.2. La pemphigoïde bulleuse

Elle est due à des autoanticorps antimembrane basale (antigène BPAG 1 pour *bullous pemphigoid antigen 1*) 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.

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.

4.3. La dermatose à IgA linéaire

Elle peut être considérée comme une variante de pemphigoïde. L'antigène cible est d'ailleurs un fragment de la BPAG 1, 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.

4.4. La dermatite 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 antitransglutaminases, et s'associe presque constamment à une maladie coéliqua, 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 essentiels

- 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 (« 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, 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 antimembrane 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 postbulleuses. Le pemphigus est dû à la présence d'autoanticorps antidesmosomes (desmoglénines), causant une acantholyse par la destruction des jonctions interkératinocytaires (immunofluorescence directe en mailles).
- De nombreuses autres maladies dermatologiques peuvent entraîner la formation de bulles : toxidermies (syndrome de Lyell et Stevens-Johnson), maladies métaboliques (porphyrie cutanée tardive), érythème polymorphe postinfectieux, bulles de causes mécaniques... Dans ces cas, l'examen en immunofluorescence directe sera négatif.

Item 190 (ex item 117) – Lupus érythémateux disséminé

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Généralités – Physiopathologie.....	3
2. Lupus et anatomie pathologique.....	3
2.1. Lésions cutanées du lupus.....	3
2.2. Lésions rénales du lupus.....	6

Objectifs ENC

- Connaître les principales lésions cutanées spécifiques.
- Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

1. Généralités – Physiopathologie

Le lupus érythémateux systémique ou lupus érythémateux disséminé est une maladie systémique, auto-immune, spontanément grave, caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif.

La physiopathologie de la maladie est peu connue. Il existerait une immunisation contre des constituants de corps apoptotiques cellulaires avec production d'autoanticorps (facteurs antinucléaires).

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 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 ;
- 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 antinucléaires ;
- anticorps anti-DNA natif ou anomalies immunologiques.

À côté du lupus érythémateux systémique, il existe des formes purement cutanées de lupus (lupus érythémateux chronique) ou à expression cutanée très prédominante (lupus érythémateux subaigu).

2. 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.

2.1. 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.

→ **Immunofluorescence cutanée directe**

L'immunofluorescence cutanée directe a pour objectif de détecter des autoanticorps déposés dans la peau (cf. figure 3, chapitre 29). Cet examen a un intérêt dans trois situations :

- le lupus : détection d'une bande lupique ;
- les maladies bulleuses auto-immunes (cf. *supra*, item 116) ;
- les vascularites cutanées pour la détection de complexes immuns dans les parois des capillaires dermiques.

→ **Technique de l'immunofluorescence directe**

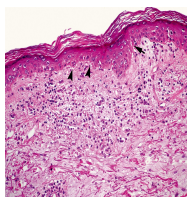
- Réalisation de coupes du tissu (peau, rein) congelé au cryostat ;
- Dépôt sur la coupe d'un anticorps spécifique (anti-IgG ou anti-C3 par exemple) couplé à un fluorochrome (FITC, de couleur verte le plus souvent), puis rinçage éliminant les anticorps qui ne se sont pas fixés sur leur cible ;
- Examen 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. figure 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) visualisés par l'immunofluorescence.

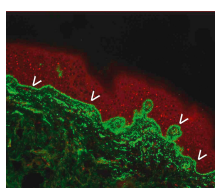
La bande lupique serait due aux dépôts d'antigènes nucléaires dans la basale épidermique, secondaires à la destruction auto-immune des kératinocytes, sur lesquels viennent se fixer les autoanticorps (IgG en général) dirigés contre les antigènes nucléaires (ces autoanticorps sont produits de manière systémique dans le cadre de l'auto-immunité que présentent les malades). Une fois la formation du complexe immun dans la membrane basale, il peut y avoir activation du complément et donc dépôts de C1q ou C3.

Figure 1 : Lésion de lupus aigu, de présentation dermo-épidermique, sous la forme d'une dermatose de l'interface



L'infiltrat lymphocytaire agresse l'épiderme, conduisant à la mort apoptotique des kératinocytes, notamment de la couche basale (flèche), et à une vacuolisation de la jonction dermo-épidermique (pointes de flèche).

Figure 2 : 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.

Attention : il existe d'authentiques lupus qui n'ont pas de bande lupique à l'immunofluorescence cutanée directe.

2. Lésions spécifiques

Ces lésions permettent de faire le diagnostic de lupus, cliniquement et/ou histologiquement.

→ **Lupus à expression dermo-épidermique**

Cf. tableau 1.

Tableau 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 (figure 1)	90 % (figure 2)
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	Discutée, plutôt < 50 %

→ **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, urticaire ;
- atteinte vasculaire thrombotique, éventuellement dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides : livedo, nécroses cutanées.

2.2. Lésions rénales du lupus

Voir chapitres 14 et 16.

Points essentiels

- Le lupus est une maladie auto-immune qui atteint fréquemment et parfois exclusivement la peau.
- 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 (ex item 149) – Tumeurs cutanées, épithéliales

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Fréquence et épidémiologie.....	3
3. Types histologiques.....	3
4. Carcinome basocellulaire.....	5
4.1. Aspect histologique.....	5
4.2. Diagnostic et traitement.....	6
5. Carcinome épidermoïde.....	6
5.1. Lésions précancéreuses.....	6
5.2. Aspect histologique.....	7
5.3. Diagnostic et traitement.....	8

Objectifs ENC

- 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.

1. Prérequis

Histologie de la peau normale (avec kératinocytes, mélanocytes, épiderme, derme papillaire, etc.) (cf. chapitre 29).

2. Fréquence et épidémiologie

Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents chez l'adulte.

90 % des cancers cutanés sont des carcinomes (tumeur épithéliale maligne).

Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent (80 % des carcinomes cutanés).

3. Types histologiques

Les deux principaux carcinomes cutanés épithéliaux sont :

- le carcinome basocellulaire ;
- le carcinome épidermoïde cutané.

Le tableau 1 donne les principales caractéristiques histologiques et évolutives de ces deux carcinomes.

Tableau 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 Fentes de rétraction entre la tumeur et le stroma (figure 1)	Cellules pléiomorphes, atypiques Ponts d'union entre les cellules Kératine Infiltration (figure 2)
Évolution	Strictement locale (pas de métastase) Infiltration, récurrence locale	Possibilité de métastases ganglionnaires et viscérales Infiltration, récurrence locale ou à distance

Le tableau 2 résume les principales caractéristiques cliniques et les facteurs pronostiques de ces deux cancers.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et facteurs pronostiques des carcinomes basocellulaire et épidermoïde

	Carcinome basocellulaire	Carcinome épidermoïde
Localisation	Peau exposée Pas les muqueuses	Peau exposée Muqueuses
Lésions précancéreuses	Non Survient en peau saine	Oui Survient très souvent sur lésions préexistantes : – kératose actinique (figure 3) – maladie de Bowen (figure 4) – érythroplasie de Queyrat – radiodermite, cicatrices, ulcération chronique – néoplasie intra-épithéliale ou dysplasie épithéliale des muqueuses (se traduisant par une leucoplasie d'un point de vue clinique)
Aspect clinique	Perle épithéliomateuse Forme clinique : – superficielle <ul style="list-style-type: none"> • nodulaire • infiltrante • sclérodermiforme 	
	Lésion ulcérée, bourgeonnante, infiltrante	
Pronostic	Localisation (3 zones) Taille (1 ou 2 cm en fn des zones) Forme récidivée Sous-types histologiques	Localisation (2 zones) Taille (1 ou 2 cm en fn des zones) Forme récidivée Immunodépression Niveau d'infiltration Sous-types histologiques Différenciation Invasion périnerveuse

4. Carcinome basocellulaire

C'est le plus fréquent (80 % des carcinomes cutanés).

Évolution strictement locale (pas de métastases).

