

Collège Français des Pathologistes (CoPath)



Enseignement d'Anatomie pathologique

POLYCOPIE

Sommaire

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

Chapitre 2 - Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

Chapitre 3 - La réaction inflammatoire. Les inflammations

Chapitre 4 - Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

Chapitre 5 - Pathologie du développement : malformations congénitales

Chapitre 6 - Pathologies liées à l'environnement

Chapitre 7- Généralités sur les tumeurs

Chapitre 8 - Cellule cancéreuse et tissu cancéreux

Chapitre 9 - Histoire naturelle du cancer

Chapitre 10 - Tumeurs épithéliales

Chapitre 11 - Tumeurs non épithéliales

Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document

2011_2012

Sommaire

1	Historique	3
2	Place de l'anatomie pathologique en médecine	4
2.1	Démarche diagnostique	4
2.2	Différents types de prélèvements	4
2.2.1	Prélèvements cytologiques	4
2.2.2	Prélèvements tissulaires.....	5
2.3	Techniques d'étude morphologique des prélèvements cellulaire set tissulaires	7
2.3.1	Techniques d'étude des cellules.....	7
2.3.2	Techniques d'étude des tissus	9
2.4	Techniques particulières.....	13
2.5	Résultats : le compte-rendu anatomopathologique.....	19
2.6	Déontologie et aspects législatifs	19
2.7	Place de l'anatomopathologie dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient.....	19
2.8	Assurance qualité	20
3	Place de l'anatomie pathologique dans la recherche.....	20
3.1	Cryopréservation des tissus	20
3.2	Techniques d'analyse en recherche.....	20
3.3	Epidémiologie, les registres.....	22

OBJECTIFS

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

1 HISTORIQUE

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

En 1799, publication du *Traité des membranes* par Bichat.

Ce traité qui constitua l'ouvrage fondamental de l'anatomopathologie initia une nouvelle façon de voir l'anatomie. En effet, à côté d'une vision montrant des organes voisins les uns des autres, il proposait une conception de l'homme constitué d'enveloppes successives autour des différents organes. Ce modèle se révéla étonnamment utile et permit de prédire de façon satisfaisante l'évolution d'un certain nombre de maladies, telles que des pathologies couramment observées à l'époque, comme la tuberculose. On observait alors très fréquemment des lésions des séreuses pleurales, péritonéales et péricardiques.

En 1819, publication du *Traité de l'auscultation médiate* par Laennec.

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

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

2 PLACE DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE EN MEDECINE

2.1 Démarche diagnostique

L'anatomie pathologique (ou pathologie) est une discipline médicale qui étudie les lésions provoquées par les maladies, ou associées à celles-ci, sur les organes, tissus ou cellules, en utilisant des techniques principalement fondées sur la morphologie macroscopique et microscopique.

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

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

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

Buts de l'anatomie pathologique dans la pratique médicale

Le rôle de l'anatomocytopathologie est de contribuer à :

- *élaborer le diagnostic* par la démarche anatomoclinique : les lésions sont analysées et décrites dans un compte-rendu, puis l'anatomopathologiste doit intégrer l'ensemble des faits morphologiques et des renseignements cliniques pour, en conclusion du compte-rendu, affirmer un diagnostic ou proposer une hypothèse diagnostique ;
- *préciser le pronostic* en apportant des éléments utiles, en particulier dans le domaine de la pathologie tumorale ;
- *évaluer l'effet des thérapeutiques* : les examens anatomocytopathologiques sont renouvelés au cours d'un traitement afin de juger de la disparition, de la persistance ou de l'aggravation des lésions.

2.2 Différents types de prélèvements

2.2.1 Prélèvements cytologiques

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

- recueil des liquides spontanément émis (urine, expectoration, fistule, drain) ;
- raclage, brossage, écouvillonnage, aspiration de cellules desquamant spontanément (col utérin, bulle cutané-muqueuse, bronches, voies biliaires, aspiration après lavage broncho alvéolaire) ;

- ponction à l'aiguille d'un liquide (épanchement de séreuse ou articulaire, liquide céphalo-rachidien, kyste, collection) avec ou sans contrôle écho-ou scénographique ;
- ponction à l'aiguille d'un organe ou d'une tumeur (ganglion, nodule thyroïdien ou mammaire) avec ou sans contrôle échographique ou scénographique ;
- apposition d'un tissu (pièce opératoire, biopsie) sur une lame.

2.2.2 Prélèvements tissulaires

Ils sont effectués selon trois modalités : la biopsie, les pièces opératoires et l'autopsie.

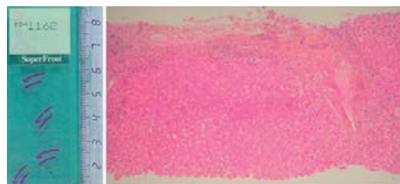
Biopsie

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

La biopsie peut être effectuée selon plusieurs modalités :

- *par ponction* à l'aide d'une aiguille coupante ou d'un trocart (foie, rein, os, etc.) : on obtient des cylindres de tissu de quelques millimètres à quelques centimètres de long (figure 1.1). Les ponctions sont effectuées « à l'aveugle » lorsque l'ensemble de l'organe est malade, ou sous repérage (échographie, scanner) lorsque la ponction doit être dirigée sur une lésion focale visible en imagerie ;

Figure 1.1 : Carotte de ponction-biopsie hépatique



A gauche : vue macroscopique de la lame : deux carottes de 1 cm. A droite : vue microscopique d'une carotte colorée (x50)

- *par biopsie chirurgicale* après anesthésie locale ou générale et sous contrôle de la vue : biopsie partielle, ou biopsie exérèse enlevant la totalité de la lésion ;
- *au cours d'une endoscopie* (pince montée sur l'endoscope) : fragments de 0,5 mm à 2 mm (figure 1.2).

Figure 1.2 : Biopsie de muqueuse colique prélevée à la pince lors d'une endoscopie



À gauche, vue macroscopique de la lame : elle présente 3 biopsies de 1 à 2 mm de diamètre, sur quatre coupes. À droite, vue microscopique d'une biopsie colorée (x 50).

La valeur des biopsies repose sur :

1. leur taille (ex : pour la recherche d'une artérite de Horton où les lésions sont segmentaires, une biopsie d'artère temporale représentative doit mesurer au moins 1,5 cm) ;
2. leur nombre : plus elles sont nombreuses, plus on a de chance de trouver du tissu tumoral, de rendre compte de l'hétérogénéité d'une tumeur et d'observer une lésion focale, mais importante pour le diagnostic ;
3. le choix de la zone biopsie : éviter les zones nécrotiques ou hémorragiques ; sur la peau ou une muqueuse, éviter les prélèvements trop superficiels ; biopsie le ganglion ayant fait l'objet d'une ponction cytologique motivant la biopsie ;
4. la bonne préservation des tissus : ne pas étirer ou écraser les fragments, éviter le bistouri électrique « grillant » les tissus ;
5. le repérage topographique de biopsies multiples (flacons différents répertoriés).

Pièces opératoires

Les pièces opératoires : exérèse partielle ou complète d'un ou de plusieurs organes, séparés ou en monobloc (figure 1.3).

Figure 1.3 : Pièce opératoire



Pièce d'œsogastrectomie pour cancer du bas œsophage (flèche). A. Pièce fraîche. B. Pièce après fixation dans une solution de formol.

Autopsie

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

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

Les autopsies à but scientifique sont pratiquées dans les hôpitaux, généralement à la demande des médecins qui ont soigné le patient pendant son séjour à l'hôpital, éventuellement à la demande d'un médecin traitant pour un patient décédé à son domicile.

N.B. : les autopsies médicales sont distinctes des dissections anatomiques pratiquées dans les laboratoires d'anatomie des facultés de médecine. Celles-ci sont pratiquées dans le cadre de l'enseignement de l'anatomie et pour la recherche, sur des cadavres qui sont des « dons de corps à la science ».

2.3 Techniques d'étude morphologique des prélèvements cellulaires et tissulaires

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

Enregistrement

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

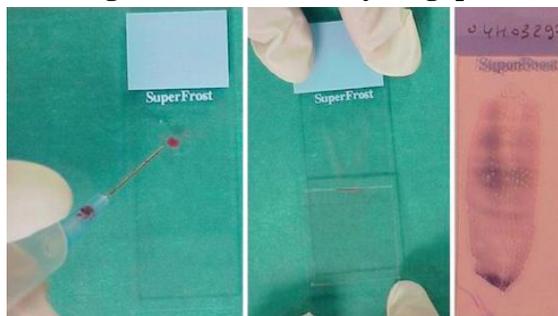
1. l'identité du patient : nom, prénom(s), date de naissance, sexe ;
2. le siège, la date (jour et heure) et la nature du prélèvement (biopsie ou exérèse) ;
3. les circonstances cliniques et paracliniques qui ont motivé le prélèvement et éventuellement les hypothèses diagnostiques ;
4. l'aspect macroscopique ou endoscopique des lésions (un compte-rendu opératoire peut être utilement joint), éventuellement l'aspect d'imagerie, en particulier pour les tumeurs osseuses ;
5. les antécédents pathologiques du patient, en particulier, dans la mesure du possible, les antécédents d'examens anatomopathologiques effectués dans un autre laboratoire et la nature des traitements éventuellement administrés au malade ;
6. les nom et coordonnées du médecin prescripteur et du préleveur, et éventuellement ceux des autres médecins correspondants.

2.3.1 Techniques d'étude des cellules

Étalement des cellules sur des lames de verre

L'étalement est fait par le préleveur lors des cytoponctions d'organes, des frottis, écouvillonnage, brossages ou appositions. Ce geste simple doit être bien maîtrisé pour éviter un écrasement des cellules, ou des amas, en plusieurs couches peu interprétables (figure 1.4).

Figure 1.4 : Ponction cytologique



À gauche : projection du produit de ponction à l'aiguille sur une lame. Au centre : la goutte est étalée, tirée à l'aide d'une autre lame. À droite : lame d'un étalement cytochimique après coloration.

Cytocentrifugation sur lame de verre

Le liquide (naturel, ou d'épanchement, ou de lavage) est acheminé au laboratoire où il est centrifugé directement sur une lame de verre, sous forme de pastille (figure 1.5).

Figure 1.5 : Cytocentrifugation d'un liquide d'ascite

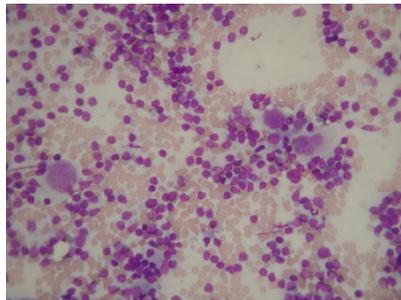


À gauche : cytocentrifugeuse. À droite : spot de cytocentrifugation sur lame après coloration.

Fixation des étalements

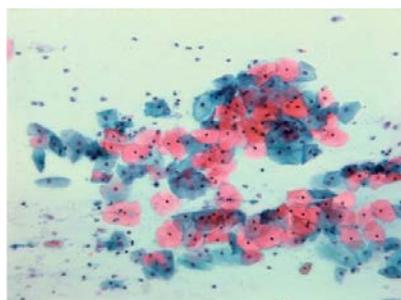
Elle se fait soit par simple séchage à l'air pour la coloration de May-Grunwald-Gima (figure 1.6),

Figure 1.6 : Produit de cytoponction d'un ganglion lymphatique de lymphome de Hodgkin ; étalement coloré au May-Grünwald-Giemsa



Soit par immersion dans l'alcool-éther, ou par application d'un aérosol de laque fixant pour les colorations de Harris-Schorre, ou de Papanicolaou (frottis cervicaux-utérins notamment [figure 1.7]).

Figure 1.7 : Frottis cervico-utérin : étalement coloré au Papanicolaou



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

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

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

Étalement des cellules en monocouche

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

L'analyse d'un liquide peut également se faire après *fixation et inclusion en paraffine d'un culot de centrifugation*, qui est alors effectué de la même façon qu'un prélèvement tissulaire.

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

Un examen cytopathologique fournit des renseignements souvent partiels, voire sans certitude. Par exemple, les anomalies cytoplasmiques et nucléaires observées dans des cellules cancéreuses, peuvent être difficiles à distinguer de modifications cellulaires induites par des phénomènes inflammatoires ou régénératifs. En outre, lors de l'étude de cellules isolées, des critères importants du diagnostic d'un cancer tels que l'architecture du tissu néoplasique et ses relations avec le tissu sain ne sont pas analysables. L'examen cytopathologique est le plus souvent un examen de dépistage ou d'orientation diagnostique. Un contrôle par biopsie peut être nécessaire avant toute thérapeutique.

2.3.2 Techniques d'étude des tissus

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

- la congélation ;
- la fixation adaptée à la microscopie électronique ;
- la mise en culture pour étude cytogénétique, ou en suspension cellulaire pour étude par cytométrie en flux.

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

Étude macroscopique

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire : la pièce est examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée (figure 1.8).

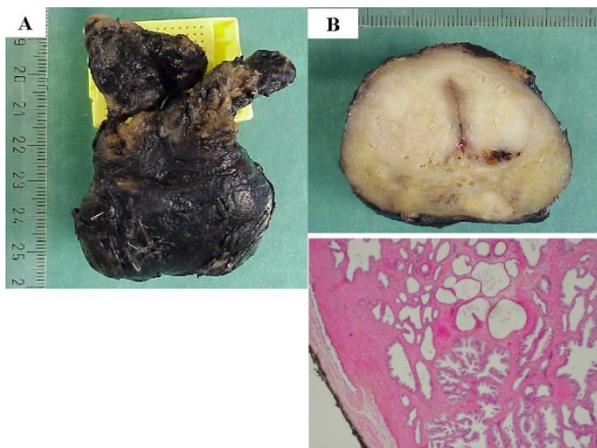
Figure 1.8 : Examen macroscopique d'une pièce opératoire



Mesure et dissection d'une pièce d'oesogastrectomie fixée dans le formol puis sélection des prélèvements destinés à l'étude

Chaque lésion est repérée sur un schéma et éventuellement photographiée. Ces constatations sont confrontées aux documents cliniques et/ou radiologiques, ce qui souligne l'importance des renseignements écrits fournis par le médecin clinicien. En cas de pièces opératoires complexes (exérèse monobloc de plusieurs organes, ou pièce de résection selon une méthode non conventionnelle), le chirurgien devra adresser la pièce avec des indications de repérage topographique. Il peut être utile de marquer les berges d'une pièce de résection de tumeur avec une encre indélébile : ceci ne nuit pas à l'étude histologique et permet d'apprécier exactement la distance entre la tumeur et la limite chirurgicale de la pièce (figure 1.9).

Figure 1.9 : Pièce d'exérèse de prostate et de vésicules séminales



A. Surface tatouée à l'encre de chine. B. Tranche de section de la prostate : l'encre ne pénètre pas en profondeur. En bas lors de l'examen microscopique, l'encre permet de repérer exactement les limites de la résection chirurgicale (limite noire à gauche).

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

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

Fixation

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

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

Trois précautions doivent être prises :

1. le volume du fixateur doit représenter environ 10 fois le volume de la pièce ;
2. le récipient doit être de taille suffisamment grande pour prévenir les déformations des pièces opératoires volumineuses ;
3. avant fixation, les organes creux (tube digestif, vésicule biliaire, utérus) doivent être ouverts et si nécessaire lavés de leur contenu afin de prévenir l'autolyse des muqueuses ; les organes pleins volumineux (foie, rate) doivent être coupés en tranches pour faciliter la pénétration rapide et homogène du fixateur, les poumons peuvent être fixés par insufflation d'une solution de formol dans les bronches ou coupés en tranches. Seuls les cerveaux de nécropsies seront plongés dans une solution de formol sans être tranchés en raison de la fragilité de la substance cérébrale.

La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement : au minimum 2 à 5 heures pour une biopsie et 48 heures pour une pièce opératoire.

Nature du fixateur : le fixateur le plus habituellement utilisé est le formol à 10 % tamponné. Pour les biopsies de petites tailles, des fixateurs à base d'alcool peuvent être utilisés (fixation encore plus rapide, mais effet délétère sur certains antigènes, ce qui peut nuire à des techniques particulières d'immunohistochimie).

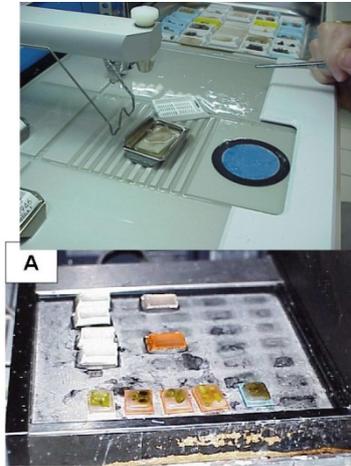
Cas particuliers des tissus calcifiés : les prélèvements calcifiés (os, certaines tumeurs) doivent être sciés, puis fixés, puis plongés dans une solution décalcifiante (acide) avant d'être inclus dans la paraffine, ce qui rallonge la durée de la technique.

Imprégnation et inclusion

Les prélèvements ayant achevé leur fixation sont déposés dans des cassettes en plastique, directement s'il s'agit de biopsies ou, s'il s'agit de pièces opératoires, après l'étape d'examen macroscopique au cours de laquelle sont prélevés des fragments de petite taille (en moyenne 2 x 0,3 cm). Puis les tissus contenus dans les cassettes sont déshydratés par passage dans des alcools, l'alcool est éliminé par des

solvants (xylène), puis la paraffine liquide à 56 °C imprègne les tissus et est refroidie. Ces étapes sont automatisées dans des appareils à inclusion. L'étape finale de l'inclusion est manuelle et consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine (figure 1.10).

Figure 1.10 : Inclusion manuelle du tissu dans un moule de paraffine

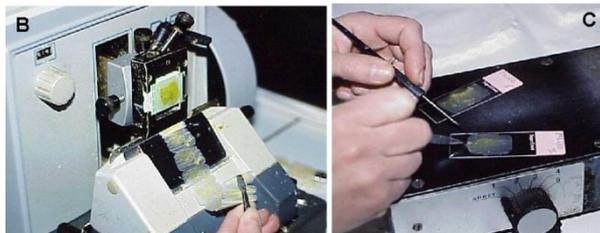


En haut : orientation des prélèvements dans la paraffine liquide. En bas : refroidissement de la paraffine.

Coupes et colorations

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome, les coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur sont étalées sur des lames (figure 1.11).

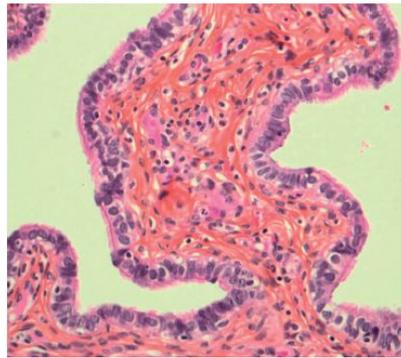
Figure 1.11 : Technique histologique : étapes manuelles



B : coupe au microtome. C : étalement.

Après dissolution de la paraffine, puis réhydratation, le tissu est coloré. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hématoxyline, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrosine, ou phloxine). On y ajoute souvent du safran qui se fixe sur le collagène (figure 1.12).

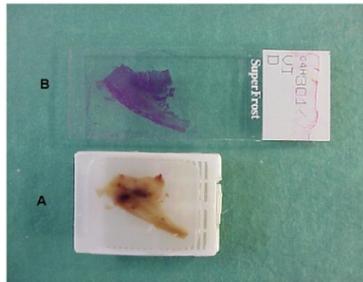
Figure 1.12 : Coloration hématoxyline-éosine-safran d'une muqueuse de trompe utérine



Les cytoplasmes sont roses, les noyaux bleutés, le collagène jaune.

La coupe colorée est protégée par une lamelle de verre collée, ou par un film plastique transparent (figure 1.13). Elle est alors prête à être analysée au microscope par un médecin anatomopathologiste.

Figure 1.13 : Coupe du tissu étalé sur lame et coloré en hématoxyline-éosine-safran



En bas : tissu inclus en paraffine dans le bloc correspondant.

2.4 Techniques particulières

Examen histologique extemporané

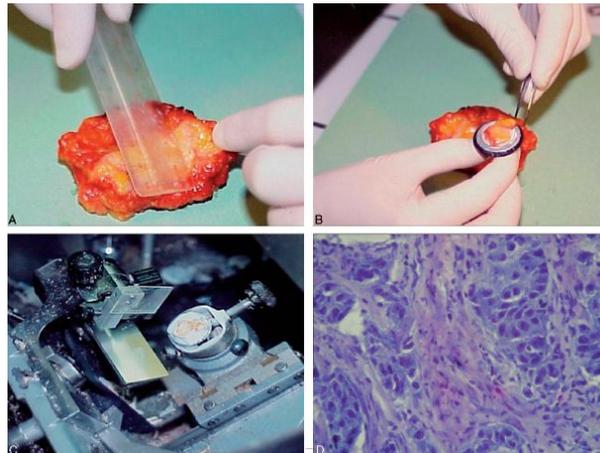
Il s'agit d'un examen anatomopathologique pratiqué dès que le prélèvement est effectué, non fixé, pendant une intervention chirurgicale, afin de fournir rapidement au chirurgien un diagnostic susceptible de modifier le déroulement de l'acte chirurgical.

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

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

La technique utilise la macroscopie et, le plus souvent, des coupes au cryomicrotome (cristat) et une coloration rapide, ce qui permet un résultat en moins de 30 min (figure 1.14).

Figure 1.14 : Examen histologique extemporané



B. Étude macroscopique du prélèvement frais. C. Un fragment est prélevé et fixé sur un portoir. 3 Le fragment congelé est coupé dans un cryostat. 4. Coupe de tissu congelé colorée au bleu de toluidine.

Cependant au cours d'un examen extemporané, la morphologie tissulaire n'est pas d'aussi bonne qualité qu'après une fixation et inclusion en paraffine, en raison de la congélation qui altère la morphologie cellulaire. En outre, pour respecter un délai de réponse court, il n'est pas possible d'examiner en totalité une lésion volumineuse. Le diagnostic fourni par un examen extemporané n'est donc pas aussi fiable qu'un diagnostic histologique conventionnel : il ne doit être considéré que comme un diagnostic de présomption.

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

Colorations histochimiques spéciales

Des colorations spéciales ont pour but de mettre en évidence des constituants particuliers des cellules (glycogène, mucus, pigments, etc.), ou de la matrice extra-cellulaire (collagènes, fibres élastiques, amylose, etc.), ainsi que des agents infectieux (bactéries, parasites, champignons). Ces colorations sont très variées (tableau 1.1) et leur mise en œuvre rallonge le processus technique (figures 1.15–1.25).

Tableau 1.1. : Lister des colorations histochimiques les plus courantes

Tableau 1.1 Liste des colorations histochimiques les plus courantes	
Nom de la coloration	Nature des principales substances colorées
PAS	Glycogène/mucines neutres/lipopigments/champignons
Bleu Alcian	Mucines acides
Rouge Congo	Amylose
Von Kossa	Sels de calcium
Perls	Hémosidérine (fer ferrique)
Fontana-Masson	Mélanine, lipofuscines
Trichrome de Masson	Collagènes
Picrosirius	Collagènes
Gomori, Weigert, Verhoeff	Fibres élastiques
Gordon-Sweet, Tuzi, Wilder	Fibres de réticuline, membranes basales
Rouge à l'huile	Triglycérides
Ziehl	Mycobactéries
Grocott	Champignons, certains parasites
Whartin-Starry	Certaines bactéries
Gram	Certaines bactéries

Figure 1.15 : Coloration de PAS-bleu Alcian sur les cellules caliciformes mucisécrétantes de la muqueuse intestinale.

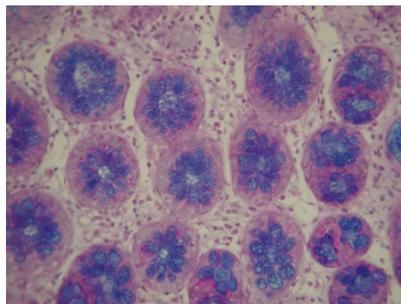


Figure 1.16 : Coloration de rouge Congo d'une amylose glomérulaire (lumière non polarisée).

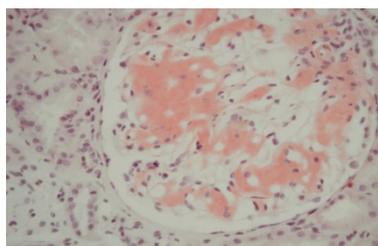


Figure 1.17 : Coloration de rouge Congo d'une amylose glomérulaire : aspect dichroïque vert-jaune des dépôts amyloïdes en lumière polarisée.

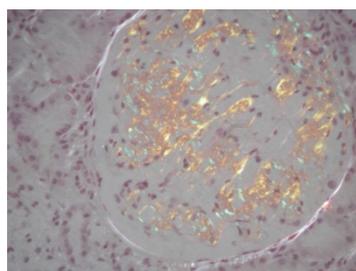


Figure 1.18 : Coloration de Perls : surcharge hémossidérinique dans des hépatocytes (granules bleus).

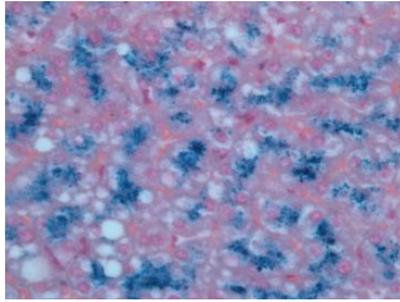
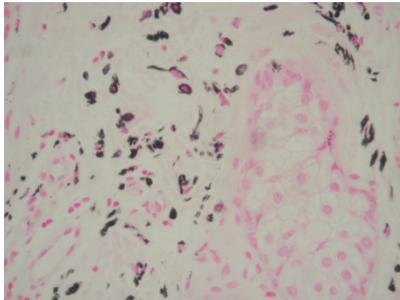


Figure 1.19 : Coloration de Fontana-Masson sur un nævus nævocellulaire cutané



Mélanocytes chargés de mélanine (noire) autour d'une glande sébacée.

Figure 1.20 : Coloration de trichrome de Masson au bleu d'aniline sur tissu hépatique ; coloration bleue du collagène d'un espace porte.

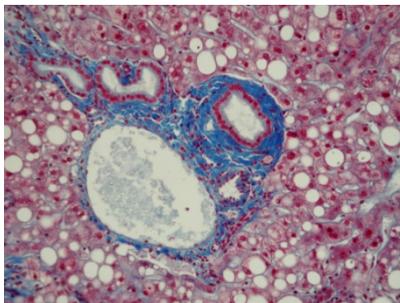


Figure 1.21 : Coloration au rouge Sirius : nodules hépatiques hyperplasiques régénératifs

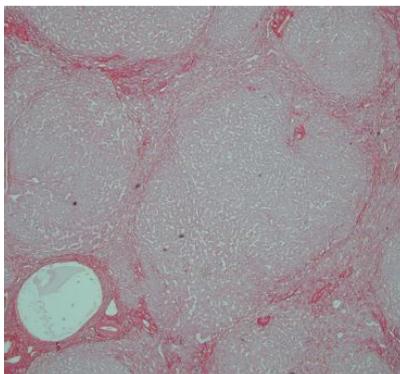


Figure 1.22 : Coloration de Gomori des fibres élastiques (flèches) d'une artère temporale

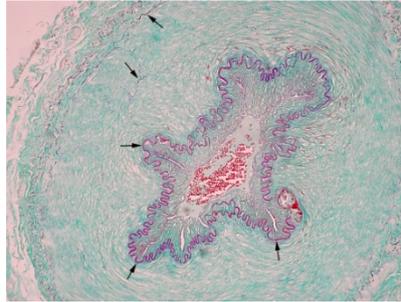


Figure 1.23 : Coloration de Weigert des fibres élastiques d'une artère temporale

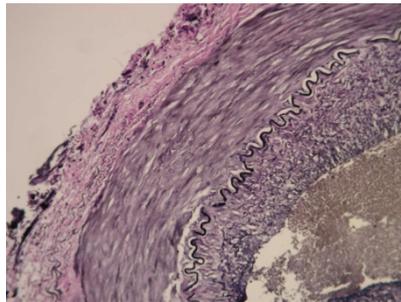


Figure 1.24 : Coloration de Grocott d'un filament fongique (aspergillus)

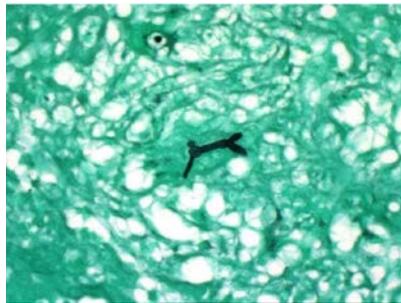
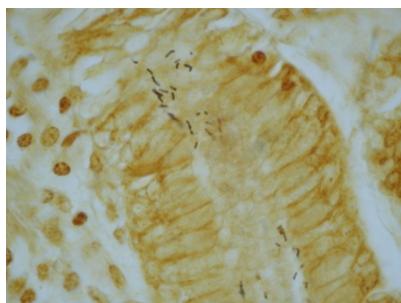


Figure 1.25 : Coloration de Whartin-Starry : bactéries du genre Hélicobacter Pylori dans une crypte gastrique, colorées en noir



Histoenzymologie

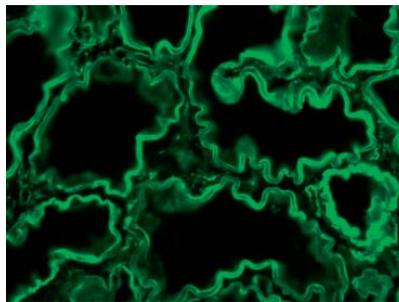
Certains enzymes peuvent être mis en évidence sur des coupes congelées ou parfois après inclusion dans la paraffine. La coupe est incubée dans un substrat spécifique de l'activité enzymatique recherchée. La réaction libère un produit coloré, ou colorable, qui peut être visualisé au microscope optique.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

Immunohistochimie

L'immunohistochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes (Ag) cellulaires, ou extra-cellulaires, grâce à des anticorps (Ac) spécifiquement dirigés contre eux, sur des préparations cytologiques (immunocytochimie), ou sur des coupes de tissus congelés, ou fixés, et inclus en paraffine. Les Ag recherchés peuvent être des Ag membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires, ou des protéines de la matrice extra-cellulaire.

L'immunofluorescence directe est surtout utilisée pour mettre en évidence les dépôts tissulaires d'immunoglobulines et de complément dans les biopsies cutanées et dans les biopsies rénales congelées, observées grâce à un microscope à fluorescence (figure 1.26).

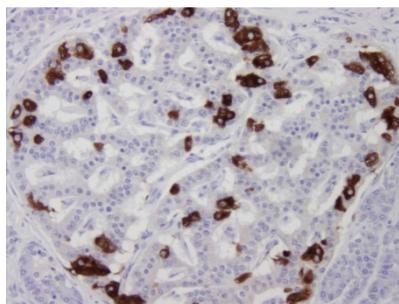
Figure 1.26 : Immunofluorescence sur une biopsie rénale congelée



Mise en évidence de dépôts anormaux de chaînes légères kappa dans les membranes basales des tubes (maladie des dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines)

Dans les méthodes immunoenzymatiques indirectes, l'Ac spécifique primaire est déposé sur le tissu, puis il est révélé par un 2e Ac couplé à une enzyme à laquelle on fournit son substrat. Le produit coloré de la réaction enzymatique apparaît au niveau du site des complexes Ag-Ac (figure 1.27).

Figure 1.27 : Mise en évidence immunohistochimique de l'insuline dans un îlot de Langerhans (technique d'immunoperoxydase sur tissu pancréatique fixé et déparaffiné)



L'intensité du signal obtenu après marquage d'une réaction antigène-anticorps dépend du nombre de molécules colorées visibles. Plusieurs mécanismes d'amplification sont possibles, parmi lesquels les méthodes à trois couches, ou l'utilisation de polymères portant plusieurs molécules d'anticorps. L'augmentation du temps d'incubation et le prétraitement des coupes déparaffinées par la chaleur ou des enzymes augmentent aussi l'intensité du signal.

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

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

2.5 Résultats : le compte-rendu anatomopathologique

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

Le diagnostic morphologique doit toujours être confronté avec la clinique et, le cas échéant, la biologie et l'imagerie.

Le délai de réponse nécessaire, en raison des diverses contraintes techniques, est généralement de l'ordre de 48 heures au minimum. En cas de délai prolongé (examen en attente de techniques complémentaires ou demande d'avis auprès d'un expert), un compte-rendu provisoire peut être adressé, mais une décision thérapeutique ne peut s'appuyer que sur le compte-rendu définitif.

2.6 Déontologie et aspects législatifs

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

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

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

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

Des réunions de concertation pluridisciplinaire régulières organisées entre cliniciens et pathologistes permettent de confronter le diagnostic morphologique aux données cliniques, d'imagerie, ou de biologie moléculaire. Elles peuvent être formalisées au sein de réseaux cliniques ville hôpital, pour la

prise en charge de pathologies ciblées, ou en cancérologie. Dans ce cadre, l'anatomopathologiste participe aux confrontations pluridisciplinaires avec les radiologues, chirurgiens et oncologues.

Seule une mise en commun des données permet d'assurer au patient un diagnostic fiable, une prise en charge de qualité (recherche de facteurs influençant le pronostic) et de proposer une stratégie thérapeutique.

2.8 Assurance qualité

La nécessité d'actualiser ses connaissances (formation continue) et la démarche d'assurance qualité s'imposent à tout médecin, au travers des articles 32 et 72 du Code de déontologie et de dispositions réglementaires. La recherche de la qualité et de la sécurité des résultats est une préoccupation constante de tout pathologiste. La bonne exécution des actes est une des conditions déterminantes de cette qualité.

Le recours aux bases de données informatisées facilite l'accès à l'information la plus pertinente. Une démarche institutionnelle d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques est structurée au sein de l'Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques (AFAQAP).

3 PLACE DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DANS LA RECHERCHE

Le pathologiste doit continuer d'évoluer, comme il l'a toujours fait, en enrichissant la sémiologie morphologique des nouvelles méthodes diagnostiques, mais il doit garder un raisonnement précis fondé sur la morphologie (tant macroscopique, que microscopique), pour établir ou réviser les arbres décisionnels.

3.1 Cryopréservation des tissus

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

La conservation des prélèvements cryopréservés nécessite une infrastructure lourde, garantissant en particulier la rapidité de congélation, le contrôle de la qualité des prélèvements congelés, et leur conservation dans des conditions satisfaisantes. L'utilisation de ces collections nécessite la conformité aux règles éthiques selon la loi (information du patient, gestion du consentement), aux procédures d'assurance qualité et à la transparence des règles d'organisation, de fonctionnement et d'utilisation des prélèvements conservés. Les échantillons cellulaires ou tissulaires, cryopréservés ou non, ne peuvent être utilisés ou utilisables que s'ils sont associés à des informations cliniques sur le malade, des informations morphologiques concernant le diagnostic porté sur le prélèvement et des informations sur les échantillons (nature, quantité, conditions de collecte, de préparation, de conservation et d'utilisation).

3.2 Techniques d'analyse en recherche

Au cours des deux dernières décennies, les techniques d'investigation morphologique se sont considérablement développées. La liste des techniques complémentaires pouvant être utilisée est longue et non exhaustive.

Certaines techniques peuvent avoir des applications dans le diagnostic de routine (microscopie électronique, cytométrie en flux, morphométrie). D'autres restent actuellement du domaine de la recherche (microscopie confocale, microdissection, *tissue array*, techniques non morphologiques d'analyse du transcriptome ou du protéome, etc.).

Microscopie électronique

Cette technique, par l'utilisation de coupes tissulaires très fines (moins de 100 nm) et de grossissements très importants, permet une étude à l'échelon cellulaire (analyse des constituants d'une cellule, des jonctions intercellulaires, d'éventuels dépôts, inclusion etc.). Les prélèvements doivent être de petite taille (2 à 3 mm), des fixateurs spéciaux doivent être utilisés (glutaraldéhyde, puis acide osmique le plus souvent) avant l'inclusion dans une résine. Des techniques d'immunohistochimie peuvent être adaptées au microscope électronique (notamment par des systèmes de révélation utilisant des billes d'or colloïdal denses aux électrons).

L'utilisation du microscope électronique à visée diagnostique est actuellement très réduite (pathologies rares neuromusculaires, rénales ou de surcharge) et elle a été supplantée par l'immunohistochimie, qui permet d'obtenir des résultats plus précis, beaucoup plus rapidement et à moindre coût.

Histomorphométrie

Cette technique permet une évaluation quantitative de certains paramètres : étude de la masse osseuse, quantification de la quantité de tissu conjonctif fibreux, étude de caractères morphologiques cellulaires (taille des noyaux), quantification de résultats immunohistochimiques. Elle utilise des appareils semi-automatiques couplés à des ordinateurs.

Microscopie confocale à balayage laser

Le microscope confocal à balayage laser est un microscope à fluorescence dont le faisceau lumineux est généré par un laser. Les signaux transmis sont captés, numérisés et un logiciel permet de reconstituer les images. Le microscope confocal permet une analyse morpho-fonctionnelle des cellules et des tissus, par la quantification des intensités des marquages fluorescents et la détection de leur localisation, ou colocalisation précise au sein des constituants cellulaires.

Lames virtuelles

Ce sont des reproductions numériques d'une lame, obtenues par la juxtaposition de très nombreuses images, acquises automatiquement et successivement, à fort grossissement. Ces images numériques peuvent ensuite être facilement consultées par plusieurs pathologistes. C'est une technologie très utile pour l'enseignement, la relecture de cas lors de protocoles thérapeutiques ou en assurance qualité pour l'analyse de la reproductibilité diagnostique.

Cytométrie en flux

C'est l'étude des cellules en suspension entraînées dans un flux et interceptées par un faisceau lumineux émis par un laser. Le faisceau modifié est détecté, amplifié et converti en signaux électriques traités par un ordinateur. Les suspensions cellulaires peuvent provenir de liquides naturels ou

d'épanchements pathologiques, du broyage de tissu frais ou congelé ou de la dissociation enzymatique de coupes épaisses (70–100 µm) de blocs de paraffine. L'analyse directe des constituants de la cellule permet de déterminer des paramètres à valeur pronostique en cancérologie : phase S, ploïdie. Des populations cellulaires peuvent être étudiées après incubation avec des Ac spécifiques couplés à un fluorochrome : une application possible est la détermination des antigènes membranaires caractéristiques des sous-populations cellulaires, normales ou tumorales dans le sang, la moelle osseuse, ou dans une suspension cellulaire issue d'un ganglion lymphatique.

PCR in situ

Elle combine, sur des coupes histologiques, une amplification de type PCR et une hybridation *in situ*. Cette technique, très sensible, est d'un maniement difficile, qui empêche encore actuellement son utilisation en routine.

Microdissection

Elle permet de réaliser des analyses moléculaires ciblées. Elle est notamment utilisée lorsque le prélèvement est très hétérogène, pour ne prélever sur une lame que les territoires ou les cellules que l'on souhaite analyser. Cette microdissection peut être soit manuelle, soit par faisceau laser.

Bloc de tissu microarrays et les techniques non morphologiques

Le bloc de *tissue microarrays* est un bloc de paraffine comportant des carottes de 0,6 à 4 mm de diamètre, alignées dans un ordre, repéré dans un bloc receveur (figure 1.28). Ces blocs, comportant de nombreuses tumeurs, permettent de valider facilement de nouveaux marqueurs.

Figure 1.28 : Bloc de tissu microarray (en bas, à gauche) à partir duquel sont réalisées une coloration HE et une étude immunohistochimique avec des anticorps anti-KIT et anti-CD34 (à droite)

L'analyse de la signature moléculaire d'une lésion, fondée sur l'étude du *transcriptome* (étude à grande échelle des ARN extraits des tissus par biopuces ou PCR quantitative) est facilitée par les puces à ADN et le développement de puces dédiées avec un nombre restreint de gènes.

L'analyse du *protomé* avec des appareils de spectrométrie de masse de type SELDI-TOF (*surface enhance laser desorption/ionisation time of flight*) se développe, avec pour principe de séparer les protéines par leurs propriétés chimiques et leur masse moléculaire avant d'analyser les protéines d'intérêt.

3.3 Epidémiologie, les registres

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

Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document

2011-2012

Sommaire

1	Adaptation cellulaire et tissulaire	6
1.1	Atrophie (hypotrophie).....	6
1.2	Hypertrophie.....	6
1.3	Aplasie et hypoplasie.....	7
1.4	Hyperplasie.....	7
1.5	Métaplasie	8
1.6	Dystrophie	9
2	Mort cellulaire et tissulaire.....	9
2.1	Dégénérescence cellulaire	10
2.2	Nécrose cellulaire	11
2.2.1	Causes de la nécrose.....	11
2.2.2	Aspects de la nécrose.....	11
2.2.3	Evolution de la nécrose	13
2.2.4	Physiopathologie, mécanismes biochimiques généraux.....	13
2.3	Apoptose.....	14
2.3.1	Circonstances d'apparition.....	15
2.3.2	Aspects de l'apoptose.....	16
2.3.3	Evolution	16
3	Accumulation de pigments et de substances	17
3.1	Stéatose hépatocytaire	17
3.1.1	Causes.....	17
3.1.2	Macroscopie	17
3.1.3	Histologie	18
3.1.4	Macroscopie	18
3.1.5	Histologie	19
3.1.6	Causes.....	19
3.2	Cholestase.....	19
3.2.1	Macroscopie	19
3.2.2	Histologie	19
3.2.3	Causes.....	19
3.3	Calcifications.....	20
3.4	Hémossidérose	22
3.4.1	Caractéristiques histologiques	22
3.4.2	Hémossidérose généralisée	23
3.4.3	Hémossidérose généralisées secondaires	23

3.5	Maladies de surcharge lysosomiale	24
4	Pathologie des substances intercellulaires.....	24
4.1	Amylose.....	24
4.1.1	Amyloses généralisées.....	26
5	Lésions liées au vieillissement	27
5.1	Vieillessement cellulaire	27
5.2	Aspects morphologiques du vieillissement des organes.....	28

OBJECTIFS

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

PREAMBULE

L'homéostasie normale est assurée par les capacités d'adaptation cellulaire à des modifications physiologiques normales. Lorsque l'environnement cellulaire ou tissulaire est modifié, par des exigences physiologiques plus importantes ou des circonstances pathologiques, il existe des possibilités d'adaptation cellulaire et tissulaire, avec un nouvel équilibre, préservant la viabilité des cellules et permettant leur fonctionnement dans ce nouvel environnement.

Ces réponses adaptatives peuvent se traduire par :

- une augmentation du nombre de cellules, appelée hyperplasie ;
- une augmentation de la taille de la cellule, appelée hypertrophie ;
- une hypoplasie, une atrophie, une métaplasie...

Ces phénomènes peuvent être réversibles lors du retour aux conditions antérieures, mais si les limites de la réponse adaptative sont dépassées, ou que celle-ci est impossible, on observe alors des lésions irréversibles, avec apparition de la mort de la cellule par nécrose ou par apoptose, selon les circonstances (tableau 2.1).

Tableau 2.1: Réponses cellulaires à une agression

Tableau 2.1 Réponses cellulaires à une agression	
Nature et gravité de l'agression	Réponse cellulaire
Modifications des stimuli physiologiques	Adaptation cellulaire
– augmentation des besoins, des stimuli de trophicité (ex : facteurs de croissance, hormones)	– hyperplasie, hypertrophie
– carence nutritionnelle, diminution des stimuli	– atrophie
– irritation chronique, chimique ou physique	– métaplasie
Diminution apport O ₂ ; agression chimique ; infection microbienne	Lésion cellulaire
– aiguë et résolutive	– lésion aiguë réversible
– progressive et sévère (y compris lésion de l'ADN)	– lésion irréversible : mort cellulaire, nécrose ou apoptose
– agression légère prolongée	– altérations des organites intracellulaires
Altérations métaboliques, génétiques ou acquises	Accumulations intracellulaires, calcifications
Allongement de la vie avec agressions subléthales répétées	Viellissement cellulaire

Une lésion est constituée par toute altération morphologique d'un élément vivant décelable par un quelconque moyen d'observation, dans un viscère, un tissu, une cellule, un organite, un constituant moléculaire. Elle représente la cause ou la conséquence d'un processus morbide.

Les lésions sont observables à différentes échelles :

- à l'œil nu : pour les études macroscopiques ;
- en microscopie photonique pour les études histologiques ;
- en microscopie électronique pour les études ultrastructurales.

Les causes des lésions, et donc potentiellement de la mort cellulaire, sont multiples :

- agression physique (trauma, chaleur) ou chimique (toxique, caustique) ;
- trophiques (vasculaires, nerveuses) ;
- métaboliques ;
- infectieuses ;
- immunologiques ;
- cancéreuses.

Des anomalies du métabolisme cellulaire peuvent être à l'origine d'une accumulation anormale de substances variées, parfois d'un pigment, normalement absentes ou présentes, seulement en petites quantités. Elles peuvent être génétiques ou acquises et à l'origine de pathologies locales (stéatose, cholestase) ou générales (hémochromatose, maladies de surcharges lysosomiales).

Le vieillissement cellulaire est responsable de lésions tissulaires aboutissant à la sénescence et à la mort.

1 ADAPTATION CELLULAIRE ET TISSULAIRE

Lors de modifications durables de l'environnement, la cellule peut s'adapter, ce qui conduit à des transformations structurales de la cellule ou de certains de ses constituants.

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

1.1 Atrophie (hypotrophie)

Définitions

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

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

L'atrophie d'un tissu ou d'un organe est due à l'atrophie cellulaire et/ou à la diminution du nombre des cellules.

Conditions d'apparition, exemples

- Atrophie physiologique : elle est liée le plus souvent à une involution hormonale : atrophie du thymus après la puberté, atrophie des ovaires et de l'endomètre après la ménopause.
- Atrophie pathologique : une atrophie musculaire peut être observée après dénervation, ou lors de l'immobilisation prolongée d'un membre, rapidement régressive à la reprise de l'activité. Une atrophie cérébrale peut apparaître lors du vieillissement.

1.2 Hypertrophie

Définitions

- L'hypertrophie cellulaire est une augmentation réversible de la taille d'une cellule en rapport avec une augmentation de la taille et du nombre de ses constituants. Cette hypertrophie va habituellement de pair avec une augmentation des stimuli et de l'activité de la cellule.
- L'hypertrophie tissulaire est une augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe, liée soit à une hypertrophie cellulaire, soit à une hyperplasie, soit aux deux à la fois.