Risques : infiltration, récurrence locale, développement d'une autre lésion.

Il survient en peau saine (pas de lésion précancéreuse).

4.1. Aspect histologique

Les cellules sont :

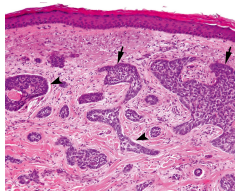
- monomorphes, basaloïdes (figure 1) ;
- disposées en palissades.

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 ;
- infiltrant ;
- sclérodermiforme (stroma fibreux abondant) ;
- métatypique ;
- composite.

Figure 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 artéfact de rétraction (pointes de flèches)



N.B : les quatre 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.

4.2. Diagnostic et traitement

Le traitement chirurgical avec exérèse complète de la lésion est le traitement de référence.

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).

5. Carcinome épidermoïde

Il est beaucoup moins fréquent que le carcinome basocellulaire.

L'évolution est locale, et il y a possibilité de métastases (ganglionnaires ou viscérales).

Risques : infiltration, récurrence locale, métastases, développement d'une autre lésion.

Le carcinome épidermoïde survient le plus souvent en peau lésée (lésion précancéreuse), et peut toucher les muqueuses.

5.1. Lésions précancéreuses

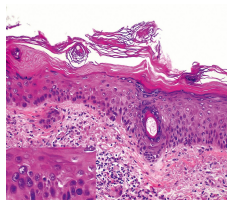
1. Kératose actinique

Les lésions sont liées aux UV (peau exposée).

Histologiquement, il y a une prolifération des cellules basales de l'épiderme qui apparaissent atypiques, tassées les unes contre les autres, avec des mitoses (figure 2).

La kératose actinique évolue assez rarement en carcinome épidermoïde et peut régresser.

Figure 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)

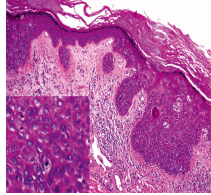


2. Maladie de Bowen

Il s'agit d'un carcinome épidermoïde in situ (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 (figure 3).

Figure 3 : Maladie de Bowen (carcinome épidermoïde in situ)



Elle 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 au niveau des muqueuses.

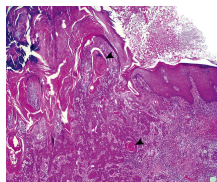
Il se transforme en carcinome infiltrant dans environ 10 % des cas.

5.2. Aspect histologique

Aspect histologique du carcinome épidermoïde de la peau (figure 4) :

- cellules malpighiennes atypiques ;
- ponts d'union entre les cellules ;
- kératine (globes cornés) ;
- infiltration (franchissement de la membrane basale).

Figure 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) ;
- mixtes baso-squameux (*cf.* cancer basocellulaire).

En revanche, seraient de plus mauvais pronostic les formes :

- acantholytiques (les cellules se détachent les unes des autres) ;
- adénosquameuses (forme mixte adénocarcinome, carcinome épidermoïde) ;
- desmoplastiques (stroma fibreux abondant).

5.3. Diagnostic et traitement

Le traitement chirurgical avec exérèse complète de la lésion est le traitement de référence.

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 éventuellement le sous-type histologique à valeur pronostique (verruqueux, fusiforme, mixte avec basocellulaire, adénosquameux, acantholytique, desmoplastique) ;
- 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 « Tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques », item 299 [149]) ;
- 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).

Points essentiels

Concernant le carcinome basocellulaire :

- il est le plus fréquent (80 % des carcinomes cutanés) ;
- son évolution est strictement locale ;
- il survient en peau saine (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.

Concernant le carcinome épidermoïde :

- il est moins fréquent ;

- son évolution est locale avec possibilité de métastases ;
- 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.

Item 299 (ex item 149) – Tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Fréquence-épidémiologie.....	3
3. Lésions précancéreuses.....	3
4. Nævus.....	3
4.1. Nævus communs acquis.....	3
4.2. Nævus congénitaux.....	4
4.3. Autres types de nævus.....	4
4.4. Nævus atypiques.....	4
4.5. Nævus multiples.....	4
5. Sous-types histologiques des mélanomes.....	4
5.1. Mélanome superficiel extensif (superficial spreading melanoma, SSM).....	4
5.2. Mélanome nodulaire.....	5
5.3. Mélanome acrolentigineux.....	5
5.4. Mélanome de Dubreuilh.....	5
6. Diagnostic d'une tumeur cutanée pigmentée.....	6
6.1. Diagnostic clinique.....	6
6.2. Diagnostic anatomopathologique.....	6
7. Prise en charge thérapeutique.....	8
7.1. Reprise d'exérèse : marge de tissu sain.....	8
7.2. Recherche de l'atteinte ganglionnaire, curage, ganglion sentinelle.....	8
7.3. Traitement adjuvant.....	8

Objectifs ENC

- 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.

1. Prérequis

Histologie de la peau normale (cf. figure 1, chapitre 29).

2. Fréquence-épidémiologie

Incidence de dix nouveaux cas par an en France pour 100 000 habitants.

En constante augmentation ++ (l'incidence du mélanome double environ tous les dix ans dans les pays à population blanche).

3. Lésions précancéreuses

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 très faible.

Il existe par contre un risque plus élevé de transformation des nævus congénitaux.

4. Nævus

Les nævus sont des lésions bénignes mélanocytaires et peuvent être congénitaux ou acquis.

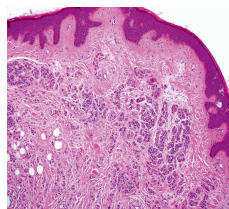
4.1. Nævus communs acquis

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 d'autant plus inquiétante qu'elle apparaît après l'âge de 50 ans.

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) (figure 1). Il n'y a pas d'atypies cytonucléaires ni de mitoses.

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).

Figure 1 : Nævus commun 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



4.2. Nævus congénitaux

Les nævus congénitaux sont des lésions malformatives et peuvent parfois être géants. Ils sont à fort risque de transformation en mélanome.

4.3. 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 (nævus de Spitz, nævus à cellules fusiformes [de Reed], nævus de Sutton ou halo nævus, nævus bleu...).

4.4. Nævus atypiques

Il existe des nævus cliniquement atypiques. Il s'agit de lésions pigmentées 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 biopsie exérèse pour étude anatomopathologique.

4.5. Nævus multiples

Le syndrome des nævus multiples (ou syndrome des nævus atypiques) se définit par l'existence de plus de 50 nævus sur tout le corps avec un aspect clinique atypique (faisant craindre un mélanome). Les sujets présentant de telles lésions en grand nombre sont dans l'ensemble plus à *risque* de développer un mélanome.

5. 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.

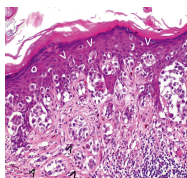
5.1. Mélanome superficiel extensif (superficial spreading melanoma, SSM)

C'est la forme la plus fréquente de mélanome (60 %).

La lésion évolue en deux phases, d'abord « radiaire » avec prolifération des mélanocytes dans l'épiderme, sans franchissement de la membrane basale, puis verticale où les cellules tumorales envahissent le derme progressivement. Histologiquement, le contingent tumoral intra-épidermique envahit l'épiderme de façon anarchique (figure 2), et le contingent dermique, lorsqu'il existe, s'étend dans le derme sans présenter l'organisation régulière d'un nævus.

Au stade radiaire (cancer in situ), l'exérèse est curative.

Figure 2 : Mélanome superficiel extensif, caractérisé par des cellules mélanocytaires atypiques envahissant l'épiderme (flèches blanches) et le derme (flèches noires)



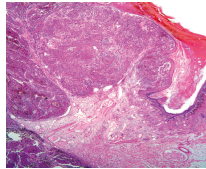
5.2. Mélanome nodulaire

Il représente 10 à 20 % des mélanomes.

C'est la forme la plus agressive, d'emblée invasive.