Conditions d'apparition, exemples

L'hypertrophie relève de deux mécanismes :

- augmentation de l'activité mécanique ou métabolique de la cellule : hypertrophie cardiaque par hypertrophie des cellules myocardiques (réponse à une surcharge de pression ou de volume, et impossibilité pour les cellules musculaires de se multiplier), hypertrophie des muscles squelettiques du sportif ;

- stimulation hormonale accrue : hypertrophie musculaire lisse du myomètre au cours de la grossesse sous l'effet des œstrogènes, hypertrophie mammaire lors de la lactation sous l'effet de la prolactine et des œstrogènes, hypertrophie thyroïdienne par hypersécrétion d'hormone thyroïdienne.

L'hypertrophie est à distinguer d'autres causes d'augmentation de la taille d'un organe, liée à la dilatation de cavités ou à l'accumulation d'un tissu interstitiel fibreux, lipomateux ou d'une substance anormale comme l'amylose (ex : lipomatose pancréatique, gliose cérébrale, amylose cardiaque). Ces modifications du tissu interstitiel peuvent masquer une réelle atrophie (ex : lipomatose musculaire).

1.3 Aplasie et hypoplasie

Définitions

- L'aplasie est l'absence d'un organe provoquée par l'absence de développement de son ébauche embryonnaire, et par extension, l'arrêt transitoire ou définitif de la multiplication cellulaire dans un tissu qui devrait normalement se renouveler en permanence.
- L'hypoplasie est un développement embryologique anormal d'un viscère ou d'une partie d'un viscère aboutissant à un organe fonctionnel mais trop petit, et par extension le développement insuffisant d'un tissu lorsque les stimuli assurant sa trophicité normale diminuent ou cessent.

Conditions d'apparition, exemples

Une aplasie ou une hypoplasie de la moelle hématopoïétique apparaît après action des radiations ionisantes, une hypoplasie endométriale et testiculaire se produit au cours de la sénescence (de pair avec une atrophie).

1.4 Hyperplasie

Définitions

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

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

Conditions d'apparition, exemples

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

- *Hyperplasie physiologique*, par exemple hyperplasie compensatrice d'un organe après chirurgie (hyperplasie compensatrice du foie après hépatectomie partielle, hyperplasie rénale compensatrice après néphrectomie controlatérale) ou hyperplasie mammaire par stimulation hormonale au cours de la grossesse.

- *Hyperplasie pathologique*, par exemple hyperplasie surrénalienne au cours d'un hypercorticisme hypophysaire.

1.5 Métaplasie

Définition

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

Conditions d'apparition, exemples

Elle intéresse surtout les tissus épithéliaux, particulièrement les muqueuses, et s'observe aussi dans les tissus conjonctifs. La métaplasie peut être physiologique ou pathologique.

- *physiologique*, métaplasie déciduale du chorion cytogène de l'endomètre ;
- *pathologique*, le plus souvent, secondaire à une cause toxique, chimique, hormonale ou inflammatoire. La nouvelle différenciation se fait le plus souvent par une « reprogrammation » des cellules souches sous l'effet de signaux induits par des cytokines, facteurs de croissance et constituants de la matrice extra-cellulaire dans l'environnement de la cellule souche. On peut ainsi observer :
 - une métaplasie malpighienne d'un revêtement cylindrique dans les bronches ou l'endocol utérin (figure 2.1) ;
 - une métaplasie intestinale d'une muqueuse gastrique (figure 2.2) ;
 - une métaplasie glandulaire d'un épithélium malpighien (œsophage de Barrett) (figure 2.3) ;
 - une métaplasie idrosadénoïde (sudoripare) des canaux galactophores ;
 - une métaplasie osseuse du cartilage, dans les bronches, le larynx, la trachée

Figure 2.1 : Métaplasie malpighienne endocervicale (HES)

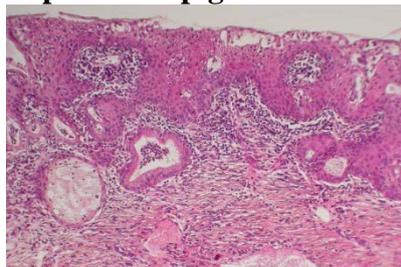


Figure 2.2 : Gastrite atrophique de Biermer : métaplasie intestinale (flèches) (HES)

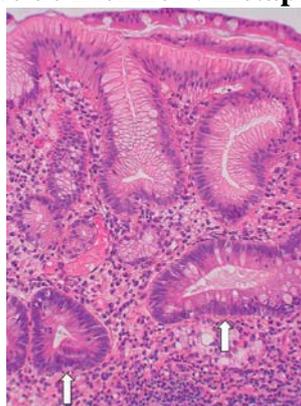
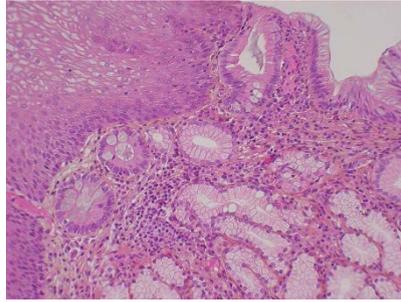


Figure 2.3 : Métaplasie intestinale et gastrique au niveau de lésions d'endobranchyœsophage (HES)



1.6 Dystrophie

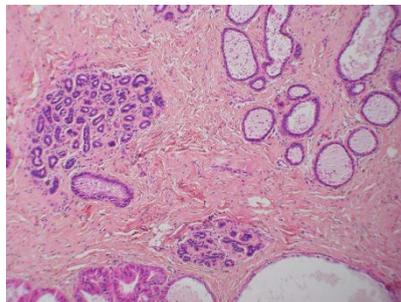
Définition

La dystrophie désigne toute altération cellulaire ou tissulaire acquise, liée à un « trouble nutritionnel » (vasculaire, hormonal, nerveux, métabolique).

Conditions d'apparition, exemples

La dystrophie d'un organe peut combiner par exemple les lésions d'atrophie, d'hypertrophie et de métaplasie. La dystrophie fibrokystique du sein constitue un bon exemple de cette complexité. L'architecture de l'organe est globalement préservée. On trouve côte à côte des lésions d'atrophie des canaux galactophores, des territoires de régénération, parfois une métaplasie idrosadénoïde canalaire et une fibrose interstitielle (figure 2.4).

Figure 2.4 : Dystrophie mammaire, associant fibrose, dilatation des canaux galactophores et métaplasie idrosadénoïde (HES)



2 MORT CELLULAIRE ET TISSULAIRE

La réponse cellulaire à une agression dépend du type de l'agression, de sa durée et de sa sévérité. Les conséquences sur la cellule dépendent de son type, de son état et de ses capacités d'adaptation.

Dans la cellule quatre systèmes sont particulièrement vulnérables aux agressions et liés entre eux : le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires, la respiration aérobie, les synthèses protéiques et la préservation de l'intégrité de l'appareil génétique.

La mort cellulaire est le terme ultime de la lésion cellulaire. On distingue deux types de mort cellulaire : la nécrose et l'apoptose, qui s'opposent sur beaucoup de points.

La nécrose, irréversible, peut être précédée par des lésions de dégénérescence cellulaire, réversibles.

Les différents types de mort cellulaire, nécrose ou apoptose, sont à distinguer de l'autolyse qui est une autodestruction cellulaire ou tissulaire qui survient après la mort ou par défaut de fixation.

2.1 Dégénérescence cellulaire

La nécrose peut être précédée de lésions réversibles, dites lésions dégénératives. Celles-ci, peuvent aussi conduire à un retour à la normale.

Définition

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

Conditions d'apparition, exemples

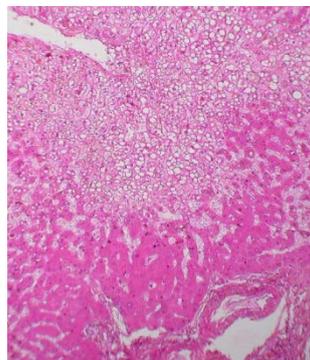
Les causes sont les mêmes que pour la nécrose, et elles sont le plus souvent d'origine hypoxique, métabolique et toxique.

Les lésions sont cytoplasmiques, sans atteinte nucléaire, et ne sont d'abord observables qu'en microscopie électronique : dilatation des organites cellulaires, désagrégation des ribosomes, accumulation de lipides, protéines... En microscopie optique, les modifications sont plus tardives, parfois difficiles à détecter, et correspondent à des lésions plus importantes.

On reconnaît différents types de lésions dégénératives :

- *hydropique*, par œdème intracellulaire, avec clarification et/ou vacuolisation cytoplasmique ;
- *graisseuse*, par impossibilité pour la cellule d'utiliser les triglycérides, par exemple la stéatose hépatique (figure 2.5).

Figure 2.5 : Dégénérescence grasseuse : stéatose hépatocytaire centrolobulaire, au cours de lésions de congestion passive (HES)



Entre la dégénérescence cellulaire et la mort cellulaire, il existe « un point de non-retour » qui semble correspondre à deux modifications mitochondriales visibles en microscopie électronique :

- survenue d'une dilatation brutale, de grande amplitude des mitochondries ;
- apparition de densifications matricielles mitochondriales.

2.2 Nécrose cellulaire

La nécrose est une forme de mort cellulaire et s'oppose en de nombreux points à l'apoptose.

Définition

La nécrose cellulaire désigne les modifications morphologiques irréversibles coïncidant avec la mort cellulaire. Ces modifications touchent aussi bien le noyau que le cytoplasme.

Elles sont observables lorsque la cellule morte reste dans un environnement vivant, et doit donc être distinguée de l'autolyse.

2.2.1 Causes de la nécrose

- Anoxie, en particulier ischémie.
- Agents physiques, trauma mécanique, thermique, radiations.
- Agents chimiques et médicamenteux.
- Agents infectieux : virus, bactéries, champignons, parasites.
- Réactions immunologiques.
- Déséquilibres nutritionnels.

2.2.2 Aspects de la nécrose

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

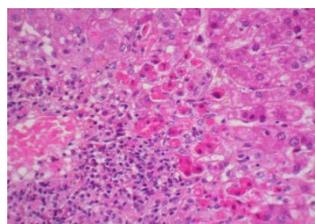
La nécrose n'est manifeste que plusieurs heures après la mort cellulaire.

Nécrose cellulaire

Lésions élémentaires

- Le cytoplasme de la cellule nécrosée est habituellement éosinophile, par diminution de l'ARN cytoplasmique (responsable de la basophilie cytoplasmique) et par augmentation de la liaison de l'éosine aux protéines cytoplasmiques dénaturées (figure 2.6). Il peut être homogène ou vacuolaire (par digestion enzymatique des organites).
- *Les modifications nucléaires* sont constantes et prennent plusieurs formes :
 - pycnose : condensation avec rétraction du noyau et agglutination des amas chromatiniens contre la membrane nucléaire (figure 2.6) ;
 - caryolyse : dissolution nucléaire avec perte des affinités tinctoriales ;
 - caryorrhexis : fragmentation de la masse nucléaire.

Figure 2.6 : Nécrose hépatocytaire, au cours d'une hépatite toxique. Noter l'éosinophilie cytoplasmique, et la pycnose nucléaire (HES)



Nécrose tissulaire

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

Les différentes formes de nécrose

- *Nécrose de coagulation*, fréquente, lorsque la dénaturation protéique est l'événement essentiel, comme au cours de l'ischémie (figures 2.7–2.8), des brûlures, de l'action de caustiques (figure 2.9). L'architecture tissulaire est préservée, fantomatique, les cytoplasmes sont éosinophiles et les noyaux pycnotiques ou en caryolyse.
- *Nécrose de liquéfaction*, lorsque la digestion enzymatique domine, comme dans les infections à pyogènes. Elle comporte une perte totale de l'architecture tissulaire.
- *Nécrose caséuse*, caractéristique de la tuberculose. Macroscopiquement, elle rappelle le lait caillé, d'où son nom de caséum (figure 2.10). Histologiquement, on observe un matériel nécrotique grumeleux, éosinophile, sans architecture cellulaire ou tissulaire (figure 2.11).
- *Nécrose gangréneuse* : elle est liée aux effets combinés de l'ischémie et de germes anaérobies.
- *Stéatonécrose* : c'est la nécrose du tissu adipeux (figure 2.12) qui est habituellement observée au cours de la pancréatite aiguë, par libération des enzymes pancréatiques lors de la nécrose du tissu exocrine (lipase). Macroscopiquement, la stéatonécrose a un aspect caractéristique crayeux, blanchâtre.

Figure 2.7 : Aspect macroscopique d'une nécrose ischémique : infarctus rénal récent



Figure 2.8 : Nécrose myocardique ischémique récente : noter l'aspect homogène éosinophile des cytoplasmes et la disparition des noyaux dans la zone nécrosée

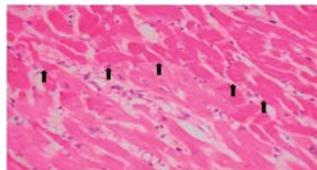


Figure 2.9 : Aspect macroscopique d'une nécrose gastrique d'origine caustique (ingestion d'acide chlorhydrique)



Figure 2.10 : Aspect macroscopique d'une nécrose caséuse ganglionnaire

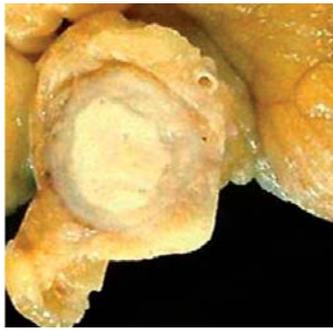


Figure 2.11 : Aspect histologique de la nécrose caséuse, éosinophile, acellulaire, grumeleuse (HES)

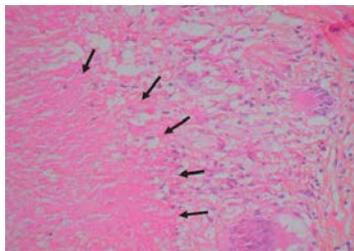
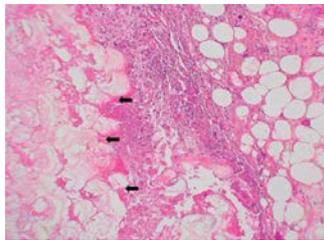


Figure 2.12 : Aspect histologique caractéristique d'une cytotéatonecrose pancréatique au cours d'une pancréatite aiguë (HES)



2.2.3 Evolution de la nécrose

Habituellement la nécrose, quelle qu'elle soit, induit une réaction inflammatoire commune autour des cellules nécrosées, et selon la localisation, l'étendue, et la cause on aboutit soit à une restitution *ad integrum* soit à une cicatrice.

2.2.4 Physiopathologie, mécanismes biochimiques généraux

Quel que soit le facteur déclenchant, plusieurs mécanismes biochimiques sont possibles pour induire l'apparition d'une lésion cellulaire.

Ce n'est que dans certains cas que la cible est parfaitement connue : par exemple, certaines bactéries anaérobies, comme *Clostridium perfringens*, élaborent des phospholipases qui attaquent les phospholipides membranaires.

- *Déplétion en ATP* : produit par phosphorylation oxydative ou glycolyse anaérobie, l'ATP intervient dans les transports membranaires, les synthèses protéiques, la lipogenèse, et les réactions de déacylation/réacylation. Ainsi les cellules à activité glycolytique élevées (hépatocytes) sont avantagées. Une déplétion en ATP et une diminution de sa synthèse sont induites par les agressions ischémiques et toxiques.

- *Oxygène et radicaux libres* : la réduction de l'oxygène moléculaire en eau induit la formation de dérivés oxygénés réactifs, susceptibles de provoquer des lésions. Un déséquilibre entre leur production et leur élimination aboutit au « stress oxydatif ». Certaines agressions, comme les irradiations, participent à la création de radicaux oxygène actifs.
- *Perte de l'homéostasie du calcium* : l'ischémie et certaines toxines provoquent une augmentation précoce de la concentration cytosolique du calcium, qui entraîne une augmentation non spécifique de la perméabilité membranaire et une activation de certaines enzymes qui ont une action délétère, comme les phospholipases, les ATPases, les endonucléases.
- *Anomalies de la perméabilité membranaire* : une atteinte directe est possible par certaines toxines bactériennes, protéines virales, fractions lytiques du complément, produits des lymphocytes cytotoxiques, etc.
- *Lésions mitochondriales irréversibles* : pouvant être induites par une augmentation du calcium, un stress oxydatif, par une destruction des phospholipides, elles sont une clé de la mort cellulaire.

2.3 Apoptose

L'apoptose est une forme de mort cellulaire et s'oppose presque en tous points à la nécrose (tableau 2.2).

Tableau 2.2 : Principaux caractères différentiels de la nécrose et de l'apoptose

Tableau 2.2 Principaux caractères différentiels de la nécrose et de l'apoptose	
Nécrose	Apoptose
Pathologique	Physiologique
« Assassinat »	« Suicide »
Processus passif	Processus actif
Affecte les tissus	Affecte les cellules isolément
Noyau longtemps intact	Atteinte nucléaire +++
Altération des organelles	Organelles intactes
Rupture de la membrane cellulaire	Membrane cellulaire intacte
Inflammation +++	Pas d'inflammation

Définition

L'apoptose est la mort cellulaire programmée.

Nommée ainsi d'après le terme grec « tombé » elle fut individualisée en 1972 pour qualifier la mort cellulaire destinée à éliminer des cellules indésirables.

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

La mort cellulaire programmée est le plus souvent un mécanisme physiologique de « suicide » cellulaire essentiel au développement, à la maturation, et au renouvellement normal des tissus.

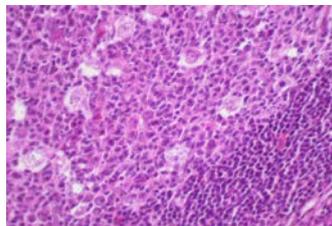
C'est un processus actif nécessitant des signaux d'activation, une transduction de signal, l'expression de gènes et une synthèse protéique.

Elle peut être induite ou prévenue par l'adjonction ou la suppression de stimuli particuliers.

2.3.1 Circonstances d'apparition

- *Physiologique* :
 - au cours de l'organogénèse (neurones) et de la croissance (involution thymique) ;
 - au cours du développement de l'immunité (destruction des lymphocytes T autoréactifs) ;
 - comme mécanisme d'homéostasie dans des tissus où le renouvellement cellulaire est permanent comme les cellules de l'épithélium gastro-intestinal, et les centres germinatifs des ganglions (figure 2.13) ;
 - au cours de l'involution hormono-dépendante chez l'adulte : destruction des cellules endométriales au cours du cycle, régression des lobules mammaires après sevrage ;
 - au cours du vieillissement.

Figure 2.13 : Cellules apoptotiques dans un centre germinatif, phagocytées par les macrophages (corps tingibles) HES



- *Processus pathologiques* :
 - elle intéresse alors des cellules lésées ou des cellules reconnues comme étrangères ou tumorales par les lymphocytes T cytotoxiques ou NK, comme au cours du rejet de greffe, des hépatites virales ;
 - elle peut être induite par des stimuli qui à petites doses entraînent une apoptose, alors qu'à doses élevées ils induisent une nécrose : chaleur, irradiations, chimiothérapies anticancéreuses ;
 - elle est observée dans certains organes lors d'une obstruction canalaire, par exemple dans le pancréas, la parotide, le rein.

Physiopathologie

L'apoptose passe par plusieurs étapes clés. De nombreux moyens de déclenchement sont possibles faisant intervenir des molécules de la famille TNF (Tumor necrosis factor). Puis il y a un stade de contrôle avec l'intervention de systèmes de régulations positifs et négatifs, comportant notamment la famille protéique Bcl-2 (oncogène, inhibiteur de l'apoptose), le gène TP53 (inducteur de l'apoptose, suppresseur de tumeur). Enfin, il y a un stade d'exécution mettant en jeu l'activité des caspases, capables de protéolyse terminale aboutissant à une fragmentation nucléaire rapide et régulière en 300 000 puis 50 000 paires de bases, puis en fragments qui sont des multiples d'un oligonucléosome de 180 paires de bases.

Une dysrégulation de l'apoptose est ainsi considérée comme étant à l'origine de nombreuses maladies

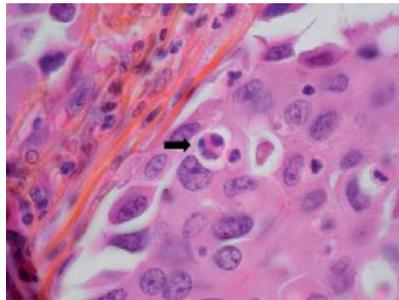
- celles associées à une inhibition de l'apoptose et à une augmentation de la survie cellulaire, où un taux trop bas d'apoptose permet la survie de cellules anormales, dans certains cancers où existe une mutation du gène TP53 par exemple, et certaines maladies auto-immunes, si les lymphocytes autoréactifs ne sont pas supprimés après une réponse immunitaire ;

- celles associées à une apoptose excessive, caractérisées par une perte de cellules normales ou protectrices comme la déplétion lymphocytaire viro-induite du VIH, certaines maladies neurodégénératives (amyotrophie spinale).

2.3.2 Aspects de l'apoptose

La cellule apoptotique apparaît en *microscopie optique* comme une cellule isolée des autres, rétractée, avec un cytoplasme éosinophile, comportant des fragments de chromatine nucléaire dense. À un stade débutant, la chromatine est condensée en périphérie du noyau. L'apoptose est quelquefois difficile à identifier car elle concerne des cellules isolées, ou très peu nombreuses, et n'induit pas de réaction inflammatoire (figure 2.14)

Figure 2.14 : Apoptose au sein d'une prolifération tumorale carcinomateuse (HES)



Les lésions sont mieux visibles, surtout aux stades précoces en microscopie électronique. La chromatine est condensée en périphérie du noyau, le nucléole est le siège d'une désintégration fibrillaire, des granulations éosinophiles apparaissent dans le nucléoplasme. Les organites intracytoplasmiques sont conservés, et les membranes restent très longtemps intactes, au contraire de la nécrose. Les structures de la surface cellulaire disparaissent, par exemple les micro-villosités de sorte que la cellule présente des contours lisses et s'isole des cellules voisines. Le volume cellulaire diminue.

Finalement le noyau et la cellule elle-même se clivent en plusieurs fragments, entourés de membrane plasmique : ce sont les corps apoptotiques.

2.3.3 Evolution

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

Mise en évidence sur coupes de tissus

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

3 ACCUMULATION DE PIGMENTS ET DE SUBSTANCES

Une anomalie du métabolisme cellulaire peut se traduire par l'accumulation anormale de substances variées, qui peuvent correspondre soit à une substance normalement absente, soit à une substance normalement présente en petites quantités, comme un pigment. Dans certains cas la cellule produit elle-même la substance, et dans d'autres cas elle accumule la substance anormale venue d'ailleurs. On distingue trois mécanismes principaux :

- la substance normale est produite en quantité normale ou augmentée mais le métabolisme n'est pas adapté : stéatose hépatique, cholestase ;
- une substance endogène, normale ou anormale, s'accumule en raison d'anomalies génétiques ou acquises de son métabolisme, de son transport, de son excrétion, etc. Exemples : hémosidérose, déficit en alpha-1 antitrypsine et maladies de surcharge lysosomiales : glycogénoses, gangliosidoses, etc. ;
- une substance exogène anormale s'accumule, par exemple particules de carbone, de silice.

3.1 Stéatose hépatocytaire

Définition

La stéatose ou dégénérescence graisseuse est l'accumulation anormale de triglycérides dans les cellules parenchymateuses. Elle est fréquemment observée dans les hépatocytes, fortement impliqués dans le métabolisme lipidique : stéatose hépatocytaire.

3.1.1 Causes

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

Physiopathologie

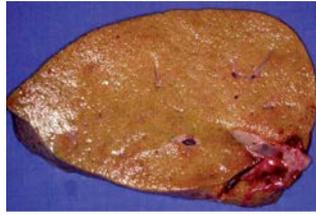
À l'état normal, les acides gras issus du tissu adipeux ou de l'alimentation sont transportés dans les hépatocytes, où ils sont estérifiés en triglycérides, puis convertis en cholestérol ou en phospholipides ou oxydés en corps cétoniques. D'autres acides gras peuvent être synthétisés à partir de l'acétate.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

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

3.1.2 Macroscopie

Dans les stéatoses importantes, le volume du foie est augmenté, sa consistance est molle, sa couleur est jaune, laissant à la coupe une marque de dépôts graisseux (figure 2.15).

Figure 2.15 : Aspect macroscopique de la stéatose hépatique : le foie est jaune, mou, de taille augmentée

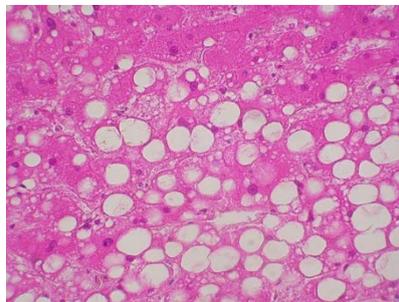


3.1.3 Histologie

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

- **macrovacolaire**, la plus fréquente, où les gouttelettes de stéatose refoulent le noyau en périphérie de la cellule, et peuvent à l'extrême provoquer une rupture des membranes cellulaires et provoquer la formation de kystes graisseux (figure 2.16) ;
- **microvacolaire**, rare, où le noyau reste central et où les vacuoles, très petites, peuvent être difficiles à voir. Certaines étiologies en sont plus volontiers à l'origine : stéatose aiguë gravidique, stéatose toxique médicamenteuse.

Figure 2.16 : Stéatose hépatocytaire, micro et surtout macrovacolaire (HES)



Pour visualiser les graisses, le prélèvement doit être congelé frais, puis coloré par des techniques spéciales comme le rouge à huile ou le noir Soudan.

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

Évolution

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

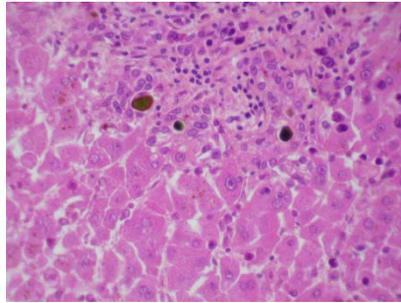
3.1.4 Macroscopie

La cholestase est responsable d'une coloration verte du foie.

3.1.5 Histologie

La cholestase peut se manifester par des amas de bile dans les canalicules inter hépatocytaires, de couleur brun verdâtre sur une coloration par l'HES (figure 2.17), voire dans les canaux biliaires interlobulaires des espaces portes. La bile peut également siéger dans les hépatocytes et les macrophages et peut être difficile à différencier des lipofuschines.

Figure 2.17 : Cholestase intracanaliculaire : pigment brun verdâtre sur l'HES



3.1.6 Causes

La cholestase peut être secondaire à un obstacle sur les voies biliaires comme une lithiase, une tumeur (tumeur primitive des voies biliaires, tumeur pancréatique avec infiltration des voies biliaires) ou à une atteinte hépatocytaire, d'origine toxique, virale.

3.2 Cholestase

Définition

Une cholestase est définie histologiquement comme une accumulation visible de bile dans le tissu hépatique.

Physiopathologie

Elle résulte d'un dysfonctionnement hépatocytaire ou peut être secondaire à un obstacle sur les voies biliaires (intra ou extra-hépatiques).

3.2.1 Macroscopie

La cholestase est responsable d'une coloration verte du foie.

3.2.2 Histologie

La cholestase peut se manifester par des amas de bile dans les canalicules inter hépatocytaires, de couleur brun verdâtre sur une coloration par l'HES (figure 2.17), voire dans les canaux biliaires interlobulaires des espaces portes. La bile peut également siéger dans les hépatocytes et les macrophages et peut être difficile à différencier des lipofuschines.

3.2.3 Causes

La cholestase peut être secondaire à un obstacle sur les voies biliaires comme une lithiase, une tumeur (tumeur primitive des voies biliaires, tumeur pancréatique avec infiltration des voies biliaires) ou à une atteinte hépatocytaire, d'origine toxique, virale.

3.3 Calcifications

Causes

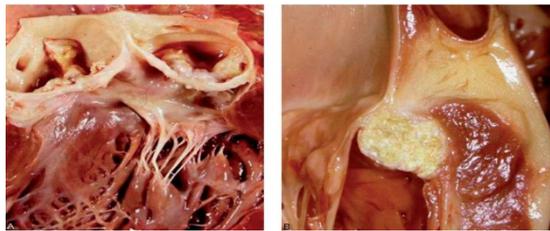
Les dépôts intratissulaires anormaux de calcium s'observent dans deux circonstances :

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

Aspects macroscopiques

L'existence de calcifications se traduit macroscopiquement par une induration et une coloration blanc opaque, pierreuse (figure 2.18).

Figure 2.18 : Aspect macroscopique de calcifications valvulaires, aortique (A) et mitrale (B)



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

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

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

Aspects histologiques

Sur une coloration par l'HES les dépôts calciques apparaissent denses, amorphes ou finement granulaires bleu-noir ou violacés (figures 2.19, 2.20). Ils sont le plus souvent extra-cellulaires, plus rarement intracellulaires, et alors débutants, surtout observés en microscopie électronique, en particulier dans les mitochondries.

Figure 2.19 : Aspect histologique d'une coupe d'artère coronaire : calcifications (coloration bleutée) dans la plaque d'athérosclérose

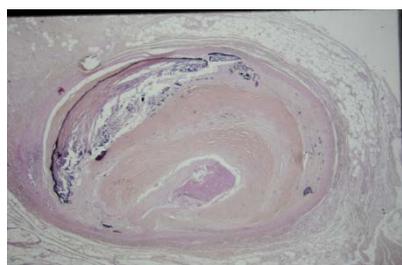
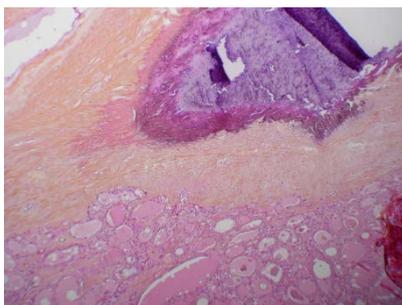


Figure 2.20 : Aspect histologique de calcifications dans un adénome thyroïdien



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

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

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

Calcifications dystrophiques

Les calcifications peuvent survenir sur les tissus nécrosés, plus particulièrement dans la nécrose caséuse de la tuberculose, la stéatonecrose, les infarctus anciens (myocarde), la « bouillie » athéromateuse (figure 2.19).

Elles peuvent aussi être favorisées par des altérations de la matrice conjonctive, comme dans la médiocalcose observée dans la média des artères au cours de la sénescence, les calcifications des tendons, de la dure-mère, des valves cardiaques (figure 2.18) ou du tissu sous-cutané.

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

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

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

Calcifications métastatiques

Elles peuvent s'observer au cours d'hypervitaminose D, d'une ostéopathie destructrice (métastases osseuses, myélome), d'une hyperparathyroïdie primaire ou secondaire.

Elles siègent dans le rein, au niveau de l'interstitiel et des cellules tubulaires, dans les poumons, dans les cloisons inter alvéolaires et dans les vaisseaux, le foie et le myocarde.

3.4 Hémosidérose

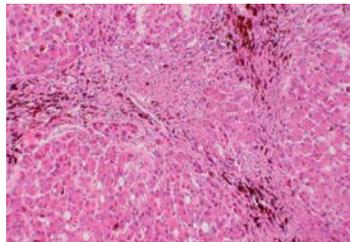
L'hémosidérine est un pigment endogène brun jaunâtre qui dérive de l'hémoglobine. C'est une forme de stockage du fer dans les cellules. L'hémosidérine peut s'accumuler dans l'organisme, localement ou de façon diffuse. La surcharge peut être localisée (évolution d'une lésion hémorragique par exemple)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

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

3.4.1 Caractéristiques histologiques

Sur une coloration par l'HES, les amas d'hémosidérine suffisamment volumineux sont visibles sous l'aspect de granulations brun ocre un peu brillantes (figure 2.21).

Figure 2.21 : Surcharge ferrique hépatique : accumulation d'un pigment brun dans les hépatocytes et la fibrose, au cours d'une hémochromatose



Des réactions sensibles et spécifiques permettent de caractériser le fer ionisé, la plus utilisée étant la réaction de Perl qui colore le fer ionisé en bleu (figure 2.22).

Hémosidérose localisée

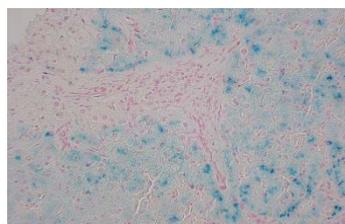
L'accumulation locale de fer peut être liée à une hémorragie macroscopique ou de multiples hémorragies microscopiques.

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

Exemples :

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

Figure 2.22 : Hépatose sidérose : la coloration de Perl colore en bleu le fer ionisé



3.4.2 Hémosidérose généralisée

Elle correspond à une augmentation des réserves de fer de l'organisme, aboutissant à une surcharge poly viscérale. Le fer en excès s'accumule dans les macrophages et dans les cellules parenchymateuses. La surcharge peut être visible macroscopiquement si elle est importante, et se traduit alors par une coloration brune des viscères, voire une sensation de dureté et de crissement à la coupe (figure 2.23).

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

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

Figure 2.23 : Aspect macroscopique d'un foie hémochromatosique : cirrhose et surcharge ferrique massive, avec coloration rouille du foie



3.4.3 Hémosidérose généralisées secondaires

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

Hémosidérose généralisée primitive ou hémochromatose

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

Foie

Une surcharge ferrique est présente dans les hépatocytes, les cellules de Kämpfer, les macrophages des espaces portes, et s'associe à une fibrose qui aboutit à une cirrhose micronodulaire souvent hypertrophique, de teinte rouille (figure 2.23). Le développement d'un carcinome hépatocellulaire est relativement fréquent.

Pancréas

La sidérose concerne les acini et les îlots de Langeras et s'associe à une fibrose mutilante. L'atteinte pancréatique explique en partie l'apparition d'un diabète insulino-dépendant.

Myocarde

La sidérose concerne les cellules musculaires. Elle conduit à une fibrose à prédominance sous-

endocardique pouvant être à l'origine d'une insuffisance cardiaque.

Glandes endocrines

Toutes peuvent être atteintes. En pratique, elles se manifestent surtout par une insuffisance hormonale

- de la corticosurrénale, qui participe, en particulier, à la mélanodermie ;
- de l'antéhypophyse, spécialement par diminution de l'action gonadotrope. Ceci se traduit chez l'homme par une atteinte testiculaire. Chez la femme, une aménorrhée et une ménopause précoce résultent du même mécanisme.

Peau et muqueuses

Elles présentent une hyperpigmentation spéciale de teinte un peu ardoisée, diffuse ou localisée qui résulte de deux facteurs associés :

- la présence d'hémosidérine dans les histiocytes du derme et dans les cellules épithéliales des glandes sudoripares ;
- une mélanose épidermique, sans prolifération mélanocytaire en rapport avec la stimulation hypophysaire consécutive à l'insuffisance endocrinienne périphérique.

3.5 Maladies de surcharge lysosomiale

Les thésaurismoses lysosomiales sont induites par toute anomalie génétique mettant en jeu une protéine essentielle de la fonction lysosomiale normale (absence d'enzyme, d'activateur enzymatique, de protéine activatrice du substrat). Un métabolite s'accumule alors, et la localisation de l'activité enzymatique normale explique la localisation de la surcharge et donc les manifestations cliniques. Ce trouble métabolique peut concerner le glycogène (glycogénose), les sphingolipides (gangliosidoses GM1 et GM2), les mucopolysaccharides (mucopolysaccharidoses I et II), et les mucolipides.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la surcharge dans les tissus prélevés par biopsie (peau, muscle, rectum). Des colorations appropriées doivent être réalisées, complétées par une étude ultrastructurale, et la mise en évidence de l'anomalie enzymatique par les techniques d'histo-enzymologie. Le diagnostic nécessite une confirmation biochimique.



En savoir plus : « [Les maladies de surcharge](#) ».

4 PATHOLOGIE DES SUBSTANCES INTERCELLULAIRES

4.1 Amylose

L'amylose est une substance protéique pathologique, qui se dépose entre les cellules de divers tissus et organes dans des circonstances très variées, et est responsable d'une grande variété de manifestations cliniques. Elle peut être localisée à un tissu, ou diffuse. Le diagnostic repose sur sa mise en évidence sur les prélèvements anatomopathologiques, par des colorations électives et l'immunohistochimie.

Le terme d'amylose a été introduit par Virchow qui avait constaté une réactivité identique à celle de l'amidon lorsque l'on appliquait sur une tranche de tissu une solution iodée, obtenant alors une coloration jaunâtre, puis bleue après application d'acide sulfurique.

Nature et caractéristiques physiques de la substance amyloïde

L'analyse chimique de la substance amyloïde montre qu'elle est composée à 95 % de protéines fibrillaires, caractéristiques de chaque variété d'amylose, et à 5 % de glycoprotéines, composant P constant quel que soit le type d'amylose. Une quinzaine de formes biochimiques distinctes de protéines amyloïdes sont connues.

Les plus courantes sont :

- la protéine AL (chaîne légère amyloïde), qui provient des plasmocytes et correspond à une chaîne légère d'immunoglobuline ;
- la protéine AA (associée à l'amylose), synthétisée par le foie ;
- la protéine bêta-amyloïde, trouvée dans les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer ;
- la transthyrétine, protéine normale (amylose sénile) ou mutée (amyloses familiales) ;
- la bêta-2-microglobuline, molécule de classe 1 du CMH ;
- certaines hormones (procalcitonine) peuvent être à l'origine de dépôts amyloïdes.

À l'échelle *ultra-structurale*, presque toutes les amyloses ont les mêmes caractéristiques.

Elles sont formées de fibrilles droites, non branchées de 10 nm de diamètre environ et de longueur variable. Chaque fibrille est formée de deux filaments.

Les chaînes de polypeptides qui les constituent, sont disposées selon le mode de feuillets anti-parallèles β plissés.

Macroscopie

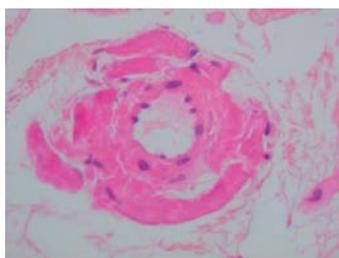
La présence de dépôts amyloïdes s'accompagne, lorsque les dépôts sont abondants, d'une augmentation de volume de l'organe lésé (foie, rate, rein, cœur, langue). Ils peuvent être inapparents, ou responsables d'une infiltration cireuse et ferme, nodulaire ou diffuse, selon les organes et le siège des dépôts. Dans la rate par exemple, l'atteinte peut être nodulaire en « grains de tapioca » (rate sagou) ou diffuse, lardacée. L'aspect macroscopique dépend de la topographie des dépôts.

Histologie

Les dépôts amyloïdes sont extra-cellulaires, et sur une coloration par l'HES, éosinophiles, finement craquelés, siégeant dans le tissu conjonctif commun et les parois vasculaires (figure 2.24).

Ce sont leurs affinités tinctoriales qui caractérisent les dépôts amyloïdes :

Figure 2.24 : Amylose vasculaire : dépôt éosinophile, finement craquelé sur une coloration par l'HES



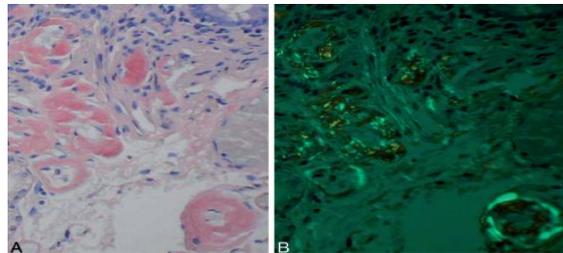
- avec le rouge Congo ils se colorent en rouge groseille et, examinés en lumière polarisée ils donnent lieu à une biréfringence de couleur jaune et verte (figure 2.25) ;
- avec la Thioflavine (T ou S) examinée en lumière ultra-violette, ils émettent une fluorescence jaune-verte.

L'étude immunohistochimique permet aussi d'identifier et de mieux caractériser les dépôts : la fraction constante est facilement identifiée par un anticorps dirigé contre le composant P, et la fraction variable selon la nature du dépôt, par les Ac spécifiques : anti-transsthyréline, protéine AA, -kappa, -lambda, -bêta-2-microglobuline, etc.

Classification

Il faut distinguer les amyloses systémiques généralisées des amyloses localisées dont la signification est habituellement totalement différente.

Figure 2.25 : Mise en évidence de l'amylose par la coloration par le rouge Congo (A), avec examen en lumière polarisée (B)



4.1.1 Amyloses généralisées

Elles peuvent être acquises ou liées à une anomalie génétique et peuvent dans tous les cas être classées selon la nature de la protéine fibrillaire.

Les localisations préférentielles des dépôts amyloïdes sont les organes richement vascularisés, le foie, la rate, les reins, les surrénales, et le tube digestif. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des dépôts dans l'une des localisations, par biopsie rectale, salivaire, voire rénale, musculaire, ou nerveuse. En cas d'amylose généralisée, la biopsie rectale profonde, comportant la sous-muqueuse et ses vaisseaux, permet un diagnostic dans 95 % des cas.

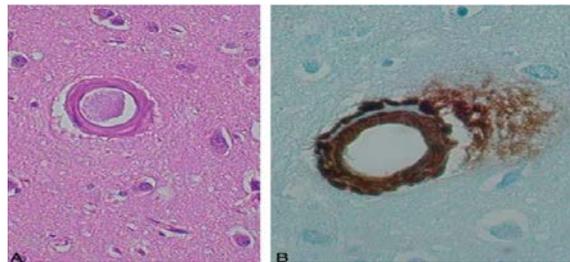
Des entités cliniques différentes sont ainsi individualisées :

- *amylose AL* : la plus fréquente, encore appelée amylose « primitive », par référence aux anciennes classifications purement cliniques, elle est de type AL, parfois liée à un myélome, avec sécrétion de chaînes légères libres, mais plus souvent seulement associée à une sécrétion anormale d'immunoglobulines monoclonales ;
- *amylose AA* : elle est dite « secondaire » à une maladie inflammatoire au long cours. Elle devient plus rare compte tenu des thérapeutiques actuelles, et apparaît maintenant le plus souvent secondaire à une polyarthrite rhumatoïde, plus rarement à une maladie de Crohn, ou une maladie de Hodgkin ;
- *amyloses familiales héréditaires* ; deux formes principales sont observées :
 - maladie périodique, dont les dépôts amyloïdes contiennent la protéine AA, avec dépôts généralisés digestifs, hépatiques, spléniques, rénaux, etc.,
 - « amylose portugaise », dont les dépôts amyloïdes contiennent une transthyréline mutée, et comportent surtout une atteinte nerveuse réalisant une « polyneuropathie amyloïde » ;
- *amylose des hémodialysés* : elle est constituée de dépôts de bêta-2-microglobuline, avec principalement des localisations aux synoviales et aux tendons.

Amyloses localisées

- Elles peuvent prendre un caractère pseudo-tumoral, par exemple dans le larynx, le poumon, la peau, la vessie et la langue. Elles sont souvent constituées de dépôts AL.
- L'amylose cardiaque du sujet âgé est une forme particulière, plus souvent isolée qu'associée à une amylose généralisée, et constituée de transthyrétine non mutée.
- Les amyloses endocriniennes sont caractérisées par des dépôts amyloïdes microscopiques au sein d'une prolifération tumorale endocrine, et font partie du diagnostic : carcinome médullaire de la thyroïde, tumeurs Langerhansiennes du pancréas.
- Les amyloses cérébrales sont observées au cours du vieillissement, de la maladie d'Alzheimer, sont localisées dans les vaisseaux cérébraux, méningés et les plaques séniles. Elles dérivent pour l'essentiel d'une glycoprotéine transmembranaire cérébrale, et non sérique, dite protéine précurseur de l'amylose (APP). L'amylose correspond à un petit fragment de cette molécule désignée sous le nom de protéine β A4 (figure 2.26).

Figure 2.26 : Amylose vasculaire cérébrale, HES (A) et étude immunohistochimique avec un anticorps anti-bêta A4



5 LESIONS LIEES AU VIEILLISSEMENT

Le vieillissement est inscrit dans la vie, il commence dès la conception, se poursuit au cours de la différenciation et de la maturation cellulaire, et aboutit à une perte progressive des capacités fonctionnelles, définissant la sénescence pour se terminer par la mort. Tous les organes sont atteints.

Un processus génétique intervient, la durée de vie d'une espèce étant précise, chez l'homme estimée aux alentours de 120 ans. L'accumulation au fil du temps d'altérations moléculaires y joue également un rôle. C'est le vieillissement cellulaire qui conditionne le vieillissement des organes. L'atteinte de certains systèmes, vasculaire, immunitaire, et neuro-endocrine a des conséquences générales particulièrement importantes dans le vieillissement de l'individu.

Certaines maladies génétiques sont caractérisées par un vieillissement précoce : acrogeria, progeria.

5.1 Vieillissement cellulaire

Deux grands processus semblent être mis en jeu :

- l'horloge génétique déterminée : la façon dont les cellules peuvent comptabiliser leurs divisions fait intervenir plusieurs mécanismes : réplication incomplète de l'extrémité des chromosomes, avec raccourcissement des télomères, et intervention de « gènes de l'horloge biologique » ;

- les facteurs extérieurs, dont le résultat est la sommation de lésions moléculaires, et où intervient l'équilibre entre l'apparition des lésions et les phénomènes de réparation.

De nombreuses *fonctions de la cellule* sont modifiées avec l'âge :

- réduction des fonctions cellulaires : de la phosphorylation oxydative des mitochondries, de la synthèse des acides nucléiques et des protéines de structure, des enzymes, et des récepteurs ;
- accumulation de lésions d'origine oxydative, irréversibles, avec par exemple accumulation de lipofuchsines ;
- réduction des capacités de réparation chromosomique, diminution de la capacité des cellules à se multiplier, accélération de l'apoptose.

Il s'y associe des modifications des *constituants extra-cellulaires* : glycosylation non enzymatique, intervenant sur le collagène par exemple.

5.2 Aspects morphologiques du vieillissement des organes

Tous les organes ne vieillissent pas à la même vitesse. Les organes riches en fibres élastiques sont ceux qui vieillissent le plus vite, la production d'élastase augmentant avec l'âge. Le vieillissement de nombreux organes est caractérisé par une atrophie.