Histologiquement, la lésion forme un nodule intradermique (figure 3), sans contingent tumoral épidermique, constitué des cellules mélanocytaires tumorales souvent clairement atypiques, avec des mitoses.

Figure 3 : Mélanome nodulaire, constitué d'une prolifération dense de cellules mélanocytaires atypiques formant une nappe dans le derme



5.3. Mélanome acrolentigineux

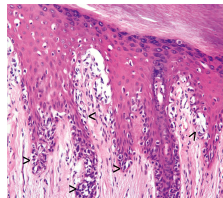
Il représente environ 2 % des mélanomes.

C'est un mélanome à extension superficielle extensive initiale qui se localise sur les régions palmo-plantaires.

On le voit de façon plus fréquente que les autres chez les sujets noirs, car la pigmentation naturelle de la peau, qui protège des UV, est moins marquée à ce niveau.

Histologiquement, la lésion forme une prolifération de mélanocytes atypiques d'abord intra-épidermique alignés dans la couche basale et/ou regroupés en thèques (figure 4), puis envahit le derme.

Figure 4 : 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).

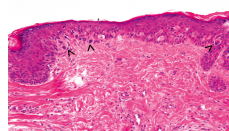
5.4. Mélanome de Dubreuilh

Il représente environ 10 % des cas.

C'est la forme la moins rapidement évolutive.

Il s'agit d'une lésion localisée sur le visage, en zone photo-exposée (malaire, temporale), qui forme une plaque brune souvent étendue. Histologiquement, la lésion est constituée d'une prolifération de mélanocytes atypiques alignés dans la couche basale, associée à une atrophie de l'épiderme (figure 5). Avec le temps, se forment des regroupements en thèques, puis tardivement survient une invasion dermique.

Figure 5 : Mélanome de Dubreuilh au stade in situ, montrant une prolifération de cellules mélanocytaires atypiques, alignées le long de la basale de l'épiderme (flèches)



6. Diagnostic d'une tumeur cutanée pigmentée

6.1. 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.

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).

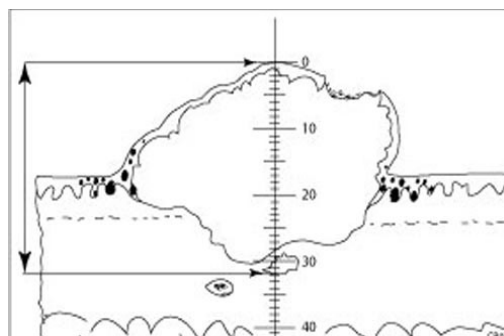
N.B : l'analyse histologique n'est pas nécessaire pour les lésions ayant un aspect clinique caractéristique d'un nævus. C'est le cas des lésions n'ayant aucun des critères de l'abécédaire. Elle devient nécessaire dans les cas douteux ou pour confirmer un diagnostic de mélanome.

6.2. 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 ++) (figure 6).

Figure 6 : Mesure de l'épaisseur (Breslow)



1. Diagnostic de mélanome

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 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.

Diagnostic de mélanome = biopsie/exérèse complète avec examen anatomopathologique.

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 acral lentigineux, mélanome nodulaire, inclassable, autres ;
- épaisseur en mm de la lésion = indice de Breslow ;
- 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).

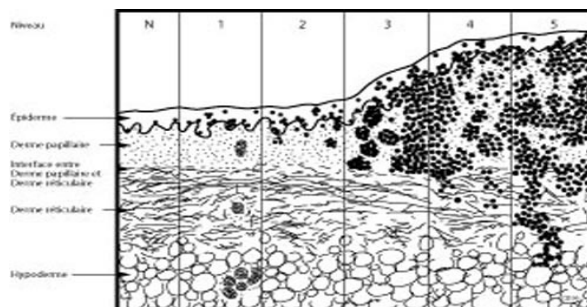
Les niveaux de Clark correspondent à la profondeur de l'infiltration par rapport à l'histologie de la peau (figure 7). Ils ont moins de valeur pronostique que l'indice de Breslow.

- 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 (7^e édition, 2010) :

- le T dépend de l'épaisseur et de la présence ou non de mitoses et d'une ulcération ;
- le N dépend du nombre de ganglions métastatiques.

Figure 7 : Niveaux de Clark. Profondeur de l'infiltration par rapport à l'histologie normale



7. Prise en charge thérapeutique

7.1. Reprise d'exérèse : marge de tissu sain

Il est recommandé de faire une reprise du site tumoral après biopsie/exérèse. Cette marge 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 ;
- mélanome de 0–1 mm (pT1) : 1 cm ;
- mélanome 1,01–2 mm (pT2) : 1–2 cm ;
- mélanome de 2,01–4 mm : 2 cm ;
- mélanome > 4 mm : 2–3 cm.

Pour les mélanomes de Dubreuilh une reprise de 1 cm est conseillée.

La reprise chirurgicale fera l'objet d'un examen anatomopathologique.

7.2. 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 ulcérés ou d'épaisseur supérieure à 1 mm). Cette option n'est pas recommandée de façon systématique.

7.3. 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 peut être proposé.

En cas de métastases viscérales, notamment cérébrales, une chimiothérapie peut être proposée.

En cas de mutation activatrice de *BRAF* (présente dans environ 50 % des mélanomes), un traitement par un inhibiteur de *BRAF* peut être proposé, car il existe une réponse objective dans environ 50 % des cas avec augmentation de la survie médiane.

La prescription de ce traitement nécessite de mettre en évidence une mutation activatrice de *BRAF* dans les cellules tumorales (en général mutation V600E). 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.

Points essentiels

- 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, le niveau de Clark, la présence ou non d'une ulcération, l'index mitotique.

- La prise en charge repose sur la chirurgie, avec reprise d'exérèse dont la taille dépend de l'épaisseur de la tumeur.
- 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.

Item 315 (ex item 163) – Leucémies lymphoïdes chroniques

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Définition et nosologie.....	3
2. Épidémiologie.....	3
3. Présentations et manifestations cliniques.....	3
4. Diagnostic.....	3
4.1. Formes leucémiques.....	3
4.2. Formes non leucémiques.....	4
5. Syndrome de Richter.....	4
6. Diagnostics différentiels.....	4

Objectifs ENC

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

1. 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 OMS 2008, 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.

2. Épidémiologie

Hémopathie maligne la plus fréquente chez l'adulte en Occident, avec une incidence de 3 à 10 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.).

3. Présentations et manifestations cliniques

Cette prolifération tumorale de petits lymphocytes B donne :

- une **hyperlymphocytose** dans le sang ;
- des **adénopathies** et une **splénomégalie** (inconstantes) ;
- des **cytopénies** liées à l'infiltration de la moelle hématopoïétique ;
- une immunodépression avec possibilité d'infections à répétition.

4. Diagnostic

4.1. Formes leucémiques

Diagnostic au laboratoire d'hématologie :

- hyperlymphocytose durable supérieure à 4 000/mm³ ;
- frottis sanguin avec de nombreux petits lymphocytes d'aspect mature (figure 1).

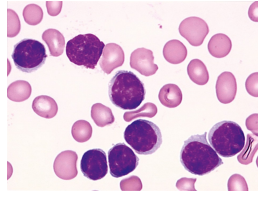
Le diagnostic de certitude sera porté par l'immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux sur le sang périphérique. Cet examen met en évidence une population lymphoïde B exprimant :

- les marqueurs B habituels (CD19, CD20) ;
- le CD23 ;
- le CD5 (un marqueur de lymphocyte T) ;
- et présentant une monotypie, c'est-à-dire un seul type de chaînes légères (kappa ou lambda) à la surface des cellules.

L'immunophénotypage permet l'établissement d'un score diagnostique allant de 0 à 5 (établi par Matutes), 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.

La cryopréservation de cellules tumorales est fortement recommandée car certaines anomalies cytogénétiques constituent un facteur pronostique important.

Figure 1 : Leucémie lymphoïde chronique : frottis sanguin avec des petits lymphocytes à noyaux arrondis, à chromatine fine, et cytoplasme peu abondant (coloration de May-Grünwald-Giemsa × 100)



4.2. Formes non leucémiques

Diagnostic anatomopathologique.

Le diagnostic peut être porté sur une biopsie ostéomédullaire ou sur une biopsie/exérèse de ganglion. Dans les deux cas, on aura une infiltration tumorale d'architecture diffuse par de petits lymphocytes B d'aspect mature CD20 +, CD23 +, CD5 +, CD10-, cycline D1-.

5. Syndrome de Richter

L'évolution est caractérisée 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 (au moins 10 % du poids corporel en six mois) ;
- augmentation des LDH ;
- apparition d'une adénopathie volumineuse, asymétrique, douloureuse.

La confirmation diagnostique nécessite une biopsie/exérèse ganglionnaire qui sera adressée à l'état frais au laboratoire d'anatomopathologie ++ (cf. chapitre 34 « Lymphomes malins », item 316 [164], et chapitre 36 « Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant », item 216 [291]).

Une partie du ganglion sera fixée dans le formol pour une analyse morphologique standard et une étude immunohistochimique. Un autre fragment ganglionnaire sera congelé à l'état frais dans de l'azote liquide, stocké dans des congélateurs à -80 °C, pour d'éventuelles études moléculaires complémentaires (recherche de clonalité lymphocytaire, de translocations récurrentes) (cf. item 316 [164]).

Cette procédure permettra la classification précise de ce lymphome selon la dernière classification de l'OMS de 2008.

6. Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- les formes leucémiques de certains lymphomes :
 - lymphome du manteau,
 - lymphomes de la zone marginale,
 - lymphomes lymphoplasmocytaires ;
- la leucémie à tricholeucocytes ;
- le lymphome folliculaire.

Points essentiels

- La LLC correspond à une prolifération tumorale de petits lymphocytes B matures CD20 +, CD23 +, CD5 +, CD10-, cycline D1-.
- Le diagnostic de LLC est fait en général par immunophénotypage des lymphocytes circulants (cytométrie en flux, laboratoire d'immuno-hématologie).
- 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 (ex item 164) – Lymphomes malins

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Fréquence – épidémiologie des lymphomes.....	3
3. Principes de classification de l'OMS des tumeurs du système hématopoïétique.....	3
4. Diagnostic d'un lymphome.....	6

Objectifs ENC

- Connaître les principes de classification des lymphomes.
- Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

1. Prérequis

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 maligne est monoclonale (on peut dire aussi clonale par opposition à polyclonale).

Cette prolifération peut se faire principalement aux dépens d'un organe lymphoïde (ganglions lymphatiques, rate, thymus...) ou d'un autre organe (estomac, peau, poumon...).

2. 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 est en augmentation constante dans les pays développés et a doublé au cours des 20 dernières années.

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 en fonction des types histologiques.

On distingue le lymphome de Hodgkin (30 % des lymphomes) des lymphomes non hodgkiniens (70 %).

3. Principes de classification de l'OMS des tumeurs du système hématopoïétique

La classification OMS 2008 des tumeurs du tissu hématopoïétique distingue trois catégories de tumeurs selon leur lignée d'origine (tableau 1) :

- myéloïde ;
- lymphoïde ;
- histiocytaire/dendritique.

Tableau 1 : Principes de classification des tumeurs du tissu hématopoïétique selon l'OMS (2008)

Lignée d'origine	Précurseurs immatures	Précurseurs matures
Myéloïde	Leucémie aiguë myéloïde	Néoplasies myéloprolifératives Syndromes myélodysplasiques Mixtes (myéloprolifératives/dysplasiques)
Lymphoïde	Lymphome/leucémie lymphoblastique	Lymphomes de Hodgkin Lymphomes non hodgkinien B Lymphomes non hodgkinien T/NK
Histiocytaire/dendritique	Tumeurs à cellules dendritiques plasmacytoïdes	Néoplasies histiocytaires/dendritiques

Elle distingue les tumeurs issues des cellules hématopoïétiques :

- précurseurs immatures ;
- matures périphériques.

Au sein des lymphomes, elle distingue :

- le lymphome de Hodgkin (LH) ;
- les lymphomes non hodgkiniens B ;
- les lymphomes non hodgkiniens T/NK.

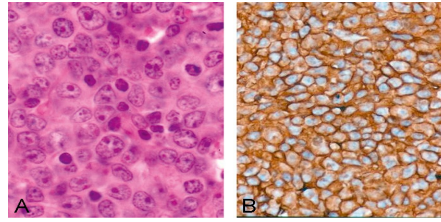
Les lymphomes sont listés selon :

- leur présentation clinique :
 - ganglionnaire,
 - extraganglionnaire,
 - disséminée leucémique ;
- leur agressivité :
 - indolent,
 - agressif ;
- la différenciation de la cellule tumorale.

Parmi les lymphomes non hodgkiniens, 85 % sont d'origine B.

Les plus fréquents sont le lymphome diffus à grandes cellules B (35 %) (figure 1) et le lymphome folliculaire (22 %).

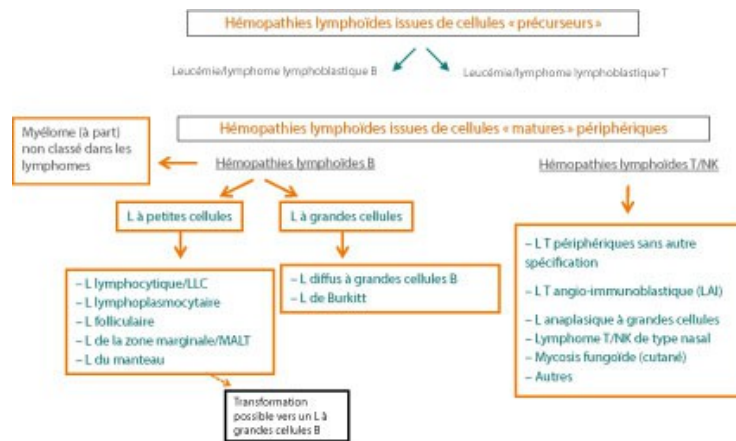
Figure 1 : Lymphome diffus à grandes cellules B



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 2.

Figure 2 : Principales hémopathies lymphoïdes. Les lymphomes indolents sont indiqués en italiques



La plupart des lymphomes à petites cellules sont indolents, hormis le lymphome du manteau qui est agressif.

Les lymphomes indolents sont :

- le lymphome lymphocytaire, leucémie lymphoïde chronique ;
- le lymphome lymphoplasmocytaire ;
- le lymphome folliculaire ;
- le lymphome de la zone marginale, MALT ;
- le mycosis fungoïde.

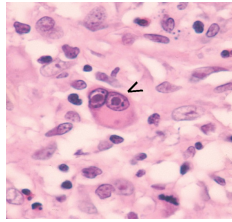
Pour les lymphomes de Hodgkin, la classification de l'OMS 2008 distingue deux entités clinico-pathologiques :

- **le lymphome de Hodgkin classique** (95 % des LH) avec ses quatre variantes histologiques :
 - sclérosante nodulaire (70 %),
 - à cellularité mixte (20–25 %),
 - riche en lymphocytes (5 %),
 - à déplétion lymphocytaire (1 %) ;
- **le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire**, encore appelé paragranelome 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 (figure 3) ;
- ou des cellules de type LP (*lymphocytic predominant cells* appelées parfois « cellules pop-corn ») pour le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ;
- le tout dans un environnement tumoral approprié.

Figure 3 : Lymphome de Hodgkin classique (HES × 40)



Cellule de Reed-Sternberg (flèche) dispersée dans un environnement composé de petits lymphocytes, d'histiocytes, polynucléaires éosinophiles et plasmocytes.