- *Poumons* :
 - destruction des fibres élastiques des alvéoles.
- *Système cardiovasculaire* :
 - calcification et rigidification de la paroi des artères élastiques, fragmentation des lames élastiques et épaississement intimal de la paroi aortique, indépendamment des lésions d'athérosclérose ;
 - dans le cœur : diminution du nombre des cellules myocardiques, des éléments contractiles des cellules, et accumulation de lipofuchsines dans leur cytoplasme, et calcifications des valves aortique et mitrale.
- *Système ostéoarticulaire* :
 - il est presque inéluctable au-delà de 60 ans ;
 - la masse osseuse diminue (ostéoporose) ;
 - les muscles s'atrophient et sont en partie remplacés par du tissu adipeux ;
 - les cartilages articulaires s'altèrent et ne sont plus réparés par les chondrocytes
 - les tendons et les ligaments s'enraidissent sous l'effet de la glycosylation.
- *Reins* :
 - fibrose glomérulaire et interstitielle.
- *Tube digestif* :
 - atrophie progressive des muqueuses avec diminution du potentiel de régénération des cellules épithéliales et diminution d'activité des glandes sécrétrices.

- *Peau :*
 - la répartition des lésions est hétérogène suivant les différentes parties du corps
 - amincissement cutané, surtout par amincissement du derme dont les fibres élastiques se raréfient, et dont le collagène se raréfie et se rigidifie sous l'effet de la glycosylation. La basale épidermique s'aplatit, par diminution des fibres élastiques du derme papillaire ;
 - des rides apparaissent avec diminution du tissu adipeux sous-cutané ;
 - la peau devient sèche, et les sécrétions des glandes sébacées et sudoripares diminuent ;
 - les follicules pileux sont moins nombreux et les mélanocytes se raréfient : blanchiment des cheveux et des poils ;
 - il s'y ajoute les lésions en rapport avec l'exposition aux radiations solaires : élastose, kératose actinique, mélanose de Dubreuilh.

- *Système nerveux central :*
 - au cours du vieillissement normal le poids du cerveau diminue un peu. Les méninges s'épaississent et sont fibreuses, le cortex s'atrophie et les ventricules sont dilatés. Le nombre de neurones diminue dans le cortex et l'hippocampe. Des plaques séniles peuvent s'observer dans l'hippocampe ainsi que des dégénérescences neuro-fibrillaires ;
 - les modifications des enzymes et des neuromédiateurs peuvent avoir un retentissement physiologique sur les réseaux fonctionnels ;
 - la maladie d'Alzheimer n'est pas liée au vieillissement mais sa fréquence augmente avec l'âge.

- *Œil :*
 - la cataracte est une opacité du cristallin et constitue la plus grande cause de perte visuelle et de cécité.

La réaction inflammatoire. Les inflammations

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document 2011_2012

Sommaire

- 1 Généralités
 - 1.1 Définition
 - 1.2 Etiologies
 - 1.3 Acteurs et déroulement de la réaction inflammatoire
 - 1.4 Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique
 - 1.5 Rôle de l'examen anatomopathologique au cours d'une réaction inflammatoire
- 2 Déroulement général des différentes étapes de la réaction inflammatoire
 - 2.1 Réaction vasculo-exsudative
 - 2.2 Réaction cellulaire
 - 2.3 Détersion
 - 2.4 Réparation et cicatrisation
 - 2.5 Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques
- 3 Fibroses
 - 3.1 Définition
 - 3.2 Circonstances étiologiques des fibroses
 - 3.3 Morphologie macroscopique et microscopique des fibroses
- 4 Réactions inflammatoires à corps étrangers
 - 4.1 Définitions
 - 4.2 Absence de réaction inflammatoire ou réaction inflammatoire mineure
 - 4.3 Inflammation résorptive pure : les granulomes macrophagiques
 - 4.4 Réactions inflammatoires à corps étranger mettant en jeu les mécanismes d'hypersensibilité
- 5 Inflammations granulomateuses
 - 5.1 Définitions et introduction
 - 5.2 Signification de l'inflammation granulomateuse
 - 5.3 Macrophages et inflammations granulomateuses
 - 5.4 Différentes formes étiologiques de l'inflammation granulomateuse
 - 5.4.1 Granulomes provoqués par des agents pathogènes
 - 5.4.2 Granulomes de causes diverses ou inconnues (quelques exemples)
- 6 Inflammation liée aux infections virales
 - 6.1 Rappel sur le cycle viral
 - 6.2 Mécanismes de défense contre les affections virales
 - 6.3 Lésions directes dues aux virus
 - 6.4 Lésions indirectes
 - 6.5 Effets oncogéniques
 - 6.6 Mise en évidence d'une inflammation virale et évaluation de son retentissement tissulaire
 - 6.7 Exemples d'inflammations virales
 - 6.7.1 Virus épidermotropes
 - 6.7.2 Virus mucotropes
 - 6.7.3 Virus adénotropes : virus de la rubéole et virus d'Epstein-Barr
 - 6.7.4 Virus neurotropes
 - 6.7.5 Rétrovirus
- 7 Inflammations d'origine parasitaire et mycotique
 - 7.1 Inflammations d'origine parasitaire et mycotique
 - 7.2 Inflammation d'origine mycotique
- 8 Pathologies auto-immunes
 - 8.1 Place de l'anatomie pathologique
 - 8.2 Aspect des lésions
- 9 Pathologies des greffes et transplantation de cellules, tissus et organes
 - 9.1 Rejet de greffe hyperaigu-vasculaire
 - 9.2 Rejet de greffe aigu et cellulaire
 - 9.3 Rejet de greffe chronique
 - 9.4 Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

OBJECTIFS

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

1 – GENERALITES

1. 1 - Définition

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

Ce processus comprend :

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

Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète. Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire, mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation.

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation.

1. 2 - Etiologies

Les causes de la réaction inflammatoire sont multiples et représentent les agents pathogènes. Ces causes déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation :

- infection : contamination par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons) ;
- agents physiques : traumatisme, chaleur, froid, radiations ;
- agents chimiques : caustiques, toxines, venins ;
- corps étrangers : exogènes ou endogènes ;

- défaut de vascularisation : réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie ;
- agression dysimmunitaire (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité).

On doit souligner que :

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

1.3 - Acteurs et déroulement de la réaction inflammatoire

L'inflammation fait intervenir des cellules, des vaisseaux, des modifications de la matrice extra-cellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou anti-inflammatoires et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire.

Quel que soit son siège, et la nature de l'agent pathogène, le déroulement d'une réaction inflammatoire présente des caractères morphologiques généraux et des mécanismes communs. Néanmoins, les différentes étapes présentent des variations liées à la nature de l'agent pathogène, à l'organe où se déroule la réaction inflammatoire, au terrain physiologique de l'hôte. Tous ces éléments conditionnent l'intensité, la durée de la réaction inflammatoire et l'aspect lésionnel.

1.4 - Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique

Inflammation aiguë

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

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



En savoir plus : "[Les médiateurs chimiques](#)".

Inflammation chronique

L'inflammation chronique correspond à une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

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

- les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus, ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées ;
- les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes et d'affections pour lesquelles les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (ex : hépatite auto-immune).

1. 5 - Rôle de l'examen anatomopathologique au cours d'une réaction inflammatoire

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

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

2 – DEROULEMENT GENERAL DES DIFFERENTES ETAPES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

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

2. 1 - Réaction vasculo-exsudative

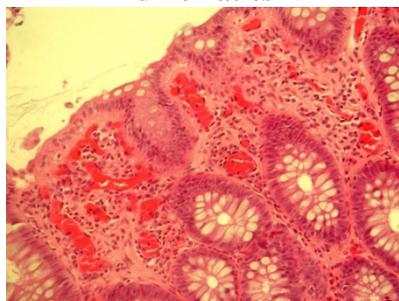
Elle se traduit cliniquement par :

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

Congestion active

Il s'agit d'une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte (figure 3.1). Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. La congestion est déclenchée rapidement par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques.

Figure 3.1 : Colite congestive. Les capillaires du chorion de la muqueuse colique sont dilatés et gorgés d'hématies



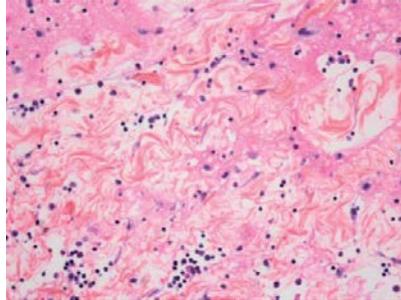
Colite congestive. Les capillaires du chorion de la muqueuse colique sont dilatés et gorgés d'hématies

Œdème inflammatoire

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

Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif (figure 3.2).

Figure 3.2 : Exsudat : matrice lâche, très claire, dissociant les fibres de collagène, avec des filaments de fibrine (réseau rose) et quelques leucocytes



Exsudat : matrice lâche, très claire, dissociant les fibres de collagène, avec des filaments de fibrine (réseau rose) et quelques leucocytes

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

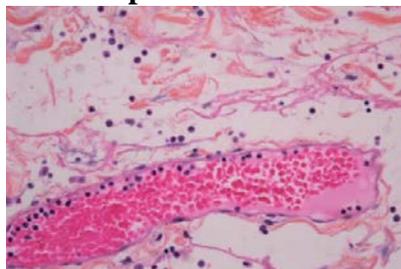
Rôle et conséquences de l'œdème :

- apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense (immunoglobulines, facteurs de la coagulation, facteurs du complément) ;
- dilution des toxines accumulées dans la lésion ;
- limitation du foyer inflammatoire par une barrière de fibrine (provenant du fibrinogène plasmatique), ce qui évite la diffusion de micro-organismes infectieux ;
- ralentissement du courant circulatoire par hémococoncentration, ce qui favorise le phénomène suivant : la diapédèse leucocytaire.

Diapédèse leucocytaire

La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel (figure 3.3).

Figure 3.3 : Diapédèse leucocytaire : passage de leucocytes au travers de la paroi d'un capillaire dilaté



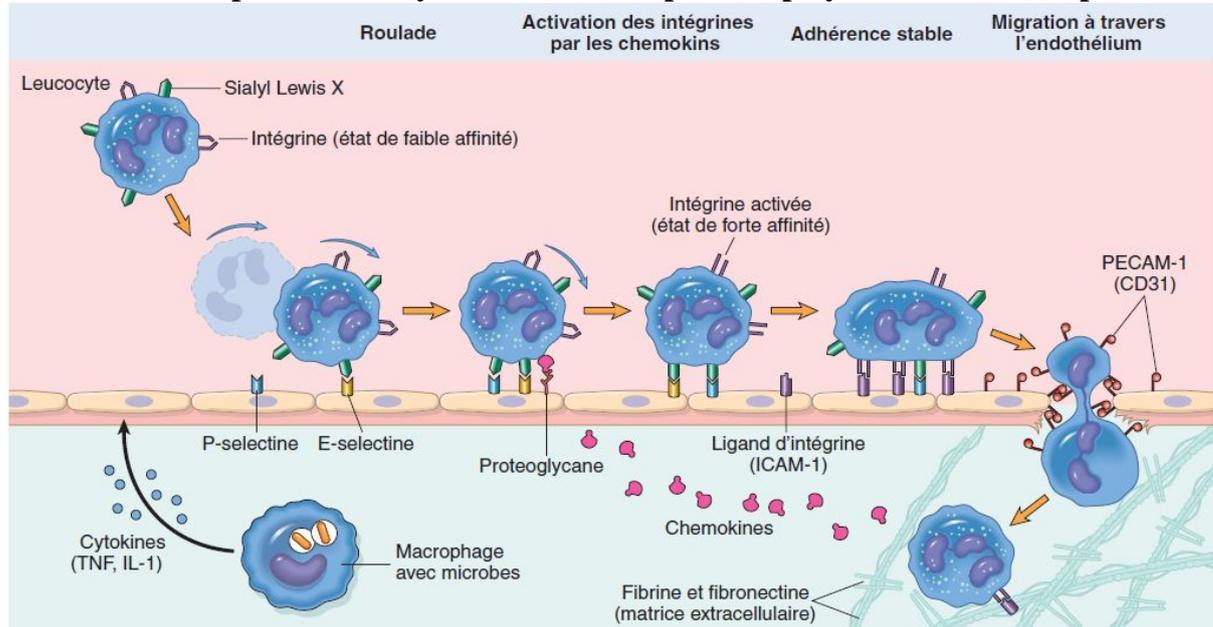
Diapédèse leucocytaire : passage de leucocytes au travers de la paroi d'un capillaire dilaté

Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes :

1. *margination* des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire ;

2. *adhérence* des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium ;
3. *passage trans-endothélial* des leucocytes. Les leucocytes émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales puis traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes.[Schéma 3.1]

Schéma 3.1 : Diapédèse leucocytaire illustrée ici pour les polynucléaires neutrophiles



Les leucocytes subissent une roulade, puis sont activés et adhèrent à l'endothélium, enfin traversent cet endothélium et se dirigent vers le site de la réaction inflammatoire selon un gradient chimio attractant. Plusieurs molécules jouent un rôle important au cours de ce processus multiétapes : les sélectines pour la roulade, les chémokines pour l'activation des leucocytes et des intégrines (passage vers un état de forte affinité), les intégrines pour l'adhérence stable à l'endothélium, et le CD-31 (PECAM1) pour la migration à travers la paroi vasculaire.

2. 2 - Réaction cellulaire

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

Composition cellulaire

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

- *Du sang* : polynucléaires, monocytes et lymphocytes. Après diapédèse, ces leucocytes quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme. Les agents chimiotactiques, produits par les tissus altérés, par des bactéries et par les leucocytes déjà présents dans le foyer inflammatoire, se fixent sur des récepteurs membranaires des leucocytes, ce qui conduit à l'activation de leur cytosquelette et à leur mobilisation.
- *Du tissu conjonctif local* : fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents.

Localement certaines cellules vont se multiplier (c'est le cas des fibroblastes, lymphocytes, cellules endothéliales, et à un moindre degré des macrophages) et/ou vont se transformer ou se différencier.

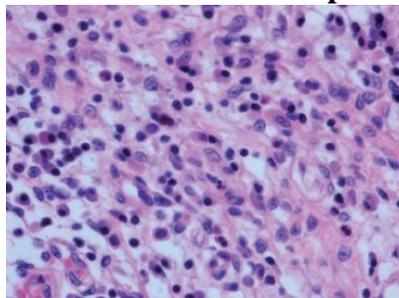
- Accumulation de polynucléaires dont la durée de vie est courte (3–4 jours). Leurs enzymes sont libérées dans le foyer inflammatoire. L'apport de nouveaux neutrophiles doit être soutenu dans les phases initiales de l'inflammation par une production hématopoïétique accrue.
- Les monocytes deviennent des macrophages activés capables de phagocytose, de sécrétion de nombreux médiateurs et de coopération avec les lymphocytes pour le développement de la réaction immunitaire (présentation de molécules antigéniques aux lymphocytes). Leur durée de vie est plus longue que celle des polynucléaires.
- Transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines ; activation des lymphocytes T : sécrétion de nombreux médiateurs, acquisition de propriétés cytotoxiques et coopération avec les lymphocytes B.
- Modification des fibroblastes en myofibroblastes : acquisition de propriétés contractiles et synthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire.

La composition du tissu de granulation varie en fonction du temps (figure 3.4). Les polynucléaires sont le stigmate morphologique de l'inflammation aiguë mais généralement après quelques jours ou semaines d'évolution, le granulome inflammatoire contient plus de cellules inflammatoires mononucléées que de polynucléaires. Il s'agit alors de macrophages et de cellules de la réponse immune (lymphocytes et plasmocytes). Ensuite progressivement, sous l'influence de facteurs de croissance, le tissu de granulation s'enrichit en fibroblastes et en cellules endothéliales formant des néo-vaisseaux. Il est alors également appelé bourgeon charnu. La composition du tissu de granulation varie aussi en fonction de la cause de l'inflammation : un type cellulaire peut prédominer sur un autre.

Tissu de granulation inflammatoire après quelques jours d'évolution

Les leucocytes mononucléés sont plus nombreux que les polynucléaires, au sein d'une matrice extra-cellulaire œdémateuse

Figure 3.4 : Tissu de granulation inflammatoire après quelques jours d'évolution



Les leucocytes mononucléés sont plus nombreux que les polynucléaires, au sein d'une matrice extra-cellulaire œdémateuse

Rôles du granulome inflammatoire

- Assurer la détersion par les phagocytes (polynucléaires et macrophages).
- Développer une réaction immunitaire lymphocytaire B et/ou T.
- Sécréter de multiples médiateurs intervenant dans le recrutement cellulaire, la phagocytose, la défense immunitaire, et la modification de la matrice conjonctive.

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

2.3 - Détersion

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

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

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

La détersion s'effectue selon 2 mécanismes : détersion interne et externe.

Détersion interne

Il s'agit de l'élimination des tissus nécrosés et de certains agents pathogènes (micro-organismes infectieux, corps étrangers) par phagocytose, tandis que le liquide d'œdème est drainé dans la circulation lymphatique et résorbé par les macrophages par pinocytose.

La phagocytose est définie par l'englobement dans le cytoplasme du phagocyte d'une particule étrangère vivante ou inerte, habituellement suivi d'une digestion de cette particule par les enzymes lysosomiaux. La digestion est complète ou incomplète avec des résidus rejetés hors de la cellule ou qui s'accumulent dans le macrophage. Les phagocytes sont représentés par les polynucléaires, capables de phagocyter des bactéries et des petites particules et par les macrophages capables de phagocyter les macro-particules.

Détersion externe

- Spontanée : la détersion s'effectue par liquéfaction du matériel nécrosé (pus, caséum) et élimination par fistulisation à la peau ou dans un conduit naturel bronchique, urinaire, ou intestinal.
- Chirurgicale : la détersion s'effectue par parage chirurgical souvent indispensable lorsque les lésions sont trop étendues ou souillées.

2.4 - Réparation et cicatrisation

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (ex : neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée.

La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agressions limitées, brèves, peu destructrices dans un tissu capable de régénération cellulaire. Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extra-cellulaire pour réguler les proliférations et biosynthèses cellulaires.

Les étapes de la réparation tissulaire sont les suivantes :

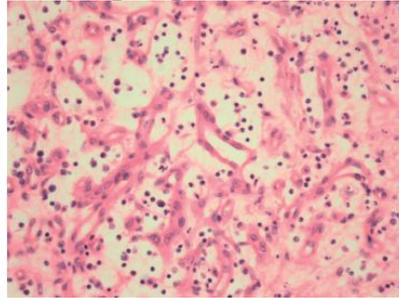
Bourgeon charnu

La réparation passe par la constitution d'un nouveau tissu conjonctif appelé bourgeon charnu qui prend progressivement la place du granulome inflammatoire et va remplacer les tissus détruits au cours de l'inflammation.

Le bourgeon charnu comporte des leucocytes du tissu de granulation, des fibroblastes et myofibroblastes, et des néo-vaisseaux sanguins (figure 3.5). Au début, le bourgeon charnu possède une matrice extra-cellulaire lâche constituée principalement de glycosaminoglycanes, dont l'acide hyaluronique, de collagène de type III et de fibronectine. Le bourgeon charnu s'enrichit ensuite en fibres collagènes de type I, s'appauvrit en fibroblastes, néo-vaisseaux et leucocytes, et diminue de volume grâce à l'action contractile de myofibroblastes. Le bourgeon charnu évolue progressivement soit vers une cicatrice soit vers la reconstitution d'un tissu conjonctif identique au tissu préexistant à l'inflammation.

Bourgeon charnu constitué de capillaires et d'une matrice extra-cellulaire lâche avec quelques leucocytes

Figure 3.5 : Bourgeon charnu constitué de capillaires et d'une matrice extra-cellulaire lâche avec quelques leucocytes



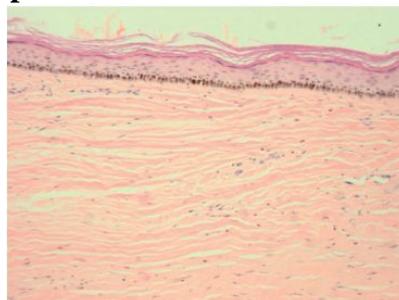
Constitution d'une cicatrice

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

Elle est formée d'un tissu conjonctif fibreux (prédominance de collagène) prenant la place des tissus définitivement détruits (figure 3.6). La structure d'une cicatrice se modifie progressivement pendant plusieurs mois.

Cicatrice cutanée : sous l'épiderme aminci, le derme est dense en collagène et les annexes pilosébacées et sudorales ont disparu

Figure 3.6 : Cicatrice cutanée : sous l'épiderme aminci, le derme est dense en collagène et les annexes pilosébacées et sudorales ont disparu



Régénération épithéliale

Elle apparaît parallèlement à la réparation conjonctive. Les cellules épithéliales détruites sont remplacées par la prolifération des cellules épithéliales saines situées autour du foyer inflammatoire.

- *Au niveau d'un revêtement* (peau, muqueuses), l'épithélium régénère, depuis la périphérie jusqu'au centre de la perte tissulaire, dès lors que celle-ci est comblée par le bourgeon charnu. Cette régénération peut se faire sur un mode métaplasique (ex : régénération de

l'épithélium cylindrique bronchique sous la forme d'un épithélium malpighien) ou un mode atrophique avec disparition de certaines fonctions spécialisées (ex : disparition de cils vibratiles).

- *Au niveau d'un parenchyme* (foie, glandes exocrines, rein, etc.) : la qualité de la régénération épithéliale dépend d'une part de l'importance de la destruction initiale du tissu (et notamment de l'intensité de la destruction de la trame conjonctive de soutien), d'autre part du pouvoir mitotique des cellules épithéliales.

Exemple des hépatites :

- dans les hépatites virales aiguës communes, la trame conjonctive de soutien des hépatocytes reste intacte et la régénération hépatocytaire à partir d'hépatocytes non nécrosés, guidée par cette trame conjonctive, aboutit à la formation de nouvelles travées hépatocytaires normales et sans cicatrice ;
- dans les hépatites virales aiguës graves, la destruction hépatocytaire et conjonctive initiale est importante et la régénération hépatocytaire aboutit à des travées hépatiques épaissies et désorganisées, associées à des territoires de cicatrice.

2. 5 - Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques

Variétés d'inflammations aiguës

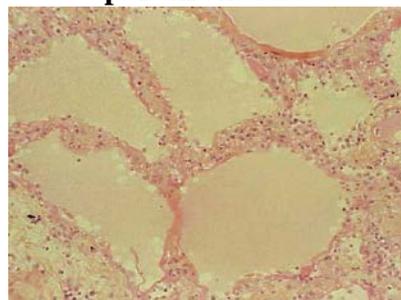
Inflammation congestive et œdémateuse

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

Exemples :

- réaction allergique au niveau de la muqueuse nasale ou du larynx (hypersensibilité de type I anaphylactique) ;
- œdème aigu du poumon au cours d'une infection virale (figure 3.7).

Figure 3.7 : Alvéolite œdémateuse : la lumière des alvéoles pulmonaires est comblée par un exsudat



Alvéolite œdémateuse : la lumière des alvéoles pulmonaires est comblée par un exsudat
La gravité est fonction de l'organe touché. L'évolution est habituellement résolutive sans séquelle.

Inflammation hémorragique

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

Exemples :

- infections virales (pneumonies, encéphalite, etc.) ;
- purpura d'une septicémie à méningocoque ;
- poussée aiguë d'une rectocolite ulcéro-hémorragique (figure 3.8).

Figure 3.8 : Rectocolite ulcéro-hémorragique en poussée aiguë (pièce de colectomie).



La muqueuse colique est ulcérée, oedématisée, très congestive et "pleurant le sang"

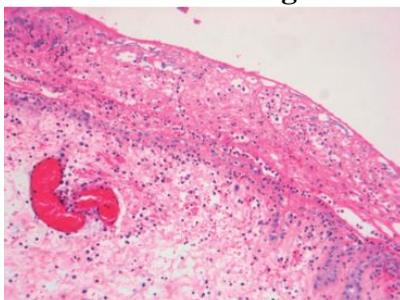
Inflammation fibrineuse

Elle est caractérisée par un exsudat très riche en fibrinogène qui se coagule en un réseau de fibrine. L'aspect macroscopique est celui de filaments blanchâtres, très fins ou épais (appelés aussi « fausses membranes »), souvent déposés à la surface d'une séreuse (figures 3.9, 3.10). Dans le poumon, les dépôts de fibrine forment les « membranes hyalines » tapissant l'intérieur des parois alvéolaires dans diverses pneumonies aiguës.

Figure 3.9 : Péricardite aiguë fibrineuse ; dépôts filamenteux blancs à la surface du péricarde



Figure 3.10 : Péritonite aiguë fibrineuse



Des dépôts de fibrine éosinophile tapissent la surface de la séreuse qui est congestive, épaissie par de l'œdème et un infiltrat leucocytaire

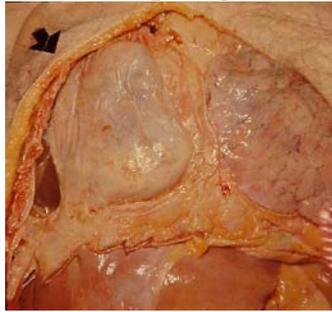
Péricardite aiguë fibrineuse ; dépôts filamenteux blancs à la surface du péricarde

Des dépôts de fibrine éosinophile tapissent la surface de la séreuse qui est congestive, épaissie par de l'œdème et un infiltrat leucocytaire

L'évolution se fait soit avec une lyse complète de la fibrine par les enzymes des polynucléaires et une guérison sans séquelle, soit avec une détersion incomplète de la fibrine. Dans ce cas, un tissu fibreux va progressivement remplacer la fibrine. Ce phénomène appelé « organisation » conduit à des adhérences fibreuses focales des séreuses, les brides, ou à une adhérence diffuse des feuillets séreux appelée symphyse pleurale ou péricardique (figure 3.11). Dans les poumons, l'organisation fibreuse de membranes hyalines peut conduire à un épaississement fibreux des parois alvéolaires (fibrose systématisée) ou à un comblement fibreux des alvéoles (fibrose mutilante).

Symphyse pleurale : sac fibreux enserrant le poumon droit, collé au médiastin et au diaphragme

Figure 3.11 : Symphyse pleurale : sac fibreux enserrant le poumon droit, collé au médiastin et au diaphragme



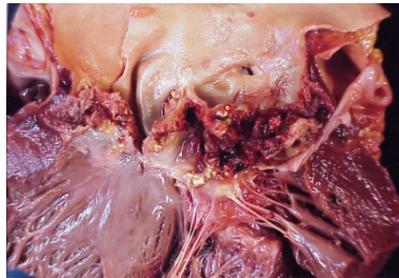
Inflammation thrombosante

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

Exemples :

- vascularite systémique : atteinte vasculaire des rejets aigus de greffe rénale ;
- endocardites infectieuses : les valves cardiaques sont ulcérées et recouvertes de thrombus friables et septiques (appelés végétations) (figure 3.12).

Figure 3.12 : Endocardite ulcérée de la valve aortique



Des végétations thrombotiques rougeâtres recouvrent les valvules sigmoïdes aortiques en partie détruites

Des végétations thrombotiques rougeâtres recouvrent les valvules sigmoïdes aortiques en partie détruites

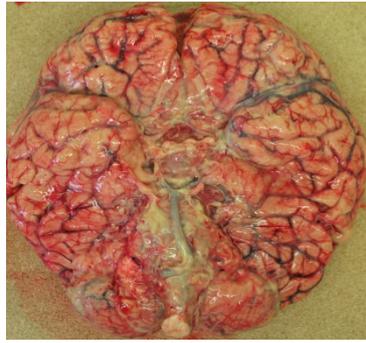
Inflammation purulente ou suppurée

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

L'inflammation suppurée est le plus souvent secondaire à une infection par des bactéries dites pyogènes (staphylocoque, streptocoque, pneumocoque, etc.) (figure 3.13). Elle peut être aseptique, après arrivée massive de polynucléaires dans un site inflammatoire et la libération massive de leurs enzymes.

Méningite suppurée à pneumocoque ; dépôt d'un liquide verdâtre prédominant sur le tronc cérébral

Figure 3.13 : Méningite suppurée à pneumocoque ; dépôt d'un liquide verdâtre prédominant sur le tronc cérébral



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

- Pustule : accumulation de pus dans l'épaisseur de l'épiderme ou sous l'épiderme décollé.
- Abcès : inflammation suppurée localisée creusant une cavité dans un organe plein ( En savoir plus : « [Morphologie et évolution d'un abcès](#) »).
- Phlegmon : suppuration diffuse non circonscrite, s'étendant le long des gaines tendineuses, ou dans le tissu conjonctif entre les aponévroses et entre les faisceaux musculaires des membres.

Il s'observe lors d'infection par des bactéries sécrétant en grande quantité des enzymes dégradant le tissu conjonctif (hyaluronidase du streptocoque hémolytique). L'inflammation s'étend sans se collecter et a peu de chance d'être détergée. Le phlegmon évolue donc fréquemment vers la chronicité avec formation d'une fibrose.

- Empyème : suppuration collectée dans une cavité naturelle préexistante. Par exemple : cavités séreuses (figure 3.14), articulations (arthrite), sinus (sinusite), trompe (pyo-salpinx), vésicule biliaire (pyo-cholécyste), appendice (pyo-appendicite) (figure 3.15), espace limité par les méninges (empyème sous-dural).

Appendicite aiguë suppurée (pyo-appendicite fixée au formol)

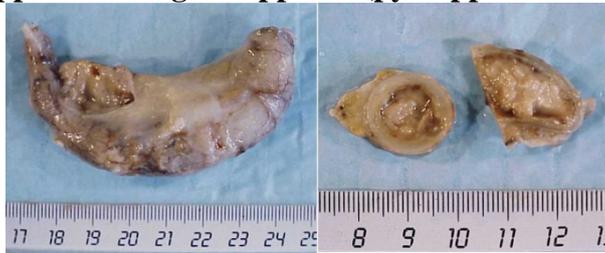
À gauche : l'appendice dilaté est recouvert de fibrine blanche. À droite : sur les tranches de sections transversales, du pus remplit la lumière

Figure 3.14 : Empyème pleural enkysté (pièce de pleurectomie fixée au formol)



Les feuillets pleuraux sont épaissis par de la fibrose et limitent une cavité tapissée d'un enduit purulent jaunâtre

Figure 3.15 : Appendicite aiguë suppurée (pyo-appendicite fixée au formol)



À gauche : l'appendice dilaté est recouvert de fibrine blanche. À droite : sur les tranches de sections transversales, du pus remplit la lumière

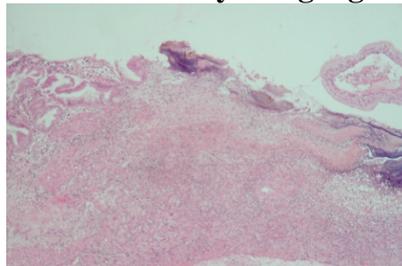
Inflammation gangréneuse

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

Exemples :

- cholécystite gangréneuse (figure 3.16) ou appendicite gangréneuse, avec un risque important de perforation de ces organes et de péritonite ;
- gangrène gazeuse par infection d'une plaie.

Figure 3.16 : Cholécystite gangréneuse



Vue microscopique de la paroi presque totalement nécrosée ; à gauche : un peu d'épithélium résiduel en surface

Variétés d'inflammations chroniques

Dans les inflammations de longue durée évoluent simultanément une inflammation active, des destructions tissulaires et une tentative de réparation.

Caractères morphologiques communs aux inflammations chroniques

- Peu ou pas de phénomènes exsudatifs, sauf en cas de poussée inflammatoire aiguë émaillant une évolution chronique (ex : la synovite de la polyarthrite rhumatoïde présente, lors des poussées actives de la maladie, un abondant exsudat fibrineux intra-articulaire, des ulcérations du revêtement synovial et un afflux de polynucléaires).
- Le granulome inflammatoire contient peu ou pas de polynucléaires neutrophiles et est constitué principalement de cellules mononucléées : lymphocytes, plasmocytes, monocytes-macrophages, fibroblastes, parfois avec des polynucléaires éosinophiles ou basophiles et des mastocytes. La proportion de ces différentes cellules est variable selon l'étiologie de l'inflammation : prédominance de lymphocytes et plasmocytes dans certaines maladies auto-immunes (ex : thyroïdite lymphocytaire) ou dans des pathologies virales (ex : hépatite chronique liée au virus C) ; prédominance de monocytes-macrophages dans certaines

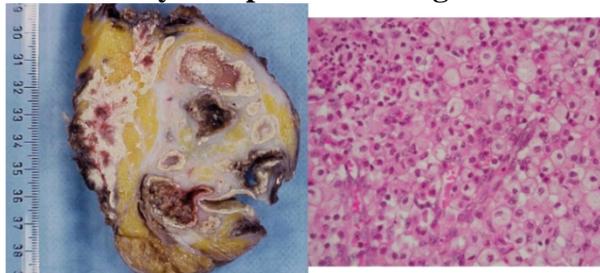
infections chroniques et dans les réactions à corps étrangers. Les monocytes-macrophages peuvent prendre des aspects morphologiques particuliers :

- granulomes épithélioïdes et géantocellulaires ;
- nappes extensives de macrophages surchargés de phagolysosomes et bactéries mal dégradées dans les infections s'accompagnant de troubles de la bactéricidie (telles qu'une malacoplakie ou une maladie de Whipple) ;
- inflammation xanthogranulomateuse : variété d'inflammation chronique où le foyer inflammatoire est macroscopiquement jaunâtre et en microscopie riche en lipophages (macrophages ayant phagocyté des lipides, présentant un large cytoplasme clair « spumeux ») ; elle se rencontre en particulier dans le rein (figure 3.17), la vésicule biliaire et le sein ;
- développement constant d'une fibrose, systématisée ou mutilante.

Variétés pathologiques de la réparation/cicatrisation

- *Plaie atone* : le tissu de granulation inflammatoire est déficient, entraînant un bourgeon charnu atrophique pauvre en capillaires sanguins. La cicatrisation est alors impossible. Exemple fréquent : diabète avec neuropathie et troubles de la micro-circulation locale.
- *Bourgeon charnu hyperplasique* (synonyme : pseudo botryomycome) : développement excessif d'un bourgeon charnu hypervascularisé, lié à des facteurs locaux irritatifs ou infectieux.
- *Hyperplasie épithéliale au pourtour d'un foyer inflammatoire* : cette hyperplasie de l'épiderme ou d'un revêtement muqueux peut parfois simuler une tumeur, cliniquement et microscopiquement (hyperplasie pseudo-épithéliomateuse) (figure 3.18).
- *Cicatrice hypertrophique* : excès de tissu conjonctif collagène par excès d'activité des myofibroblastes. Cette cicatrice hypertrophique a tendance à s'atténuer au cours du temps, à la différence de la chéloïde qui persiste ou augmente de volume au cours du temps.
- *Chéloïde* : il s'agit d'une lésion hypertrophique du tissu conjonctif du derme survenant après une plaie ou spontanément (figure 3.19). Elle est constituée de gros trousseaux anormaux de collagène (collagène dit « hyalin » très dense aux colorants) (figure 3.20) et résulte d'une dérégulation de la synthèse de la matrice extra-cellulaire sur un terrain génétiquement prédisposé (prédominance dans la race noire). Une chéloïde peut récidiver après une exérèse chirurgicale.
- *Cicatrice rétractile* : exagération du processus normal de contraction du tissu fibreux cicatriciel. Elle survient le plus souvent après des traumatismes sévères (brûlures profondes) au niveau des plantes et des paumes ou du thorax, et peut gêner la mobilité articulaire.

Figure 3.17 : Pyélonéphrite xanthogranulomateuse



A. Rein coupé par son milieu : le tissu rénal est détruit et remplacé par du tissu fibreux blanc. Les calices dilatés sont entourés d'un tissu inflammatoire riche en lipophages de couleur « beurre frais » s'étendant dans la graisse péri rénale. B. Nombreux lipophages dans le tissu de granulation inflammatoire

Figure 3.18 : Hyperplasie épidermique (à droite) en bordure d'une ulcération cutanée chronique

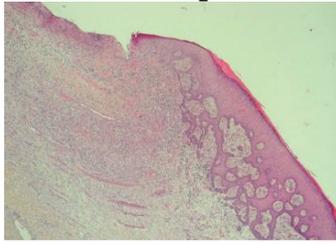
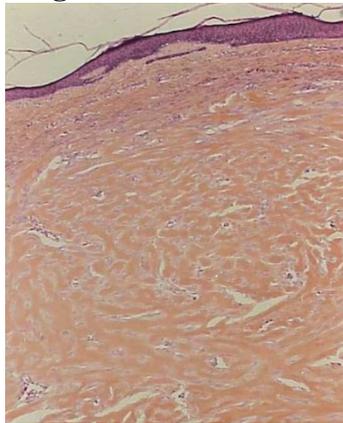


Figure 3.19 : Chéloïde thoracique



Figure 3.20 : Chéloïde



L'épiderme et le derme superficiel sont soulevés par de gros trousseaux de collagène hyalin

3 – FIBROSES

3. 1 - Définition

La fibrose est une lésion élémentaire du tissu conjonctif définie par l'augmentation des constituants fibrillaires de la matrice extra-cellulaire dans un tissu ou un organe. Elle est une composante fréquente des processus inflammatoires mais peut aussi survenir dans d'autres conditions pathologiques (pathologies vasculaires, métaboliques, tumorales).

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

La matrice extra-cellulaire (MEC) est une structure multimoléculaire complexe comprenant des fibres de collagènes, des fibres élastiques, des glycoprotéines de structure dont la fibronectine et la laminine, et des mucopolysaccharides. Il s'agit d'un milieu dynamique, organisé en un réseau tridimensionnel et physiologiquement en équilibre entre les processus de synthèse, de dépôt dans le milieu extra-cellulaire et les processus de dégradation de ces molécules.

La constitution d'une fibrose résulte d'une rupture de l'équilibre de la MEC : augmentation des

processus de synthèse et de dépôt des constituants de la MEC d'une part et diminution de leur dégradation d'autre part.

Une fibrose constituée peut rester stable, s'aggraver sous l'action répétée d'agressions tissulaires, ou régresser.

La régression est une évolution rare, concernant des fibroses récentes et nécessitant la disparition du stimulus initial de la fibrogénèse.

3. 2 - Circonstances étiologiques des fibroses

Si l'évolution spontanée d'une réaction inflammatoire chronique prolongée est souvent la fibrose, toutes les fibroses ne sont pas pour autant d'origine inflammatoire.

Fibrose au cours des réactions inflammatoires

La fibrose cicatricielle : c'est l'aboutissement du processus inflammatoire déclenché par une agression tissulaire. La cicatrice est un nouveau tissu fibreux qui remplace définitivement les tissus nécrosés pendant l'inflammation.

La fibrose est constante au cours des inflammations chroniques.

Exemples :

- les hépatites chroniques (d'origine virale, auto-immune ou médicamenteuse) présentent au cours de leur évolution l'élaboration d'une fibrose élargissant d'abord les espaces portes puis formant des ponts fibreux (septa) réunissant des espaces portes entre eux ou à des veines centro-lobulaires (figure 3.21) ;
- dans certaines maladies inflammatoires chroniques de cause inconnue, une fibrose mutilante est au premier plan de la maladie et entraîne d'importantes destructions. C'est le cas de la fibrose rétropéritonéale où une fibrose inflammatoire remplace le tissu adipeux rétropéritonéal et comprime la veine cave et les uretères ou bien de la thyroïdite chronique de Riedel où la fibrose détruit la glande thyroïde et s'étend aux tissus mous cervicaux (figure 3.22).

Figure 3.21. Hépatite virale chronique active : un pont (septum) arciforme fibro-inflammatoire entre deux espaces portes

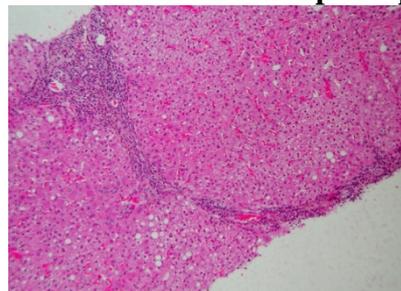
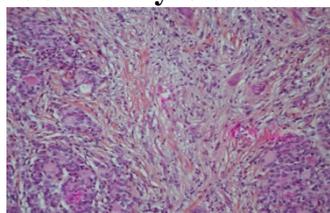


Figure 3.22. Thyroïdite de Riedel



Les vésicules thyroïdiennes sont en partie détruites par une fibrose mutilante riche en cellules inflammatoires.

Fibrose dystrophique remplaçant un tissu fonctionnel altéré

- Hypoxie chronique.
- Fibrose atrophique par déficit hormonal (ex : fibrose des ovaires après la ménopause).
- Pathologie métabolique et génétique (ex : développement d'une fibrose hépatique au cours de l'hémochromatose génétique ou d'une fibrose remplaçant les fibres musculaires détruites dans les myopathies congénitales).
- Sénescence (ex : fibrose élastosique du derme ; fibrose intimale de l'artériosclérose).

Fibrose du stroma des cancers

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

3. 3 - Morphologie macroscopique et microscopique des fibroses

Macroscopie

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

La forme d'un organe très fibrosé est modifiée : parfois organe hypertrophié quand le volume du tissu fibreux est supérieur au volume tissulaire normal qu'il remplace (ex : cicatrice cutanée hypertrophique), plus souvent organe atrophie car le volume du tissu fibreux est inférieur au volume tissulaire normal qu'il remplace. L'atrophie est souvent associée à une déformation de l'organe (fibrose rétractile ou sténosante).

Exemples :

- sténose cicatricielle fibreuse de la paroi œsophagienne après ingestion de caustiques ou œsophagite radique ;
- sténose fibreuse de l'intestin grêle après radiothérapie ;
- rein déformé et atrophique après des infections urinaires répétées ayant détruit des secteurs du parenchyme rénal (pyélonéphrite chronique) ;
- sténose de la dernière anse iléale atteinte par une maladie de Crohn (maladie chronique intestinale associant inflammation et fibrose pan-pariétale) (figure 3.23).

Figure 3.23. Maladie de Crohn atteignant l'iléon terminal



La paroi iléale est épaissie et sténosée (ouverte par les pincettes)

Microscopie

Les aspects microscopiques des fibroses sont variables.

Selon l'ancienneté de la fibrose

- Fibrose récente en voie de constitution (figure 3.24) : fibrose « lâche » riche en MEC non fibrillaire (prédominance de mucopolysaccharides), fibres de collagène peu épaisses et peu condensées (surtout de type III et IV), nombreux fibroblastes et myofibroblastes, présence de leucocytes de la réaction inflammatoire.

- Fibrose ancienne (figure 3.25) : fibrose dense, riche en fibres collagènes épaisses et condensées (surtout de type I) avec peu de cellules et moins de substance fondamentale hydrosoluble.

Figure 3.24. Fibrose récente, lâche et cellulaire

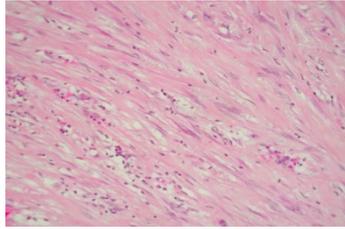
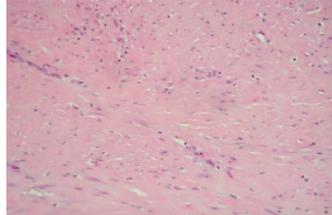


Figure 3.25. Fibrose ancienne, dense en collagène et pauvre en cellules



Selon sa composition biochimique

- Fibrose riche en fibres élastiques : certaines fibroses pulmonaires (figure 3.26), élastose du derme au cours de la sénescence et sur les zones cutanées exposées aux rayons ultraviolets (figure 3.27) et stroma élastosique de certains cancers du sein.
- Fibrose « réticulinique » (figure 3.28) colorée par les sels d'argent, riche en collagène de type III dans la moelle osseuse ou les ganglions lymphatiques.
- Fibrose « hyaline » : collagène dense, d'aspect microscopique homogène et vitreux, prenant fortement les colorants, dans des fibroses anciennes ou les chéloïdes.

Figure 3.26. Fibrose élastosique comblant les alvéoles d'un sommet pulmonaire.

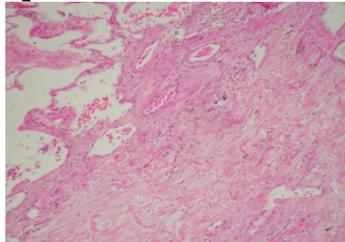
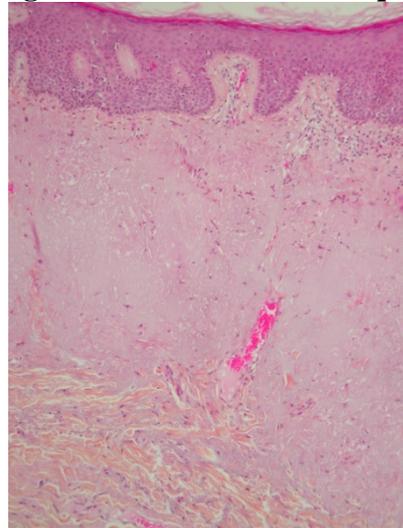
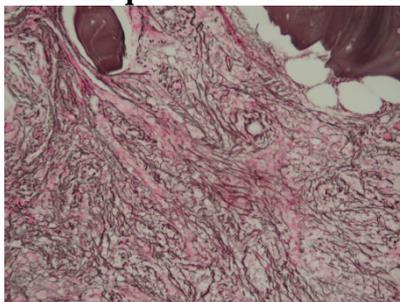


Figure 3.27. Élastose dermique



Une substance extra-cellulaire éosinophile remplace le collagène normal du derme superficiel.

Figure 3.28. Fibrose réticulinique au cours d'une myélofibrose primitive



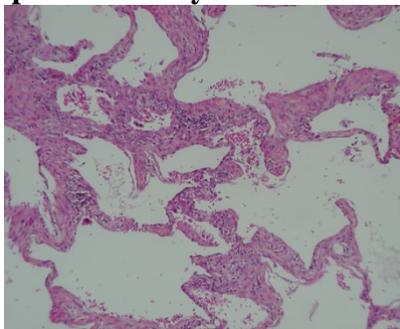
Imprégnation argentique de Gordon-Sweet sur une biopsie ostéo-médullaire.

Selon sa topographie

- Fibrose systématisée : la fibrose reste limitée à la charpente conjonctive normale du tissu ; cette charpente conjonctive apparaît donc épaissie mais l'architecture du tissu reste reconnaissable. Exemple : dans le poumon, fibrose épaississant les cloisons interlobulaires et les cloisons alvéolaires (figure 3.29). Quand elle est étendue à l'ensemble du tissu pulmonaire, cette fibrose conduit à l'insuffisance respiratoire par perturbation des échanges gazeux.
- Fibrose mutilante : remplace le tissu normal et donc détruit son architecture. Elle peut être localisée (ex : cicatrice d'un infarctus, socle d'un ulcère gastrique chronique ou enkystement d'un abcès) ou diffuse à tout un organe (ex : pancréatite chronique). Elle peut s'élaborer d'emblée en cas de destruction tissulaire abondante ou être l'évolution terminale d'une fibrose systématisée.