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.

4. Diagnostic d'un lymphome

Chaque entité est définie selon ses caractéristiques :

- 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) ;
- moléculaires et cytogénétiques (translocations chromosomiques par exemple).

Le diagnostic de lymphome est donc pluridisciplinaire et repose sur la confrontation des données cliniques, biologiques, morphologiques, immunophénotypiques, moléculaires et cytogénétiques (cf. chapitre 36 « Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant », item 216 [291]).

Le prélèvement 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 cytogénétique pathologiques +++.

Ce prélèvement **frais** 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 frais 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 d'hybridation in situ (recherche de génome viral comme l'EBV par exemple).

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 pronostiques 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 essentiels

- 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 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 B. Les plus fréquents sont le lymphome diffus à grandes cellules B (35 %) et le lymphome folliculaire (22 %).
- Le diagnostic histopathologique de lymphome de Hodgkin classique repose sur la reconnaissance de cellules de Reed-Sternberg (RS) pour le lymphome de Hodgkin classique, de cellules « LP » pour le paragranulome de Poppema (lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire), le tout dans un environnement tumoral approprié.

Item 317 (ex item 166) – Myélome multiple des os

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Définition.....	3
2. Physiopathologie.....	3
3. Présentation clinique.....	3
3.1. Plasmocytome solitaire.....	3
3.2. Myélome multiple.....	3
4. Diagnostic.....	4
4.1. Myélogramme.....	4
4.2. Biopsie ostéo-médullaire ou biopsie osseuse radioguidée.....	4
4.3. Bilan initial et classification des myélomes.....	5
5. Diagnostics différentiels du myélome.....	5
5.1. Lymphome lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström).....	5
5.2. Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).....	6
6. Atteinte spécifique du myélome : atteinte rénale.....	6

Objectifs ENC

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

1. 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, il existe une synthèse d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète.

L'âge médian au diagnostic est de 60-65 ans (sex-ratio H/F = 3/2).

Le pronostic du myélome est globalement mauvais.

2. Physiopathologie

Les immunoglobulines synthétisées par les cellules plasmocytaires tumorales peuvent être :

- complètes : IgG (60 %), IgA (environ 20 %), IgD (2 %) ;
- seulement constituées de chaînes légères (appelé myélome à chaînes légères : 15 % des cas, kappa 2/3 et lambda 1/3) ;
- absentes, définissant le myélome non sécrétant (2 % des cas).

Cette synthèse d'immunoglobulines monoclonales est détectable dans le sang sous la forme d'un pic étroit à l'électrophorèse des protéines sériques.

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.

3. Présentation clinique

3.1. Plasmocytome solitaire

La forme isolée correspond au **plasmocytome solitaire**.

Il s'agit d'une prolifération plasmocytaire maligne localisée au niveau osseux ou en 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 du rachis et du bassin, radios standard du squelette axial).

Il existe une évolution possible vers un myélome dans deux tiers des cas.

3.2. 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 de d'adénopathies périphériques ni d'hépatosplénomégalie, mais il peut exister un passage sanguin des plasmocytes tumoraux pouvant réaliser un tableau de leucémie à plasmocytes définie comme une plasmocytose supérieure à 2 G/L ou supérieure à 20 % des leucocytes circulants.

4. Diagnostic

4.1. 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 MGG pour diagnostic cytologique.

En cas de myélome, la recherche d'anomalies cytogénétiques pronostiques est recommandée pouvant modifier la prise en charge thérapeutique. Par exemple : t(4 ; 14) ou del(17p).

Le diagnostic de myélome = myélogramme avec plasmocytes dystrophiques et/ou un taux supérieur à 10 %.

4.2. Biopsie ostéo-médullaire ou biopsie osseuse radioguidée

La biopsie ostéo-médullaire 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 en 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) (figures 1, 2a et 2b).

Figure 1 : Microscopie : infiltration de la moelle par des plasmocytes (amas de plasmocytes indiqué par les flèches)

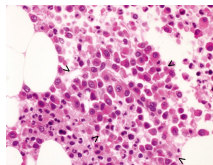
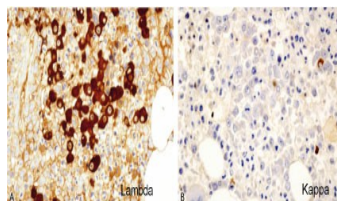


Figure 2 : Mise en évidence par immunohistochimie d'une monotypie : la quasi-totalité des plasmocytes exprimant la chaîne légère lambda



La biopsie ostéo-médullaire permet par ailleurs de rechercher une éventuelle amylose AL associée (cf. chapitre 17 « Amylose », item 217).

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.

4.3. Bilan initial et classification des myélomes

Au diagnostic, il est essentiel de faire un bilan des atteintes de la maladie comprenant :

- numération et formule sanguine ;
- ionogramme sanguin, créatinine et calcémie ;
- électrophorèse des protéines plasmatique, urinaire, et immunofixation plasmatique et urinaire (en cas de protéinurie) ;
- β 2-microglobuline, LDH, CRP ;
- radiographie du squelette axial et des os longs.

Ces examens permettront de classer selon la classification de Salmon et Durie (appelée aussi CRAB) qui permet d'évaluer la masse tumorale (tableau 1).

Tableau 1 : Stades du myélome multiple selon la classification de Salmon et Durie

	Stade I (tous les critères)	Stade II (si ni I ni III)	Stade III (au moins un parmi)
Anémie	> 10 g/dL		< 8,5 g/dL
Composant monoclonal	IgG < 50 g/L IgA < 30 g/L		IgG < 70 g/L IgA < 50 g/L
Protéinurie	< 4 g/j		> 12 g/j
Lésions osseuses	0		> 1
Hypercalcémie	< 120 mg/L		> 120 mg/L
Estimation de la masse tumorale (nb de cellules)	< $0,6 \times 10^{12}$	$\geq 0,6 \times 10^{12}$	> $1,2 \times 10^{12}$

Plus récemment, un score dont le but est d'évaluer la cinétique tumorale a été proposé : 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 et albumine < 3,5 ; or β 2M \geq 3,5 et < 5,5
- stade III : β 2M \geq 5,5

5. Diagnostics différentiels du myélome

5.1. Lymphome lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström)

C'est un lymphome B à petites cellules de type lymphoplasmocytaire. 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. Il existe un risque, comme pour la plupart des hémopathies B à petites cellules, de transformation en lymphome B diffus à grandes cellules.

5.2. 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.

Trois 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 sans dystrophie nucléaire ;
- 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.

6. Atteinte spécifique du myélome : atteinte rénale

(Cf. chapitre 15 « Atteinte rénale au cours du myélome » et chapitre 17 « Amylose », item 217.)

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 essentiels

• 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 dystrophiques et/ou supérieur à 10 % des éléments nucléés.

En cas de myélome, la congélation et conservation des plasmocytes de la moelle préalablement triés est recommandée pour la recherche d'anomalies moléculaires pronostiques pouvant modifier la prise en charge thérapeutique.

• La biopsie ostéo-médullaire peut se justifier si le myélogramme est non contributif.

Critères diagnostiques sur biopsie : infiltration de la moelle par des plasmocytes, parfois atypiques, avec mise en évidence par immunohistochimie d'une monotypie des plasmocytes.

Item 216 (ex item 291) – Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Démarche diagnostique devant une adénopathie superficielle.....	3
3. Intérêt et valeur des différents prélèvements ganglionnaires pour examen anatomopathologique.....	3
3.1. Ponction ganglionnaire (cytoponction).....	3
3.2. Biopsie à l'aiguille.....	3
3.3. Biopsie/exérèse ganglionnaire.....	3

Objectifs ENC

- Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

1. 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).

2. 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 (lymphomes de Hodgkin, non hodgkiniens, cf. chapitre 34 « Lymphomes malins », item 316 [164]),
 - 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.

3. Intérêt et valeur des différents prélèvements ganglionnaires pour examen anatomopathologique

3.1. 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 (adénogramme). La ponction ganglionnaire permet une analyse cytologique et une orientation diagnostique, mais le résultat n'est en général pas assez précis.

3.2. Biopsie à l'aiguille

Elle est réalisée après repérage scannographique et/ou échographique. Elle peut s'envisager lorsque la biopsie exérèse est difficile (adénopathies uniquement profondes par exemple).

3.3. 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 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 congélation pour cryopréservation d'un fragment du ganglion ;
- une fixation dans du formol tamponné pour examen morphologique et étude immunohistochimique ;
- des appositions cytologiques pour étude cytologique.

On pourra aussi (c'est-à-dire en plus) faire :

- l'envoi d'un fragment pour mise en culture (cytogénétique, caryotype) ;
- l'envoi d'un fragment pour mise en suspension (cytométrie en flux) ;
- l'envoi d'un fragment pour examen bactériologique...

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 essentiels

- 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 délai au laboratoire d'anatomie pathologique +++.
- La suspicion d'un lymphome rend obligatoire :
 - une congélation pour cryopréservation d'un fragment du ganglion ;
 - une fixation dans du formol tamponné pour examen morphologique et étude immunohistochimique ;
 - des appositions cytologiques pour étude cytologique.

Item 272 (ex item 332) – Splénomégalie

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	0
1.1. Définition.....	0
1.2. Histologie de la rate.....	0
2. Principales étiologies de splénomégalie.....	0
3. Place de l'anatomopathologie dans le diagnostic d'une splénomégalie.....	0

Objectifs ENC

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

1. Prérequis

1.1. Définition

La rate est un organe lymphoïde secondaire très vascularisé, d'environ 150 à 200 g, non palpable à l'état normal.

Toute rate cliniquement palpable correspond à une splénomégalie.

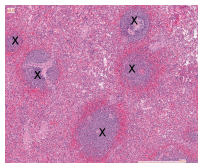
Possible confirmation en imagerie (> 14 cm), notamment chez les sujets obèses ou en cas d'ascite.

1.2. Histologie de la rate

La rate est entourée d'une capsule fibreuse à partir de laquelle partent des travées conjonctives soutenant le parenchyme splénique (figure 1). 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.

**Figure 1 : Aspect microscopique de rate normale. X = nodules lymphoïdes dispersés (pulpe blanche).
Le reste du tissu correspond à la pulpe rouge**



2. Principales étiologies de splénomégalie

La rate peut être touchée par diverses pathologies : 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 l'hémopathie maligne.

Dans les zones tropicales, il s'agit de l'hémoglobinopathie.

- **Pathologies infectieuses :**

- bactériennes (syphilis, typhoïde, tuberculose...);
- virales (VIH, EBV...);
- parasitaires (paludisme, toxoplasmose, bilharziose...);
- fongiques.

- **Pathologies hématologiques :**

- anémies hémolytiques congénitales ou acquises ;
- syndrome lymphoprolifératifs (LLC, leucémie à tricholeucocytes...);
- syndrome myéloprolifératifs (LMC, Vaquez, splénomégalie myéloïde...);
- leucémies aiguës.

- **Hypertension portale**, qu'elle qu'en soit l'étiologie (obstacle infra/intra/sus-hépatique).
- **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 ;
 - lymphomes de Hodgkin et non hodgkiniens ;
 - métastases.

3. Place de l'anatomopathologie dans le diagnostic d'une splénomégalie

La place de l'anatomopathologie dans la prise en charge diagnostique d'une splénomégalie est secondaire et n'intervient qu'en cas de splénomégalie isolée.

Points essentiels

- 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).

Item 296 (ex item 146) – Tumeurs intracrâniennes

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Types histologiques des tumeurs du système nerveux central.....	3
2.1. Gliomes astrocytaires et/ou oligodendrogliaux.....	3
2.2. Tumeurs épendymaires et dérivées des plexus choroïdes classées selon leur grade.....	4
2.3. Tumeurs neuronales et glio-neuronales.....	5
2.4. Méningiomes.....	5
2.5. Tumeurs primitives cérébrales « non nerveuses ».....	5
3. Circonstances de découverte.....	6
4. Métastases cérébrales.....	6
5. Spécificités des tumeurs intracrâniennes chez l'enfant.....	7

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

1. Prérequis

Rappels histologiques.

Le parenchyme cérébral est constitué de neurones et de cellules gliales réparties en deux familles :

- les cellules macrogliales provenant du neurectoderme :
 - les astrocytes : cellules étoilées contenant du glycogène, support structural,
 - les oligodendrocytes : élaboration des gaines de myéline,
 - les cellules épendymaires (épendymocytes) tapissant les cavités du système nerveux central. Les plexus choroïdes sont constitués de cellules épendymaires spécialisées et de vaisseaux, et produisent le liquide céphalorachidien ;
- les cellules microgliales correspondant à des macrophages tissulaires. Ils proviennent des monocytes sanguins.

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 céphalo-rachidien (LCR) circule dans l'espace sous-arachnoïdien.

2. Types histologiques des tumeurs du système nerveux central

Les principaux types de tumeurs intracrâniennes sont présentés dans le tableau1.

Tableau 1: Principaux types de tumeurs intracrâniennes (exclusion des tumeurs embryonnaires)

Tumeurs intracrâniennes secondaires = métastases cérébrales
Tumeurs intracrâniennes primitives : <ul style="list-style-type: none">● gliomes● tumeurs épendymaires● tumeurs des plexus choroïdes● tumeurs neuronales et glio-neuronales● méningiomes● tumeurs cérébrales primitives non nerveuses (tumeurs germinales, lymphomes, tumeurs mélaniques, craniopharyngiome, adénomes hypophysaires)

2.1. Gliomes astrocytaires et/ou oligodendrogliaux

On les définit par le type de cellule tumorale et par le grade histologique (aspects histologiques corrélés à une moindre différenciation et une plus grande agressivité). Le grade suivant la classification OMS va de I à IV (tableau 2).

Tableau 2 : Classification des gliomes d'origine astrocytaire et oligodendrogliale suivant la terminologie OMS (2007)

	Cellule d'origine	Type histologique	Grade de l'OMS
Lésion circonscrite	Astrocyte	Astrocytome pilocytique	I
Lésion infiltrante de bas grade	Astrocyte	Astrocytome diffus	II
	Oligodendrocyte	Oligodendrogliome	II
	Astrocyte et Oligodendrocyte	Oligoastrocytome	II
Lésion infiltrante de haut grade	Astrocyte	Astrocytome anaplasique	III
	Oligodendrocyte	Oligodendrogliome anaplasique	III
	Astrocyte et Oligodendrocyte	Oligoastrocytome anaplasique	III
	Astrocyte	Glioblastome	IV

Anaplasie (transformation maligne de la tumeur) ou tumeur de haut grade.

Schématiquement, on peut opposer les gliomes circonscrits bénins (de grade I) aux gliomes infiltrants qui peuvent être soit de bas grade (II) soit de haut grade (c'est-à-dire malins : grade III et IV).

Le gliome circonscrit (c'est-à-dire non ou peu infiltrant) 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.

Les gliomes infiltrants touchent préférentiellement les hémisphères cérébraux : quel que soit leur grade initial, ils évoluent inexorablement vers des lésions de plus haut grade. Ces lésions ne métastasent pas dans les autres organes tels que le foie ou les poumons, en revanche des cas de métastases intra-axiales à distance (dissémination intrarachidienne dans le LCR) ou dans les nerfs périphériques ont été décrits, mais cela reste exceptionnel.

La mise en évidence de certaines altérations moléculaires permet de mieux définir le processus tumoral et son pronostic.