 En savoir plus : « [Un exemple de fibrose mutilante : la cirrhose hépatique](#) ».

Figure 3.29. Fibrose pulmonaire systématisée aux cloisons alvéolaires



4 – REACTIONS INFLAMMATOIRES A CORPS ETRANGERS

4. 1 - Définitions

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

Il existe deux types de corps étrangers :

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

La réaction inflammatoire à un corps étranger peut adopter trois aspects principaux. On peut observer :

1. une réaction inflammatoire mineure voire absente ;
 2. une inflammation résorptive pure caractérisée par des macrophages et des cellules géantes de type Müller ;
 3. ou une inflammation granulomateuse impliquant les cellules de l'immunité et pouvant relever de mécanismes variés :
- le corps étranger peut être antigénique ;
 - il peut le devenir sous l'action d'enzymes lysosomales macrophagiques en intracellulaire ;
 - ou induire des modifications des protéines de son environnement alors reconnues comme étrangères à l'organisme.

4. 2 - Absence de réaction inflammatoire ou réaction inflammatoire mineure

Absence de réaction inflammatoire

C'est le cas de nombreux médicaments solubles injectés dans les plans cutanés et musculaires. Tout au plus observe-t-on au site de l'injection une discrète réaction inflammatoire transitoire (congestion vasculaire, diapédèse leucocytaire) essentiellement liée au traumatisme de l'aiguille. Le produit étranger disparaît du site d'injection par résorption veineuse ou lymphatique, mais ceci ne préjuge pas de son élimination totale de l'organisme. Le produit lui-même ou son véhicule peuvent être stockés dans d'autres sites (thésaurisme à la polyvinylpyrrolidone, qui est un véhicule retard de certains médicaments).

D'autres substances, non médicamenteuses, sont quasiment inertes. Elles ne sont pas résorbées et ne provoquent pas de réaction inflammatoire commune ou de signification immunologique. C'est le cas de l'encre de Chine et de certains sels métalliques utilisés pour les tatouages.

Réaction inflammatoire mineure

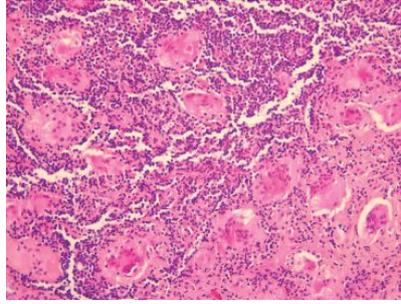
Il s'agit ici de substances étrangères, massives, ne se fragmentant pas, non ou très peu accessibles à la corrosion, ne diffusant pas (typiquement représentées par les prothèses valvulaires, les prothèses articulaires et autres matériels de synthèse de type clou plaque). Ces matériaux vont déterminer une réaction inflammatoire mineure lors de leur mise en place ou secondairement par les microtraumatismes qu'ils déterminent, aboutissant simplement à une coque fibreuse périphérique, sans appel cellulaire.

Cependant, dans certaines circonstances, ces corps étrangers peuvent être à l'origine d'inflammations secondaires en rapport avec des modifications qu'ils induisent dans leur environnement : le corps étranger peut ainsi constituer une niche bactérienne, peu accessible aux antibiotiques, les germes pouvant se localiser au sein d'anfractuosités de la prothèse. L'asepsie et l'obtention de prothèses de plus en plus massives visent à lutter contre ce risque.

4. 3 - Inflammation résorptive pure : les granulomes macrophagiques

Si le corps étranger est de petite taille, son englobement est possible par un macrophage isolé. Quand les corps étrangers ont un certain volume, ils sont entourés par des macrophages qui vont souvent fusionner pour former des cellules géantes. Ces cellules de Müller (figure 3.30) ont des contours irréguliers qui se moulent sur le corps étranger et des noyaux disposés sans ordre dans le cytoplasme. Elles peuvent englober des corps étrangers relativement petits, mais s'accumulent à la surface des plus volumineux. Si le recrutement macrophagique constitue l'essentiel de la réaction à corps étrangers, il est souvent enrichi de plasmocytes et lymphocytes et fréquemment associé au développement d'une fibrose, parfois importante.

Figure 3.30. Cellules géantes de type Müller



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

Corps étrangers exogènes

L'inflammation

Elle se développe autour de corps étrangers habituellement xéniques ayant pénétré dans l'organisme volontairement (figure 3.31), accidentellement ou ayant été introduits à des fins médicales variées.

Exemples :

- écharde de bois (figure 3.32), matériel de suture (résorbable), talc (figure 3.33) ;
- implants divers (figure 3.34) ;
- produits d'opacification utilisés en imagerie (baryte, lipiodol) ;
- paraffinomes et oléomes : ils sont secondaires à l'injection (dans le derme ou les plans musculaires) ou à l'inhalation accidentelle de paraffine ou d'huile (figure 3.35). Le granulome macrophagique s'associe à une fibrose rétractile souvent marquée ;
- produits de dégradation de matériels prothétiques et de scellage ; typiquement, à terme, au siège d'une prothèse de hanche, on peut observer :
 - du polyéthylène, sous forme de particules biréfringentes en polarisation, produit de l'érosion de la prothèse cotyloïdienne, suscitant une intense réaction macrophagique (figure 3.36),
 - l'empreinte du ciment (polyméthylmétacrylate), dissout par les solvants, sous forme de vacuoles rondes, ovales ou muriformes, bordées par des cellules géantes,
 - l'érosion des têtes métalliques se traduit par des fins dépôts granuleux, noirs, à l'origine d'une réaction macrophagique discrète (métallose) (figure 3.37).

Figure 3.31. Réaction inflammatoire à prédominance de macrophages au contact d'une « bille » de mercure injectée dans le derme dans un contexte de pathomimie

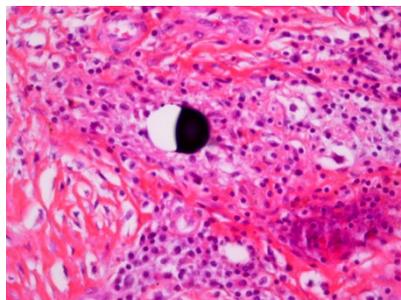


Figure 3.32. Réaction à corps étrangers au contact d'une épine de rosier

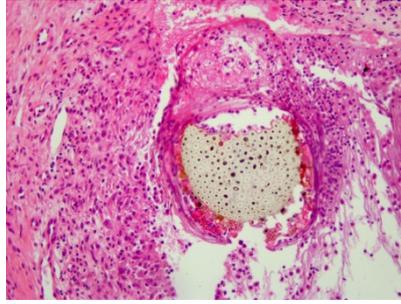


Figure 3.33. Talcome : intense réaction macrophagique à cellules géantes au contact de particules de talc

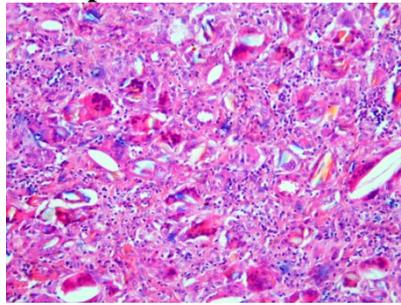


Figure 3.34. Inflammation résorptive macrophagique au contact de silicone issu d'une prothèse de silicone rompue

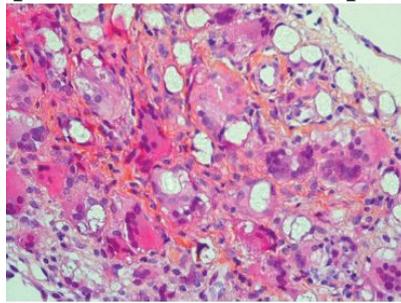


Figure 3.35. Pneumopathie lipidique : cellules géantes plurinucléées au contact de vacuoles graisseuses inhalées, dans les alvéoles pulmonaires

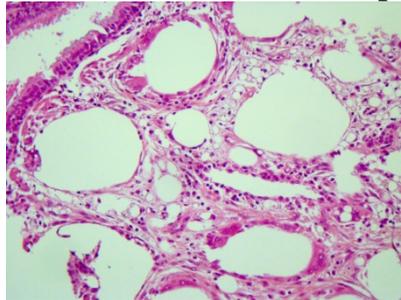


Figure 3.36. Cellules géantes plurinucléées au contact de particules de polyéthylène dans le tissu périarticulaire d'une prothèse de hanche

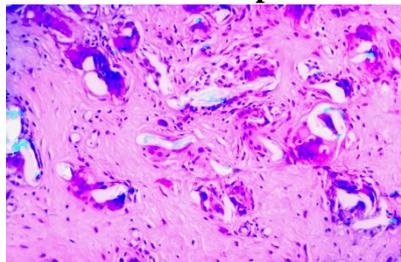
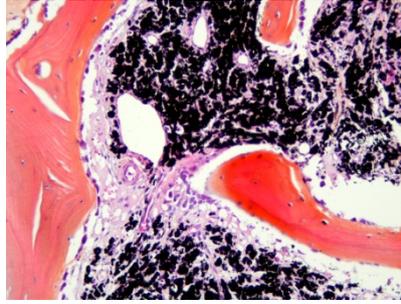


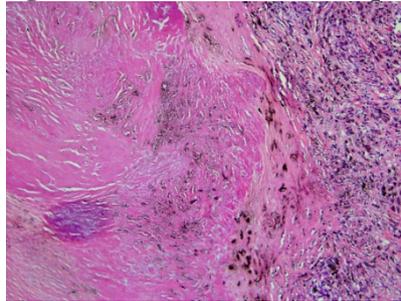
Figure 3.37. Métallose



Pneumoconioses

Ce sont des maladies pulmonaires induites par l'inhalation de poussières inorganiques qui stimulent la fibrose. Les petites particules de silice ou d'asbeste sont ainsi capables de produire une fibrose extensive. La silicose est l'exemple type de pneumoconiose. Après inhalation, les particules de silice sont ingérées par les macrophages alvéolaires et les pneumocytes. Les hydroxydes de silice à la surface des particules se lient avec les phospholipides membranaires et entraînent la mort des cellules. Les particules relarguées sont reprises par d'autres macrophages avec stockage dans l'interstitium pulmonaire et les ganglions. Ces macrophages stimulés libèrent des cytokines qui vont concourir à la constitution d'une fibrose. La lésion typique, le nodule silicotique, est constituée par un cœur de fibrose, à organisation tourbillonnante, plus ou moins tatoué de macrophages pigmentés en périphérie (figure 3.38). L'examen en polarisation met en évidence des particules biréfringentes (il s'agit surtout de silicate d'accompagnement, la silice cristalline est peu réfringente en polarisation).

Figure 3.38. Nodule silicotique



Corps étrangers endogènes (exemples)

- Les lipogranulomes sont des granulomes lipophagiques, hypodermiques, post-traumatiques, caractérisés par une accumulation au niveau de la zone de nécrose hypodermique de macrophages à cytoplasme micro ou macrovacuolisé fortement soudanophile et osmophile.
- Les granulomes cholestéroliques consistent en des enclaves fasciculées de cristaux de cholestérol suscitant une réaction inflammatoire macrophagique au sein de foyers de nécrose (classiquement observés dans les plaques d'athérome et les nodules de la thyroïde) (figure 3.39).
- L'irruption dermique (souvent post-traumatique) du contenu d'un follicule pilosébacé ou d'un kyste annexiel peut entraîner la constitution d'un granulome à corps étranger, secondaire à la résorption de débris pilaires (figure 3.40), de kératine ou de sébum. Ces granulomes ont la particularité de débiter souvent par une phase d'inflammation aiguë et d'évoluer vers la formation de cicatrices fibreuses.
- Tophus goutteux : ils sont constitués d'amas de fines aiguilles (cristaux d'urate) disposés parallèlement au centre du tophus, entourées d'un feutrage fibrillaire avec nombreuses cellules géantes en périphérie (figure 3.41).

Figure 3.39. Granulome cholestérolique : macrophages au contact de cristaux de cholestérol au sein d'un foyer de nécrose

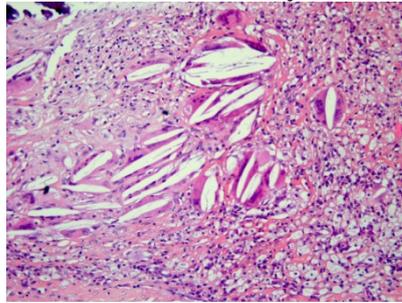


Figure 3.40. Résorption de fragments de gaine pilaire par des macrophages dans un contexte de folliculite.

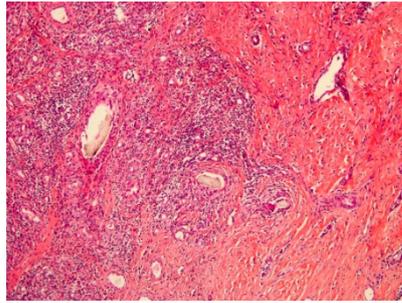
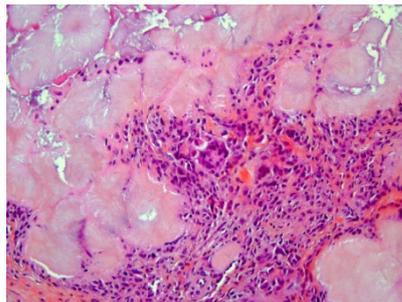


Figure 3.41. Tophus goutteux : accumulation de macrophages en périphérie des dépôts d'urate de sodium



4. 4 - Réactions inflammatoires à corps étranger mettant en jeu les mécanismes d'hypersensibilité

Les mécanismes sous-tendant cette modalité de réponse à certains corps étrangers sont discutés et probablement fonction de la nature du corps étranger. Ils mettraient en jeu des réactions d'hypersensibilité de type III ou IV.

Les corps étrangers en cause déterminent des granulomes avec, typiquement, participation de lymphocytes, de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de type Langhans.

- *Granulomes induits par des sels métalliques* : les sels de zirconium contenus dans certains déodorants, et le béryllium (pénétration cutanée par des éclats microscopiques issus de l'explosion d'un tube à lumière fluorescente) peuvent induire des granulomes à cellules épithélioïdes et à cellules géantes et sont souvent associés à une fibrose. L'inhalation de béryllium, dans un contexte de maladie professionnelle, donne lieu à de multiples granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires pulmonaires, réalisant un tableau identique à celui d'une sarcoïdose (figure 3.42).
- *Poumons à précipitine* (figure 3.43) : un corps étranger externe inhalé (allergène) entraîne une réaction immunitaire avec formation d'immuns complexes dans l'interstitium pulmonaire. Les immuns complexes vont être résorbés par des cellules géantes déterminant la formation de multiples petits granulomes pouvant évoluer vers une fibrose.

- *Des granulomes épithélioïdes à disposition palissadique* peuvent également se constituer autour d'épines de cactus et d'aiguilles d'oursin introduites dans le derme et au contact d'implant de collagène.
- Enfin, *les morsures d'arthropodes* ayant laissé des pièces chitineuses dans le revêtement cutané ou certains vaccins contenant un véhicule retard non résorbable à base d'aluminium peuvent réaliser des réactions inflammatoires lymphocytaires prépondérantes à type de pseudolymphome cutané (figure 3.44).

Figure 3.42. Béryllose pulmonaire : présence de nombreux granulomes épithélioïdes et géantocellulaires, dans l'interstitium pulmonaire, simulant une sarcoïdose

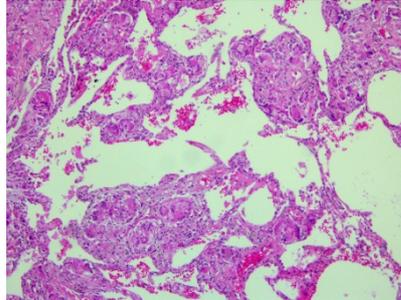


Figure 3.43. Pneumopathie d'hypersensibilité : petit granulome macrophagique dans l'interstitium pulmonaire

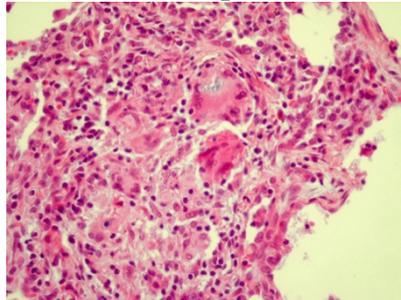
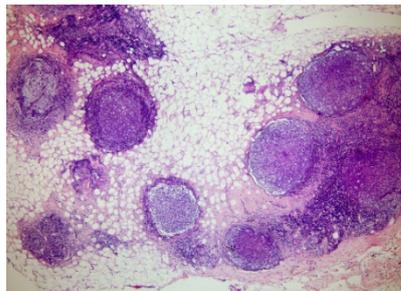


Figure 3.44. Réaction inflammatoire lymphocytaire hypodermique prépondérante à type de pseudolymphome cutané, au site d'injection d'un vaccin contenant un véhicule retard non résorbable à base d'aluminium.



5 – INFLAMMATIONS

5. 1 - Définitions et introduction

Le granulome inflammatoire est l'ensemble des éléments cellulaires (polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes, macrophages, etc.) présents au sein d'une réaction inflammatoire visible sur un prélèvement tissulaire.

L'inflammation granulomateuse est définie le plus souvent de manière plus restrictive comme une inflammation spatialement limitée, « folliculaire », c'est-à-dire d'allure nodulaire. Elle est constituée d'une prédominance de cellules mononucléées correspondant à des histiocytes (macrophages, cellules épithélioïdes et/ou cellules géantes multinucléées) et des lymphocytes, plus rarement associés à d'autres éléments cellulaires (polynucléaires neutrophiles, polynucléaires

éosinophiles, plasmocytes...) et avec la participation, quelle que soit la forme du granulome, de fibroblastes.

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

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

5. 2 - Signification de l'inflammation granulomateuse

Dans certaines maladies la réponse inflammatoire aiguë initiale est transitoire et est rapidement remplacée par une accumulation de macrophages et de lymphocytes. Lorsque l'agent causal ayant déclenché l'inflammation est rapidement éliminé, la réaction inflammatoire aiguë régresse. L'inflammation granulomateuse est un exemple de réponse inflammatoire chronique secondaire à la persistance de l'agent étiologique. Celui-ci mal éliminé, ou mal dégradé, entretient une réaction inflammatoire persistante source de lésions tissulaires (inflammation au contact d'une épine d'oursin, d'un fil de suture, de substances lipidiques, de certaines bactéries, de complexes immuns, etc.).

5. 3 - Macrophages et inflammations granulomateuses

On peut distinguer tout d'abord des granulomes macrophagiques diffus où les macrophages sont agencés en nappes relativement diffuses comme dans la malakoplaquie ou la mycobactériose atypique.

D'autres granulomes sont des granulomes macrophagiques « compacts » où les macrophages sont agencés en groupements nodulaires, folliculaires. C'est la forme la plus accomplie et la plus caractéristique de l'inflammation granulomateuse à laquelle participent des histiocytes aux inflexions morphologiques et fonctionnelles variables :

- des macrophages « d'allure normale » sans signes de transformation morphologique ;
- des cellules épithélioïdes (figure 3.45) qui correspondent à des cellules de grande taille ayant un cytoplasme éosinophile abondant à limite indistincte. Ces cellules ont un noyau clair, allongé, à chromatine fine, pourvu d'un petit nucléole. Les granulomes purement épithélioïdes sont constitués presque exclusivement de cellules épithélioïdes pouvant s'agencer en « palissades » ou en « petits nids ».

Les cellules épithélioïdes sont classiquement des macrophages ayant perdu leur fonction de déplacement et de phagocytose mais possédant une importante fonction sécrétoire ;

- des cellules géantes (ou cellules multinucléées) à cytoplasme abondant éosinophile à limite nette, dont le nombre de noyaux est variable (pouvant atteindre plusieurs centaines par cellule). Il existe plusieurs types de cellules géantes :

Les cellules de type Langhans (figure 3.46) sont des plasmodes issus de la fusion de cellules épithélioïdes présentes dans les granulomes de la tuberculose ou de la sarcoïdose. Les noyaux sont typiquement disposés en fer à cheval ou en couronne dans le cytoplasme.

Les cellules de type Müller (figure 3.47) présentes dans les granulomes à corps étrangers possèdent des noyaux souvent très nombreux disposés au hasard dans le cytoplasme. Elles peuvent phagocyter et l'élément phagocyté est parfois visible à l'intérieur de la cellule dans le cytoplasme.

Figure 3.45. Cellules épithélioïdes disposées sur un mode palissadique en bordure d'un amas de caséum.

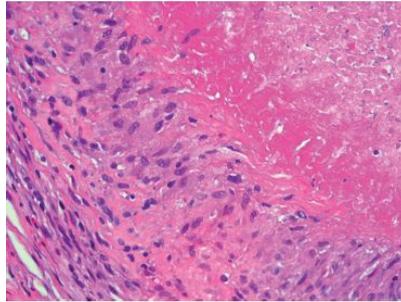


Figure 3.46. Cellules multinucléées de type Langhans

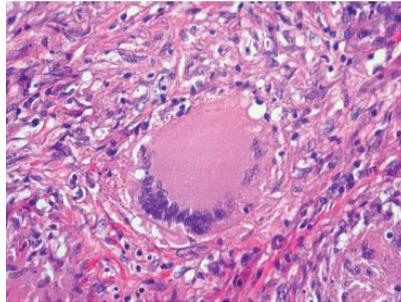
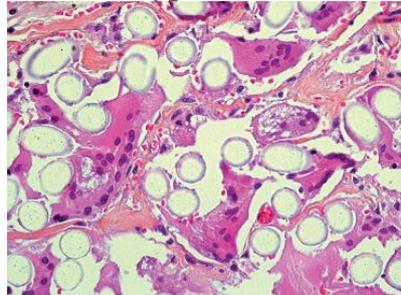


Figure 3.47. Cellules multinucléées de type Müller au contact de matériel prothétique.



5. 4 - Différentes formes étiologiques de l'inflammation granulomateuse

5. 4. 1 - Granulomes provoqués par des agents pathogènes

Granulomes tuberculoïdes engendrés par des mycobactéries

Physiopathologie de la réponse tissulaire aux infections mycobactériennes

Après leur introduction dans l'organisme, les mycobactéries sont généralement phagocytées par des macrophages. Ceux-ci produisent alors de l'interleukine 12 (IL-12) qui agit sur les lymphocytes en induisant une production d'interféron gamma (IFN γ). En présence d'IFN γ , les macrophages peuvent former des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires. Le bon fonctionnement de la voie de l'IFN γ est indispensable pour la formation de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires. En son absence, les mycobactéries phagocytées par les macrophages prolifèrent dans leur cytoplasme, aboutissant à des lésions de type lèpromateuses, c'est-à-dire des plages diffuses des cellules de Virchow contenant de très nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants intracellulaires. Des déficits électifs en IL-12, récepteur de l'IL-12 ou récepteurs de l'IFN γ sont à l'origine de susceptibilités innées aux infections mycobactériennes.

Tuberculose

La tuberculose est une maladie contagieuse interhumaine à expression essentiellement thoracique, le plus souvent le fait de *Mycobacterium tuberculosis*. La pénétration dans l'organisme du BK détermine un ensemble de lésions tissulaires liées à une réaction inflammatoire complexe mettant en jeu les différents constituants de la paroi du bacille : les polysaccharides suscitent un afflux de polynucléaires neutrophiles, les phospholipides membranaires induisent la transformation des monocytes/macrophages en cellules épithélioïdes et les protéines une réaction allergique d'hypersensibilité retardée de type IV. L'établissement de l'allergie tuberculique nécessite l'inoculation du bacille entier mais peut être déclenché par les seuls constituants du bacille (IDR). Cette allergie qui joue un rôle clef dans les lésions inflammatoires péricentriques (en rapport avec une diffusion des tuberculo-protéines), la formation de caséum et sa liquéfaction est à distinguer de l'immunité anti-tuberculeuse fruit d'une résistance naturelle et d'une résistance acquise.

Lésions histologiques dues au bacille tuberculeux

- *La pénétration du bacille tuberculeux* dans un tissu suscite une réaction inflammatoire commune aiguë spécifique, associant congestion vasculaire, œdème, diapédèse leucocytaire et infiltration de cellules mononucléées. Le bacille tuberculeux peut-être mis en évidence au sein du foyer inflammatoire par des colorations adaptées : coloration de Ziehl (figure 3.48) et coloration par l'auramine. Le processus inflammatoire peut régresser spontanément, facilité par un traitement tuberculeux, ou évoluer vers la constitution d'une réaction folliculaire.
- La réaction folliculaire (figure 3.49) est secondaire à la mort des bacilles tuberculeux dont les phospholipides membranaires ainsi relargués déterminent une inflammation cellulaire associant des cellules épithélioïdes, des cellules de Langhans, et une couronne de lymphocytes. Ces lésions folliculaires sont typiquement dépourvues de bacilles tuberculeux.
- *La caséification* est une nécrose d'homogénéisation. Le caséum est une substance éosinophile, finement granuleuse, acellulaire, contenant quelques fibres résiduelles de la matrice extra-cellulaire seulement mises en évidence par des colorations adaptées. En phase initiale de constitution de la nécrose, des bacilles tuberculeux peuvent y être identifiés par la coloration de Ziehl. La destruction progressive des bacilles dans le caséum s'accompagne d'une réaction folliculaire périphérique, la lésion est donc à ce stade *caséo-folliculaire* (figures 3.50, 3.51).

Figure 3.48. Bacilles tuberculeux mis en évidence par la coloration de Ziehl.

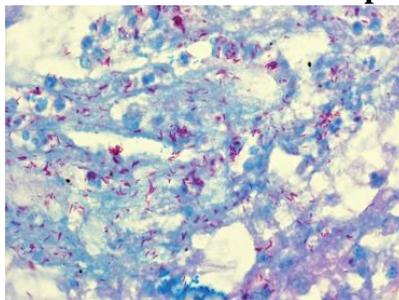


Figure 3.49. Lésion tuberculeuse folliculaire

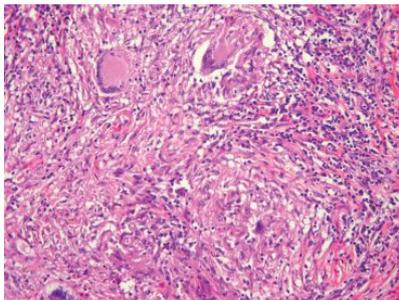


Figure 3.50. Lésions tuberculeuses caséo-folliculaires

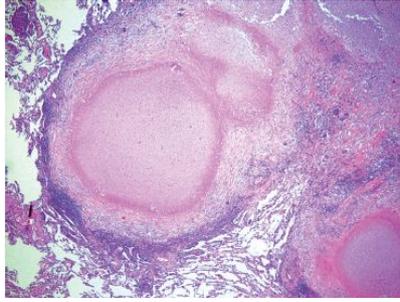
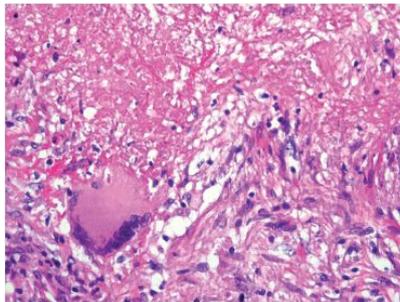


Figure 3.51. Caséum, cellules épithélioïdes – les éléments constitutifs de la lésion caséo-folliculaire



(détails de la figure 3.58).

Évolution des lésions tuberculeuses [schéma 3.2]

- La réaction folliculaire évolue vers une lésion fibreuse, chronique, cicatricielle et la lésion caséo-folliculaire se transforme en lésion caséo-fibreuse, le caséum n'étant ni résorbable ni pénétrable par la fibrose.
- Évolution du caséum :
- Il peut persister en l'état, cerné par une fibrose d'enkystement. Il peut également sécher et se calcifier, ou se liquéfier. La liquéfaction du caséum est un processus complexe, auquel participe l'hypersensibilité retardée source de production de lymphokines provoquant un afflux de macrophages producteurs d'enzymes, associés à des modifications du régime microcirculatoire local permettant une imbibition aqueuse. Cette liquéfaction est couplée à une multiplication active des bacilles tuberculeux.
- Le caséum ainsi liquéfié peut s'éliminer par un conduit de drainage naturel de voisinage (bronches, voies urinaires) laissant alors une caverne tuberculeuse. Le caséum liquéfié peut également s'évacuer par ulcération d'un revêtement (peau, muqueuse) ou rester en place réalisant un abcès froid tuberculeux. Le drainage du caséum est généralement incomplet, laissant en place des cavernes caséo-folliculaires ou caséo-fibreuses.
- L'évolution de la maladie sur le long terme, en absence de traitement, se caractérise par des poussées successives au cours desquelles se constituent de nouveau des lésions exsudatives qui vont évoluer pour leur propre compte avec ou sans nécrose caséuse, selon la séquence sus-décrite (schéma 3.2). Ainsi un poumon atteint de tuberculose chronique présente typiquement un très grand polymorphisme lésionnel avec des lésions d'âges différents, juxtaposées ou dispersées dans le parenchyme pulmonaire.

Aspect macroscopique des lésions tuberculeuses

L'aspect macroscopique des lésions tuberculeuses est très polymorphe selon le stade évolutif des lésions, la durée d'évolution de la maladie, l'étendue du territoire lésionnel et l'état général du patient (déficit immunitaire et dénutrition favorisent la progression de la maladie).

- Lésions nodulaires :
 - granulations miliaries : ce sont des lésions nodulaires de très petite taille (jusqu'à 1 mm), grises ou jaunâtres, bien individualisées les unes des autres ;
 - tubercules : ce sont des lésions plus volumineuses pouvant atteindre jusqu'à 10 mm de diamètre (figure 3.52). On distingue classiquement selon leur taille et leur structure : les tubercules miliaries, crus plus volumineux et les tubercules enkystés (avec coque scléreuse épaisse) et crétacés (calcifiés ou ossifiés). Le caséum est une substance blanc grisâtre, opaque, molle ;
 - tuberculome : c'est une formation de plusieurs centimètres de diamètre formé de couches concentriques de caséum et de fibrose, souvent calcifiée.
- Lésions à type d'infiltrations : ce sont des lésions tuberculeuses plus ou moins étendues, non systématisées comme les précédentes.
- Les lésions secondaires au ramollissement du caséum ont été déjà évoquées : abcès froid tuberculeux, ulcérations cutanée et muqueuse (intestin, larynx), fistules pouvant compliquer des adénites et orchio-épididymites tuberculeuses. La caverne la plus souvent pulmonaire, demeure généralement tapissée de caséum et une source potentielle de contagion (émission de bacilles), rarement elle peut s'affaisser aboutissant à une cicatrice fibreuse pleine.

Schéma 3.2 : Évolution des lésions tuberculeuses

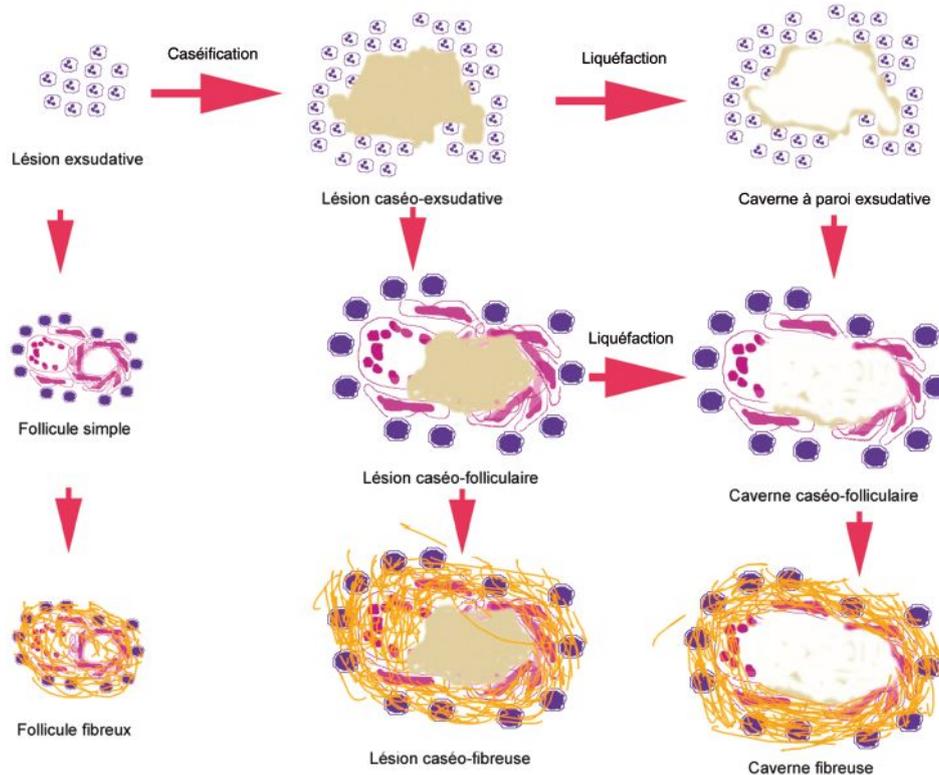


Figure 3.52. Tuberculose pulmonaire avec multiples tubercules dans le parenchyme



La maladie tuberculeuse

Plusieurs tableaux cliniques sont individualisables.

- *La primo-infection* est le fait du premier contact de l'organisme avec le bacille tuberculeux, essentiellement par voie aérienne, souvent cliniquement asymptomatique de découverte fortuite radiologique. Elle associe un foyer tuberculeux nodulaire souvent calcifié à une adénopathie médiastinale (figure 3.53) constituant le complexe primaire.
- *La tuberculose de primo-infection* est rare. Elle est le fait, en l'absence de guérison du foyer primaire, d'une extension progressive des lésions primaires.
- *La dissémination hématogène* peut survenir après la primo-infection ou à distance, pouvant toucher tous les organes (ganglions, plèvre, appareil uro-génital, méninges, os) :
 - la dissémination hématogène non miliaire : elle résulte de la dissémination d'une quantité le plus souvent peu importante de BK, qui vont s'arrêter dans différents viscères où ils sont le plus souvent détruits avec des granulomes d'aspect fibreux cicatriciel ; plus rarement la lésion tuberculeuse se développe pour donner lieu à des lésions viscérales (figure 3.54) ;
 - la tuberculose miliaire résulte de la diffusion par voie hématogène d'une grande quantité de BK issus d'un foyer ramolli. Elle se traduit par des granulations miliaires qui évoluent toutes en même temps et qui sont donc au même stade évolutif histologique (figure 3.55) et peuvent atteindre, à des degrés divers, tous les viscères (poumons, foie, rate, moelle osseuse, système nerveux central, ganglions, etc.).
- *La tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte* est la conséquence d'une réactivation d'un chancre d'inoculation ou d'une réinfection exogène. Elle associe, à l'état isolé ou en combinaisons variées, toutes les lésions élémentaires précédemment décrites (figure 3.52) : granulations, tubercules, infiltrations, cavernes. La maladie peut s'étendre à la plèvre (figure 3.56). La diffusion bronchogène massive des bacilles peut engendrer une bronchopneumonie tuberculeuse.

Figure 3.53. Ganglion caséifié d'une primo-infection tuberculeuse.



Figure 3.54. Tuberculose osseuse (Mal de Pott).

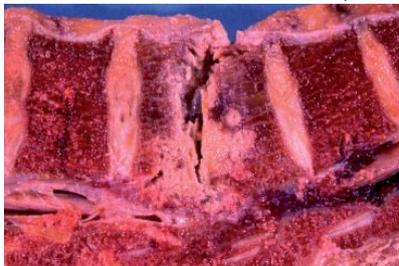


Figure 3.55. Tuberculose miliaire : multiples lésions, toutes au stade folliculaire.

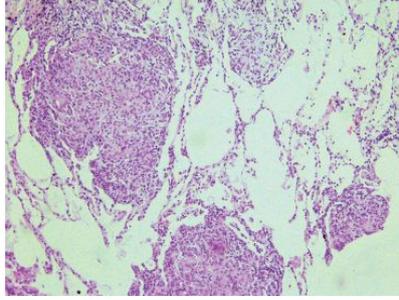
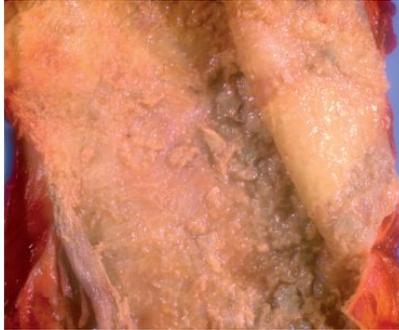


Figure 3.56. Tuberculose pleurale : la séreuse est tapissée de caséum.



L'antibiothérapie tuberculeuse est efficace sur les lésions exsudatives et, à tous les autres stades, favorise le processus de cicatrisation c'est-à-dire l'évolution vers la fibrose.

Pour la confirmation du diagnostic de tuberculose la culture reste la méthode de choix, permettant d'identifier les mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses. La coloration de Ziehl sur coupes de paraffine est peu sensible. La technique de PCR a l'avantage de la sensibilité et de la rapidité mais elle exige une rigueur technique pour ne pas générer de faux positifs.

Lèpre

La lèpre dans sa forme tuberculoïde est caractérisée par des granulomes épithélioïdes dermiques et des nerfs. Ces lésions folliculaires, comme leur équivalent tuberculeux, sont presque totalement dépourvues de bacille de Hansen, que la coloration de Ziehl met en évidence essentiellement dans la forme lèpromateuse caractérisée par une infiltration macrophagique dermique diffuse (cellules de Virchow).

Granulomes pyoépithélioïdes d'origine bactérienne

Les granulomes pyoépithélioïdes correspondent à des granulomes dont le centre est constitué d'une nécrose riche en polynucléaires neutrophiles et en pyocytes et dont la périphérie est surtout constituée de cellules épithélioïdes et de quelques cellules géantes de type Langhans. Ces granulomes peuvent s'observer au cours de la maladie de Nicolas Favre (due à des Chlamydiae), de certaines yersiniose (Yersinia pseudotuberculosis), dans la maladie « des griffes du chat » le plus souvent due à une bactérie du genre Bartonella et dans la tularémie (maladie des « égoutiers »).

Certaines mycoses et parasitoses

Elles peuvent aussi engendrer au cours de leur évolution des réactions folliculaires avec cellules épithélioïdes et nécrose. Exemples : l'histoplasmosse (figures 3.57, 3.58), la cryptococcose et l'échinococcose (kyste hydatique) (figure 3.59) après rupture de kyste.

Figure 3.57. Histoplasmosse : réaction folliculaire avec cellules épithélioïdes et nécrose

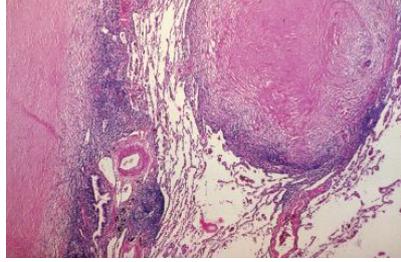


Figure 3.58. Mise en évidence des levures par la coloration argentique de Gomori – Grocott

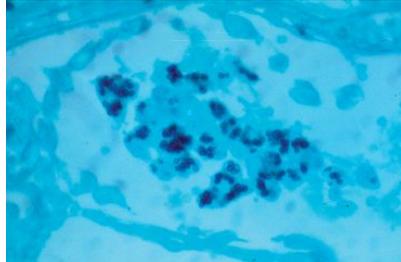
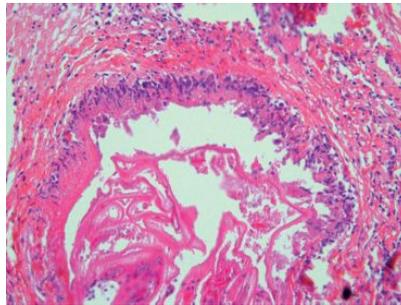


Figure 3.59. Échinococcose alvéolaire : réaction folliculaire au contact du matériel parasitaire.



Granulomes à corps étrangers

Très fréquents, ils ont déjà été présentés, dans les réactions inflammatoires à corps étrangers.

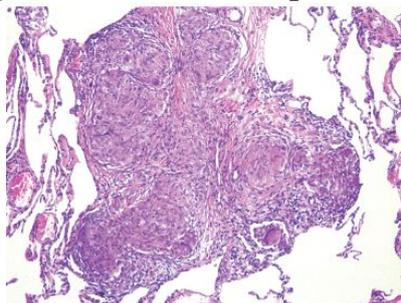
5. 4. 2 - Granulomes de causes diverses ou inconnues (quelques exemples)

Sarcoïdose

C'est une maladie, de cause inconnue, anergisante, considérée comme résultante d'une réponse cellulaire immune excessive à un ou plusieurs antigènes d'origine exogène ou endogène. Elle peut toucher tous les viscères avec une prépondérance pour l'arbre respiratoire (figure 3.60).

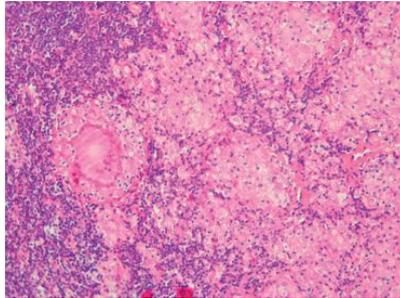
Histologiquement, elle réalise une inflammation folliculaire, sans jamais de nécrose, associant des cellules épithélioïdes, des cellules géantes de type Langhans (comportant fréquemment dans leur cytoplasme des inclusions appelées corps astéroïdes et corps de Schaumann) et des lymphocytes (figures 3.60, 3.61).

Figure 3.60. Sarcoïdose pulmonaire



Cette lésion ne peut être morphologiquement différenciée du stade folliculaire de la tuberculose. Les granulomes souvent confluents peuvent régresser ou évoluer vers la sclérose souvent hyaline, pouvant, en cas d'atteinte pulmonaire, être à l'origine d'une fibrose interstitielle avec syndrome restrictif. Les ganglions (figure 3.61), le foie et la peau sont les autres organes le plus souvent touchés.

Figure 3.61. Sarcoïdose ganglionnaire : lésion folliculaire sans nécrose.

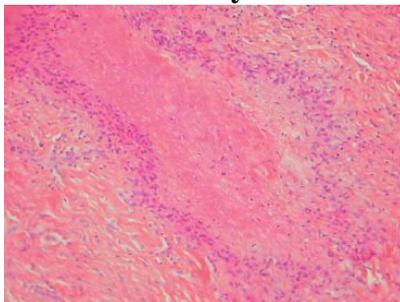


Par ailleurs des réactions sarcoïdiques sont observées dans les ganglions de drainage d'un territoire cancéreux en rapport avec la libération de phospholipides membranaire par les cellules tumorales.

Nodule rhumatoïde (figure 3.62)

Observé dans la polyarthrite rhumatoïde, souvent au niveau des synoviales, comprend un foyer fibrinoïde central cerné par une couronne d'histiocytes à disposition palissadique.

Figure 3.62. Nodule rhumatoïde : foyer fibrinoïde central cerné par une couronne d'histiocytes.



Maladie de Crohn

Maladie inflammatoire chronique du tube digestif, de cause inconnue, avec la présence de granulomes épithélioïdes de petite taille au niveau de la muqueuse du tractus digestif.

Rhumatisme articulaire aigu

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

6 – INFLAMMATION LIEE AUX INFECTIONS VIRALES

Les virus sont des micro-organismes à parasitisme intracellulaire obligatoire, dotés d'un seul type d'acide nucléique, ADN ou ARN. Ils sont produits par l'assemblage de composants préformés, sont incapables de se diviser et sont dépourvus de l'information génétique nécessaire au développement d'un système capable de générer de l'énergie et de synthétiser des protéines. Ces caractéristiques expliquent que :

la réplication des virus nécessite le détournement de la « machinerie cellulaire » d'une cellule hôte. L'infection d'une cellule par un virus peut déterminer deux types de lésions : des lésions cellulaires directement induites par le virus et des lésions indirectes provoquées par la réponse immunitaire dirigée contre les cellules infectées.

La pénétration des virus dans l'organisme peut se faire par voie digestive (poliomyélite), respiratoire (grippe), cutanée ou muqueuse (herpès, *human papilloma virus*) et sanguine (hépatite B, VIH) ; enfin le fœtus peut être contaminé à partir de la mère (rubéole).

6. 1 - Rappel sur le cycle viral

Attachement du virus à la surface de la cellule

Il relève d'un processus de reconnaissance spécifique de type ligand – récepteur. Le virus reconnaît le plus souvent des protéines membranaires normales de la cellule cible : protéine CD4 de certains lymphocytes pour le VIH, molécule d'adhérence telle que ICAM-1 pour les rhinovirus, l'acide sialique de glycoprotéines pour le virus influenza et les rotavirus.

Entrée dans la cellule

Elle relève le plus souvent des mécanismes généraux d'endocytose, rarement elle est le fait d'une translocation directe du virus ou de mécanismes de fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cytoplasmique.

Libération dans le cytoplasme

Sous l'action d'une acidification de l'endosome ou d'enzymes lysosomales, le génome viral est libéré dans le cytoplasme sous forme d'un complexe nucléoprotéique.

La stratégie de réplication du virus dépend de la nature de son matériel génétique

La réplication des virus ADN double brin (*human papilloma virus*, herpès) ou simple brin (*parvovirus*) s'effectue au niveau du noyau. Toute la machinerie cellulaire est sollicitée pour répliquer le génome viral et transcrire les gènes codant pour les protéines de structures. La réplication des virus ARN double brin (*rotavirus*) ou monobrin (*lentivirus*, *entérovirus*) est complexe, nécessitant, pour les rétrovirus, une transcription préalable par la transcriptase reverse de l'ARN viral en ADN qui sert de modèle pour la synthèse de nouveaux génomes viraux ARN.

Assemblage du virus

Les virions sont assemblés après réplication du génome viral et synthèse des protéines virales. Le

site d'assemblage, cytoplasmique (poxvirus) ou nucléaire (polyomavirus, parvovirus, adénovirus), dépend du site de réplication et des mécanismes de sortie de la cellule.

Sortie de la cellule des virions matures

Elle s'effectue par deux mécanismes : lytique (virus sans enveloppe), la destruction de la cellule libère les virions dans le milieu extra-cellulaire ou par bourgeonnement, le virion est éliminé dans une vésicule constituée de fragments de membrane cytoplasmique (rétrovirus) ou nucléaire (herpès).

Diffusion du virus

Certains virus restent confinés au site primaire de l'infection (papillomavirus). Nombre d'entre eux vont se diffuser dans l'organisme via le système circulatoire (sang et lymphes) au sein duquel ils peuvent être également directement inoculés par effraction traumatique (transfusion, injection intraveineuse de médicaments, piqûre d'insecte). Certains virus résident dans les ganglions nerveux (varicelle) et se meuvent via les axones pouvant réinfecter des cellules épithéliales lors d'une réactivation.

6. 2 - Mécanismes de défense contre les affections virales

La peau constitue une barrière efficace contre nombre d'infections virales. Il n'en est pas de même des muqueuses, notamment respiratoires, digestives, génitales, aisément infectées par les virus.

Les macrophages ont une activité antivirale intrinsèque, ils résistent à l'infection virale, toutefois quelques virus peuvent survivre et se répliquer dans les macrophages (VIH, dengue). Ils sont capables de détruire des cellules infectées par les virus (cytotoxicité anticorps dépendante). Ils sont également source de production d'interférons qui confèrent aux cellules non infectées un état de résistance aux virus.

Les lymphocytes représentent la principale ligne de défense antivirale :

- les anticorps produits ont surtout un rôle de protection vis-à-vis d'une réinfection par la même souche. Mais ils favorisent également la phagocytose de particules virales opsonisées et la lyse par les cellules natural killer des cellules infectées recouvertes d'anticorps ;
- *les lymphocytes T* ont un rôle essentiel dans la guérison des affections virales. Les cellules T cytotoxiques, générées en réponse à l'expression d'antigènes viraux à la surface des cellules (dont la reconnaissance nécessite l'expression simultanée des antigènes HLA de classe I) détruisent les cellules infectées en induisant leur entrée en apoptose par deux mécanismes : le système Fas Ligand/Fas et/ou la production de cytotoxines (granzymes et perforine).

Les virus ont développé des stratégies variées pour échapper aux mécanismes de défense immunitaire. La mutation fréquente du génome viral est l'une des plus utilisées (VIH, hépatite C) obligeant le système immunitaire à une adaptation permanente et en limitant l'efficacité. L'infection de cellules exprimant faiblement les antigènes HLA de classe I (neurons) ou l'induction d'une inhibition de leur expression par les cellules infectées (cytomégalovirus), l'inhibition de la présentation des antigènes viraux à la surface de la cellule (herpès virus), la déplétion en cellules CD4 (VIH) et la diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires sont autant de mécanismes d'échappement.

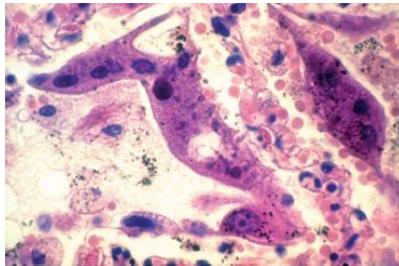
6. 3 - Lésions directes dues aux virus

Les lésions directes dues aux virus peuvent prendre plusieurs aspects, rassemblés sous le terme d'effet cytopathogène (voir ci-après).

Fusion membranaire avec production de cellules géantes plurinucléées

Les glycoprotéines de l'enveloppe ont un rôle clé dans la fusion cellulaire qui peut être observée au cours de la rougeole (figure 3.63) (cellules de Warthin-Finkeldey), des affections à paramyxovirus (le virus de Sendai a été utilisé pour les fusions cellulaires pour la production des anticorps monoclonaux), de l'herpès (HSV-HHV-1) et du sida (la glycoprotéine gp41 est responsable de la fusion des lymphocytes infectés). Ces cellules géantes ont une durée de vie courte mais assurent la propagation directe de cellules à cellules du virus qui échappe ainsi au système de surveillance immunitaire.

Figure 3.63. Pneumonie rougeoleuse : cellules plurinucléées de Warthin-Finkeldey.



Corps d'inclusion

Ce sont des structures correspondant à une accumulation de matériel viral, pour certaines reflétant une organisation cristalline du virus. Ils sont fréquemment observés au cours des maladies virales s'accompagnant de lyse cellulaire : herpès (figure 3.64), rage. Les inclusions de la maladie des inclusions cytomégaliqes sont volumineuses intranucléaires et/ou intracytoplasmiques, dans des cellules de grande taille (figure 3.65).

Figure 3.64. Herpes : inclusions intranucléaires dans des kératinocytes.

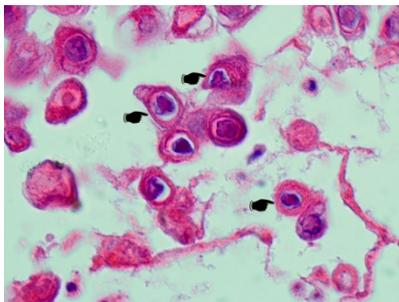
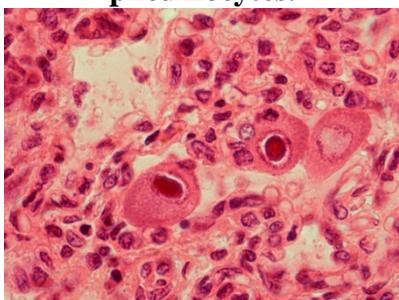


Figure 3.65. Pneumopathie à cytomégalovirus : inclusions intranucléaires dans les pneumocytes.



Lyse cellulaire

Elle n'est le fait que d'un nombre limité de souches virales. Elle favorise la propagation des virus qui sont ainsi libérés en grande quantité dans le milieu extra-cellulaire.

La lyse cellulaire relève de mécanismes variés et complexes tel que l'arrêt brutal de la synthèse de macromolécules nécessaires au métabolisme cellulaire par interférence des protéines virales avec la transcription (protéines 2A du polyovirus) et la production d'une protéase à fonction toxine-like (protéine penton des adénovirus).

La souffrance cellulaire peut être moins brutale, se traduisant par une ballonnisation cellulaire (modification de la perméabilité membranaire), une rupture des structures d'amarrage, intercellulaire et à la matrice extra-cellulaire (altération du cytosquelette).

6. 4 - Lésions indirectes

Elles sont le fait de la réponse immunitaire. Beaucoup de facteurs cytotoxiques libérés par les cellules du système immunitaire (lymphocytes et macrophages) ont une action non spécifique qui va s'exercer aussi bien sur les cellules infectées que les cellules saines de leur environnement. Si les conséquences peuvent être modestes : simple congestion vasculaire avec œdème et infiltration de cellules mononucléées à caractère transitoire, les lésions sont parfois importantes, notamment au cours des hépatites virales chroniques (virus hépatite B et C) avec retentissement fonctionnel et possible évolution fibrosante pouvant aboutir, à terme, à une cirrhose.

6. 5 - Effets oncogéniques

On connaît de nombreux exemples de virus capables d'induire une tumeur dans un modèle expérimental adapté. L'implication des virus en cancérologie humaine est par contre moins bien caractérisée. On connaît 6 types de virus associés à l'émergence de tumeurs chez les patients infectés (HHV-4/EBV ; HBV ; HCV ; HHV-8 ; HPV's ; HTLV). L'interaction entre l'infection virale et le cancer, est indirecte et complexe.

6. 6 - Mise en évidence d'une inflammation virale et évaluation de son retentissement tissulaire

L'identification du virus repose sur des techniques virologiques adaptées. Le pathologiste peut toutefois établir ou orienter le diagnostic sur :

- la constatation de lésions cellulaires évocatrices d'un effet cytopathogène et la présentation générale des lésions tissulaires ;
- la mise en évidence des protéines des virions au sein des cellules infectées par des techniques immunohistochimiques pour le cytomégalovirus, le virus de l'hépatite B (figure 3.66), le VIH et l'EBV (figure 3.67) ;
- ou d'acides nucléiques viraux par hybridation in situ pour l'EBV (figure 3.68), le JC virus et les papillomavirus (figure 3.69).

L'examen anatomopathologique n'est qu'assez rarement réalisé à des fins diagnostiques mais principalement pour évaluer le retentissement tissulaire de l'inflammation virale à valeur pronostique (lésions intra-épithéliales du col utérin à papillomavirus oncogène) et pour la prise en charge thérapeutique (traitements antiviraux de l'hépatite C).

Figure 3.66. Hépatite chronique liée au virus B : mise en évidence de l'antigène HBs par technique immunohistochimique dans le cytoplasme des hépatocytes.

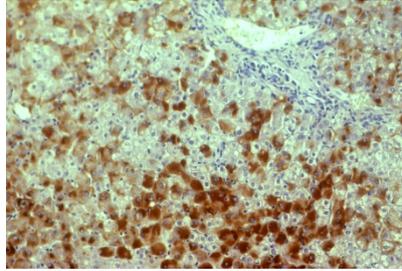


Figure 3.67. Protéine LMP de l'Epstein-Barr virus mise en évidence par technique immunohistochimique dans les cellules d'un lymphome.

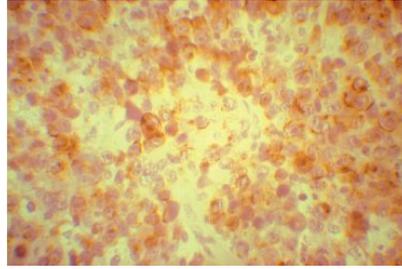


Figure 3.68. Epstein-Barr virus : mise en évidence d'un ARN viral dans les noyaux des cellules d'un lymphome par hybridation in situ.

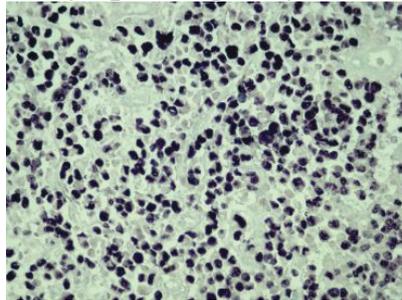
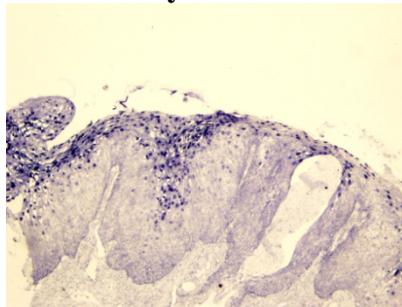


Figure 3.69. Papillomavirus de type 16 dans les noyaux des cellules du corps muqueux de Malpighi d'un condylome de l'exocol utérin :



mise en évidence par hybridation in situ.

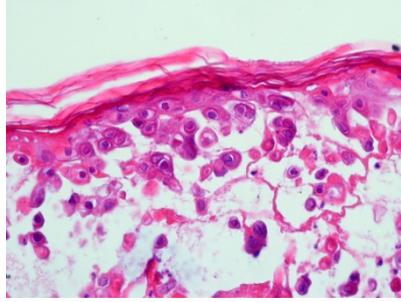
6. 7 - Exemples d'inflammations virales

6. 7. 1 - Virus épidermotropes

Virus du groupe herpès (herpès, varicelle, zona) (figure 3.70)

Ils sont responsables de vésicules cutanées et/ou muqueuses. Les vésicules situées dans le corps muqueux de Malpighi sont la résultante de la dégénérescence ballonisante des cellules épithéliales. Ces cellules ont un cytoplasme clair et des noyaux augmentés de volume, contenant des inclusions intranucléaires. Les cellules peuvent également devenir plurinucléées.

Figure 3.70. Vésicule de zona.



Papillomavirus (il en existe plus de 60 types)

Ils sont responsables de lésions hyperplasiques épidermiques ou des muqueuses malpighiennes. Dans la verrue vulgaire (figure 3.71), il existe une hyperplasie épidermique avec hyperacanthose et hyperkératose. Les cellules du corps muqueux de Malpighi apparaissent volumineuses, à cytoplasmes vacuolaires, avec des noyaux foncés, pycnotiques.

Le *molluscum contagiosum* est une lésion épidermique cratériforme avec hyperplasie du corps muqueux de Malpighi au centre de laquelle les cellules en voie de nécrose ont un cytoplasme abondant, fortement éosinophile avec disparition progressive des noyaux (figure 3.72).

Figure 3.71. Verrue vulgaire

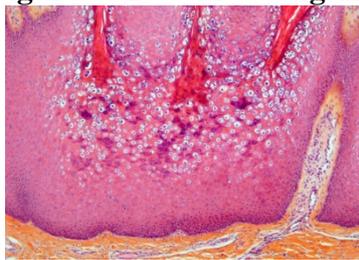
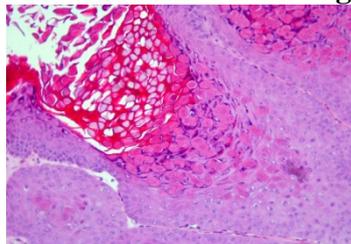


Figure 3.72. Molluscum contagiosum



Le *condylome*, observé surtout au niveau de la muqueuse de l'exocol et la muqueuse ano-rectale, est caractérisé par la présence, dans la partie superficielle de l'épithélium, de cellules à noyaux hyperchromatiques, parfois doubles, entourés d'un halo clair, les koïlocytes (figure 3.73), qui par leur présence, dans les frottis du col utérin (figure 3.74), participent au diagnostic lésionnel.

Figure 3.73. Condylome de l'exocol : koïlocytes dans la partie moyenne du corps muqueux de Malpighi.

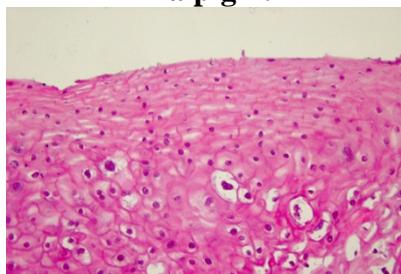
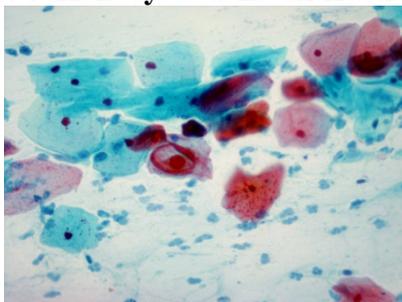


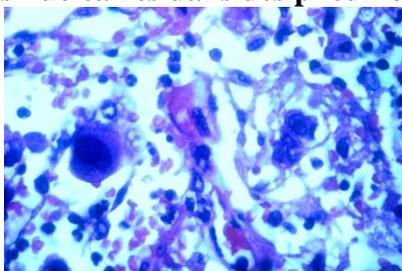
Figure 3.74. Koilocytes dans un frottis cervical



6. 7. 2 - Virus mucotropes

Les virus de la grippe (influenza), de la rougeole et l'adénovirus (figure 3.75) infectent essentiellement les muqueuses respiratoires. Le virus de la rougeole détermine l'apparition de volumineuses cellules plurinucléées (figure 3.63).

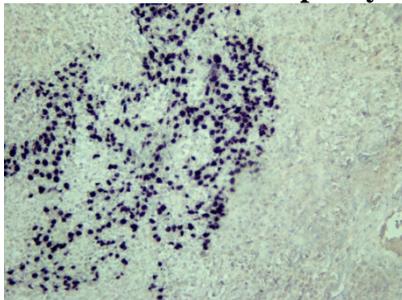
Figure 3.75. Pneumonie à adénovirus chez un nourrisson de 10 mois (matériel autopsique) : Inclusions virales nucléaires dans des pneumocytes desquamés



6. 7. 3 - Virus adénotropes : virus de la rubéole et virus d'Epstein-Barr

Le virus d'Epstein-Barr (EBV), responsable de la mononucléose infectieuse, est associé à certaines proliférations tumorales : lymphome B, lymphome Hodgkinien et carcinomes du nasopharynx (figure 3.76).

Figure 3.76. Accumulation de l'Epstein-Barr virus dans les noyaux des cellules tumorales d'un carcinome du nasopharynx :



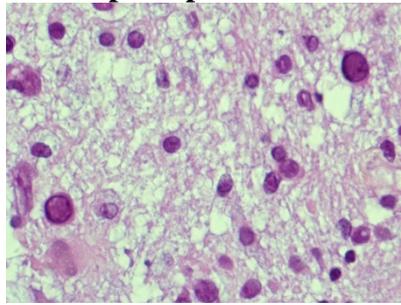
mise en évidence par hybridation in situ.

6. 7. 4 - Virus neurotropes

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Elle est due à un papovavirus (virus JC). L'infection se développe chez des patients ayant le plus souvent un déficit immunitaire. Les lésions prédominent dans la substance blanche hémisphérique sous-corticale réalisant des foyers de démyélinisation au sein desquels se trouvent de volumineux astrocytes et des oligodendrocytes à noyaux volumineux contenant des inclusions virales en verre dépoli (figure 3.77), et des macrophages.

Figure 3.77. Leucoencéphalopathie multifocale progressive :



inclusions virales en verre dépoli (JC virus) dans les noyaux de deux oligodendrocytes.

Poliomyélite antérieure aiguë

Elle est due à un entérovirus qui infecte les neurones des cornes antérieures de la moelle et des noyaux des nerfs crâniens. Les déficits neurologiques séquellaires correspondent aux lésions de dégénérescence puis de nécrose neuronale.

6. 7. 5 - Rétrovirus

Deux variétés de rétrovirus pathogènes sont identifiées chez l'homme :

- *Human T-cell leukemia virus (HTLV1)* qui est un oncovirus impliqué dans les leucémies et lymphomes T et dans des myélopathies et neuropathies périphériques ;
- *VIH* qui est un lentivirus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise. Les lésions directement induites par le VIH sont observées dans les organes lymphoïdes et le système nerveux central. Les adénopathies persistantes sont caractérisées par :
 - une hyperplasie des centres germinatifs ;
 - une hyperplasie immunoblastique et des phagocytes mononucléés avec possible réaction épithélioïde ;
 - une plasmocytose monoclonale et une hypervascularisation auxquelles fait suite, à un stade plus avancé de la maladie, une atrophie lymphoïde.

Les lésions encéphaliques sont caractérisées par la présence de volumineux macrophages, des cellules géantes multinucléées (figure 3.78) et une réaction microgliale. L'immunomarquage avec des anticorps dirigés contre les protéines de la nucléo-capside (p24) (figure 3.79) ou dans l'enveloppe (gp41) et les techniques d'hybridation moléculaire permettent d'objectiver la présence de virus.

Figure 3.78. Cellules géantes dans une lésion encéphalique induite par le virus de l'immunodéficience humaine.

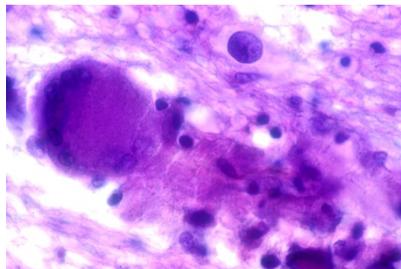
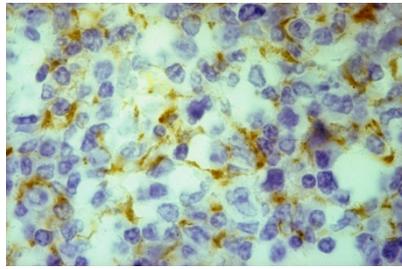


Figure 3.79. Protéine p24 de la nucléocapside du virus de l'immunodéficience humaine mise en évidence par technique immunohistochimique dans les cellules folliculaires dendritiques d'un ganglion.



Virus hépatotropes

Essentiellement quatre types de virus sont responsables d'hépatite. Les virus A et C sont des virus dont le génome est constitué d'ARN. Ils sont responsables d'hépatites aiguës, sans passage à la chronicité pour le virus A, avec passage à la chronicité fréquent pour le virus C. Le virus B est un virus ADN, pourvu d'une nucléocapside (support des motifs antigéniques HBc et HBe), entourée d'une enveloppe portant le motif Hbs. Quant au virus D, c'est un virus ARN, défectif, qui a besoin de la présence du virus B pour se propager.

Les hépatites virales sont caractérisées par l'association de lésions hépatocytaires et d'une réaction inflammatoire. Au cours des hépatites virales aiguës, les altérations des hépatocytes sont des lésions dégénératives (vacuolaires et granulaires) et nécrotiques. La dégénérescence ballonnisante initiée par un trouble de la perméabilité membranaire se traduit par des cellules volumineuses à cytoplasme pâle et à noyau pycnotique. La nécrose acidophile est caractérisée par des cellules de petite taille à cytoplasme fortement éosinophile dont le noyau disparaît (corps de Councilman) (figure 3.80). Dans l'hépatite B, certains hépatocytes infectés ont un cytoplasme homogénéisé en verre dépoli (figure 3.81). Ces altérations suscitent une réaction inflammatoire cellulaire associant des polynucléaires et surtout des cellules mononucléées.

Dans les hépatites virales chroniques, il existe un infiltrat cellulaire inflammatoire mononucléé des espaces portes, grignotant la lame bordante hépatocyttaire. L'atteinte lobulaire est plus ou moins intense. Une fibrose à point de départ au niveau des espaces portes peut être constatée (figure 3.82).

L'analyse qualitative et quantitative de ces lésions élémentaires permet d'établir un score qui guide le clinicien pour la prise en charge thérapeutique.

Figure 3.80. Hépatite virale : nécrose acidophile (corps de Councilman)

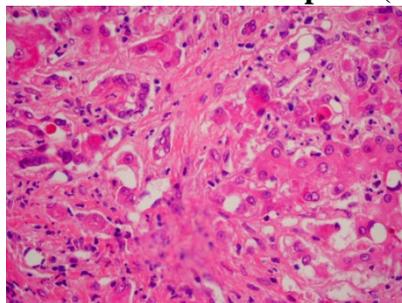


Figure 3.81. Hépatite virale B : hépatocytes en verre dépoli

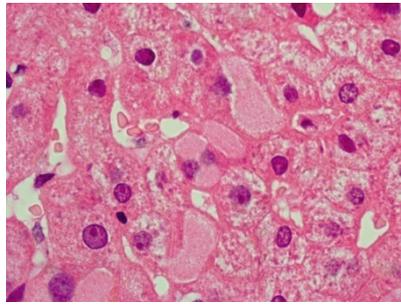
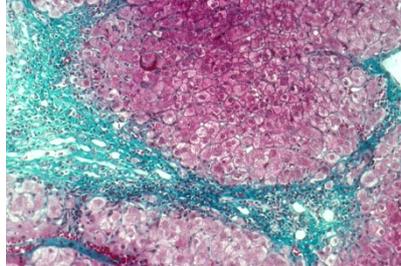


Figure 3.82. Hépatite chronique liée au virus B : fibrose porto-porte et porto-sinusoïdale



7 – INFLAMMATIONS D'ORIGINE PARASITAIRE ET MYCOTIQUE

7.1 - Inflammations d'origine parasitaire et mycotique

Une infection parasitaire peut être diagnostiquée en anatomie pathologique, mais le diagnostic précis nécessite le plus souvent une confrontation avec les résultats obtenus dans le laboratoire de parasitologie (examen direct, sérologie, etc.). Certaines de ces infections parasitaires sont le plus souvent observées en zone tropicale et sont rarement notées en Europe. Toutefois, l'augmentation constante des voyages rend la possibilité de plus en plus fréquente de diagnostiquer de telles parasitoses en France.

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

La réaction inflammatoire visible dans les tissus au contact du parasite peut permettre d'orienter le diagnostic (ex : la présence des polynucléaires éosinophiles et de cristaux de Charcot-Leyden orientent vers une helminthiase).

 En savoir plus : « [Classification simplifiée des parasites](#) ».

Moyens diagnostiques en anatomie pathologique

- *Étude analytique* : la grande majorité des parasites sont visibles sur l'hématoxyline-éosine-safran. Sur l'HES, les parasites, les larves et les œufs ont une taille souvent caractéristique qui oriente vers leur identification intratissulaire.
- *Colorations histochimiques* : certaines colorations histochimiques permettent soit de confirmer certaines parasitoses, soit de mettre en évidence certains parasites non ou mal visibles sur l'HES :
 - la coloration de Giemsa (cryptosporidies, plasmodium, Leishmanies) ;
 - la coloration de Warthin-Starry ;
 - la coloration de Gram modifié de type Brown-Brenn (microsporidies) ;
 - la coloration par le PAS (Isospora, Toxoplasma).
- *Étude immunohistochimique* : il existe des anticorps spécifiques : anticorps anti-*Toxoplasma gondii*, anti-*Leishmania*, etc.

- *Examen ultrastructural* : utile uniquement pour les petits parasites comme les microsporidies.

Dans tous les cas, une confrontation anatomoclinique et un examen parasitologique (examen direct et sérologie) sont indispensables pour le diagnostic.

Réaction inflammatoire au contact du parasite

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

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

7. 2 - Inflammation d'origine mycotique

Avec l'ère du SIDA ou des traitements immunosuppresseurs (post-transplantation d'organe, chimiothérapie), les infections mycotiques sont devenues très fréquentes. Certaines de ces infections auparavant très rares et surtout observées en zone tropicale, sont devenues beaucoup plus courantes en France (cryptococcose, pneumocystose, histoplasmoses, etc.).

Certains diagnostics sont particulièrement urgents car ces mycoses peuvent mettre en jeu le pronostic vital et imposent une thérapeutique immédiate, par exemple les aspergilloses invasives chez les patients hospitalisés en réanimation et les mucormycoses développées chez les patients diabétiques.

Le diagnostic histopathologique des mycoses doit toujours être corrélé au diagnostic mycologique (examen direct, culture, sérologie).



En savoir plus : « [Classifications simplifiées des mycoses](#) ».

Moyens diagnostiques en anatomie pathologique

- Les prélèvements adressés au laboratoire d'anatomie pathologique à partir desquels peut se faire un diagnostic de mycose sont très variés : biopsies, pièces opératoires, prélèvements autopsiques, appositions cytologiques, frottis, cytologie à partir d'une cytoponction.
- Certains champignons sont bien visibles sur l'HES, mais les colorations histochimiques (en particulier la méthode argentique de Gomori-Grocott et le PAS) sont particulièrement utiles pour souligner ou bien mettre en évidence les champignons microscopiques, notamment lorsqu'ils se développent au sein de foyers nécrotiques. D'autres colorations histochimiques permettent plus spécifiquement d'identifier certains champignons : les colorations par le

bleu Alcian et par le mucicarmin permettent de bien visualiser la capsule des cryptococcoques.

L'étude morphologique permet de différencier la plupart des champignons : présence de levures (taille de la levure, présence de bourgeonnement unique, multiple, aspect du collet étroit ou large, pigmentation) et/ou de filaments (calibre, régularité, ramification, septa, couleur).

L'immunohistochimie peut être utile : anticorps anti-*Pneumocystis carinii*, anticorps anti-cryptococque, anticorps anti-mucorales, anti-aspergillus, etc.

L'étude ultrastructurale est très rarement utile pour le diagnostic (*Penicillium marneffeii*).

Réaction inflammatoire au contact du champignon

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

- Réaction inflammatoire aiguë purulente : certains champignons déclenchent une réaction inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles (comme les candida par exemple).
- Réaction inflammatoire nécrotique : certains champignons filamenteux ont un tropisme vasculaire très marqué provoquant ainsi une effraction des vaisseaux, des embolies mycotiques et des thromboses avec pour conséquences des foyers d'infarctus et d'infarcissement. Il s'agit, par exemple, des mucorales et des aspergillus.
- Réaction inflammatoire granulomateuse : certains champignons peuvent entraîner une réaction à immunité cellulaire riche en lymphocyte et en macrophages avec la présence de cellules géantes multinucléées, par exemple l'histoplasmosse.
- Certaines mycoses sont particulièrement graves en cas d'immunosuppression (patient neutropénique en particulier) car elles prennent alors un caractère disséminé avec de multiples localisations (poumon, cœur, foie, cerveau, etc.). Dans certaines circonstances, la réaction inflammatoire cellulaire peut être minime et il existe alors essentiellement des foyers nécrotiques.

Conclusion

La confrontation anatomoclinique est souvent indispensable pour permettre le diagnostic précis d'un certain nombre de mycoses (notion d'immunosuppression, de voyages, etc.). Les colorations histochemiques sont souvent primordiales pour mettre en évidence et identifier les champignons microscopiques. Seule, l'étude mycologique permet l'identification précise grâce à l'examen direct, les cultures et l'examen sérologique.

8 – PATHOLOGIES AUTO IMMUNES

Certaines maladies sont dites auto-immunes car elles résultent de la mise en activité des effecteurs du système immunitaire contre des constituants du soi.

Elles représentent un sous-ensemble de lésions tissulaires et cellulaires observables dans le cadre de l'hypersensibilité immune de type I à IV. Leur pathogénie est complexe et souvent incomplètement élucidée. On inclut aussi dans ce groupe de maladie des affections pour lesquelles l'antigène initialement responsable de la réponse immune est exogène, mais présente des déterminants communs à des constituants du soi. Enfin, il est souvent d'usage d'y inclure certaines maladies comportant une réaction inflammatoire hyper-immune qui entraîne des lésions tissulaires destructrices.

Les maladies auto-immunes sont habituellement classées en 2 groupes : les maladies auto-immunes spécifiques d'organe et les maladies auto-immunes systémiques (tableau 3.1).

Tableau 3.1
Tableau nosologique des maladies auto-immunes

Maladies auto-immunes systémiques	Maladies auto-immunes spécifiques d'organe
Lupus systémique	Glandes endocrines :
Syndrome de Gougerot-Sjögren	- Thyroïdites (Basedow, Hashimoto)
Syndrome de Reiter	- Diabète de type I
Polyarthrite rhumatoïde	- Maladie d'Addison (surrénales)
Sclérodémie systémique	Foie et tube digestif :
Polymyosite, dermatomyosite	- Hépatopathies auto-immunes (cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante)
Connectivite mixte	- Maladie cœliaque
Polychondrite atrophiante	- Maladie de Biermer
Vascularites primitives	Appareil neuro-musculaire :
Syndrome des anti-phospholipides	- Sclérose en plaques
	- Myasthénie
	- Neuropathies et encéphalo-myélites auto-immunes
	Peau :
	- Maladies bulleuses auto-immunes
	- Psoriasis
	- Vitiligo
	Divers :
	- Syndrome de Goodpasture
	- Uvéites, rétinites auto-immunes
	- Cytopénies auto-immunes
	- Stérilités auto-immunes

Dans ce dernier cas, le terme systémique doit être compris comme relatif à des cibles tissulaires qui ne se cantonnent pas à un seul organe anatomique.

8. 1 - Place de l'anatomie pathologique

L'anatomopathologiste peut observer des signes histologiques de maladies auto-immunes soit fortuitement lors de l'examen de pièces de résection chirurgicale (ex : découverte d'une périartérite noueuse sur une pièce de cholécystectomie), soit par l'examen de biopsies ou exérèses dirigées voulues par le clinicien. Dans ce dernier cas, l'anatomopathologiste concourt au diagnostic positif, à l'évaluation pronostique et au suivi de la maladie (ex : biopsie d'artère temporale à la recherche d'une maladie de Horton).

8. 2 - Aspect des lésions

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

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

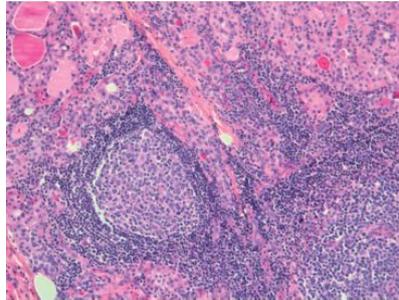
Les lésions sont variées et résultent souvent d'une cytotoxicité à médiation cellulaire et/ou de dépôts de complexes immuns dans les parois vasculaires ou à leur contact. Le tableau lésionnel est souvent celui d'une inflammation chronique et associe ainsi une infiltration leucocytaire, des destructions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

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

Dans d'autres cas, les deux aspects sont présents (thyroïdite d'Hashimoto [figure 3.83]). La fibrose peut dominer, selon le degré évolutif (sclérodémie). Enfin il existe parfois une hypertrophie du tissu. C'est le cas de la maladie de Basedow, les auto-anticorps activant le récepteur de la TSH des

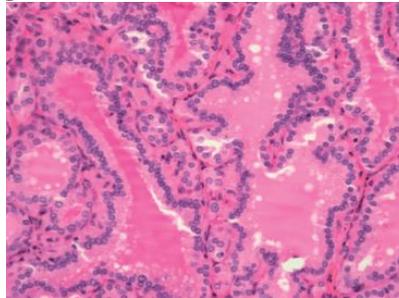
cellules vésiculaires thyroïdiennes et stimulant l'hypertrophie et l'hyperplasie de ces cellules (figure 3.84).

Figure 3.83. Thyroïdite chronique d'Hashimoto



Le tissu thyroïdien est en partie détruit par une inflammation lymphocytaire dense avec des centres germinatifs

Figure 3.84. Maladie de Basedow.



Hyperplasie du revêtement épithélial des vésicules thyroïdiennes



En savoir plus : « [Lésions observées dans certaines maladies auto-immunes fréquentes](#) ».

9 – PATHOLOGIES DES GREFFES ET TRANSPLANTATION DE CELLULES, TISSUS ET ORGANES

Un des buts de la recherche actuelle en immunologie est de permettre la transplantation de tissus chez l'homme en évitant le rejet ou la réaction du greffon contre l'hôte. En pratique clinique, on doit recourir à l'immunosuppression non spécifique au moyen de divers médicaments et anticorps. Ainsi, la transplantation implique des manipulations qui provoquent une inactivation plus ou moins profonde de la réponse immunitaire. Il s'ensuit qu'au-delà du rejet et de la réaction du greffon, un risque majeur des transplantations est celui des infections et des cancers, en particulier la survenue de lymphoproliférations liées au virus d'Epstein-Barr.

9.1 - Rejet de greffe hyperaigu-vasculaire

Le rejet hyperaigu ou vasculaire d'un organe se manifeste pendant l'intervention chirurgicale, dès le déclampage.

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

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

Les anticorps circulants du receveur se déposent à la surface de ces cellules endothéliales, entraînant une fixation tissulaire vasculaire du complément, avec vasoconstriction initiale intense dans le greffon puis coagulation en masse dans son système vasculaire. Les antigènes du groupe sanguin ABO semblent être les plus fréquemment impliqués.

9. 2 - Rejet de greffe aigu et cellulaire

Le rejet aigu ou cellulaire est dû au développement d'une immunisation du receveur contre les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité du donneur, et est médié par des lymphocytes T effecteurs du receveur.

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

Au niveau du rein, l'aspect histologique est celui d'un infiltrat interstitiel dense à cellules mononucléées et d'un œdème, associés à une discrète hémorragie interstitielle. Les lymphocytes T CD8+ infiltrent les structures épithéliales tubulaires, déterminant des nécroses tubulaires focales. Ces mêmes cellules T déterminent une agression focale des cellules endothéliales, appelée endothélite. Dans le greffon hépatique, on observe l'association d'un infiltrat inflammatoire portal, avec des lésions de cholangite et d'endothélite.

Il peut exister une composante humorale par le développement progressif d'anticorps du receveur dirigés contre les allo-antigènes du greffon. On y rattache la survenue d'une vascularite nécrosante avec nécrose endothéliale, ou d'une oblitération vasculaire progressive. Ces lésions sont beaucoup moins sensibles au traitement institué que les lésions cytotoxiques.

9. 3 - Rejet de greffe chronique

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

Il n'apparaît généralement qu'après quelques mois, et aboutit, en l'absence de traitement efficace, à une perte totale de la fonction du greffon. Il fait souvent suite à plusieurs épisodes de rejet aigu. Les lésions sont principalement vasculaires, associées à des lésions atrophiques et/ou fibreuses des structures épithéliales du greffon, variables suivant les organes. Les lésions vasculaires se caractérisent par un épaississement intimal sténosant avec fibrose pariétale et parfois une accumulation d'histiocytes spumeux. Dans les greffons pulmonaires, la complication redoutable est la bronchiolite oblitérante. Dans le foie, se développe dans 10 % des cas un syndrome d'appauvrissement en canaux biliaires (ductopénie).

9. 4 - Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

Avant le 100e jour

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

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

L'atteinte cutanée se manifeste par un rash maculopapuleux, puis en cas d'aggravation par une

érythrodermie généralisée et enfin des bulles de desquamation. Histologiquement, des cellules T alloréactives attaquent avec prédilection les assises épithéliales basales de l'épiderme, entraînant des apoptoses des cellules malpighiennes basales, voire dans les formes les plus graves de l'ensemble de l'épiderme.

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

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

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

Après le 100e jour

La réaction du greffon contre l'hôte chronique se manifeste par des lésions cutanées diffuses d'aspect sclérodermiforme, avec fibrose et destruction des annexes. L'atteinte hépatique est très fréquente au niveau des canaux biliaires et se manifeste par un ictère cholestatique.

Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document 2011_2012

Sommaire

- 1 Stase sanguine/pathologie hémodynamique
 - 1.1 Œdème
 - 1.2 Congestion
 - 1.2.1 Congestion active
 - 1.2.2 Congestion passive
 - 1.3 Hémorragie
 - 1.4 État de choc
 - 1.4.1 Mécanismes des états de choc
 - 1.4.2 Morphologie des lésions du choc
- 2 Thrombose et maladie thrombo-embolique
 - 2.1 Thrombose
 - 2.1.1 Pathogénie de la formation du thrombus
 - 2.1.2 Morphologie du thrombus
 - 2.1.2.1 Le thrombus récent
 - 2.1.2.2 Le degré d'oblitération du conduit vasculaire est variable
 - 2.1.2.3 Évolution anatomique du thrombus
 - 2.1.3 Formes topographiques des thromboses
 - 2.2 Embolie
 - 2.2.1 Classification des embolies selon la nature de l'embole
 - 2.2.2 Trajet des embolies
 - 2.2.3 Conséquences des embolies
- 3 Ischémie, infarctus, infarctissement hémorragique
 - 3.1 Ischémie
 - 3.1.1 Définition
 - 3.1.2 Causes des ischémies
 - 3.1.3 Facteurs influençant le retentissement de l'ischémie
 - 3.1.4 Conséquences de l'ischémie
 - 3.2 Infarctus
 - 3.2.1 Définition
 - 3.2.2 Variétés morphologiques d'infarctus
 - 3.2.2.1 Infarctus blanc
 - 3.2.2.2 Infarctus rouge
 - 3.3 Infarctissement hémorragique
- 4 Athérosclérose
 - 4.1 Épidémiologie
 - 4.2 Formes topographiques
 - 4.3 Formes anatomopathologiques
 - 4.3.1 Lésions initiales de la maladie
 - 4.3.2 La lésion constituée de la maladie : la plaque d'athérosclérose
 - 4.3.3 Lésions compliquées de la maladie
 - 4.4 Formes anatomocliniques
 - 4.4.1 Athérosclérose aortique
 - 4.4.2 Athérosclérose périphérique
 - 4.5 Histogénèse
 - 4.6 Conclusion
 - 4.7 Autres lésions histologiques artérielles
- 5 Vascularites
 - 5.1 Classification des vascularites
 - 5.2 Vascularites intéressant les vaisseaux de gros calibre

- 5.3 Vascularites intéressant les vaisseaux de moyen calibre
- 5.4 Vascularites intéressant les vaisseaux de petit calibre
- 5.5 Vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (figure 4.32)
- 6 Conclusion
- 7 Les points essentiels

OBJECTIFS

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

1 - STASE SANGUINE / PATHOLOGIE HEMODYNAMIQUE

1.1 - Œdème

L'œdème est une augmentation de la quantité d'eau dans les espaces extra-vasculaires.

Aspect macroscopique : les tissus et organes œdémateux sont mous et pâles : après incision, ils peuvent laisser sourdre un écoulement de liquide légèrement rosé. Les œdèmes prédominent dans les parties déclives (œdèmes des chevilles). Le tissu garde parfois l'empreinte du doigt à la pression (signe du godet). L'œdème peut intéresser les cavités naturelles de l'organisme : séreuses (épanchement pleural, ascite), cavités articulaires (hydarthrose). L'anasarque désigne un œdème généralisé.

Aspect microscopique : les anomalies microscopiques sont assez subtiles à identifier. Le tissu est infiltré par une sérosité pâle, très faiblement éosinophile, écartant les uns des autres les éléments constitutifs normaux (cellules, fibres).

Physiopathologie : on distingue deux types d'œdèmes, selon qu'ils sont liés à des phénomènes hémodynamiques ou à un processus inflammatoire. Les principales causes des œdèmes sont résumées dans le tableau 4.1.

Tableau 41 : Variétés physiopathologiques des œdèmes

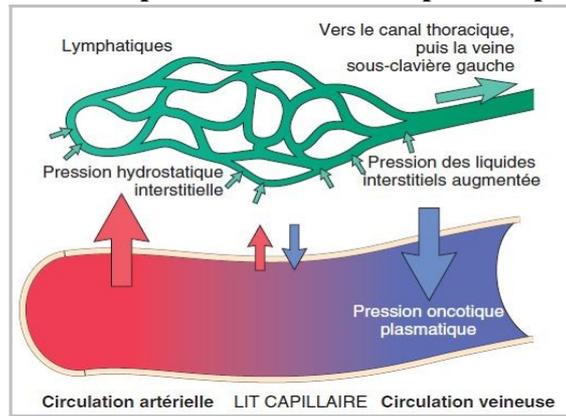
Tableau 4.1
Variétés physiopathologiques des œdèmes
Augmentation de la pression hydrostatique
Anomalies du retour veineux
– Insuffisance cardiaque congestive
– Péricardite constrictive
– Ascite (cirrhose du foie)
– Obstruction ou compression veineuses
– Thrombose
– Compression extrinsèque (ex : par une tumeur)
– Immobilité prolongée des membres inférieurs (alitement)
Vasodilatation artériolaire
– Chaleur
– Dysrégulation neuro-humorale
Diminution de la pression oncotique du plasma (Hypoprotéinémies)
Glomérulopathies avec fuite protéique (syndrome néphrotique)
Cirrhose du foie (ascite)
Malnutrition
Gastroentéropathie avec fuite protéique
Obstruction lymphatique
Inflammatoire
Néoplasique
Après chirurgie
Post-radiothérapeutiques
Rétention sodée
Apport excessif de sel en cas d'insuffisance rénale
Excès de réabsorption tubulaire de sodium
– Diminution de perfusion artérielle rénale
– Sécrétion excessive de rénine, angiotensine, aldostérone
Inflammation
Inflammation aiguë
Inflammation chronique
Angiogénèse
Modifié d'après Leaf A, Cotran RS: Renal Pathophysiology, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1985, p 146

Les œdèmes hémodynamiques ou transsudats sont pauvres en protéines plasmatiques.

Ils peuvent résulter de plusieurs mécanismes (figure 4.1) :

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

Figure 4.1. Facteurs affectant l'équilibre et le passage des fluides de part et d'autre de la paroi capillaire



Les œdèmes lésionnels ou exsudats sont riches en protéines plasmatiques.

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

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

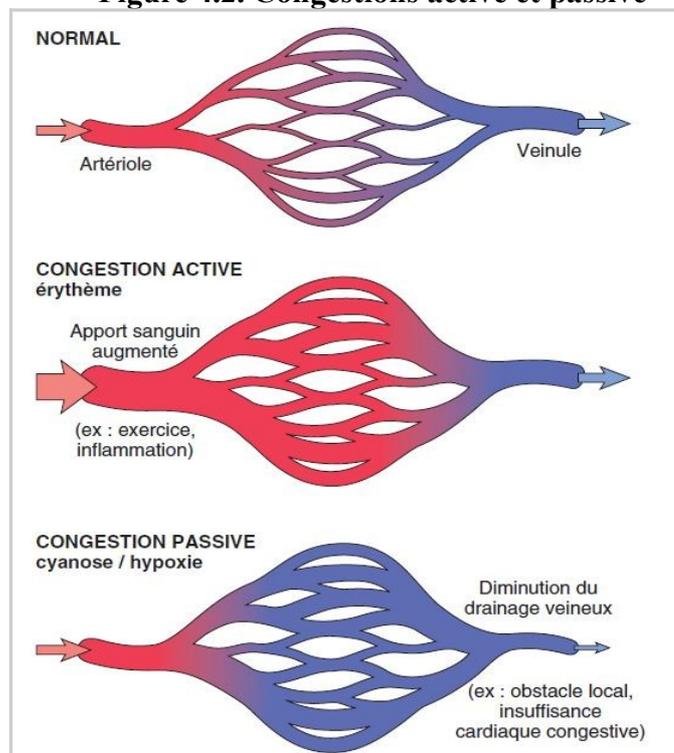
- compression gênant le fonctionnement d'un organe : trouble de la fonction ventriculaire au cours d'un hydropéricarde (tamponnade) ;
- réaction inflammatoire (et surinfection) : complication possible des œdèmes prolongés ;
- décès, si l'œdème se développe dans une zone dangereuse : œdème aigu de la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

1. 2 - Congestion

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

La congestion peut être active ou passive (figure 4.2). Beaucoup de causes de congestion sont aussi des causes d'œdèmes, ce qui explique que les deux anomalies soient souvent associées.

Figure 4.2. Congestions active et passive



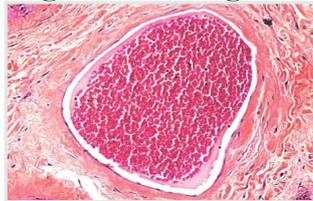
1. 2. 1 - Congestion active

La congestion active est la conséquence d'une augmentation de l'apport de sang artériel (hyperhémie) par vasodilatation active des artérioles de la microcirculation (figure 4.3).

Elle se traduit par une rougeur et une chaleur locales. Les organes touchés sont de poids augmenté.

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

Figure 4.3. Congestion



1. 2. 2 - Congestion passive

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

Elle s'accompagne d'une dilatation passive des veines et capillaires et d'une diminution du débit sanguin. Les tissus souffrent d'hypoxie : les cellules endothéliales sont les premières altérées, ce qui, associé à une augmentation locale de la pression hydrostatique, produit un œdème. Les organes sont froids, bleu violacé (= cyanose par désaturation de l'hémoglobine), de poids augmenté.

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

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

Congestion liée à une insuffisance cardiaque gauche

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

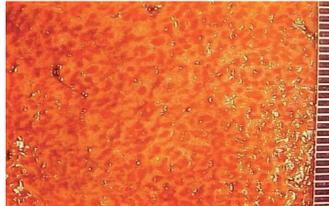
- Si la stase est aiguë, elle entraîne un œdème aigu pulmonaire (OAP), réversible. Les poumons sont lourds, crépitants, laissant échapper à la coupe un liquide spumeux (ressemblant à de l'écume), parfois hémorragique, avec ou sans épanchement pleural. Microscopiquement, les alvéoles sont inondées par de l'œdème et parfois par des hématies, les capillaires des cloisons alvéolaires sont gorgés d'hématies.
- Si la stase devient chronique, elle aboutit à une « induration brune des poumons », irréversible. Les poumons sont fermes et de couleur brique, brunâtre. Microscopiquement, des sidérophages s'accumulent dans les alvéoles (l'hémosidérine provient de la dégradation des hématies dans les alvéoles). Puis apparaît progressivement une fibrose des cloisons alvéolaires, ralentissant les échanges gazeux, et une fibrose des parois vasculaires qui accroît l'hypertension dans la circulation pulmonaire.