2.2. Tumeurs épendymaires et dérivées des plexus choroïdes classées selon leur grade

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 LCR. Plus rarement, elles peuvent entraîner une hypersécrétion de LCR.

2.3. Tumeurs neuronales et glio-neuronales

Elles sont rares. Le neurocytome est une tumeur bénigne le plus souvent intraventriculaire. Les autres entités sont souvent responsables de comitialité.

2.4. Méningiomes

Les méningiomes sont des tumeurs extraparenchymateuses le plus souvent bénignes. Ils représentent 20 % des tumeurs primitives cérébrales (sex-ratio = 2 femmes pour 1 homme, avec un pic de fréquence se situant vers la 5^e décennie).

Ils se développent à partir des cellules arachnoïdiennes.

Les facteurs prédisposants des méningiomes sont :

- génétiques avec des mutations du gène NF2 qui favorisent la survenue de méningiomes multiples ;
- les radiations ionisantes. Il s'agit de la tumeur radio-induite cérébrale la plus fréquente.

L'OMS distingue trois grades pronostiques de méningiomes, avec pour chaque grade plusieurs variantes histologiques :

- méningiome de grade I (bénin) ;
- méningiome atypique (grade II) ;
- méningiome malin (grade III).

2.5. Tumeurs primitives cérébrales « non nerveuses »

Certaines tumeurs non nerveuses peuvent se développer dans le système nerveux de manière primitive.

1. Lymphomes cérébraux primitifs

Les **lymphomes cérébraux primitifs** correspondent principalement aux lymphomes B à grandes cellules, et représentent 2 à 3 % des tumeurs cérébrales. Ils surviennent à tout âge et se localisent principalement dans les territoires périventriculaires. Chez le sujet jeune, ce diagnostic doit faire rechercher une immunodépression.

2. Tumeurs mélaniques des méninges

Tumeurs mélaniques des méninges : mélanocytome (bénin), **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 « Tumeurs du testicule », item 310 [160]). 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 céphalo-rachidien permet d'affirmer avec certitude, sans qu'une preuve histologique soit nécessaire, 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 malformation tissulaire embryonnaire apparue avant la naissance, de la région hypophysaire. La tumeur est épithéliale, bénigne, souvent kystique et calcifiée. Elle se développe à partir des restes de la poche de Rathke, dans et au-dessus de l'hypophyse.

5. Adénomes hypophysaires

Les **adénomes hypophysaires** peuvent être sécrétants ou non sécrétants (25 % des cas).

3. Circonstances de découverte

Quatre grandes circonstances sont révélatrices d'une tumeur intracrânienne, il y a l'apparition :

- d'un syndrome d'hypertension intracrânienne ;
- de crises comitiales ;
- de déficits neurologiques focaux plus ou moins rapidement progressifs ;
- de troubles psychiatriques.

En cas d'adénome hypophysaire, les signes endocriniens et les troubles visuels (hémianopsie bitemporale) sont au premier plan.

Dans tous les cas, le diagnostic 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 3).

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen histologique.

Tableau 3 : Caractéristiques des tumeurs intracrâniennes en fonction de l'âge

Adulte	Enfant
Tumeur sus-tentorielle (70 %)	Tumeur sous-tentorielle (70 %)
Métastases ++ (poumon ++, mélanome, sein, côlon, rein)	Astrocytome pilocytique +++
Méningiome	Médulloblastome
Gliomes (glioblastome ++)	Épendymome

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 ischémique, une maladie inflammatoire (sclérose en plaques, sarcoïdose...).

4. 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 le profil en immunohistochimie. Il peut arriver (environ 10 % des cas) que 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 substances « neuroendocrines »). Le choix des immunohistochimies est fonction des hypothèses diagnostiques les plus probables et également de l'incidence thérapeutique éventuelle.

La biopsie permet donc :

- le diagnostic histologique de la tumeur (exemple : adénocarcinome) ;
- l'orientation vers un primitif (origine mammaire ?) ;
- l'identification éventuelle de cibles thérapeutiques (récepteurs hormonaux, HER-2, recherche de mutations prédictives de réponse ou non-réponse à des traitements dits « ciblés »).

5. 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 « Principaux cancers de l'enfant », item 294 [144]).

Il existe un pic de fréquence entre 4 et 8 ans.

Les localisations infratentorielles sont de loin les plus fréquentes, sauf chez le nourrisson où les topographies supratentorielles prédominent.

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 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 LCR. Les métastases extracérébrales (foie, poumon ou os) sont exceptionnelles. Le traitement repose sur une chirurgie dont l'exérèse doit être la plus complète possible, suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie adjuvantes.

Points essentiels

- 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 soit un cancer bronchopulmonaire (un tiers des cas), soit un carcinome mammaire (un quart des cas), ou un carcinome rénal (7 %), digestif (7 %) ou un mélanome (7 %).

- Chez l'adulte, plus de la moitié des tumeurs primitives intracrâniennes sont bénignes.
- Chez l'adulte, les tumeurs primitives intracrâniennes sont essentiellement les méningiomes, les gliomes et les adénomes hypophysaires.
- 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-tentoriel, 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 (ex item 144) – Principaux cancers de l'enfant

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Épidémiologie.....	3
2. Oncogenèse.....	3
3. Types histologiques en fonction de l'âge.....	3
4. Diagnostic.....	4
5. Principales tumeurs.....	4
5.1. Tumeurs d'origine hématopoïétique.....	5
5.2. Tumeurs du système nerveux cérébral.....	6
5.3. Tumeurs du blastème d'organe.....	6
5.4. Tumeurs malignes conjonctives : les sarcomes.....	6
5.5. Tumeurs germinales malignes gonadiques ou extragonadiques.....	7
5.6. Sarcome d'Ewing.....	7

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.
- Connaître les particularités des méthodes, la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic, pronostic et les moyens thérapeutiques.

1. Épidémiologie

Tumeurs rares, environ 1 % 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 75 % (grande chimiosensibilité des tumeurs, meilleure tolérance des traitements).

2. Oncogenèse

Le plus souvent aucune cause n'est trouvée.

Une faible proportion (inférieure à 5 %) 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).

3. 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 (31 %) ;
- tumeurs cérébrales (21 %) ;
- lymphomes (12 %) ;
- tumeurs du blastème (neuroblastome 10 %, néphroblastome 7 %).

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 %).

4. Diagnostic

Le diagnostic repose le plus souvent 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 de biologie moléculaire et cytogénétiques complètent très souvent les investigations habituelles.

L'examen anatomopathologique permet de :

- faire le diagnostic ;
- établir un score pronostique à partir de certains critères propres à chaque tumeur ;
- évaluer la réponse à un traitement (par la recherche et la quantification de la nécrose 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 ou tissuthèques). 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.

5. Principales tumeurs

Cf. tableau 1.

Tableau 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 (blastés) 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 plus rarement un autre organe	LNH > Hodgkin Burkitt (B, abdomen) Lymphoblastique (médiastin)	Biopsie ganglionnaire - immunophénotypage - cytogénétique - biologie moléculaire
Tumeurs cérébrales			
	<ul style="list-style-type: none"> • 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	Ponction biopsie Biologie moléculaire (amplification N-Myc, pronostic ++)
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
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)		Biopsie Biologie moléculaire ++ Translocations diagnostiques

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LNH : lymphome non hodgkinien

5.1. 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 plus rarement un autre organe (lymphome extraganglionnaire).

On distingue classiquement le lymphome de Hodgkin des lymphomes non hodgkiniens (LNH).

Parmi les lymphomes non hodgkinien 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 (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 « Lymphomes malins », item 316 [164]).

5.2. Tumeurs du système nerveux cérébral

(Cf. chapitre 38 « Tumeurs intracrâniennes », item 296 [146].)

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 LCR).

5.3. 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 surrénale (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 de neuroblastes 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 80 % des tumeurs pédiatriques du rein. Sur la pièce de néphrectomie totale élargie, il y a une évaluation anatomopathologique de la réponse à la chimiothérapie, du sous-type de néphroblastome, de la présence d'une extension vasculaire, et de la qualité de l'exérèse.