Congestion liée à une insuffisance cardiaque droite ou globale

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

Si la stase est aiguë, le foie est gros, lisse, ferme, rouge sombre, laissant s'écouler à la coupe du sang noirâtre par les veines sus-hépatiques dilatées. Les tranches de section montrent une surface de coupe bigarrée (« foie muscade ») : un réseau rougeâtre se détache sur un fond jaune (figure 4.4). Microscopiquement, ce réseau correspond à une dilatation des veines et des capillaires centro-lobulaires. Si la stase est importante, l'hypoxie altère les hépatocytes centro-lobulaires, entraînant une stéatose puis une nécrose des hépatocytes. Ces lésions hépatocytaires peuvent confluer d'une zone centro-lobulaire à une autre, mais respectent les zones péri-portales mieux oxygénées (car recevant le sang de l'artère hépatique). Les lésions régressent rapidement avec le traitement de l'insuffisance cardiaque : le foie retrouve un volume normal, tout au moins jusqu'à l'épisode suivant de décompensation (« foie accordéon ») et les pertes hépatocytaires sont remplacées par la régénération hépatocytaire (division des hépatocytes sains).

Figure 4.4. Foie cardiaque aigu : aspect macroscopique de « foie muscade »



Si la stase devient chronique, apparaît une fibrose systématisée de la paroi des veines et capillaires centro-lobulaires, puis la fibrose devient mutilante, remplaçant les zones de nécrose hépatocytaire et englobant des dépôts d'hémوسidéridine. Au maximum, les zones de fibrose sont confluentes et entourent les territoires péri-portaux résiduels : c'est la « cirrhose cardiaque », rare aujourd'hui du fait d'un traitement plus précoce et efficace des insuffisances cardiaques.

Remarque

Des lésions hépatiques similaires au foie cardiaque peuvent se produire en cas d'obstacle sur la circulation veineuse sus-hépatique, au cours du *syndrome de Budd-Chiari* (thrombose des gros troncs veineux sus-hépatiques), ou de la *maladie veino-occlusive* (fibrose sténosante et oblitérante de la paroi des petites veines sus-hépatiques centro-lobulaires).

1.3 - Hémorragie

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

- Hémorragie artérielle : sang rouge vif, s'écoulant de manière saccadée.
- Hémorragie veineuse : sang rouge sombre, s'écoulant de manière continue.
- Hémorragie capillaire : en nappes (par érythrodiapédèse).

Les circonstances étiologiques sont multiples

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

Types anatomiques des hémorragies

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

Évolution des hémorragies localisées

- Les hémorragies tissulaires peu étendues évoluent progressivement vers la résorption et la guérison, avec réaction inflammatoire et dégradation locale de l'hémoglobine : hémosidérine et autres pigments dérivés de l'hème (« biligénie locale », expliquant le passage successif des ecchymoses par différentes couleurs). Les macrophages se chargent de pigment hémosidérinique (sidérophages).
- Si l'hémorragie, abondante, s'est accompagnée d'une nécrose tissulaire : développement d'une réaction inflammatoire, aboutissant à un tissu fibreux cicatriciel tatoué d'hémosidérine, parfois calcifié.
- En cas d'hématome volumineux, la détersion est souvent incomplète : il se produit alors un enkystement, on parle d'*hématome enkysté*. Cet hématome est une coque fibreuse entourant du sang dégradé (liquide citrin, teinté d'hémosidérine et renfermant des cristaux de cholestérol). Rarement, peut survenir une surinfection avec suppuration.
- Dans une cavité séreuse, des dépôts de fibrine vont s'organiser en un tissu fibreux, épaississant les séreuses et ayant tendance à donner des adhérences ou des symphyses (accolement des feuilletts viscéraux et pariétaux de la séreuse).

Conséquences des hémorragies

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

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

1. 4 - État de choc

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

1. 4. 1 - Mécanismes des états de choc

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

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

1. 4. 2 - Morphologie des lésions du choc

Il s'agit essentiellement de lésions hypoxiques, d'abord réversibles, puis irréversibles, entraînant la mort cellulaire si l'état de choc se prolonge. Certains organes sont préférentiellement touchés.

- **Système nerveux central** : encéphalopathie ischémique, généralisée ou plurifocale, puis ramollissement cérébral.
- **Myocarde** : ischémie puis nécrose localisée ou généralisée.
- **Muqueuse intestinale** : lésions ischémiques multifocales coexistant avec des territoires sains, ulcérations de stress.
- **Reins** : nécrose tubulaire aiguë : les cellules épithéliales tubulaires sont très sensibles à l'anoxie et aux toxines. Morphologiquement : nécrose des cellules des tubes, œdème interstitiel et congestion.

- **Poumons** : atteinte surtout sévère dans les états de choc septiques : *dommage alvéolaire diffus*, responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- **Foie** : dans les régions centro-lobulaires, nécrose ischémique en nappe des hépatocytes, stéatose (signe d'hypoxie).

2 - THROMBOSE ET MALADIE THROMBO EMBOLIQUE

2. 1 - Thrombose

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

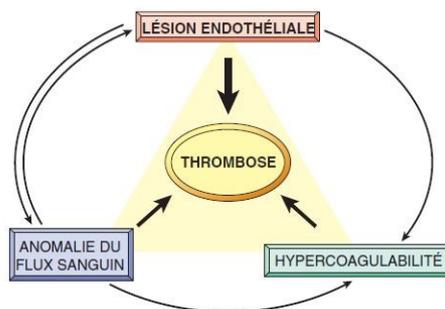
Le thrombus ainsi formé exclut par définition :

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

2. 1. 1 - Pathogénie de la formation du thrombus

Trois facteurs principaux, dont l'importance respective varie selon les situations pathologiques, interviennent dans la formation d'un thrombus. C'est la triade de Virchow (figure 4.5).

Figure 4.5. La triade de Virchow au cours de la thrombose



L'intégrité de l'endothélium (facteur pariétal) est l'élément principal. Une agression de l'endothélium peut aussi modifier le flux circulatoire local (facteur hémodynamique) et la coagulabilité (facteur sanguin). De leur côté, des modifications du flux sanguin (turbulences, stase) peuvent être responsable de lésions endothéliales. Ces facteurs peuvent être isolés ou interagir pour entraîner la formation d'un thrombus.

Facteur pariétal

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

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

Les causes de cette lésion pariétale sont multiples :

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

- athérosclérose.

Facteur hémodynamique

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

Les causes de la stase sanguine sont nombreuses :

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

Facteur sanguin

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

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

2. 1. 2 - Morphologie du thrombus

2. 1. 2. 1 - Le thrombus récent

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

Dans le cœur et les artères : il apparaît en général au niveau d'une lésion endothéliale (plaque athéroscléreuse) ou d'une zone de turbulences (anévrisme).

Il adhère à la paroi vasculaire au niveau de la lésion d'origine, et a tendance à s'étendre de façon rétrograde.

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

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

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

2. 1. 2. 2 - Le degré d'oblitération du conduit vasculaire est variable

- **Thrombus totalement oblitérant** : il s'agit le plus souvent d'un thrombus veineux ou capillaire, mais aussi des thrombus des artères de petit ou moyen calibre.

- **Thrombus partiellement oblitérant ou mural** : artères de gros et moyen calibre, cœur.

Macroscopiquement, le thrombus formé *in vivo* est ferme, adhérent à la paroi et sec. Ces caractéristiques permettent, lors de la réalisation d'une autopsie, de le distinguer de caillots constitués *post-mortem*. Ces derniers sont lisses, brillants, rouge sombre (« gelée de groseille ») ou jaunâtres, moulés sur les cavités vasculaires, non-adhérents.

2. 1. 2. 3 - Évolution anatomique du thrombus

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

Thrombolyse

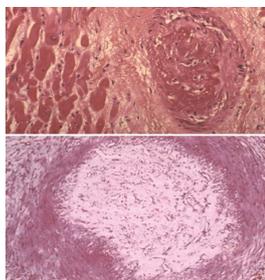
C'est la destruction du thrombus par les enzymes fibrinolytiques du plasma, avec restauration de la perméabilité vasculaire. C'est en fait une éventualité rare mais qui peut être provoquée par la thérapeutique. Elle est surtout possible dans le cas de thrombus petits et récents.

Organisation du thrombus

C'est l'éventualité la plus fréquente. Il s'agit d'une organisation fibreuse qui débute à la 48^e heure. Le thrombus est progressivement recouvert et pénétré par des cellules endothéliales, par des monocytes-macrophages et par des cellules musculaires lisses, provenant de la paroi vasculaire à laquelle il adhère. Progressivement le thrombus est remplacé par un tissu conjonctif néo-formé qui apparaît à la zone d'insertion du thrombus et qui contient des fibres collagènes, des néo-capillaires sanguins et des macrophages chargés d'hemosidérine. Si le thrombus était mural, il va s'incorporer à la paroi vasculaire (épaissie) en se recouvrant progressivement de cellules endothéliales.

Si le thrombus était oblitérant, les néo-vaisseaux sanguins qui traversent le thrombus peuvent aboutir à une reperméabilisation de la lumière vasculaire. Celle-ci reste le plus souvent incomplète ou très rudimentaire (figure 4.6). En l'absence de reperméabilisation, le thrombus organisé pourra éventuellement se calcifier (rare), aboutissant à la constitution de phlébolithes au niveau de varices thrombosées, par exemple.

Figure 4.6. En haut : organisation débutante d'une thrombose récente d'une petite artère, intra-myocardique. En bas : reperméabilisation rudimentaire d'une thrombose artérielle par de nombreux petits vaisseaux capillaires



Migration du thrombus (embolie)

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

Ramollissement du thrombus

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

2. 1. 3 - Formes topographiques des thromboses

Thromboses veineuses

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

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

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

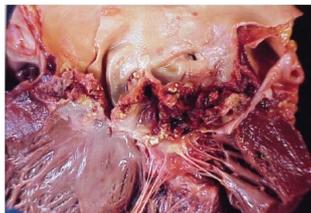
Thromboses intracardiaques

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

- thrombus mural développé sur une zone d'infarctus du myocarde ;
- thrombus sur les valvules cardiaques altérées par une infection bactérienne ; on appelle ces thrombus des « végétations » (figure 4.7) ;
- thrombose sur prothèse valvulaire.

Le principal risque évolutif est l'embolie.

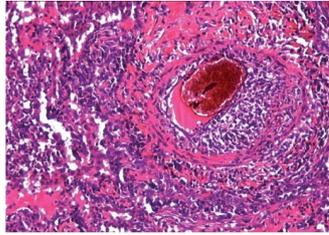
Figure 4.7. Endocardite. Présence de végétations sur les valves sigmoïdes aortiques



Thromboses artérielles

Elles sont essentiellement déclenchées par le facteur pariétal, c'est-à-dire l'altération de la paroi artérielle (au minimum l'altération du seul endothélium). La cause principale est l'athérosclérose. Moins fréquemment, elles peuvent être la conséquence d'atteintes inflammatoires primitives de la paroi artérielle (synonymes : artérite ou angéite [figure 4.8]) ou d'une déformation de la paroi (anévrisme).

Figure 4.8. Thrombose sur vascularite : le vaisseau thrombosé est cerné et pénétré par des cellules inflammatoires



Les localisations les plus fréquentes correspondent aux artères les plus touchées par l'athérosclérose : aorte, artères des membres inférieurs, coronaires (figure 4.9), carotides, artères rénales, artères mésentériques, artères cérébrales.

Figure 4.9. Thrombose d'une artère coronaire identifiée lors d'un examen autopsique



Le thrombus (T), de couleur rouge sombre, obstrue totalement la lumière de l'artère.

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

Thromboses capillaires

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

2. 2 - Embolie

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

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

2. 2. 1 - Classification des embolies selon la nature de l'embolie

Embole cruorique (thrombus sanguin)

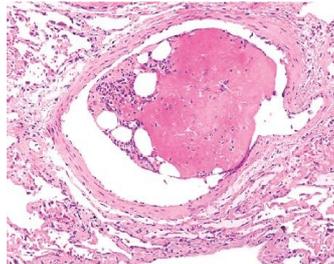
Il correspond à la majorité des cas (95 %). Il s'agit d'un fragment de thrombus qui migre dans le courant circulatoire.

Les thromboses les plus emboligènes sont les thromboses des veines des membres inférieurs et du pelvis, les thromboses cardiaques (risque augmenté si arythmie), les thromboses des anévrismes artériels, les thromboses artérielles à proximité d'une bifurcation (carotides).

Autres embolies, beaucoup plus rares

- Gazeux : blessure vasculaire avec introduction d'air, accident de décompression.
- Graisseux : il s'agit en fait souvent d'un embole de moelle osseuse à partir d'un foyer de fracture (figure 4.10) ou éventuellement de l'injection intraveineuse inappropriée d'une substance huileuse.
- Athéromateux (dit « de cholestérol ») : par migration d'un fragment de plaque athéroscléreuse ulcérée.
- Tumoral (néoplasique) : agrégat de cellules cancéreuses circulant dans le système lymphatique ou vasculaire sanguin, qui constitue le mode de dissémination à distance des tumeurs malignes (voir chapitre 9).
- Corps étranger (matériel médical, cathéter, etc.).
- Parasitaire, microbien (ex : embolie septique à partir d'une endocardite), amniotique.

Figure 4.10. Embolie pulmonaire de moelle osseuse



Le thrombus est bloqué dans une artère pulmonaire distale. Les cellules visibles dans la partie gauche de l'embole sont des cellules hématopoïétiques, mêlées à des adipocytes médullaires. La zone rosée relativement uniforme située à droite correspond à un thrombus récent.

2. 2. 2 - Trajet des emboles

Trajet normal

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

- *À partir de thromboses des veines de la grande circulation* (veines des membres inférieurs, plexus pelviens, veine cave inférieure) : l'embole remonte vers le cœur droit, et se bloque dans une branche de l'artère pulmonaire. Si l'embole est volumineux, il se bloque dans le tronc de l'artère pulmonaire ou dans l'artère pulmonaire droite ou gauche. Les emboles plus petits, souvent multiples, se bloquent dans des petites artères pulmonaires distales intraparenchymateuses.
- *À partir de thromboses des cavités cardiaques gauches* (oreillette, ventricule) et des artères (aorte, iliaque, carotide) les emboles cheminent dans la grande circulation. L'embole s'arrête dans une artère des membres inférieurs, des reins, de la rate, du cerveau, du foie, etc.

Trajet anormal

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

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

2. 2. 3 - Conséquences des embolies

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

Embolie pulmonaire

- Mort subite : par embolie massive dans le tronc de l'artère pulmonaire (l'interruption de la circulation entraîne l'arrêt cardiaque).
- Insuffisance cardiaque droite aiguë si une seule artère pulmonaire ou grosse branche artérielle est occluse (figure 4.11).
- Insuffisance cardiaque chronique (appelée « cœur pulmonaire chronique ») à la suite de multiples petites embolies pulmonaires distales souvent passées inaperçues (la réduction du lit vasculaire entraîne une augmentation des résistances pulmonaires et une hypertension artérielle pulmonaire).

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

Figure 4.11. Embolie pulmonaire : volumineux embole provenant d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, bloqué au niveau d'une bifurcation artérielle pulmonaire



Embolie artérielle

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

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

- embolie graisseuse multiple (après une fracture du fémur, par exemple) : détresse respiratoire aiguë, lésions ischémiques cérébrales ;
- embolie gazeuse : lésions d'ischémie cérébrale ;
- embolie amniotique sévère : risque de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- embolies tumorales : développement d'une métastase au point d'arrêt des embolies ;
- embolie septique : formation d'un foyer infectieux suppuré au point d'arrêt de l'embolie.

3 - ISCHEMIE, INFARCTUS, INFARCISSEMENT HEMORRAGIQUE

3. 1 - Ischémie

3. 1. 1 - Définition

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

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

3. 1. 2 - Causes des ischémies

Ce sont toutes les causes d'oblitération partielle ou totale d'une lumière artérielle, parfois intriquées : athérosclérose, artérite (maladie inflammatoire primitive de la paroi artérielle), thrombose, embolie, compression extrinsèque, spasme artériel prolongé, dissection artérielle.

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

3. 1. 3 - Facteurs influençant le retentissement de l'ischémie

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

3. 1. 4 - Conséquences de l'ischémie

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

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

3. 2 - Infarctus

3. 2. 1 - Définition

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

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

3. 2. 2 - Variétés morphologiques d'infarctus

3. 2. 2. 1 - *Infarctus blanc*

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

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

Aspects macroscopiques

On peut distinguer plusieurs phases :

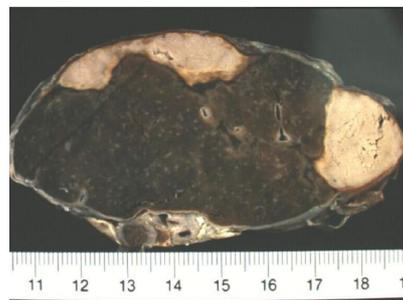
- *de 6 (et surtout de 24) à 48 heures*, la lésion devient progressivement visible. Elle correspond à un territoire de distribution artérielle (forme pyramidale à base périphérique), plus pâle et plus mou que le reste de l'organe, devenant progressivement plus nettement blanc ou jaunâtre et entouré d'un liseré congestif rouge ;
- *au cours des 1^{re} et 2^e semaines* : les limites de l'infarctus sont de plus en plus nettes, sa surface est déprimée par rapport au tissu sain. Il est entouré d'un tissu mou et rouge (tissu de granulation inflammatoire, puis bourgeon charnu) (figure 4.12) ;
- *à partir de la 3^e semaine*, se constitue progressivement une cicatrice blanchâtre, fibreuse, avec amincissement et rétraction de la zone lésée (figure 4.13).

Figure 4.12. Exemple d'infarctus blanc : infarctus rénal post traumatique datant d'environ deux semaines



La zone infarctée, de couleur beige, occupe les deux tiers du parenchyme rénal et est cernée par un tissu de granulation brun-rougeâtre.

Figure 4.13. Plusieurs infarctus blancs spléniques anciens, très bien délimités, de forme pyramidale à base périphérique



Aspects microscopiques

- *Avant 6 heures* (stade précoce), il n'y a pratiquement pas d'anomalie microscopique visible avec les techniques de microscopie optique conventionnelle : les lésions microscopiques sont peu marquées, sans spécificité (des lésions seraient visibles plus précocement en microscopie électronique).
- *De 6 à 48 heures*, on observe une nécrose de coagulation, conservant les contours cellulaires, progressivement entourée et pénétrée par une réaction inflammatoire aiguë, riche en polynucléaires.

- *Pendant le reste de la 1re semaine*, le territoire nécrosé subit une détersion progressive, centripète, par des macrophages, avec remplacement du tissu nécrosé par un bourgeon charnu.
- *Après 1 à 2 semaines*, débute la cicatrisation : organisation conjonctive, fibrose.

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

Formes topographiques et évolutives

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

3. 2. 2. 2 - *Infarctus rouge*

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

Ce type d'infarctus touche notamment :

- les poumons, qui disposent d'une double vascularisation artérielle (pulmonaire et bronchique) ;
- l'intestin grêle, irrigué par une importante circulation collatérale. La physiopathologie de l'infarctus rouge est moins évidente que celle de l'infarctus blanc.

On suppose que l'apport sanguin provenant de la circulation collatérale ou complémentaire est insuffisant pour éviter la nécrose ischémique. D'autres phénomènes pourraient mettre en jeu l'ouverture retardée de shunts entre les deux voies d'irrigation artérielle, avec à-coup tensionnel et érythrodiapédèse massive. D'autres explications ont été proposées : reflux de sang veineux par exemple. La constitution de l'infarctus rouge serait aussi favorisée par une structure lâche de l'organe (poumon).

Aspects macroscopiques et microscopiques

Dans le poumon : la cause essentielle est l'embolie pulmonaire (dans une artère pulmonaire périphérique). Le territoire d'infarctus est initialement rouge sombre, mal limité, plus ferme que le tissu adjacent. Comme pour tout infarctus situé dans un organe plein, il est typiquement de forme pyramidale, à base périphérique (versant pleural) (figure 4.14). Histologiquement, on observe une nécrose de coagulation laissant persister l'architecture alvéolaire pré-existante, mais avec infiltration hémorragique massive du tissu. L'évolution est semblable à celle d'un infarctus blanc, mais la cicatrice restera pigmentée, englobant des histiocytes chargés de pigment hémossidérinique.

Figure 4.14. Infarctus rouge pulmonaire : zone hémorragique cunéiforme, bien délimitée



Dans l'intestin grêle : l'obstruction touche le plus souvent une branche de l'artère mésentérique supérieure (thrombose sur plaque athéroscléreuse pré-existante ou embolie) entraînant une nécrose ischémique des anses intestinales situées dans le territoire correspondant, secondairement inondée de sang provenant de la circulation collatérale. Ce segment intestinal est noirâtre ou violacé, induré, à paroi épaisse mais fragile. L'infiltration hémorragique s'étend souvent dans le mésentère (figure 4.15).

Figure 4.15. Infarctus mésentérique : les anses intestinales lésées sont de couleur rouge sombre



Evolution

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

3. 3 - Infarctissement hémorragique

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

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

Il siège notamment au niveau de l'intestin grêle et du mésentère, du poumon, du cerveau, du testicule.

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

4 - ATHEROSCLEROSE

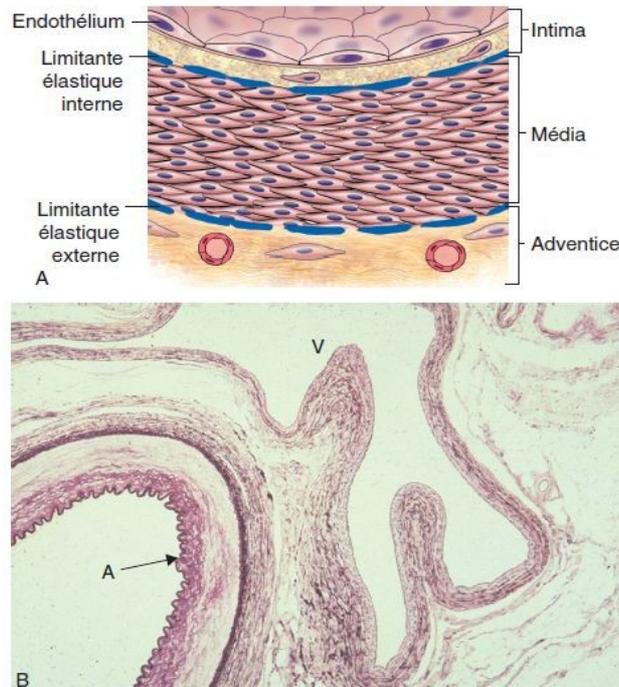
L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, le tout s'accompagnant de modifications de la média (définition de l'OMS de 1957).

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

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

Rappel histologique : une artère est constituée de trois tuniques : l'*intima* (endothélium et zone sous-endothéliale), séparée par la limitante élastique interne de la *média* (tunique épaisse constituée de cellules musculaires lisses et de fibres élastiques) et l'*adventice* (figure 4.16).

Figure 4.16. La paroi vasculaire



A. Coupe transversale d'une artère musculaire (par ex. d'une artère coronaire). B. Préparation histologique montrant une artère (A) et une veine (V) dont les lames élastiques sont colorées en noir (la flèche désigne la limitante élastique interne de l'artère). En raison des pressions importantes qu'elle doit supporter, la paroi artérielle est plus épaisse et comporte un réseau de fibres élastiques mieux organisé que celui de la veine correspondante. À l'inverse, la veine est dotée d'une lumière plus large et de fibres élastiques réparties de façon diffuse, autorisant une réplétion plus importante.

4. 1 - Épidémiologie

Les facteurs de risque de l'athérosclérose sont :

L'âge : l'athérosclérose est la plus commune des maladies artérielles et l'une des principales causes de décès au-delà de 40 ans dans les pays industrialisés. En fait, cette affection peut débuter très précocement dès les premiers mois de la vie et évoluer insidieusement, si bien qu'avec le vieillissement, tous les individus sont porteurs de lésions athéroscléreuses, mais avec une extension et une sévérité extrêmement variables de l'un à l'autre.

Le sexe : l'homme est plus touché que la femme. Les lésions s'aggravent chez la femme après la ménopause.

L'alimentation : alimentation riche en graisses animales et en protéines.

Le mode de vie : surmenage et stress ; tabagisme ; sédentarité.

Facteurs métaboliques et maladies associées : diabète, hypertension, obésité, hypothyroïdie primitive (myxœdème), hyperlipoprotéïnémies.

Facteur génétique : le risque d'infarctus du myocarde est 5 fois plus élevé que pour l'ensemble de la population si le père ou la mère a précocement souffert d'athérosclérose coronarienne.

4. 2 - Formes topographiques

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

Sur l'aorte : le segment abdominal sous-diaphragmatique est le plus touché notamment au niveau du carrefour aortique. Sur l'aorte thoracique, le segment ascendant et le sommet de la crosse sont surtout intéressés (figure 4.17).

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

Au niveau des viscères : les lésions se développent sur les premiers centimètres du vaisseau (coronaires, artères rénales, artères mésentériques, etc.) (figure 4.18).

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

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

Figure 4.17. Athérosclérose aortique constituée : prédominance des lésions sur l'aorte abdominale et sur le carrefour aorto-iliaque



Figure 4.18. Sténose athéroscléreuse coronarienne



Remarque

Il n'existe jamais d'athérosclérose sur les segments veineux **sauf sur les greffons veineux** (utilisés pour remplacer un segment artériel lésé) après un phénomène pathologique appelé « artérialisation veineuse ». Ces lésions sont également notées en cas d'hyperpression sur les segments veineux : fistules congénitales ou acquises.

4. 3 - Formes anatomopathologiques

Classifications macroscopique et histologique des lésions de l'athérosclérose

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

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

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

- lésions précoces :
 - type I : présence de quelques macrophages spumeux sous-endothéliaux visibles en microscopie (dans l'intima),
 - type II : strie lipidique (visible macroscopiquement) correspondant à des amas d'histiocytes spumeux dans l'intima, plus nombreux que précédemment ;
- lésions intermédiaires :
 - type III : accumulation de lipides extra-cellulaires en faible quantité ;
- lésions avancées :
 - type IV : apparition d'un centre lipidique, avec cristaux de cholestérol, sans fibrose,
 - type V : plaque athéroscléreuse fibro-lipidique classique,
 - type VI : plaque athéroscléreuse compliquée (VIa : ulcération, VIb : hémorragie, VIc : thrombose).

Ces formes sont décrites ci-après en suivant l'histoire naturelle des lésions. Certaines lésions initiales peuvent régresser tandis que d'autres progresseront vers des lésions constituées.

4. 3. 1 - Lésions initiales de la maladie

Point et strie lipidique

Macroscopie : le point lipidique est une élevation jaunâtre inférieure à 1 mm ; la strie lipidique est une fine traînée jaunâtre à peine saillante, allongée dans le sens du courant sanguin, mesurant quelques millimètres. Ces stries peuvent s'anastomoser, prenant un aspect « réticulé ».

Microscopie : le point et la strie sont formés par des amas de cellules lipophagiques, situées dans l'intima (il s'agit surtout de macrophages et plus rarement de myocytes différenciés en myofibroblastes qui se chargent de graisses). Ces lipophages correspondent à des cellules spumeuses, à cytoplasme clair, surchargé de cholestérol (figure 4.19).

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

Plaque gélatineuse

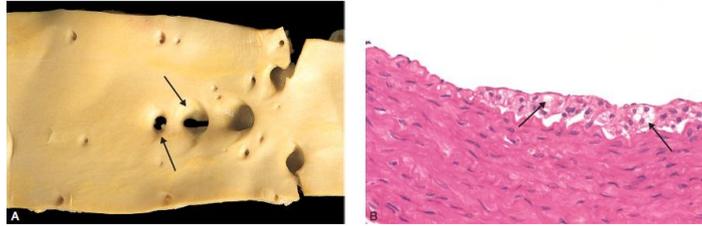
Macroscopie : plaque grisâtre et translucide sur l'intima, de 0,5 à 1 cm de diamètre.

Microscopie : œdème sous-endothélial (riche en chondroïtine et héparane sulfate, mais dépourvu de lipides).

Ces lésions sont dues à un « insudat », c'est-à-dire au passage de plasma sous l'endothélium par augmentation de la perméabilité endothéliale.

Ces lésions peuvent régresser, se transformer en plaque fibreuse ou bien se charger en lipides et se transformer en plaque d'athérosclérose.

Figure 4.19. La strie lipidique : un amas de cellules spumeuses dans l'intima

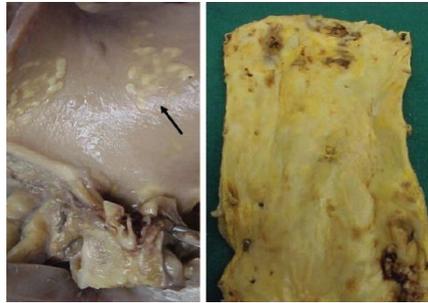


A. Aorte comportant quelques stries lipidiques (flèches), nettement associées aux orifices des artères collatérales. B. Photographie microscopique d'une strie lipidique de l'aorte d'un lapin présentant une hypercholestérolémie expérimentale, montrant des cellules spumeuses d'origine macrophagique dans l'intima (flèches).

4. 3. 2 - La lésion constituée de la maladie : la plaque d'athérosclérose

Macroscopie : lésion lenticulaire de 0,5 à 3 cm de diamètre, à surface lisse, jaunâtre, devenant à surface irrégulière et grisâtre lorsque la taille augmente (figure 4.20).

Figure 4.20. Plaques athéroscléreuses simples



Microscopie : la lésion est formée d'un centre constitué de cellules « spumeuses » et de nécrose riche en cristaux de cholestérol situés en position extra-cellulaire (« bouillie lipidique » = athérome) et d'un territoire périphérique entourant cette zone, formé d'une fibrose (figure 4.21). Cette fibrose se densifie progressivement en séparant la nécrose centrale de l'endothélium et en dissociant la média dans les zones profondes (figure 4.22).

Figure 4.21. Principaux constituants d'une plaque athéroscléreuse constituée. La plaque se développe dans l'intima et refoule la média en profondeur.

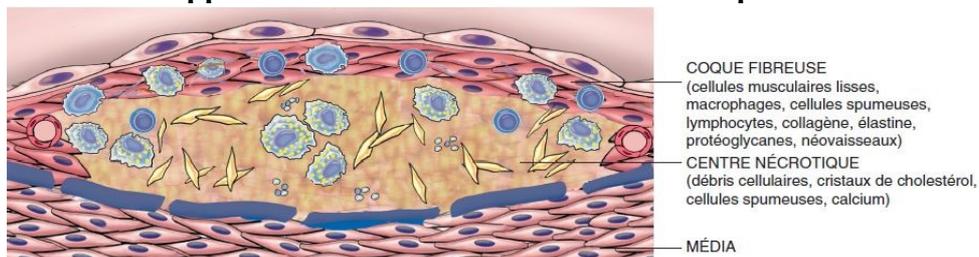
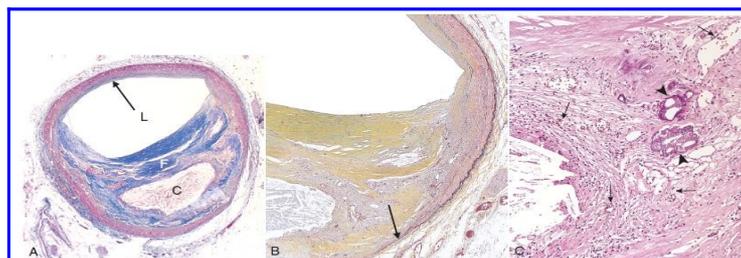


Figure 4.22. Caractéristiques histologiques d'une plaque athéroscléreuse au niveau d'une artère coronaire



A. Vue d'ensemble montrant la coque fibreuse (F) et le centre nécrotique (C). La lumière (L) est modérément sténosée. Noter qu'un segment de la paroi artérielle reste intact (flèche) conférant à la lésion un aspect excentré. Le collagène est coloré en bleu sur ce trichrome de Masson. B. Photographie d'un plus fort grossissement de la plaque vue en A, après coloration des fibres élastiques (en noir), soulignant que les limitantes élastiques interne et externe sont détruites et que la média est amincie en regard de zone où la

plaque est d'épaisseur maximale (flèche). C. Photographie à un plus fort grossissement de la jonction entre la coque fibreuse et le centre nécrotique, montrant des cellules inflammatoires éparses, des calcifications (pointes de flèches) et des néovaisseaux (flèches).

Les lésions d'athérosclérose constituées vont évoluer avec le temps et s'étendre progressivement : les plaques peuvent confluer et réaliser au niveau de l'aorte un aspect « d'aorte pavée ».

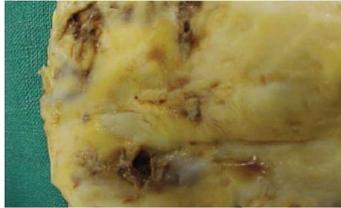
Au cours de son évolution, la plaque peut se calcifier, c'est-à-dire s'imprégner de sels calcaires. Les plaques peuvent se transformer en véritables « coquilles d'œuf » rendant la paroi artérielle rigide (aspects visibles sur les radiographies).

4. 3. 3 - Lésions compliquées de la maladie

Ulcération de la plaque

L'ulcération correspond à une destruction partielle du revêtement de la plaque (endothélium + tissu fibreux), qui met en contact le sang et le milieu interstitiel. Cette ulcération se produit soit au centre d'une plaque non calcifiée soit à la périphérie d'une plaque calcifiée (figure 4.23). Elle est plus ou moins profonde, depuis une érosion jusqu'à une ulcération creusante (rupture de plaque).

Figure 4.23. Plaques athéroscléreuses ulcérées (aorte)



Hémorragie et hématome intraplaque

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

Thrombose sur plaque

Il existe les thromboses murales et les thromboses oblitérantes.

Un thrombus se forme au contact d'une ulcération de la plaque.

Cette thrombose peut être :

- murale en raison du calibre du vaisseau et de la rapidité du courant sanguin (ex : au niveau de l'aorte thoracique) ;
- ou bien elle peut être oblitérante lorsque le calibre est plus réduit (ex : certaines thromboses coronariennes).

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

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

Une thrombose murale peut être responsable de phénomènes ischémiques chroniques (hypotrophie de l'organe, fibrose) ou d'un infarctus si elle est brutale et importante (figure 4.24).

Figure 4.24. Plaques athéroscléreuses de l'aorte abdominale et du carrefour aortique ulcérées et thrombosées



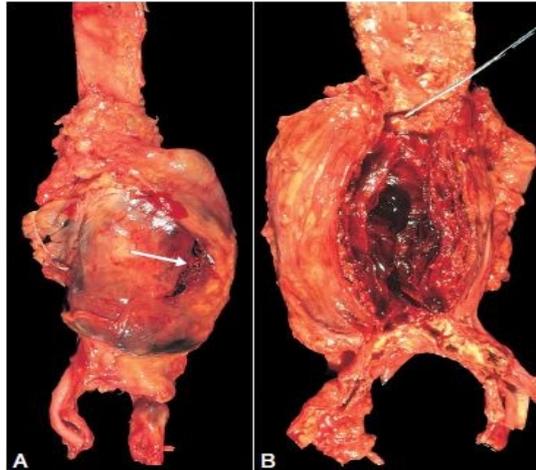
Embolies et leurs conséquences

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

Anévrisme

Il s'agit d'une dilatation d'un vaisseau, avec une perte de parallélisme de ses parois. Cet anévrisme est dû à l'amincissement pariétal avec destruction des lames élastiques et des cellules musculaires lisses de l'artère. Les anévrismes athéromateux prédominent sur l'aorte abdominale et sont fréquemment le siège de thrombose, avec création d'embole, de fissure et risque de rupture (figure 4.25).

Figure 4.25. Photographie macroscopique d'un anévrisme aortique abdominal



A. Vue externe d'un volumineux anévrisme aortique rompu (flèche). B. Vue après ouverture : le trajet de la rupture est indiqué par une sonde. La paroi de l'anévrisme est très mince et la lumière est comblée par un volumineux thrombus feuilleté, non organisé.

Corrélations anatomocliniques

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

Schématiquement, les plaques non compliquées sténosantes (> ou = 70 % dans le territoire coronaire) sont associées à une symptomatologie apparaissant à l'effort (angor d'effort, claudication intermittente). Les plaques compliquées sont responsables d'une symptomatologie paroxystique et d'accidents cliniques : infarctus du myocarde, mort subite, angor de repos, accident vasculaire cérébral par exemple. Mais ces manifestations sont inconstantes et une plaque compliquée peut rester asymptomatique.

4. 4 - Formes anatomocliniques

4. 4. 1 - Athérosclérose aortique

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

4. 4. 2 - Athérosclérose périphérique

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

- coronaires : angine de poitrine et infarctus du myocarde ;
- carotides et polygone de Willis : accident vasculaire cérébral ;
- artères rénales : hypertension artérielle secondaire ;
- artères des membres (membres inférieurs surtout) : claudication intermittente et gangrène sèche ;
- artères mésentériques : syndrome d'angor intestinal.

4. 5 - Histogénèse

L'importance majeure de l'athérosclérose en santé publique a suscité de très nombreux travaux pour tenter d'en élucider le mécanisme, et plusieurs hypothèses pathogéniques ont été élaborées.

À titre historique, on peut rappeler :

- **la théorie thrombogénique** (théorie de Rokitansky)

Selon cette théorie, la lésion athéroscléreuse succéderait à l'incorporation de plaquettes dans l'intima à partir d'un microthrombus et de lipides. La dégranulation des plaquettes libère du PDGF (*platelet derived growth factor*) qui agit sur la multiplication des cellules musculaires lisses de la média, la lyse des plaquettes libérant également des lipides dans la paroi. L'accumulation des lipides dans la paroi résulte d'un transfert des lipoprotéines plasmatiques (essentiellement les LDL qui transportent 70 % du cholestérol plasmatique).

- **la théorie de « l'agression »** (théorie de Virchow)

L'athérosclérose est la conséquence d'une lésion de l'endothélium qui provoque une infiltration plasmatique dans la paroi (« insudation »). Les exemples d'agression de l'endothélium sont multiples : hypertension artérielle, tabac (nicotine et hypoxie), agents infectieux (cytomégalovirus ; hypothèse très discutée), désordres métaboliques (anomalies du métabolisme de la méthionine et hyperhomocystinémie).

- **la théorie de la multiplication des myocytes intimaux** (théorie de Ross et Barken)

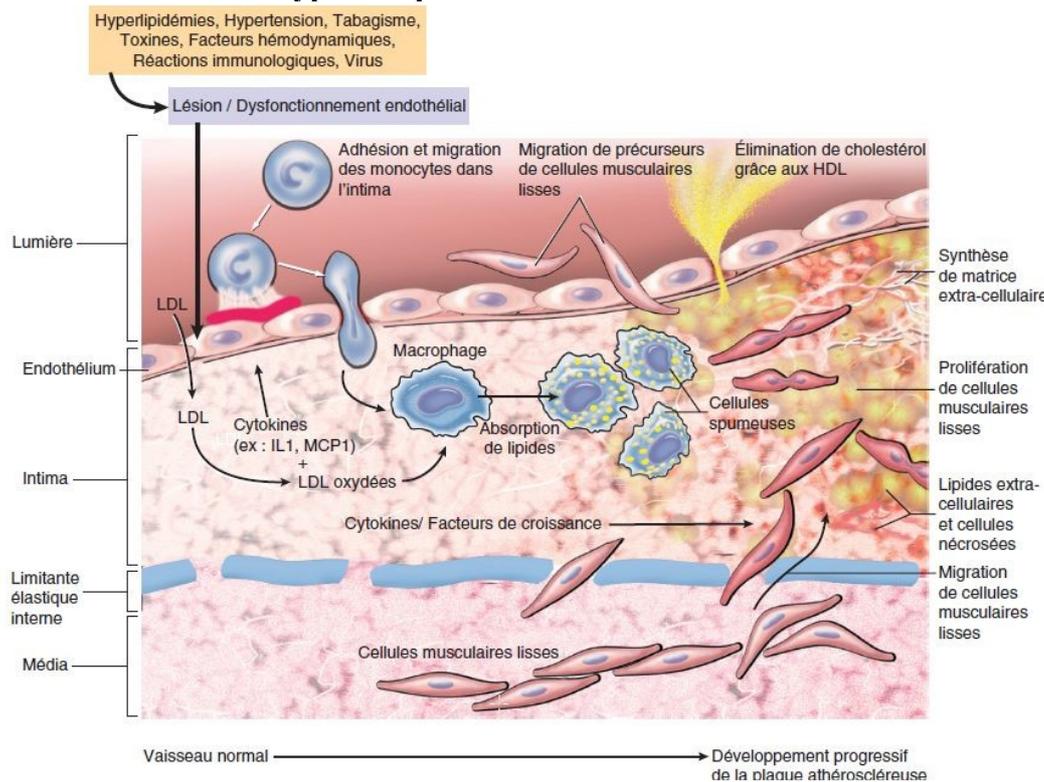
Le processus athéromateux débute par une prolifération de myocytes accompagnée d'une production de tissu conjonctif et d'une accumulation de lipides. Cette prolifération se fait à partir de myocytes intimaux (présents au niveau de zones localisées appelées coussinets) ou après migration de myocytes de la média qui franchissent la limitante élastique interne. Ces myocytes se différencient en myocytes de phénotype synthétique qui produisent du collagène responsable de l'apparition d'une fibrose.

En fait, l'athérosclérose est une *maladie complexe* mettant en jeu de multiples facteurs exogènes et endogènes interférant entre eux et aboutissant à une *lésion commune* d'infiltration lipidoprotidoglycémique et macrophagique de la paroi artérielle, avec sclérose. Les hypothèses pathogéniques contemporaines incorporent des éléments des trois théories précédentes, qui se complètent mutuellement et participent à des degrés variables à la constitution des lésions, en fonction des facteurs de risque en présence.

On considère actuellement que l'athérosclérose est une *réponse inflammatoire chronique de la paroi artérielle* à une agression endothéliale initiale dont la progression serait entretenue par des interactions entre les lipoprotéines plasmatiques, les monocytes-macrophages, les lymphocytes T et les constituants de la paroi artérielle (figure 4.26). En effet, des cellules inflammatoires sont présentes au sein des lésions, ce qui souligne le rôle du processus inflammatoire dans le

développement lésionnel. De plus, des phénomènes inflammatoires sont également mis en cause dans la survenue des complications.

Figure 4.26. Succession hypothétique des interactions cellulaires dans l'athérosclérose



L'hyperlipidémie et les autres facteurs de risque sont supposés entraîner des lésions de l'endothélium, ayant comme conséquence l'adhérence des plaquettes et des monocytes, la libération de facteurs de croissance (en particulier le PGDF), ce qui conduit à la migration et à la prolifération des cellules musculaires lisses. Les cellules spumeuses des plaques athérosclérose dérivent à la fois des macrophages et des cellules musculaires lisses : (1) des macrophages par l'intermédiaire des récepteurs des VLDL (lipoprotéines de très basse densité), et des récepteurs éboueurs reconnaissant des LDL (lipoprotéines de basse densité) modifiées (par ex. des LDL oxydées) ; (2) des cellules musculaires lisses grâce à des mécanismes plus mal connus. Les lipides extracellulaires proviennent de la lumière du vaisseau (phénomène d'«insudation»), particulièrement en présence d'une hypercholestérolémie, et aussi de la dégradation de cellules spumeuses. L'accumulation du cholestérol dans la plaque est la conséquence d'un déséquilibre entre ses entrées et ses sorties, et il est possible que les lipoprotéines de haute densité (HDL) puissent aider à éliminer le cholestérol de ces amas. Les cellules musculaires lisses migrent vers l'intima, se multiplient et produisent des constituants de la matrice extra-cellulaire, notamment du collagène et des protéoglycanes.

4. 6 - Conclusion

Cette maladie des grosses et moyennes artères est extrêmement fréquente et constitue, notamment en France, un problème de santé publique. L'évolution progressive et irréversible des lésions anatomopathologiques de l'athérosclérose conduit inexorablement à des complications cliniques graves. Les facteurs de risque sont multiples et l'histogénèse complexe fait intervenir de nombreux facteurs exogènes et endogènes.

4. 7 - Autres lésions histologiques artérielles

- **La hyalinose** : il s'agit d'un épaissement intimal caractérisé en microscopie optique par un aspect homogène, vitreux et éosinophile. Elle est assez fréquente chez les sujets âgés et est plus étendue et plus sévère chez les sujets hypertendus. Elle est également fréquente chez les patients diabétiques chez qui elle est un élément de la microangiopathie diabétique.
- **La nécrose fibrinoïde** : il s'agit d'un aspect éosinophile et homogène de la paroi, ± avec disparition des cellules musculaires lisses (elle est rencontrée dans certaines maladies artérielles de nature inflammatoire comme la périartérite noueuse et la maladie de Wegener – voir plus loin).

- **L'artériosclérose** : il s'agit d'un épaissement intimal diffus sans dépôt lipidique entrant dans le cadre des modifications liées au vieillissement, à l'hypertension artérielle. Son extension est plus diffuse que celle de l'athérosclérose. *Il ne faut donc pas confondre artériosclérose et athérosclérose.*
- **La médiocalcose** (surcharge calcique de la média, surtout chez les sujets diabétiques, insuffisants rénaux ou hypercalcémiques). Cette médiocalcose (ou maladie de Mönckeberg) se caractérise par l'apparition de calcifications débutant sur la limitante élastique interne puis s'étendant à toute la média.

5 - VASCULARITES

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

L'étiologie et les mécanismes pathogéniques, la nature (artère, artériole, capillaire, veine, veinule) et le calibre des vaisseaux atteints, les symptômes cliniques, sont très variables d'une vascularite à l'autre, et de nombreux organes et tissus peuvent être concernés (poumon, rein, peau, système nerveux central, cœur, muscles, etc.). Tous ces items sont à l'origine de la classification des vascularites. Les malades atteints de vascularite sont donc très souvent hospitalisés dans des services de médecine interne. Les vascularites sont le plus souvent des maladies chroniques dont le traitement repose sur l'administration d'immunosuppresseurs.

5.1 - Classification des vascularites

Principes généraux

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

Les critères histologiques comprennent :

- le calibre des vaisseaux concernés :
 - gros vaisseaux : aorte et ses branches de division,
 - petits vaisseaux : capillaires et vaisseaux pré et post-capillaires (artérioles et veinules),
 - vaisseaux de moyen calibre : vaisseaux occupant une position intermédiaire ;
- la nature de l'atteinte vasculaire (nature de l'infiltrat inflammatoire, présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire, granulome extra-vasculaire).

Principales classifications

La classification de Chapel Hill repose sur le calibre et la nature des vaisseaux touchés par chacune des vascularites. C'est la classification la plus utilisée actuellement (tableau 4.2).

Tableau 42 Classification et caractéristiques des principales vascularites à médiation immune

Tableau 4.2
Classification et caractéristiques des principales vascularites à médiation immune

Type de vascularite*	Exemples	Description
<i>Vascularite des gros vaisseaux</i> (aorte et ses branches principales vers les extrémités, la tête et le cou)	Maladie de Horton	Artérite granulomateuse atteignant fréquemment l'artère temporale. Touche habituellement des patients âgés de plus de 50 ans et est souvent associée à un tableau de pseudo-polyarthrite rhizomélique.
	Artérite de Takayasu	Artérite granulomateuse touchant habituellement des patients de moins de 50 ans
<i>Vascularites des vaisseaux de moyen calibre (artères viscérales principales et leurs branches)</i>	Périartérite noueuse	Vascularite nécrosante qui touche typiquement les artères rénales et respecte les vaisseaux pulmonaires.
	Maladie de Kawasaki	Artérite associée à un syndrome lympo-cutanéomuqueux, survenant habituellement chez l'enfant. Les artères coronaires sont souvent atteintes, avec formation de micro-anévrysmes et/ou de thromboses.
<i>Vascularites des petits vaisseaux</i> (artérioles, veinules, capillaires et parfois petites artères)	Granulomatose de Wegener	Inflammation granulomateuse touchant le tractus respiratoire et vascularite nécrosante des petits vaisseaux, avec glomérulonéphrite fréquente. Associée à la présence de c-ANCA.
	Syndrome de Churg et Strauss	Inflammation granulomateuse riche en polynucléaires éosinophiles atteignant le tractus respiratoire et vascularite nécrosante des petits vaisseaux. Associée à un asthme et à une hyperéosinophilie sanguine. Associée à la présence de p-ANCA.
	Polyangéite microscopique	Vascularite nécrosante des petits vaisseaux, sans (ou presque sans) dépôts immuns. Une atteinte des artères de petit ou de moyen calibre est possible. Une glomérulonéphrite nécrosante et une capillarite pulmonaire sont fréquentes. Associée à la présence de p-ANCA.

* Noter que certaines artérites des petits et des gros vaisseaux peuvent toucher des artères de moyen calibre, mais que les vascularites des vaisseaux de gros et moyen calibre ne touchent pas de vaisseaux plus petits que des artères
c-ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires, de localisation cytoplasmique (antiprotéinase 3)
p-ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires, de localisation péri-nucléaire (antimyéloperoxydase)

La classification de l'ACR (Collège américain de rhumatologie) est surtout intéressante pour la maladie de Wegener et pour le syndrome de Churg-Strauss.

N.B. : ci-après sont résumées les principales caractéristiques des différentes vascularites. Pour plus d'informations, se reporter aux compléments en ligne *En savoir plus* correspondants.

5. 2 - Vascularites intéressant les vaisseaux de gros calibre

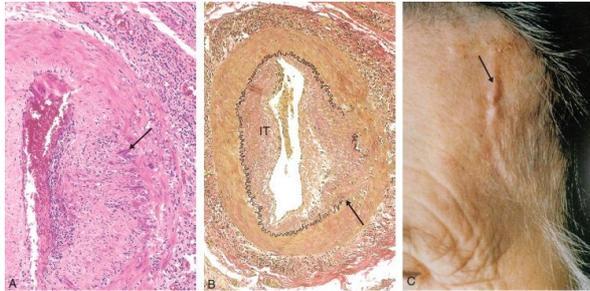
Maladie de Horton

La maladie de Horton survient surtout chez des personnes âgées. C'est une artérite *gigantocellulaire* de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe, en particulier l'artère temporale. Le caractère superficiel de ce segment artériel fait de la *biopsie d'artère temporale* le site classique du prélèvement à visée diagnostique.

Il s'agit d'une *panartérite oblitérante segmentaire* dont les lésions prédominent au niveau de la partie interne de la média et comportent une infiltration inflammatoire macrophagique et lymphocytaire avec une réaction gigantho-cellulaire inconstante. Il s'y associe constamment une tendance thrombosante avec occlusion complète ou incomplète de la lumière artérielle (figures 4.27 et 4.28).

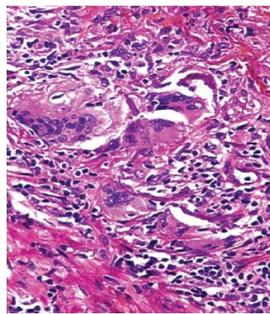
En savoir plus : "[Maladie de Horton](#)".

Figure 4.27. Maladie de Horton



A. Coupe histologique colorée par l'hématéine-éosine d'une artère temporale, montrant des cellules géantes au contact de la limitante élastique interne partiellement détruite (flèche). B. Coloration des fibres élastiques mettant en évidence une destruction localisée de la limitante élastique interne (flèche) et un épaissement intimal (IT) caractéristique d'une artérite d'évolution prolongée ou cicatrisée. C. Artère temporale d'un patient atteint de maladie de Horton : l'artère est visible sous la peau, épaisse, nodulaire et sensible.

Figure 4.28. Maladie de Horton



Infiltration de la paroi artérielle par des cellules géantes pluri-nucléées associées à des lymphocytes (HES, fort grossissement).

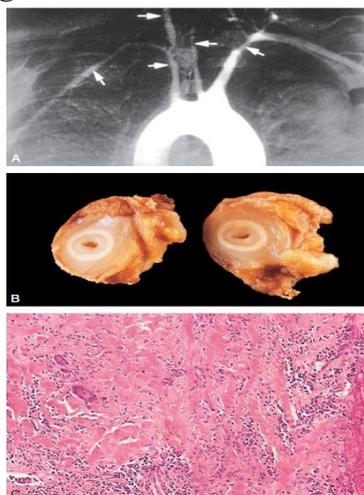
Pour plus d'informations, voir le complément en ligne En savoir plus 4.1[e] : « Maladie de Horton ».

Maladie de Takayasu

La maladie de Takayasu appartient aussi au cadre des *artérites géantocellulaires*. Elle touche l'aorte et ses principales branches de division (crosse aortique surtout) et survient habituellement chez des patients jeunes, de moins de 50 ans. Cette vascularite se caractérise par des lésions segmentaires, souvent multifocales (figure 4.29).

En savoir plus : "[Maladie de Takayasu](#)"

Figure 4.29. Artérite de Takayasu



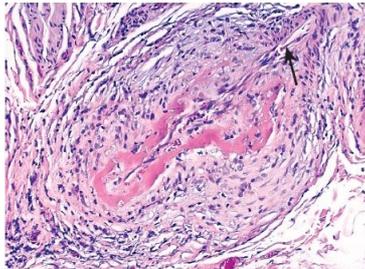
5. 3 - Vascularites intéressant les vaisseaux de moyen calibre

Périartérite noueuse (PAN)

Cette maladie, typique des artérites, est en fait très rare. La périartérite noueuse est une vascularite nécrosante des artères de moyen et de petit calibre, sans glomérulonéphrite ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules (figure 4.30). Elle survient à tous les âges, et s'associe à un important syndrome inflammatoire et souvent à l'infection par le virus de l'hépatite B. Les lésions portent sur les trois tuniques : nécrose fibrinoïde de la média, infiltrat inflammatoire pan-pariétal et éventuelle thrombose de la lumière.

En savoir plus : « [Périartérite noueuse](#) ».

Figure 4.30. Périartérite noueuse



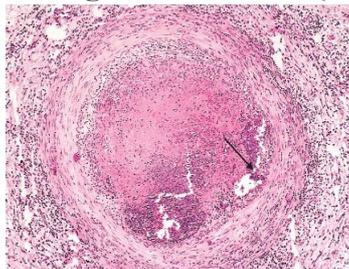
Il existe une nécrose fibrinoïde segmentaire de la paroi et une oblitération thrombotique de la lumière de cette petite artère. On peut remarquer qu'une partie du vaisseau n'est pas atteinte (flèche).

Maladie de Buerger

Cette maladie artérielle et veineuse touche habituellement des hommes jeunes, fumeurs. L'atteinte est segmentaire, plurifocale, et prédomine sur les artères distales des membres (figure 4.31). Il s'agit d'une maladie thrombosante des artères et des veines, l'inflammation étant quasi-absente, du moins dans le compartiment artériel.

En savoir plus : « [Maladie de Buerger](#) ».

Figure 4.31. Thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger)



La lumière artérielle est oblitérée par un thrombus qui contient des territoires abcédés (flèche) et la paroi vasculaire est infiltrée par des leucocytes.

Maladie de Kawasaki

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

En savoir plus : « [Maladie de Kawasaki](#) ».

5. 4 - Vascularites intéressant les vaisseaux de petit calibre

C'est un groupe vaste et hétérogène de vascularites.

5. 5 - Vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (figure 4.32)

Maladie de Wegener

La maladie de Wegener (appelée aussi granulomatose de Wegener) est une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (microcirculation et petites artères) associée à une granulomatose siégeant au niveau de l'appareil respiratoire (ORL et pulmonaire) et fréquemment à une glomérulonéphrite nécrosante avec prolifération extra-capillaire.

En savoir plus : « [Maladie de Wegener](#) ».

Syndrome de Churg et Strauss

C'est une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre avec inflammation granulomateuse de l'appareil respiratoire et infiltration éosinophilique (asthme et hyperéosinophilie).

Ce syndrome est caractérisé par des manifestations cliniques et des lésions histologiques proches de celles observées dans la périartérite noueuse mais particulières par l'existence :

- d'une angéite touchant les artères et les veines de moyen et petit calibre ;
- d'un asthme grave cortico-dépendant avec hyperéosinophilie ;
- de granulomes vasculaires et extra-vasculaires ;
- d'une infiltration des lésions par de nombreux éosinophiles.

Polyangéite microscopique (PAM)

La polyangéite microscopique est une vascularite nécrosante des veinules, capillaires et artérioles fréquemment associée à une glomérulonéphrite nécrosante et à une capillarite pulmonaire, proche de la maladie de Wegener. Dans la polyangéite microscopique, l'atteinte rénale est une glomérulonéphrite extra-capillaire (alors que dans la PAN, les lésions sont la conséquence des infarctus viscéraux, en particulier rénaux). Dans la polyangéite microscopique (à l'inverse de la PAN) l'atteinte pulmonaire, caractérisée par une capillarite, peut être responsable d'hémorragie alvéolaire. Il n'y a pas de relation avec l'infection par le virus de l'hépatite B. Il n'existe pas d'anomalies artériographiques (micro-anévrysmes ou sténoses).

Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein

Il s'agit d'une vascularite nécrosante avec dépôts d'IgA au niveau des capillaires, veinules et artérioles, atteignant typiquement la peau, le tube digestif et les reins (glomérulonéphrite). Les arthralgies et les arthrites sont fréquentes. Le purpura rhumatoïde est caractérisé par des dépôts d'IgA et plus accessoirement de C3, dans la peau saine et lésée et dans le mésangium glomérulaire. Le purpura peut survenir à n'importe quel moment de l'année mais avec un maximum de fréquence à l'automne et en hiver. Le purpura, parfois nécrotique, est favorisé par l'orthostatisme. Il prédomine aux membres inférieurs. Les manifestations digestives et articulaires surviennent en même temps que l'atteinte cutanée.

Cryoglobulinémie mixte essentielle

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

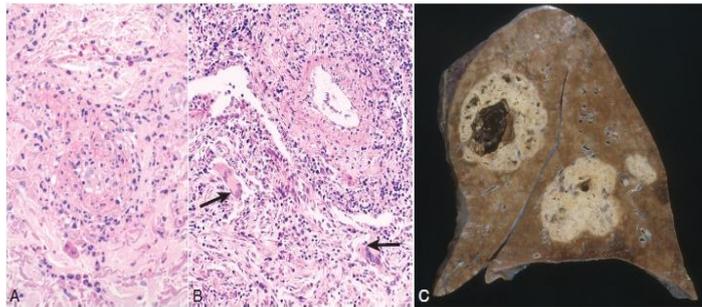
L'hyperviscosité est responsable de manifestations cutanées favorisées par le froid.

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

Vascularite cutanée leucocytoclasique

L'atteinte cutanée est isolée sans vascularite systémique et sans glomérulonéphrite. Ce type d'angéite se voit dans un groupe important et hétérogène de maladies. Artérioles, veinules et capillaires y sont le siège d'une nécrose fibrinoïde, d'un infiltrat inflammatoire avec prédominance de polynucléaires à noyau pycnotique (« leucocytoclasie ») et d'une érythrodiapédèse.

Figure 4.32. Aspects représentatifs des vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA



6 - CONCLUSION

Les vascularites constituent un groupe de maladies hétérogènes dont les manifestations cliniques, biologiques et histologiques sont très variables. Le diagnostic repose souvent sur une confrontation anatomo-clinique rigoureuse.

7 - Les points essentiels

L'essentiel à retenir

Stase sanguine/pathologie hémodynamique

L'œdème est une augmentation de la quantité d'eau dans les espaces extra-vasculaires. On distingue des œdèmes d'origine hémodynamique (transsudats, pauvres en protéines plasmatiques) et des œdèmes d'origine inflammatoire (exsudats, riches en protéines).

La congestion est une augmentation de la quantité de sang dans les espaces vasculaires. On distingue la congestion active, par augmentation de l'apport sanguin artériel, et la congestion passive, par diminution du drainage veineux (stase). Dans l'insuffisance cardiaque gauche, la congestion passive retentit sur le poumon : « poumon cardiaque » et s'accompagne de manifestations aiguës (OAP) ou chroniques. Dans l'insuffisance cardiaque droite ou globale, la stase a des conséquences qui prédominent sur le foie : « foie cardiaque », avec des manifestations aiguës et chroniques également.

Thrombose et maladie thrombo-embolique

La thrombose est la coagulation du sang dans une cavité vasculaire. Sa pathogénie repose sur une agression endothéliale initiale, souvent accompagnée par des anomalies du flux sanguin et parfois favorisée par des anomalies de la coagulation. Un thrombus évolue rarement spontanément vers la thrombolyse, plus souvent vers l'organisation. Les deux principaux risques évolutifs sont la migration du thrombus (embolie) et l'ischémie (pour un thrombus artériel).

L'embolie est la migration d'un corps étranger (endogène ou exogène) dans le courant circulatoire, puis son arrêt dans un vaisseau devenu trop petit pour lui laisser passage. Les embolies fibrino-cruoriques (liées à la migration d'un thrombus) représentent 95 % des cas, mais d'autres embolies existent : gazeuse, graisseuse, amniotique, microbienne, tumorale, à corps étrangers...

Ischémie, Infarctus et infarctissement hémorragique

L'ischémie est la diminution ou l'abolition de l'apport sanguin artériel dans un territoire de l'organisme. Il en résulte une hypoxie ou au maximum une anoxie, à laquelle les tissus sont plus ou moins sensibles (sensibilité importante des neurones, du myocarde, des cellules épithéliales). Au-delà d'une certaine durée, l'ischémie sévère entraîne la nécrose du territoire situé en aval : c'est l'infarctus. Celui-ci est « blanc » dans un organe pourvu d'une circulation artérielle de type terminal (cœur, reins, rate, cerveau) ou « rouge » dans un organe bénéficiant d'une double circulation ou d'une importante circulation collatérale (poumons, intestin). L'infarctissement hémorragique est la nécrose hémorragique d'un viscère par obstruction du drainage veineux,

Athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie de l'intima des artères de gros et moyen calibre. Parmi les facteurs de risques, les principaux sont : l'âge, le sexe masculin, l'alimentation riche en graisses animales et l'hyperlipidémie, la sédentarité, le tabagisme, l'hypertension artérielle. La plaque athéroscléreuse comporte un centre athéromateux (bouillie lipidique, nécrose, cellules spumeuses) et une coque fibreuse. Elle refoule progressivement la média artérielle et réduit le calibre luminal. Les principales complications évolutives de la plaque athéroscléreuse sont : l'ulcération, l'hémorragie, la thrombose, l'embolie, l'anévrisme (avec leurs propres risques évolutifs : ischémie, infarctus, rupture...).

Vascularites

Les vascularites sont des maladies inflammatoires primitives de la paroi vasculaire. Elles sont nombreuses et très polymorphes cliniquement, en fonction des territoires et organes atteints. On classe souvent les vascularites en fonction de la taille et de la nature des vaisseaux atteints.

La plus commune est la maladie de Horton : vascularite des gros vaisseaux qui survient surtout chez le sujet âgé, habituellement accompagnée d'un important syndrome inflammatoire. L'atteinte fréquente de l'artère temporale fait de la biopsie de cette artère l'un des principaux éléments du diagnostic. L'artérite se traduit microscopiquement par la présence d'une inflammation granulomateuse (souvent géantocellulaire) de l'intima et de la média artérielles.

Pathologie du développement : malformations congénitales

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Sommaire

- 1 Généralités
 - 1.1 Définitions
 - 1.1.1 Malformations vraies (primaires)
 - 1.1.2 Malformations secondaires
 - 1.1.3 Polymalformations : syndrome - association - séquence
 - 1.2 Date de survenue des malformations
 - 1.3 Relations entre apoptose et développement
- 2 Causes des malformations
 - 2.1 Causes intrinsèques (constitutionnelles)
 - 2.2 Causes extrinsèques
 - 2.3 Malformations dues à des agents physiques
 - 2.3.1 Facteurs maternels métaboliques
 - 2.3.2 Facteurs mécaniques
- 3 Étude analytique des malformations
 - 3.1 Dysembryoplasies
 - 3.2 Tératomes
 - 3.3 Grandes malformations externes
 - 3.4 Malformations d'organes
- 4 Les points essentiels

OBJECTIFS

- Maîtriser le vocabulaire particulier à la pathologie malformative et aux polymalformations.
- Connaître les principales causes des malformations primaires et secondaires.

INTRODUCTION

Les malformations sont extrêmement hétérogènes, de sévérité variable, allant de la simple disgrâce (malformation mineure), sans caractère pathogène, jusqu'aux grandes malformations incompatibles avec la vie (malformations majeures). Elles sont uniques ou multiples, primaires (vraies) ou secondaires. Certaines sont accidentelles et ne se reproduiront pas, d'autres, au contraire, ont un caractère génétique dont il conviendra de préciser la nature pour évaluer les risques de récurrence.

1 - GENERALITES

1.1 - Définitions

Une malformation (dysgenèse, malformation primaire) est une anomalie irréversible de la conformation d'un tissu, d'un organe ou d'une partie plus étendue de l'organisme, résultant d'un trouble intrinsèque du développement.

Les malformations sont souvent qualifiées de *congénitales* ou *constitutionnelles* car elles sont présentes à la naissance. Cette répétition consacrée par l'usage est inutile, toute malformation étant par définition congénitale, qu'elle soit constatée à la naissance ou plus tardivement. En revanche, toutes les anomalies congénitales ne sont pas des malformations stricto sensu. En effet, on oppose aux malformations vraies (ou primaires), les déformations et les disruptions qui sont secondaires à un facteur extrinsèque (malformations secondaires). Cette distinction est importante en raison de ses implications pour le conseil génétique.

À la naissance, des malformations de causes différentes peuvent se présenter sous la même apparence. C'est l'analyse des faits, corrélée avec l'embryogenèse normale, l'enquête génétique et différentes explorations qui pourront permettre de déterminer l'origine exacte des anomalies.

Exemples :

- une *atrésie du grêle* peut résulter de mécanismes différents : la grande majorité des atrésies du grêle est sporadique, d'origine ischémique. Néanmoins elles peuvent aussi révéler une maladie récessive autosomique, telle que la mucoviscidose, les sécrétions digestives anormalement épaisses pouvant former un obstacle digestif responsable ensuite d'une atrésie intestinale ;
- une *hydrocéphalie* (dilatation des cavités ventriculaires cérébrales) peut être acquise et sporadique (toxoplasmose) ou déterminée génétiquement (transmission récessive autosomique ou liée à l'X).

1. 1. 1 - Malformations vraies (primaires)

Les malformations vraies résultent d'un événement génétiquement déterminé (intrinsèque) pouvant se produire à n'importe quel stade du développement intra-utérin.

Elles peuvent se manifester par des modifications morphologiques (phénotypiques) et/ou des conséquences fonctionnelles. Selon leur gravité, on distingue des malformations *majeures*, qui compromettent la santé ou la survie, et des malformations *mineures*, qui correspondent à des variantes anatomiques du normal, sans conséquence sur la survie, facilement réparables et pouvant rester méconnues.

La fréquence des malformations primaires est d'environ 2 % chez les enfants nés vivants, beaucoup plus élevée chez les mort-nés (12–14 %).

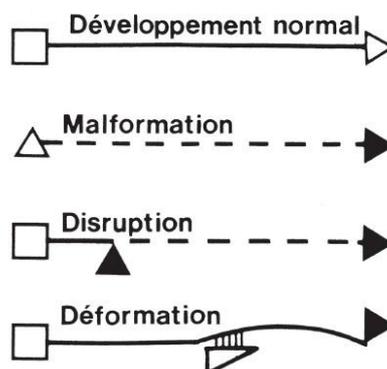
Elle est globalement sous-évaluée du fait que les malformations embryonnaires et fœtales ne sont pas toujours prises en compte dans les statistiques et que d'autres malformations peuvent se révéler tardivement ou rester *latentes*.

1. 1. 2 - Malformations secondaires

Les malformations secondaires résultent d'un facteur extrinsèque perturbant les processus normaux du développement. Il peut s'agir d'une perturbation de la formation normale d'une structure (déformation), ou d'une lésion secondaire d'un organe ou d'une structure déjà formés (*disruption* : néologisme anglo-saxon).

Une disruption (ou séquence disruptive) est un processus de nature destructrice induisant un défaut morphologique d'origine extrinsèque par perturbation du processus normal de développement (figure 5.1).

Figure 5.1. Processus pathogènes aboutissant aux anomalies congénitales



Il est important d'utiliser chaque terme à bon escient puisque chacun sous-entend une pathogénie précise (d'après JE Dimmick et DK Kalousek Developmental pathology of Fetus & Embryo. Chap. 5 132, 1992, JB LIPPINCOTT COMPANY).

1. 1. 3 - Polymalformations : syndrome - association - séquence

Les polymalformations sont définies par l'association d'au moins deux malformations. Elles peuvent correspondre à trois situations différentes.

- Une *séquence* est un ensemble d'anomalies qui sont toutes la conséquence en cascade d'une seule anomalie ou d'un facteur mécanique : exemple de la *séquence oligo-amnios ou séquence de Potter*, consécutive à un manque de liquide amniotique.
- Un *syndrome malformatif* est un ensemble d'anomalies non liées entre elles, dérivant toutes de la même cause et ne correspondant pas à une *séquence* : exemple de la trisomie 21 dont l'ensemble des malformations réalise le syndrome de Down.
- Une *association* est la survenue non fortuite d'au moins deux malformations non reconnues comme *séquence* ou *syndrome* : exemple de l'association VACTER, acronyme pour malformations « vertébrales, anales, cardiaques, trachéales, œsophagiennes, radiales et/ou rénales ».

Un sixième des enfants malformés est polymalformé. Les polymalformés représentent 4,5 % des enfants mort-nés et moins de 0,5 % des enfants vivants.

N.B. : sur le plan anatomoclinique, le problème essentiel sera de différencier les associations polymalformatives héréditaires de celles qui ne le sont pas.

En savoir plus : « [Exemples de syndromes malformatifs](#) ».

1. 2 - Date de survenue des malformations

Deux moments sont à considérer : celui de la détermination des malformations et celui de leur manifestation.

Moment de détermination

Les malformations vraies sont déterminées avant la fécondation, en péri-conceptionnel ou encore en post-conceptionnel (premières divisions blastomériques). Avant la conception, il s'agit d'anomalies géniques, héréditaires, présentes sur les chromosomes des gamètes des deux parents et transmises selon les lois de Mendel. Au moment de la conception, elles sont en rapport avec des aberrations chromosomiques ou des mutations géniques récentes (*de novo*). Enfin, les malformations secondaires sont déterminées après la fécondation : embryopathies et fœtopathies.

Moment de survenue

Dans le cas des malformations vraies, leur manifestation, à la période embryonnaire, est décalée par rapport au moment de détermination.

Pour les malformations secondaires, la manifestation est en général contemporaine de l'agression (périodes embryonnaire ou fœtale). De plus, le phénomène pathologique peut se prolonger longtemps après son apparition (y compris après la naissance).

1. 3 - Relations entre apoptose et développement

Le phénomène d'apoptose (ou mort cellulaire programmée) n'est pas important seulement en cancérologie ; il constitue aussi un intervenant majeur dans le développement embryo-fœtal. En effet, il est à l'origine de phénomènes aussi importants que la tunnellation des organes creux (tube digestif) et la séparation des doigts et orteils.

En outre, il est à l'origine de phénomènes pathologiques survenant plus tardivement au cours du développement, comme la mort neuronale précoce au cours de certaines maladies dégénératives (ex : amyotrophies spinales).

2 - CAUSES DES MALFORMATIONS

Bien que les connaissances aient fait d'indéniables progrès quant aux bases moléculaires de certaines malformations, leur cause exacte reste inconnue dans près de la moitié des cas. Les causes de malformations peuvent être regroupées en trois groupes : causes intrinsèques (génétiques), causes extrinsèques (environnementales) et causes multifactorielles (tableau 5.1).

Tableau 51 : Causes des malformations congénitales dans l'espèce humaine

Tableau 5.1 Causes des malformations congénitales dans l'espèce humaine	
Causes	Nouveau-nés malformés vivants (en %)
Génétique	
Aberrations chromosomiques	10–15
Hérédité mendélienne	2–10
Environnement	
<i>Infections maternelles/placentaires</i>	2–3
– Rubéole	
– Toxoplasmose	
– Syphilis	
– Cytomégalovirus	
– Virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)	
<i>Pathologie maternelle</i>	6–8
– Diabète	
– Phénylcétonurie	
– Endocrinopathie	
<i>Médicaments et agents chimiques</i>	1
– Alcool	
– Antagoniste de l'acide folique	
– Androgènes	
– Phénytoïne	
– Thalidomide	
– Warfarine	
– Acide 13-cis-rétinoïque	
<i>Irradiation</i>	1
– Causes multifactorielles (multigéniques plus ou moins environnement)	20–25
– Cause inconnue	40–60

Adapté d'après Stevenson RE et collaborateurs (Edit) : Human Malformations and Related Anomalies. New York Oxford University Press, 1993, p 115

2. 1 - Causes intrinsèques (constitutionnelles)

Malformations d'origine génique

Les malformations peuvent avoir une origine *génétique mendélienne*, avec une transmission autosomique dominante (ex : certaines polydactylies isolées), une transmission autosomique récessive (ex : polykystose rénale récessive autosomique, dite infantile) ou une transmission récessive liée à l'X (syndrome de l'X fragile).

L'empreinte parentale est la conséquence de l'inactivation du gène de l'un des 2 parents (existence de différences fonctionnelles entre gènes paternel et maternel). Certaines malformations résultent d'une anomalie de l'empreinte parentale. Exemple : le syndrome de Wiedemann-Beckwith qui associe macrosomie, omphalocèle, macroglossie, splanchnomégalie, hypoglycémie néonatale, cytomégalie surrénalienne et pancréatique et prédispose à des tumeurs malignes.

Le *mosaïcisme* est la présence de deux populations cellulaires (ou plus) ayant une formule chromosomique différente. Leur répartition est variable dans l'œuf : soit généralisée (étendue à l'embryon et au placenta), soit limitée au placenta ou à l'embryon (rarissime).

Malformations d'origine chromosomique

Elles concernent 1 % des naissances. Elles sont dans la grande majorité des cas accidentelles (non-disjonction lors de la méiose) et donc non reproductibles dans la fratrie. Des syndromes malformatifs bien connus sont d'origine chromosomique : trisomie 21 (syndrome de Down) ; trisomie 13 (syndrome de Patau) (figure 5.2) ; trisomie 18 (syndrome d'Edwards) (figure 5.3).

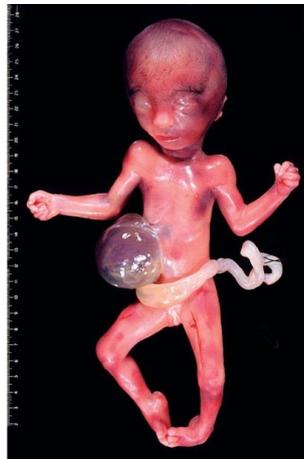
Une place à part doit être faite aux micro-délétions, qui peuvent être à l'origine de polymalformations.

Figure 5.2. Trisomie 13 : un exemple de syndrome polymalformatif d'origine chromosomique



Dysmorphie caractéristique avec fente labiale médiane, sous-tendue par une holoprosencéphalie, polydactylie (non visible ici) et omphalocèle.

Figure 5.3. Trisomie 18 : autre exemple de syndrome polymalformatif d'origine chromosomique



Petit visage triangulaire, excès de lanugo, chevauchement des doigts (le 2 en extension sur les autres ...), pieds en piolet et en varus équin, omphalocèle.

2. 2 - Causes extrinsèques

Ces causes extrinsèques peuvent être d'origine maternelle ou extérieure à la mère. Lorsqu'une agression survient au cours de l'embryogénèse, elle pourra, selon sa gravité, entraîner un avortement précoce, des « malformations » gravissimes et létales ou isolées, ou un syndrome polymalformatif. Si l'agression survient durant la période fœtale, elle se traduira en général par une fœtopathie « non malformative », souvent accompagnée d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU).

Les causes infectieuses sont nombreuses

- *Bactériennes* : streptocoque B, colibacille, listériose, syphilis.
- *Virales* : rubéole, CMV, herpès virus, varicelle, VIH... La rubéole maternelle est responsable de l'embryofœtopathie la plus anciennement connue (syndrome de Gregg) associant atteinte cardiaque, auditive et oculaire. On prévient la rubéole chez les femmes enceintes par une vaccination infantile généralisée.
- *Parasitaires* : la toxoplasmose congénitale (figure 5.4) est responsable d'une hydrocéphalie avec calcifications, atteinte oculaire et septicémie. Il existe aussi des formes paucisymptomatiques.

Figure 5.4. Toxoplasmose congénitale : hydrocéphalie, nécrose cérébrale étendue à prédominance périventriculaire.



2. 3 - Malformations dues à des agents physiques

Les radiations ionisantes peuvent être responsables de malformations dont l'exemple le plus caractéristique est représenté par celui des enfants nés après les explosions atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, et après l'accident de Tchernobyl. Leur utilisation médicale peut aussi être à l'origine de malformations (fortes doses : curiethérapie de contact chez une femme enceinte ; faibles doses : explorations radiographiques chez une femme qui ne se sait pas enceinte).

Disruptions de l'hyperthermie maternelle. Expérimentalement l'hyperthermie (fièvre $>$ ou $=$ 38,5 °C) peut avoir un effet tératogène (action anti-mitotique) entraînant des troubles du développement du système nerveux central, des anomalies des membres, une hypoplasie médio-faciale. 10 % des anomalies du tube neural pourraient relever de la fièvre. Ces causes sont difficiles à prouver chez l'homme.

Malformations chimio-induites

De nombreux médicaments peuvent entraîner l'apparition de malformations. Seuls quelques exemples particulièrement connus sont rappelés ici.

L'isotrétinoïne est largement utilisé dans le traitement de l'acné. Prescrit durant le premier trimestre, il provoque un avortement ou des malformations craniofaciales. Les règles de prescription de ce traitement chez les adolescentes et les femmes en période d'activité génitale sont extrêmement strictes.

Le valproate de sodium est un anti-comitial dont la prescription est associée à une augmentation du nombre des spina-bifida (nécessité d'un traitement préventif pré-conceptionnel par l'acide folique).

La thalidomide est un hypnotique-sédatif qui fut responsable de phocomélies survenues en Allemagne après sa prescription à des femmes enceintes pour le traitement symptomatique des nausées du 1er trimestre, durant la période embryonnaire. Il existe encore actuellement des indications thérapeutiques : aphasies (syndrome de Behçet), troubles de l'immunité, lèpre. Il faut donc garder à l'esprit le risque malformatif associé à ce médicament et redouter une reprise des malformations dans les pays où sa délivrance n'est pas contrôlée comme en France, ou prescrite sans précautions contraceptives.

2. 3. 1 - Facteurs maternels métaboliques

Certaines carences vitaminiques (acide folique) sont probablement impliquées dans l'apparition d'anomalies du tube neural.

Le diabète gestationnel (d'autant plus qu'il est mal équilibré, ancien et sévère) s'accompagne d'un risque malformatif important (figure 5.5) : cardiopathies, syndrome de régression caudale, aplasie radiale, malformations rénales et au maximum association VATER.

Figure 5.5. Nouveau-né de mère diabétique : diabète maternel mal équilibré ayant entraîné une mort périnatale



Les anomalies externes comportent une macrosomie, un oedème des téguments, particulièrement visible à l'extrémité céphalique où il entraîne une plicature des oreilles, un enfouissement des yeux, une macroglossie et protrusion de langue.

Pathologie des addictions

Le tabagisme maternel est associé à un risque d'avortement, de prématurité et de RCIU. Les morts subites du nourrisson sont plus fréquentes chez les enfants de mère fumeuse. En revanche, il n'a pas été démontré d'effet tératogène associé au tabagisme.

Le syndrome d'alcoolisation fœtale est certainement la principale cause de malformations en rapport avec la prise d'un produit toxique. Il peut s'accompagner de malformations graves : retard mental et retard de croissance, microcéphalie, malformation cardiaque, hypoplasie maxillaire, etc.

D'autres toxicomanies (LSD, cocaïne) sont aussi associées à un risque accru de malformations.

2. 3. 2 - Facteurs mécaniques

Dans la séquence de rupture amniotique (ou maladie des brides amniotiques) (figure 5.6), le primus novens est la rupture précoce de l'amnios aboutissant à la formation de brides amniotiques. Ces brides peuvent provoquer chez le fœtus des amputations distales asymétriques des membres ou des doigts, des syndactylies ou des strictions. Il n'y a pas de malformation viscérale.

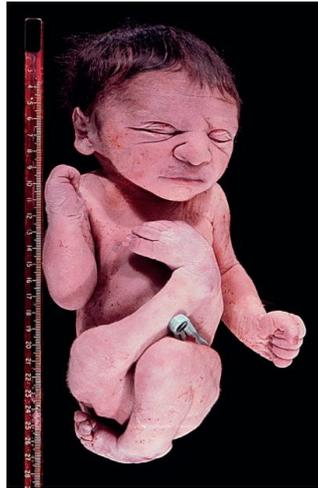
Les déformations sont souvent la conséquence d'une pression mécanique sur le fœtus : par exemple au cours de l'oligo-amnios (séquence oligo-amnios) (figure 5.7)

Figure 5.6. Maladie des brides amniotiques



Brides amniotiques avec striction du cordon, mutilations des doigts, amputation du membre inférieur gauche à mi-cuisse, foetus macéré.

Figure 5.7. Déformation de l'oligo-amnios



Ankylose et déformation des membres, dysmorphie (front fuyant, hypertélorisme, nez aquilin [aplatis & large], pli sous orbitaire [épicanthus], rétrognathisme, oreilles bas implantées et larges).

Disruptions d'origine vasculaire ou ischémique

Des modifications du flux sanguin peuvent aboutir à des lésions destructrices d'origine ischémique. C'est le cas de certaines formes d'atrésie intestinale.

Malformations de causes inconnues ou multifactorielles

L'ensemble des mécanismes étiopathogéniques évoqués ci-dessus ne représente actuellement pas plus de la moitié des causes de malformations. Un grand nombre de malformations, dont certaines sont très fréquentes (fente labio-palatine, spina-bifida [figure 5.8]), demeurent de cause inconnue. Un certain nombre de malformations congénitales sont multifactorielles.

Exemple : la luxation congénitale de hanche, associant un déterminisme génétique (profondeur acétabulaire, degré de laxité ligamentaire) et des facteurs environnementaux (position intra-utérine).

Figure 5.8. Spina-bifida aperta lombo-sacré



Défaut de fermeture localisé et complet, mettant en communication le canal rachidien (visible à la partie supérieure du defect) avec l'extérieur.

3. 1 - Dysembryoplasies

Vestiges (dysembryoplasies vestigiales)

Les vestiges correspondent à des défauts d'involution, c'est-à-dire à la persistance après la naissance, de structures dont la présence n'est normale qu'à certains stades de la vie intra-utérine.

Ils sont relativement fréquents et en général quiescents. On distingue trois types de dysembryoplasies vestigiales :

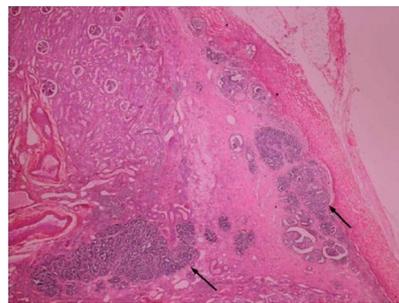
1. *les canaux embryonnaires* peuvent être borgnes ou ouverts :

- *les canaux borgnes* sont issus de l'invagination d'un tissu, à l'origine d'un organe ; sa persistance totale et pathologique donnera un sinus (ex : sinus pilonidal) ; l'oblitération de l'extrémité restée initialement ouverte va donner un kyste, un organe surnuméraire ou une tumeur (ex : vestiges du canal thyroïdienne donnant un kyste médian du cou (dénommé kyste du tractus thyroïdienne) ou une thyroïde linguale),
- *les canaux ouverts* (aux 2 extrémités) peuvent être à l'origine d'une fistule congénitale ou d'un diverticule (ex : la persistance du canal omphalo-mésentérique peut aboutir à une fistule iléo-ombilicale congénitale ou à un diverticule de Meckel) ;

2. *les poches embryonnaires* (fentes branchiales) sont de topographie cervicale et correspondent à des invaginations de l'ectoderme sur le versant cutané et de l'endoderme sur la face pharyngienne. La persistance d'une poche aboutit soit à un sinus congénital externe le long du bord supérieur du muscle sterno-cleïdo-mastoïdien, soit à un diverticule interne sur le pilier postérieur de l'amygdale, le rhinopharynx ou le sinus piriforme. La communication de deux poches (ectodermique externe et pharyngienne interne) situées au même niveau donnera une fistule congénitale pharyngo-cutanée. L'oblitération de l'orifice d'une poche donnera un kyste branchial du cou (couramment dénommé kyste amygdaloïde) ;

3. *les bourgeons pleins* sont issus du blastème embryonnaire : masse cellulaire indifférenciée pouvant engendrer tout ou partie d'un organe (rein, foie, système nerveux), et générer des tissus épithéliaux et mésenchymateux. En pathologie, la persistance de plages de tissus blastémateux (restes néphrogéniques (figure 5.9) ou neuroblastiques), peut parfois être à l'origine de tumeurs de blastème (voir chapitre 11).

Figure 5.9. Reliquat (reste) néphrogénique péri-lobaire (flèches) dans un rein enlevé après traitement pour néphroblastome chez un enfant porteur d'un syndrome de Wiedemann-Beckwith



Choristum

Un choristum correspond à la présence dysgénétique d'un tissu ou d'un organe qui n'existe pas normalement à cet endroit ; pour les tissus, on parle d'hétérotopie (gastrique, pancréatique – figure 5.10).

Le choristum peut provenir d'un blocage de migration (organe aberrant) ou de la division d'une ébauche embryonnaire, avec détournement d'un fragment de l'ébauche (ex : nodule cortico-surrénalien para-testiculaire – figure 5.11). La lésion peut être latente ou se présenter comme une tumeur, dénommée choristome.

Figure 5.10. Foyer d'hétérotopie pancréatique gastrique (en haut et à gauche)

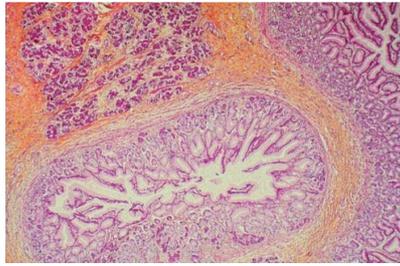
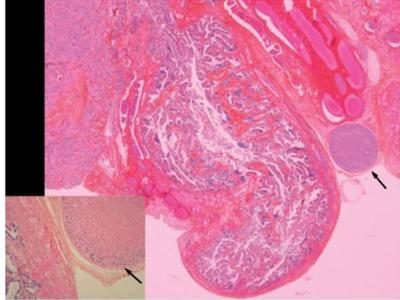


Figure 5.11. Hétérotopie surrénalienne (flèches : nodule à droite partie moyenne et cartouche) pelvienne ; en haut à gauche ovaire foetal



Hamartum

Un hamartum est un assemblage désordonné de tissus identiques à ceux de l'organe ou du territoire dans lequel on les trouve (type de tissu normal pour le territoire considéré, mais agencement anormal). L'aspect réalisé est en général celui d'une tumeur, dénommée hamartome. Il en existe de nombreux exemples : hamartome vasculaire sanguin (hémangiome), hamartome cutané impliquant le système pigmentaire (nævus nœvocellulaire), etc.

3. 2 - Tératomes

Les tératomes sont constitués de tissus étrangers à la région qui les abrite mais qui ressemblent à ceux qui se succèdent au cours du développement depuis le stade embryonnaire jusqu'au stade adulte, cela par différenciation des trois feuilletts primordiaux. Ils se présentent en général comme une tumeur, dénommée tératome. Ils sont classés en fonction de leur topographie, de leur degré de différenciation (mature ou immature), du nombre de feuilletts qui les composent, de leur nature dysgénétique ou germinale, de la concordance ou non entre le degré de différenciation/maturation et l'âge du porteur (voir chapitre 11).

Exemple : tératome sacro-coccygien, le plus fréquent en période néonatale (figure 5.12).

Figure 5.12. Tératome sacro-coccygien : diagnostic anté-natal, mort foetale in utero



Le volume du tératome dépasse largement celui de la tête et peut poser problème à l'accouchement.

3. 3 - Grandes malformations externes

Ce sont des dysgénèses spectaculaires dues à des impacts tératogènes de survenue très précoce au cours du développement embryonnaire, souvent graves et incompatibles avec la vie. La plupart d'entre elles, qualifiées de monstruosité, sont dues à la perturbation d'un événement majeur de l'embryogénèse.

Parmi les grandes malformations externes :

- *les dysraphies* correspondent à l'absence de fermeture, à la fermeture partielle ou à la soudure incomplète de bourgeons (*Tube neural* : anencéphalie [figure 5.13], encéphalocèle [figure 5.14] ; *Bourgeons faciaux* : fente labiale et labio-palatine ; *Paroi abdominale* : hernie ombilicale, omphalocèle (avec ectopie viscérale), laparoschisis (figure 5.15) ou exstrophie vésicale (figure 5.16) ;
- *la dysgénésie caudale* est une anomalie de formation de l'extrémité caudale de la colonne vertébrale par perturbation de la fonction inductrice du sacrum sur le développement de l'extrémité caudale, qui induit un trouble de gravité variable : au minimum sinus pilonidal, ou bien imperforation anale – atrésie rectale, au maximum sirénomélie (figure 5.17) ;
- *une intervention tératogène lors de la formation des bourgeons des membres* peut entraîner l'agénésie d'un membre : amélie, ectromélie, phocomélie (atrophie des membres aboutissant à l'implantation directe des mains et/ou des pieds directement sur le tronc, même racine que « phoque ») (figure 5.18) ;
- *pathologie de la gémellité* : monstres doubles.
Ils peuvent être *isopages* si les deux individus sont égaux et symétriques, en Y (figure 5.19), en lambda (figure 5.20) ou en X (les siamois sont isopages), ou *anisopages* dans le cas contraire. Ils sont reliés entre eux de manière variable : simple pont tégumentaire, partie plus ou moins importante de la paroi du tronc (thoracopages et/ou abdominopages) et peuvent avoir un certain nombre de viscères anastomosés ou communs.

Figure 5.13. Anencéphalie : défaut de fermeture du neuropore antérieur ne permettant pas le développement des hémisphères cérébraux



Figure 5.14. Encéphalocèle volumineuse, de siège un peu inhabituel, l'implantation est plus fréquemment occipitale

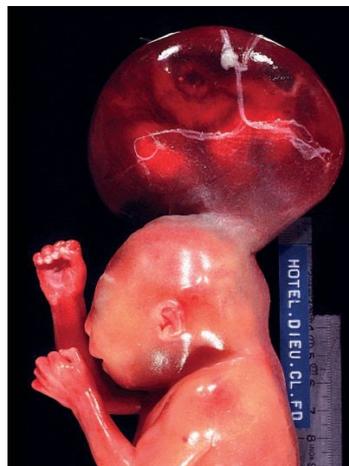


Figure 5.15. Laparoschisis droit : ce défaut de fermeture de la paroi abdominale en général isolé, ne concerne pas l'ombilic



les viscères sont extériorisés et sont agressés par le liquide amniotique dans lequel ils baignent avant la naissance ; au contraire de l'omphalocèle (figures 5.2 et 5.3), où ils sont protégés par le péritoine.