5.4. Tumeurs malignes conjonctives : les sarcomes

Ce sont des tumeurs malignes à différenciation conjonctive, appelées aussi tumeurs malignes mésenchymateuses.

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.

5.5. 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 rétropéritonéales. 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.

5.6. 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). Le terme de sarcome n'est donc pas tout à fait adapté mais a été conservé.

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 transcrit de fusion (Ews/Fli-1) détecté par la biologie moléculaire (marqueur génétique diagnostique ++). D'autres translocations ont également été décrites.

Points essentiels

- Tumeurs rares (1 % 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.
- Relecture systématique des prélèvements dans ces centres de référence.
- Des analyses complémentaires de biologie moléculaire et cytogénétiques complètent très souvent 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 (ex item 154) – Tumeurs des os primitives et secondaires

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Généralités.....	3
1.1. Diagnostic – Prélèvements.....	3
1.2. Différents types de tumeurs osseuses.....	3
2. Tumeurs osseuses primitives.....	5
2.1. Tumeurs osseuses bénignes.....	5
2.2. Tumeurs osseuses primitives malignes.....	7
3. Tumeurs osseuses secondaires.....	8

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

1. Généralités

1.1. 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 ostéo-locomoteur) :

- donne des arguments en faveur de l'agressivité d'une lésion osseuse ;
- 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.

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.

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 faire l'objet d'une cryopréservation d'un fragment tumoral frais pour d'éventuelles études moléculaires ultérieures à visée diagnostique ou pronostique (recommandations INCa, novembre 2011).

Dans le service d'anatomie pathologique, le prélèvement osseux devra le plus souvent être décalcifié, 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.

1.2. 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 2002, dénombre plus de 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 1) :
 - ostéoblastome : tumeur bénigne,
 - ostéosarcome : tumeur maligne,
 - sarcome : tumeur mésoenchymateuse maligne.

N.B : certaines tumeurs bénignes peuvent se transformer en tumeur maligne, principalement les tumeurs cartilagineuses.

Tableau 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

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 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 traitement ultérieur.

Les images histologiques s'interprètent en fonction de la clinique (âge ++, antécédents, lésion osseuse préexistante) et de l'imagerie +++.

Par exemple 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 confirmer 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 (exemple : 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 HER-2 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, grains 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 (HES), sur les renseignements cliniques, et également de l'incidence thérapeutique éventuelle.

2. Tumeurs osseuses primitives

Les tumeurs osseuses primitives sont :

- plus fréquentes chez l'enfant ;
- de siège principalement métaphysaire.

Les tumeurs malignes sont rares : la tumeur osseuse primitive la plus fréquente est l'ostéosarcome (toutes formes confondues). Son incidence est évaluée à environ 150 cas par an en France.

2.1. 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

- Relativement fréquent, patient jeune (enfant, adolescent, jeune adulte).
- Douleur classiquement à recrudescence nocturne calmée par l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- 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 thermo-ablation par radiofréquence ou la 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).

- Microscopiquement, 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.

2. Tumeur cartilagineuse bénigne : ostéochondrome

- Le plus souvent, diagnostic fait sur l'imagerie (radiographie standard), biopsie pas nécessaire, abstention ou traitement chirurgical si symptomatique ou en cas de suspicion de transformation en chondrosarcome de bas grade (résection d'un ostéochondrome, curetage d'un enchondrome).

- Formes multiples : enchondromes multiples dans les enchondromatoses (maladie d'Ollier et syndrome de Maffucci), ostéochondromes multiples dans la maladie des exostoses multiples.

- Possibilité de dégénérescence en chondrosarcome, fréquente dans les enchondromatoses, peu fréquente dans les ostéochondromes.

- Ostéochondrome : tumeur développée à la surface de l'os, d'aspect pédiculé, constituée par une coiffe cartilagineuse surmontant un tissu osseux d'architecture normale.

- Chondrome : tumeur constituée de nodules de cartilage hyalin, bien limités et séparés par de la moelle adipeuse.

3. Fibrome non ossifiant (cortico-médullaire)/« cortical defect » (quand la lésion est limitée à la corticale)

- Enfant, tumeur très fréquente.

- Formes typiques diagnostiquées par le radiologue sur radiographie standard.

- Cellules fibroblastiques organisées en faisceaux courts entrecroisés mêlées à des lymphocytes et à des macrophages.

4. Tumeur à cellules géantes de l'os

- Adulte jeune.

- Tumeur bénigne mais agressive localement.

- Localisation métaphyso-épiphysaire +++ 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).

- Parfois implants pulmonaires considérés comme « bénins ».

- Microscopiquement, tumeur riche en cellules géantes de type ostéoclastique (cellules non tumorales) sur un fond de petites cellules stromales sans atypies.

5. Dysplasie fibreuse

- 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.

- Diagnostic par imagerie (radiographie standard ± TDM) : lésion bien limitée, avec aspect en verre dépoli.

•Lésion fibro-osseuse : contingent osseux sous la forme de néotravées d'os immature de formes variées (classiquement décrite comme alphabétique), sur un fond fibreux avec petites cellules non atypiques (pré-ostéoblastes).

6. Autres tumeurs primitives bénignes

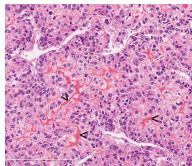
Angiome, kyste osseux essentiel, kyste osseux anévrismatique...

2.2. Tumeurs osseuses primitives malignes

1. Ostéosarcome conventionnel de haut grade

- Fémur distal +++, tibia proximal, humérus proximal, bassin.
- Dissémination par voie hématogène : métastases pulmonaires.
- Aspect radiologique ostéolytique, ostéocondensant ou mixte.
- Confirmation histologique indispensable avant traitement.
- Par définition, ostéosarcome : prolifération cellulaire tumorale maligne (ostéoblastes atypiques) élaborant, au moins focalement, une matrice ostéoïde (figure 1). À noter que cette tumeur peut produire du cartilage malin et du tissu fibreux malin.

Figure 1 : Ostéosarcome conventionnel de haut grade, microscopie : prolifération dense, faite de cellules atypiques. Élaboration focale par les cellules tumorales d'une matrice (flèches)



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 après adjuvante qui dépend de la réponse histologique de la tumeur.

La nécrose tumorale postchimiothérapie 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 postrésection).

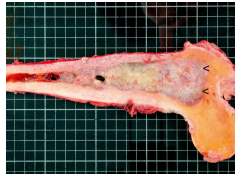
2. Sarcome d'Ewing

Sur cette question, voir *supra* chapitre 39 « Principaux cancers de l'enfant », item 294 (144).

3. Chondrosarcome (tumeur cartilagineuse maligne)

- De novo ou développé à partir d'une lésion cartilagineuse sur le même site (chondrome, ostéochondrome).•Diagnostic suspecté dès l'imagerie : tumeur cartilagineuse avec signes d'agression de l'os préexistant (encoches corticales profondes et étendues, ± rupture de la corticale et envahissement des tissus mous).
- Preuve histologique nécessaire avant résection. •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) (figure 2).
- Traitement uniquement chirurgical (résection complète en monobloc).

Figure 2 : Chondrosarcome, macroscopie : tumeur intramédullaire, faite de nodules blanc grisâtres confluents, qui s'étend depuis la métaphyse fémorale supérieure jusqu'à la diaphyse. La tumeur est nécrosée au centre (coloration jaune verdâtre)



3. 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 variable.

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 (lymphome ? sarcome ? adénocarcinome ? ...) ;
- l'orientation vers un primitif lorsqu'il n'est pas connu ou retrouvé ;
- l'identification éventuelle de cibles thérapeutiques (récepteurs hormonaux, HER-2, 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 essentiels

- 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.

- 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.