Figure 5.16. Extrophie vésicale : defect de la paroi abdominale sous un ombilic bas implanté, exposant la vessie (réduite à la plaque vésicale, le détrusor) ; un défaut de fermeture du pubis est associé, ainsi qu'un épispadias complet

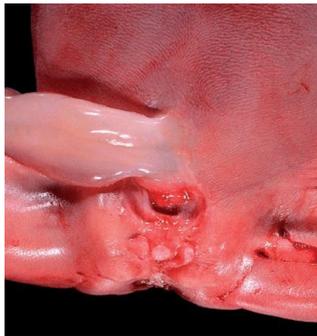


Figure 5.17. Sirénomélie : forme majeure d'un trouble de développement du pôle caudal, dont la partie la plus spectaculaire concerne les membres inférieurs faisant, à l'extrême ressembler le fœtus, quoique très imparfaitement, à la sirène de la mythologie



Figure 5.18. Tétra-phocomélie complète (absence des 4 membres)



Figure 5.19. Siamois isopages en Y

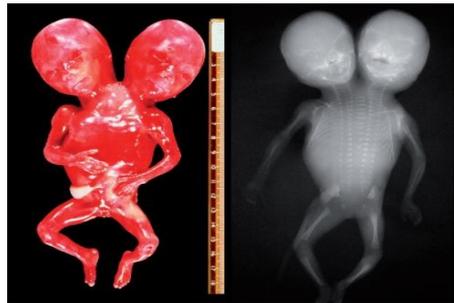


Figure 5.20. Siamois isopages en lambda (Janus asymétrique)



3. 4 - Malformations d'organes

La formation d'un organe débute à partir d'un massif cellulaire indifférencié (blastème rénal, pulmonaire, etc.). Celui-ci subit des phénomènes d'induction sous la dépendance d'un tissu voisin déjà différencié. Par exemple, dans le rein, le bourgeon urétéral (diverticule du canal de Wolf) pénètre dans le blastème rénal et induit la différenciation des néphrons.

Entre le début du développement d'un organe et son achèvement, se produit souvent une série d'événements reliés entre eux. Leur perturbation pourra être à l'origine de malformations diverses :

- **l'agénésie** est l'absence complète d'un organe par absence de son ébauche embryonnaire (agénésie rénale uni- ou bilatérale, amélie [absence d'un membre]) ;
- **l'aplasie** correspond à l'absence de développement d'un organe dont l'ébauche est présente mais rudimentaire et non fonctionnelle (anencéphalie, où l'encéphale est réduit à deux petits bourrelets latéraux) ;
- **l'hypoplasie** est l'insuffisance de développement de l'ébauche d'un organe (hypoplasie rénale intéressant tout le rein de façon harmonieuse ou seulement un segment de rein) ;
- **la dysplasie** est l'organisation anormale d'un tissu, avec des conséquences morphologiques à l'échelon macroscopique, histologique ou moléculaire :
 - elle peut être limitée à un organe (dysplasie rénale : rein dont les glomérules et les tubes sont mal différenciés et architecturalement désorganisés),
 - ou être multi-viscérale (dysplasie fibreuse des os).

Remarque

Le terme de dysplasie désignait étymologiquement uniquement les lésions tissulaires résultant

d'une anomalie du développement. Cependant, le terme de dysplasie est aussi utilisé actuellement pour désigner des anomalies acquises de la différenciation et de la prolifération cellulaire qui sont des lésions pré-cancéreuses (cf. chapitre 9, « Histoire naturelle du cancer »).

On peut classer les principales variétés de malformations selon leur **mécanisme** de formation :

- **défaut d'induction.** L'organogénèse ne se déclenche pas. La conséquence est une **agénésie** : absence complète d'organe (ex : agénésie rénale uni ou bilatérale – figure 5.21, ou pulmonaire – figure 5.22) ;
- **induction anormale** :
 - fragmentation de l'ébauche, aboutissant à un organe surnuméraire ou accessoire (rein, rate, poumon [séquestration pulmonaire extra-lobaire]),
 - dédoublement de l'inducteur, telle la bifurcation du bourgeon urétéral donnant deux inductions normales juxtaposées dans un même blastème => duplication rénale,
 - duplications complètes ou partielles : digestives (intestinales, coliques...), situées sur le bord mésentérique, fermées (kystiques) ou communicantes (figure 5.23) ;
- **perturbation de la prolifération cellulaire** (sous l'effet de facteurs endo ou exogènes). En cas d'arrêt du développement on aboutit à une **aplasie** de l'organe considéré si la réduction est très importante, ou à une **hypoplasie** si elle est moindre. Ex : hypoplasie pulmonaire (figure 5.24) ou rénale. Au contraire, la stimulation excessive de la prolifération cellulaire induit une **hyperplasie** ;
- **défaut de fusion.** Le développement normal d'une région peut nécessiter la fusion de plusieurs ébauches. L'absence de fusion entraînera une béance anormale = dysraphie. Ex : défaut de fermeture du tube neural, fente labio-palatine, dysraphie abdominale ;
- **symphyse congénitale ou coalescence pathologique d'organes normalement séparés.** Ex : rein en fer à cheval (figure 5.25) ;
- **stade de tunnellation d'une ébauche pleine.** La plupart des viscères creux passent par ce stade. De même un certain nombre de structures sont appelées à se résorber. Les défauts de tunnellation peuvent aboutir à une *imperforation* (anale, choanale, hyménéale...) ou à une atrésie (occlusion d'un conduit naturel). L'atrésie du tube digestif peut être complète (localisée ou étendue) (figure 5.26), ou incomplète (sténose congénitale ou diaphragme intestinal) (figure 5.27).

Figure 5.21. Agénésie complète de l'appareil urinaire : rein et uretères



On distingue, sur la face interne de la paroi abdominale antérieure, les deux artères ombilicales. Les deux surrénales prennent, en l'absence des 2 reins, une forme discoïde caractéristique.

Figure 5.22. Agénésie pulmonaire unilatérale droite (en haut), gauche (en bas)

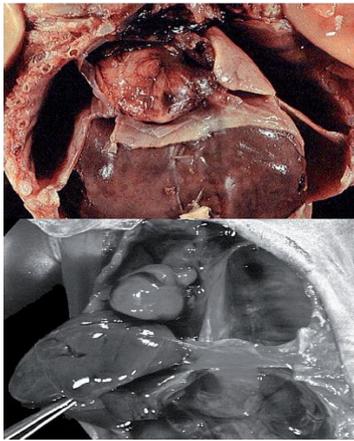


Figure 5.23. Duplication digestive communicante



La duplication (siège côté méso) est dilatée et se raccorde à angle aigu avec le tube digestif non dupliqué.

Figure 5.24. Hypoplasie pulmonaire gauche (au cours d'une hernie diaphragmatique par agénésie de coupole gauche)

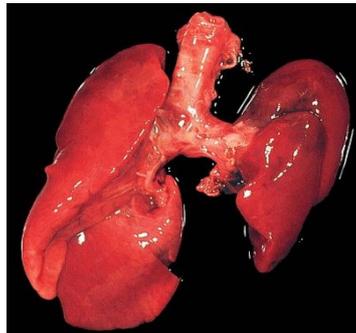


Figure 5.25. Reins en fer à cheval (coupe frontale) : la zone de fusion est située à la partie inférieure devant le rachis



Figure 5.26. Atrésie intestinale : un cordon atrétique relie les deux segments digestifs (lésion clastique)

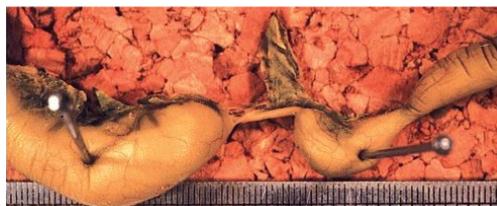
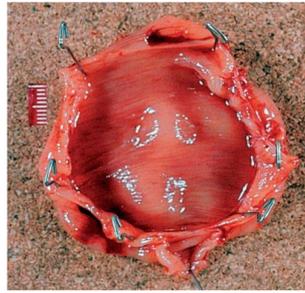


Figure 5.27. Diaphragme intestinal : l'obstacle est constitué par un diaphragme muqueux (défaut de tunnellation)



4 - Les points essentiels

Définitions

Une malformation primaire est une anomalie irréversible de la conformation d'un tissu, d'un organe ou d'une partie plus étendue de l'organisme qui résulte d'un événement génétiquement déterminé. Elle diffère d'une malformation secondaire, dont la cause est extrinsèque. Dans le cas de polymalformations, il est important de distinguer une séquence malformative, où les anomalies sont la conséquence en cascade d'un seul événement (exemple de la séquence de Potter dans l'oligoamnios), d'un syndrome malformatif où les anomalies ne sont pas liées entre elles, bien que dérivant d'une seule cause (exemple des malformations observées dans la trisomie 21).

Causes de malformations

On distingue des malformations de cause intrinsèque, liées à une anomalie génétique (polykystose rénale infantile) ou chromosomique (trisomie 21, 13 ou 18) et de cause extrinsèque, en rapport avec des agents infectieux (rubéole, toxoplasmose), physiques (radiations ionisantes, hyperthermie), médicamenteux (isotrétinoïne, thalidomide), métaboliques (diabète maternel, carence en acide folique), toxiques (syndrome d'alcoolisation fœtale), mécaniques (oligoamnios). Plus de la moitié des malformations sont d'origine multifactorielle ou inconnue. En pratique, il sera particulièrement important de distinguer les malformations héréditaires de celles qui ne le sont pas.

Étude analytique des malformations

Les vestiges sont des structures embryonnaires qui persistent après la naissance alors qu'elles auraient dû involuer. Ils restent souvent latents et sont découverts fortuitement, mais peuvent quelquefois avoir une traduction clinique. Parmi les nombreux exemples, on peut citer le diverticule de Meckel (vestige du canal omphalo-mésentérique), ou le kyste amygdaloïde cervical (développé aux dépens d'un vestige de fente branchiale). Ces anomalies localisées de l'embryogénèse (dysembryoplasies) peuvent former des masses pseudo-tumorales : lorsque la masse tissulaire est formée de tissus normalement présents dans l'organe considéré, cette masse tumorale est dénommée hamartome. Lorsqu'elle est formée de tissus étrangers à la région considérée, elle est dénommée tératome. Certaines tumeurs cutanées fréquentes sont souvent des hamartomes : hamartome vasculaire sanguin (hémangiome) ; hamartome du système pigmentaire (naevus naevocellulaire).

Les grandes malformations externes, spectaculaires (« monstruosités »), sont dues à des impacts tératogènes précoces touchant des processus majeurs de l'embryogénèse et sont le plus souvent incompatibles avec la vie : dysraphies (défaut de fermeture touchant le tube neural ou la paroi abdominale), atteinte des bourgeons des membres (amélie, phocomélie), monstres doubles (pathologie de la gémellité).

Un impact tératogène survenant au cours de l'organogénèse peut entraîner différentes malformations de l'organe : agénésie (absence d'ébauche de l'organe), aplasie (ébauche embryonnaire présente mais non développée), hypoplasie (développement insuffisant), dysplasie (organisation anormale du tissu constituant l'organe).

Pathologies liées à l'environnement

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document 2011_2012

Sommaire

- 1 Introduction
- 2 Lésions secondaires à la pollution atmosphérique
 - 2.1 Pneumopathies aiguës
 - 2.2 Pneumopathies d'hypersensibilité
 - 2.3 Pneumoconioses professionnelles minérales
 - 2.3.1 Silicose
 - 2.3.2 Asbestose
 - 2.3.3 Béryllose
 - 2.4 Tumeurs malignes
 - 2.4.1 Mésothéliome malin
 - 2.4.2 Cancer broncho-pulmonaire
 - 2.5 Lésions liées au tabagisme
 - 2.5.1 Pathologies cardiovasculaires
 - 2.5.2 Affections pulmonaires obstructives chroniques
 - 2.5.3 Cancer broncho-pulmonaire (CBP)
 - 2.5.4 Autres cancers
- 3 Lésions secondaires aux agents physiques
 - 3.1 Lésions induites par les radiations
 - 3.1.1 Radiations non ionisantes
 - 3.1.2 Radiations ionisantes
 - 3.2 Lésions barométriques
 - 3.2.1 Diminution de la pression atmosphérique
 - 3.2.2 Accidents de décompression
 - 3.2.3 Élévation brutale de la pression atmosphérique (blast)
 - 3.3 Lésions secondaires aux variations de la température
 - 3.3.1 Élévation de la température
 - 3.3.2 Baisse de la température
 - 3.4 Lésions secondaires à des forces mécaniques
- 4 Lésions secondaires aux agents chimiques
- 5 Pathologie iatrogène et médicamenteuse
- 6 Conclusion

OBJECTIFS

- Comprendre qu'il existe des maladies liées à l'environnement.
- Connaître les lésions pulmonaires secondaires à la pollution et les différents types de pneumopathies et tumeurs.
- Connaître les lésions liées aux agents physiques et chimiques.
- Connaître les principes d'apparition des lésions médicamenteuses.

1 - INTRODUCTION

Dans la survenue d'une maladie, il est souvent difficile de faire la part entre ce qui revient aux prédispositions génétiques et ce qui est lié à l'environnement. Il est toutefois incontestable qu'un nombre croissant d'affections, en particulier cutanées et pulmonaires, est étroitement lié à des facteurs environnementaux.

Ces facteurs sont très divers comme, par exemple, la pollution de l'air ambiant en milieu professionnel ou liée au tabagisme, les variations extrêmes de température, les radiations, et l'absorption de produits chimiques ou médicamenteux. Ces expositions sont à l'origine d'accidents mortels et contribuent à une vaste gamme de maladies chroniques aboutissant à des invalidités et des morts prématurées par maladies cardio- ou cérébro-vasculaire, cancers et insuffisance respiratoire.

L'importance des effets délétères de ces facteurs est souvent sous-évaluée, voire méconnue. Il a été montré aux États-Unis que les coûts engendrés par ces pathologies dépassaient ceux associés au traitement du Syndrome d'immunodéficit acquis (SIDA) et de la maladie d'Alzheimer.

Il n'est pas possible de décrire de façon exhaustive, chez l'homme, tous les effets secondaires à ces différentes agressions mais ce chapitre a pour objet de présenter les principales maladies associées à des expositions environnementales, d'en définir les mécanismes physiopathologiques et d'insister sur l'importance de leurs reconnaissances par le pathologiste. Les pathologies liées à l'alimentation et à la nutrition n'y seront pas traitées.

2 - LÉSIONS SECONDAIRES A LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE

Il s'agit avant tout de lésions atteignant l'appareil respiratoire. Le poumon est l'organe le plus exposé aux agressions en rapport avec l'environnement. De nombreuses pathologies pulmonaires sont directement liées à l'inhalation d'aéro-contaminants en suspension dans l'atmosphère. Un individu au repos inhale environ 10 000 L d'air par 24 h, soit environ 250 millions de litres pour une espérance de vie de 70 ans. L'air contient des gaz et des particules qui peuvent entraîner des modifications de l'arbre respiratoire et du parenchyme pulmonaire (tableau 6.1). Il s'agit de désordres intermédiaires entre la pathologie professionnelle et celle en rapport avec l'environnement urbain et domestique. L'inventaire de ces pneumopathies est très large et n'est pas terminé. Les conséquences de la pollution atmosphérique sur l'appareil respiratoire sont encore mal connues. Les effets peuvent être immédiats ou différés et sont fonction de l'importance de l'exposition, mais il existe le plus souvent un long temps de latence entre les nuisances et leur effet pathogène. C'est le cas par exemple des aéro-contaminants cancérigènes comme le tabac et l'amiante. La plupart des études

épidémiologiques analyse les effets de cette pollution à court terme en particulier sur des populations à risque comme les enfants, les asthmatiques, les sujets atteints de broncho-pneumopathies chroniques ou les personnes âgées. Il s'agit en général d'effets transitoires et réversibles ne nécessitant pas une étude anatomopathologique. Les effets à long terme sont beaucoup plus difficiles à quantifier.

Tableau 61 : Effets sur la santé des polluants à l'air libre

Tableau 6.1 Effets sur la santé des polluants à l'air libre		
Polluant	Populations à risque	Effets
Ozone	Adultes et enfants en bonne santé	Diminution de la fonction respiratoire. Augmentation de la réactivité des voies aériennes. Inflammation pulmonaire
	Athlètes, travailleurs à l'air libre	Diminution de la capacité respiratoire
	Asthmatiques	Hospitalisations plus fréquentes
Dioxyde d'azote	Adultes en bonne santé	Augmentation de la réactivité des voies aériennes
	Asthmatiques	Diminution de la fonction respiratoire
	Enfants	Augmentation de l'incidence des infections respiratoires
Dioxyde de soufre	Adultes en bonne santé	Symptômes respiratoires plus fréquents
	Bronchopneumopathes	Augmentation de la mortalité et des hospitalisations
	Asthmatiques	Diminution de la fonction respiratoire
Aérosols acides	Adultes en bonne santé	Altération du système mucociliaire
	Enfants	Augmentation de l'incidence des infections respiratoires
	Asthmatiques	Diminution de la fonction respiratoire Augmentation des hospitalisations
Particules	Enfants	Augmentation de l'incidence des infections respiratoires Diminution de la fonction respiratoire
	Bronchopathes ou cardiopathes	Surmortalité
	Asthmatiques	Crises plus fréquentes

D'après Bascom R, et al. : Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 153:3, 477, 1996

Les manifestations respiratoires observées sont liées à la présence d'aéro-contaminants variés comme :

- *des micro-organismes infectants* responsables de pathologies infectieuses pulmonaires, en particulier chez les sujets immunodéprimés ;
- *des aéro-contaminants professionnels* soit antigéniques (aéro-allergènes), le plus souvent organiques, responsables d'asthme et de pneumopathies d'hypersensibilité, soit non antigéniques et qui ont une action toxique directe liée à leur structure physique ou chimique. Ces aéro-contaminants minéraux sont à l'origine de la survenue de pneumoconioses, en particulier les silicoses, les asbestoses, ou les bérylloses et de tumeurs malignes (cancers) broncho-pulmonaires (ex : carcinome épidermoïde) ou de la plèvre (ex : mésothéliome). Outre l'appareil respiratoire, d'autres organes peuvent être touchés (tableau 6.2) ;
- *des aérocontaminants non professionnels* ou domestiques principalement représentés par l'inhalation tabagique mais pas uniquement (tableau 6.3).

Tableau 62 : Maladies humaines et expositions professionnelles

Organe	Effet	Toxique
Système cardiovasculaire	Maladie cardiaque	Monoxyde de carbone, plomb, solvant, cobalt, cadmium
Appareil respiratoire	Cancer nasal	Alcool isopropylique, poussière de bois
	Cancer pulmonaire	Radon; asbeste, silice, bis (chlorométhyle)éther, nickel, arsenic, chrome, gaz moutarde
	Bronchopneumopathie chronique obstructive	Poussière de grain, poussière de charbon, cadmium
	Hypersensibilité	Béryllium, isocyanates
	Irritation	Ammoniaque, oxydes de soufre, formaldéhyde
	Fibrose	Silice, asbestose, cobalt
Système nerveux	Neuropathie périphérique	Solvants, acrylamide, chlorure de méthyle, mercure, plomb, arsenic, DDT
	Démarche ataxique	Chlordane, toluène, acrylamide, mercure
	Dépression du système nerveux central	Alcool, cétone, aldéhyde, solvants
	Cataracte	Irradiation aux ultraviolets
Appareil urinaire	Toxicité	Mercure, plomb, éther de glycol, solvants
	Cancer de vessie	Naphthylamines, 4-aminobiphényl-benzidine, dérivés du caoutchouc
Appareil reproducteur	Infertilité masculine	Plomb, plastifiants (phtalate)
	Infertilité féminine	Cadmium, plomb
	Tératogenèse	Mercure, biphényles polychlorés
Système hématopoïétique	Leucémie	Benzène, radon, uranium
Peau	Folliculite et dermatose acnéiforme	Biphényles polychlorés, dioxine, herbicides
	Cancer	Irradiation aux ultraviolets
Tractus gastrointestinal	Angiosarcome du foie	Chlorure de vinyle

D'après Leigh JP, et al: Occupational Injury and Illness in the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality. Arch Intern Med 157:1557, 1997; Mitchell FL: Hazardous waste. In Rom WN (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p1275; and Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson E, Levi PE (eds): A Textbook of Modern Toxicology, Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 229

Tableau 63 : Effets sur la santé des polluants de l'air domestique

Polluant	Populations à risque	Effets
Monoxyde de carbone	Adultes et enfants	Empoisonnement aigu
Dioxyde d'azote	Enfants	Augmentation des infections respiratoires
Fumée de bois	Enfants	Augmentation des infections respiratoires
Formaldéhyde	Adultes et enfants	Irritation oculaire et nasale, asthme, cancer
Radon	Adultes et enfants	Cancer du poumon
Fibres d'asbeste	Employés de maintenance et de démolition	Cancer du poumon, mésothéliome
Fibres minérales transformées	Employés de maintenance et de construction	Irritation de la peau et des voies aériennes
Bioaérosols	Adultes et enfants	Rhinite allergique, asthme

Données tirées de Lambert WE, Samet JM: Indoor air pollution. In Harber P, et al (eds): Occupational and Environmental Respiratory Disease. St Louis, Mosby-Year Book, 1996, p 784; and Menzies D, Bourbeau J: Building-related illnesses. N Engl J Med 337:1524, 1997.
D'après Robbins Anatomie pathologique, 3^e édition française, éditions Piccin, 2000

2. 1 - Pneumopathies aiguës

Certains polluants (monoxyde de carbone, dioxyde d'azote, formaldéhydes, fumées, gaz ou produits aérosolisés : peintures, produits ménagers ou cosmétiques) peuvent provoquer des effets rapides sur l'appareil respiratoire à type d'asthme, de bronchiolite aiguë, de dommage alvéolaire diffus (DAD) pouvant entraîner la mort. À plus long terme, ils entraînent des séquelles respiratoires avec un syndrome obstructif par bronchiolite sténosante ou restrictif avec développement d'une fibrose interstitielle (figures 6.1–6.3).

Figure 6.1. Dommage alvéolaire diffus, aspect histologique

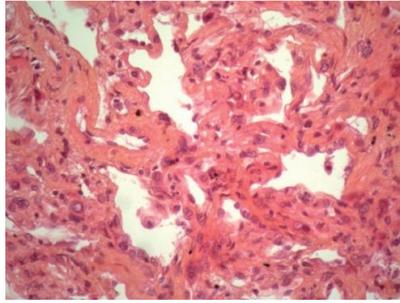


Figure 6.2. Empoussiérage et sténose bronchiolaire, aspect histologique

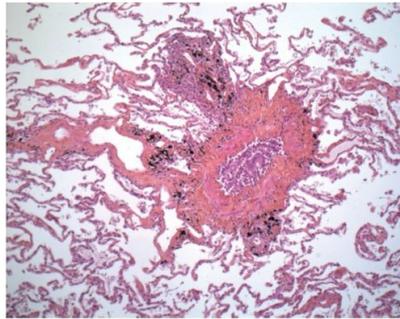
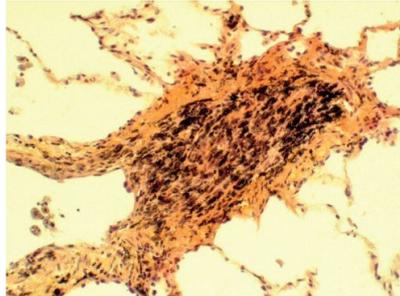


Figure 6.3. Bronchiolite sténosante, aspect histologique



2. 2 - Pneumopathies d'hypersensibilité

Les pneumopathies d'hypersensibilité sont liées à l'inhalation d'antigènes organiques (allergène) et sont caractérisées par des remaniements inflammatoires du parenchyme pulmonaire entraînant des troubles fonctionnels (toux sèche, dyspnée, syndrome restrictif).

Le lavage bronchoalvéolaire (hyperlymphocytose de phénotype CD8), les biopsies transbronchiques ou la biopsie pulmonaire par vidéothoroscopie permettent de confirmer le diagnostic en montrant une pneumopathie interstitielle à prédominance centro-acinaire caractérisée par la présence de petits granulomes tuberculoïdes (cf. chapitre 3 : inflammations granulomateuses épithélioïdes) associés à une alvéolite lymphocytaire et à des foyers de pneumonie en voie d'organisation. De nombreuses affections ont ainsi été individualisées comme le poumon de fermier, les aspergilloses allergiques (aérateurs, humidificateurs), les pneumopathies observées chez les éleveurs de pigeons ou de volailles, chez les minotiers et grainetiers, etc. (figures 6.4–6.7).

Figure 6.4. Lavage bronchoalvéolaire, hyperlymphocytose (MGG)

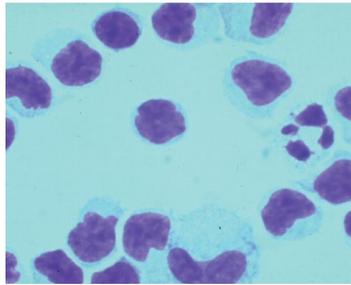


Figure 6.5. Lavage bronchoalvéolaire, hyperlymphocytose CD8 (immunohistochimie)

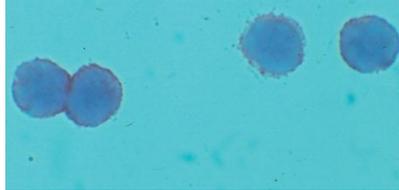


Figure 6.6. Pneumopathie obstructive (BOOP), aspect histologique

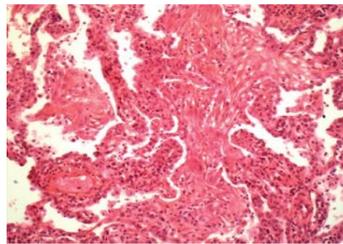
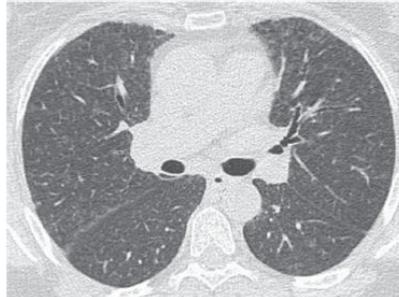


Figure 6.7. Scanner, pneumopathie d'hypersensibilité. Alvéolite allergique extrinsèque (oiseaux), scanner sans injection, micronodules flous peu denses centrolobulaires



2. 3 - Pneumoconioses professionnelles minérales

Les pneumoconioses sont des affections pulmonaires caractérisées par des dépôts de poussières inorganiques (minérales ou métalliques) dans le tissu pulmonaire. Ces expositions à des aéro-contaminants divers, souvent de nature très complexes, sont généralement d'origine professionnelle ou plus rarement non professionnelle (urbaine ou domestique).

Les lésions de pneumoconiose se développent lentement. La mise en évidence d'une relation de cause à effet est parfois difficile en raison de cette latence entre l'exposition et les manifestations pathologiques d'où l'importance de l'interrogatoire professionnel des sujets atteints.

L'intensité des lésions est liée à la quantité de poussière inhalée, à la durée d'exposition, aux propriétés physiques des particules inhalées (taille, forme), à leur nature (inerte ou fibrogène) et aux cofacteurs de risque comme le tabagisme. L'étude microscopique du parenchyme

pulmonaire peut permettre de confirmer la pneumoconiose en montrant des lésions d'empoissierage, de fibrose ou de pathologie tumorale. Des prélèvements (lavages bronchoalvéolaires ou mieux biopsie de parenchyme pulmonaire) en vue d'études minéralogiques codifiées permettent la mise en évidence des taux anormalement élevés de particules ou de fibres et de classer l'affection en maladie professionnelle. Les principales pneumoconioses sont la silicose et l'asbestose.

2. 3. 1 - Silicose

La silicose est une pneumoconiose fibrosante. Cette fibrose est le plus souvent localisée dans les zones où les dépôts de particules sont les plus importants et prédomine au sommet des poumons, dans les territoires péribronchiolaires centroacinaires ou sous-pleuraux en formant des nodules caractéristiques (figures 6.8–6.10).

Figure 6.8. Nodule silicotique, lame montée



Figure 6.9. Nodule silicotique, lame montée

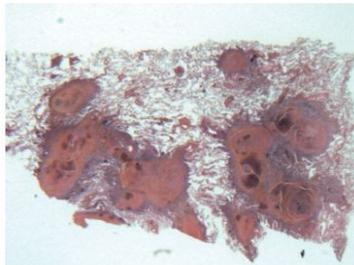
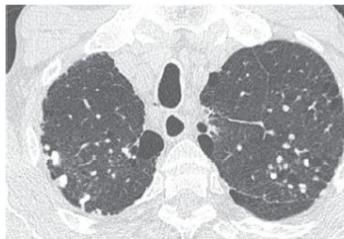


Figure 6.10. Scanner, silicose, masse fibreuse



Scanner sans injection fenêtre parenchymateuse. Silicose, nodules calcifiés des sommets. Emphysème paraseptal juxta médiastinal associé.

Ces nodules d'abord principalement constitués de macrophages contenant des particules biréfringentes en lumière polarisée (talc, mica et silicates) sont progressivement remplacés par du collagène. Dans les lésions anciennes, ces nodules sont acellulaires et uniquement constitués d'une fibrose hyaline à disposition « tourbillonnante » caractéristique (figure 6.11).

Ces nodules qui peuvent être calcifiés sont très bien limités du parenchyme pulmonaire contigu qui reste pendant longtemps morphologiquement peu altéré. Les mêmes lésions nodulaires s'observent dans les ganglions lymphatiques de drainage et la plèvre. En général, il s'y associe une importante anthracose liée à l'accumulation de particules de carbone et de

suies. Trois pathologies peuvent s'associer à la silicose et doivent donc être systématiquement recherchées : la lipoprotéinose alvéolaire qui peut s'observer dans les formes aiguës avec exposition massive (ex : usine d'ensachage de poudres abrasives, percement de tunnels, etc.), la tuberculose et le cancer (figures 6.12–6.14).

Figure 6.11. Nodule silicotique, aspect histologique

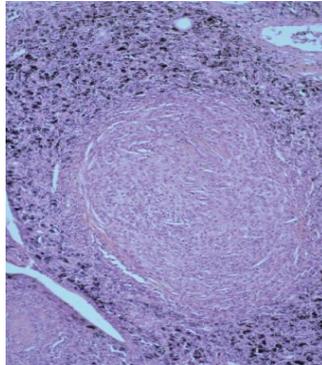


Figure 6.12. Dépôts d'antracose et de poussières mixtes dans le parenchyme pulmonaire

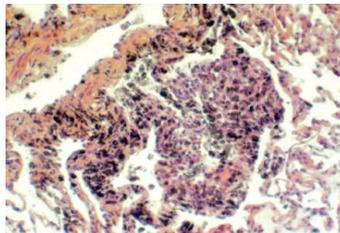


Figure 6.13. LBA Prothésiste dentaire exposition professionnelle

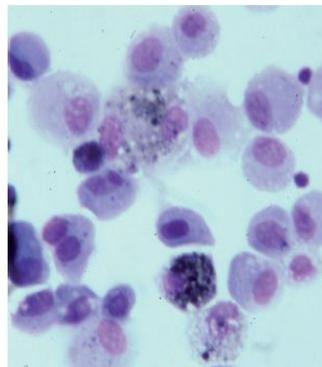
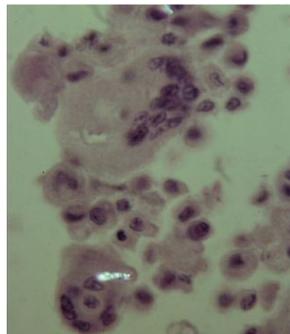


Figure 6.14. LBA lumière polarisée ; prothésiste dentaire, exposition professionnelle



2. 3. 2 - Asbestose

L'asbestose est une pneumoconiose qui réalise un tableau de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante avec présence de fibres. L'amiante (ou asbeste) est une famille de silicates fibreux dont le plus utilisé a été le chrysotile mais également le crocidolite et l'amosite. À cause de leurs propriétés aérodynamiques, des fibres de 200 µm ou plus ne sont pas stoppées par les voies aériennes supérieures et atteignent le poumon distal. L'amiante est donc inhalé sous forme de fibres minérales nues qui, dans le poumon, vont se recouvrir d'une gaine ferrugineuse mieux mise en évidence par une coloration du fer (coloration de Perls) : c'est le corps asbestosique qui peut être retrouvé soit dans les lavages alvéolaires soit sur les biopsies ou pièces d'exérèse pulmonaires. Les circonstances d'exposition à l'amiante sont très nombreuses en particulier au niveau de l'utilisation ; par exemple l'amiante-ciment qui a représenté 80 % de l'utilisation de l'amiante en France (flocage, moulage), l'isolation électrique, thermique, l'industrie navale et automobile (freins, garagistes), la fabrication de joints et filtres, etc. La fabrication et la vente de matériaux contenant de l'amiante sont interdites en France depuis le 1er janvier 1997 (figures 6.15–6.18).

Figure 6.15. Bloc d'amiante (chrysotile) montrant la nature fibreuse de ce minéral (d'après Corrin)



Figure 6.16. LBA + corps asbestosique, RAL

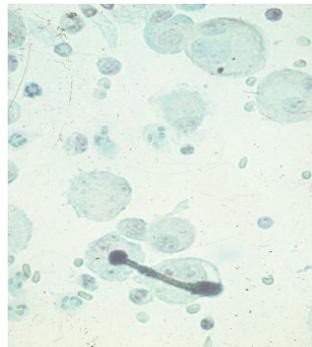


Figure 6.17. Biopsie pulmonaire + corps asbestosique aspect histologique

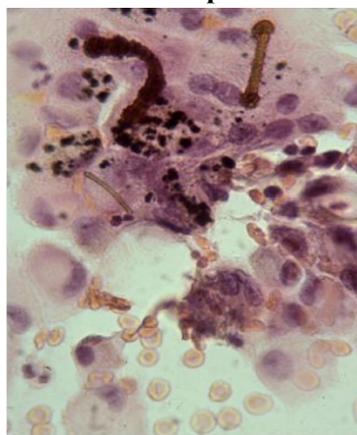
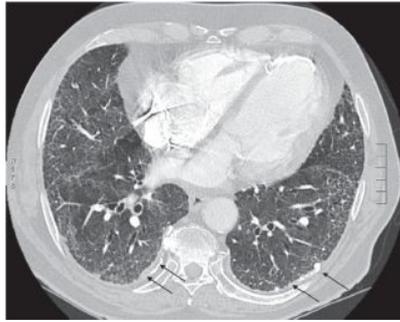


Figure 6.18. Scanner, asbestose



Fibrose en rayon de miel associée à des plaques partiellement calcifiées (flèches noires) sur la plèvre costale postérieure.

2. 3. 3 - Béryllose

L'atteinte pulmonaire de la Béryllose se caractérise par le développement d'une pneumopathie interstitielle granulomateuse indiscernable de la sarcoïdose en dehors du contexte clinique (*cf.* chapitre 3 : inflammations granulomateuses épithélioïdes). À un stade avancé les granulomes tuberculoïdes non nécrotiques sont également retrouvés dans le foie, le rein et la peau (figures 6.19, 6.20).

Figure 6.19. Béryllose, aspect histologique

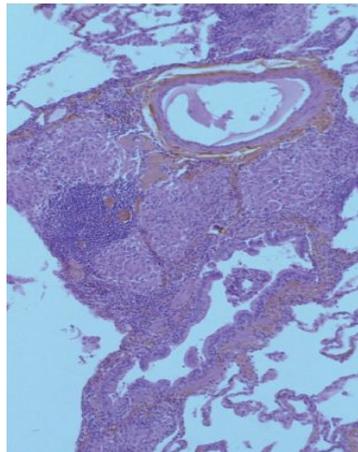
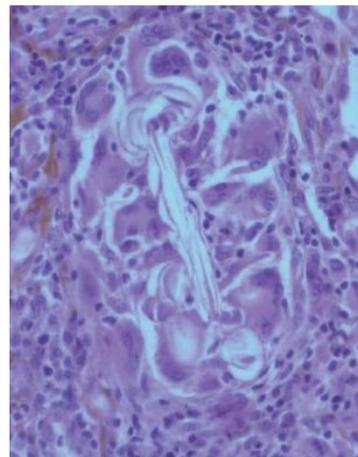


Figure 6.20. Béryllose, aspect histologique



2. 4 - Tumeurs malignes

De nombreuses substances inhalées ont été incriminées dans le développement des cancers des voies respiratoires hautes ou basses. Parmi elles, citons les hydrocarbures, le radon, l'arsenic, le nickel, l'aluminium, le chrome, le formaldéhyde, l'asbeste. Par exemple, l'exposition à l'amiante prédispose à deux variétés principales de cancer : le mésothéliome et le carcinome broncho-pulmonaire. Toutefois, l'asbeste comme les autres substances citées plus haut apparaît beaucoup moins cancérogène que la fumée de cigarette mais une exposition conjointe potentialise leur effet. Des études ont montré que le risque de développer un carcinome bronchopulmonaire était multiplié par 50 chez un sujet exposé à l'amiante et fumeur par rapport à un sujet non exposé et non fumeur.

2. 4. 1 - Mésothéliome malin

Le mésothéliome malin est une tumeur de la plèvre et plus rarement du péritoine ou du péricarde. Dans 80 % des mésothéliomes environ, on retrouve une exposition à l'amiante. Le temps de latence entre l'exposition et l'apparition des lésions peut être extrêmement long, de l'ordre de 35 ans en moyenne, mais peut atteindre 50 ans (figures 6.21–6.24).

Figure 6.21. Mésothéliome malin pleural, aspect macroscopique



Figure 6.22. Mésothéliome malin pleural type épithélioïde, aspect histologique

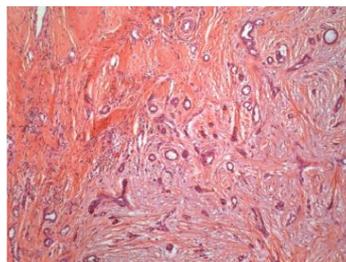


Figure 6.23. Scanner, plaques fibrohyalines témoignant d'une exposition à l'amiante

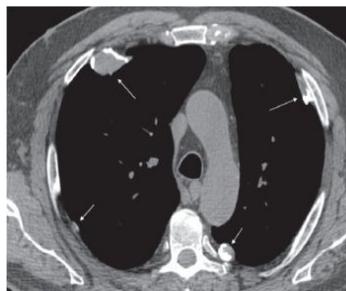
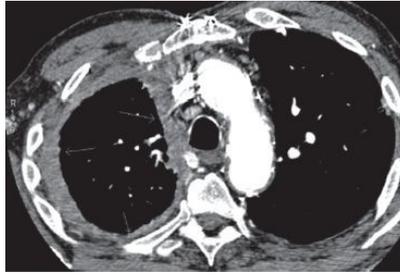


Figure 6.24. Mésothéliome pleural droit. Scanner avec injection



Rétraction de l'hémithorax droit, et épaississement pleural droit circonferentiel (flèches simples), touchant notamment la plèvre médiastine. Petite plaque pleurale controlatérale (double flèche).

Le diagnostic du mésothéliome est souvent difficile, il nécessite une étude anatomopathologique approfondie et l'utilisation de techniques d'immuno-histochimie bien qu'aucun marqueur absolument spécifique ne soit actuellement disponible. Des corps ferrugineux asbestosiques (fibres d'amiante entourées de fer) doivent être systématiquement recherchés dans le parenchyme pulmonaire, soit par analyse directe à l'aide d'une coloration du fer (perls), soit par étude minéralogique (figures 6.16, 6.17).

2. 4. 2 - Cancer broncho-pulmonaire

Le cancer broncho-pulmonaire lié à l'amiante ne comporte aucune particularité par rapport au cancer bronchique lié au tabac (*cf.* ci-dessous). Tous les types histologiques peuvent être observés avec une prédominance des adénocarcinomes et des localisations dans les lobes pulmonaires inférieurs.

2. 5 - Lésions liées au tabagisme

Le tabac est le principal aéro-contaminant non professionnel. Sa consommation entraîne une mortalité et une morbidité très supérieure à celle de toute autre exposition personnelle, environnementale ou même professionnelle. Le tabagisme est à l'origine de nombreuses pathologies chroniques en particulier cardio-vasculaires (athérosclérose et infarctus) (voir chapitre 4) et pulmonaires (BPCO et cancers) et contribue à de très nombreuses morts prématurées.

2. 5. 1 - Pathologies cardiovasculaires

Elles sont le plus souvent en rapport avec la constitution de plaque d'athérome, et les principales complications sont les accidents vasculaires cérébraux et la pathologie coronarienne (voir chapitre 4).

2. 5. 2 - Affections pulmonaires obstructives chroniques

Comme la bronchite chronique ou l'emphysème, regroupés sous le terme générique de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'emphysème est une anomalie pulmonaire caractérisée par une dilatation permanente des espaces aériens en aval des bronchioles terminales avec destruction des cloisons inter-alvéolaires mais conservation du réseau artériel pulmonaire et absence de fibrose. Suivant la distribution anatomique des lésions à l'intérieur du lobule pulmonaire, l'emphysème est classé en 4 types principaux, centro-acinaire, pan-acinaire, paraseptal et irrégulier (figures 6.25–6.27).

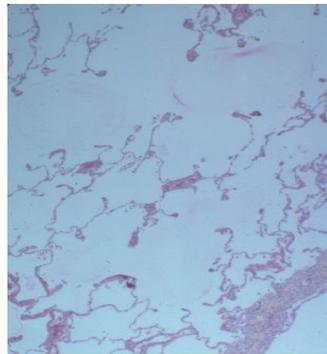
Figure 6.25. Emphysème, aspect macroscopique



Figure 6.26. Emphysème, aspect macroscopique



Figure 6.27. Emphysème, aspect histologique



2. 5. 3 - Cancer broncho-pulmonaire (CBP)

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est le cancer le plus fréquemment observé dans le monde avec la mortalité la plus élevée (figures 6.28–6.30).

C'est la première cause de décès par cancer chez l'homme et il deviendra prochainement le cancer le plus fréquent chez la femme avec le cancer du sein. Des travaux récents ont montré que dans les prochaines décennies, le CBP tuera à lui seul plus de sujets que les cancers du côlon, de la prostate, du sein et du col réunis. Le CBP constitue un des échecs les plus démonstratifs de santé publique en matière de prévention. En effet entre 85 % et 90 % des cancers pulmonaires primitifs sont liés au tabagisme. La liaison des cancers broncho-pulmonaires (CBP) avec le tabagisme est telle que le diagnostic doit être évoqué devant tout événement pathologique pulmonaire chez un sujet fumeur. Le risque augmente parallèlement au nombre d'années de tabagisme, à la quantité de cigarettes fumées, à l'âge du début de l'intoxication et diminue avec le temps après arrêt du tabagisme sans disparaître. Enfin le tabagisme potentialise l'augmentation du risque de CBP lié aux expositions professionnelles, par exemple à l'amiante, l'aluminium, ou l'arsenic. Les variétés histologiques observées sont multiples avec deux formes plus spécifiquement liées au tabagisme, le carcinome à petites cellules (neuroendocrine) et le carcinome épidermoïde (figures 6.31, 6.32).

Figure 6.28. Cancer broncho-pulmonaire, tumeur proximale, aspect macroscopique

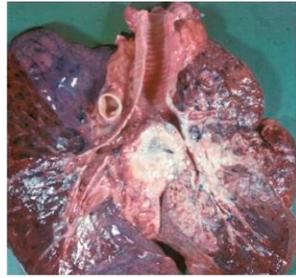


Figure 6.29. Cancer broncho-pulmonaire, tumeur périphérique, aspect macroscopique



Figure 6.30. Cancer broncho-pulmonaire, forme pneumonique d'un carcinome bronchioalvéolaire



Figure 6.31. Carcinome à petites cellules, aspect histologique

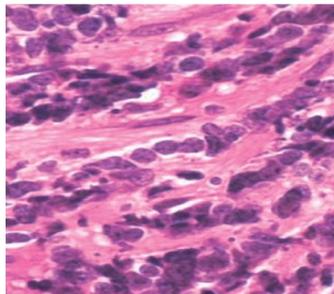
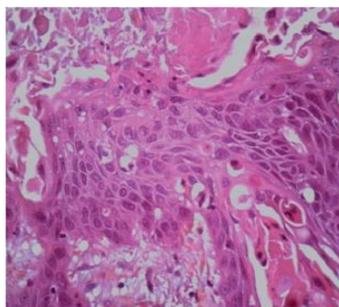


Figure 6.32. Carcinome épidermoïde, aspect histologique



2. 5. 4 - Autres cancers

Le tabagisme est également un facteur de risque de nombreux autres cancers, en particulier des carcinomes épidermoïdes des voies aériennes et digestives supérieures, et des carcinomes urothéliaux.

Pollution et maladies cardiovasculaires

Des données épidémiologiques et biologiques ont démontré une augmentation des pathologies cardiovasculaires au moment des pics de pollution, liée à l'ozone et aux particules en suspension dans l'air, par effet direct et indirect sur la régulation de la pression artérielle, la réponse inflammatoire et le stress oxydant.

3 - LÉSIONS SECONDAIRES AUX AGENTS PHYSIQUES

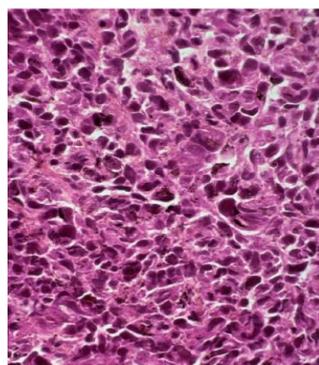
Elles sont multiples et suivant leur intensité peuvent intéresser tout ou partie de l'organisme. Elles sont liées aux radiations ou aux modifications de la pression atmosphérique ou de la température extérieure (chaud ou froid extrême).

3. 1 - Lésions induites par les radiations

3. 1. 1 - Radiations non ionisantes

Les ultraviolets ou les infrarouges n'entraînent en général que des lésions cutanées du fait de leur faible pénétration. Elles peuvent provoquer des « coups de soleil » ou des insolations. Elles peuvent également provoquer des réactions cutanées allergiques. À long terme, elles entraînent des lésions d'élastose ou de kératose actinique ; elles altèrent l'ADN, favorisant la survenue des cancers cutanés comme les carcinomes basocellulaires (*cf.* chapitre 10 : tumeurs à différenciation malpighienne) ou les mélanomes (figure 6.33).

Figure 6.33. Mélanome aspect histologique



3. 1. 2 - Radiations ionisantes

Les radiations ionisantes entraînent des modifications de l'ADN cellulaire. Les sources d'exposition sont soit naturelles, soit médicales (rayons X ou gamma et particules α ou β) soit industrielles et donc accidentelles (tableau 6.4).

Tableau 64 : Aspects cliniques de l'irradiation aiguë

Catégorie	Dose corporelle totale (rem)	Symptômes	Pronostic
Infraclinique	< 200	Nausée et vomissement peu intenses Lymphocytes < 1500/mm ³	100 % de survie
Hématopoïétique	200–600	Nausée et vomissement intermittents Pétéchie, hémorragie Décroissance maximale des neutrophiles et des plaquettes en 2 semaines Lymphocytes < 1000/mm ³	Infections Peut nécessiter une greffe de moelle osseuse
Gastrointestinale	600–1000	Nausée, vomissements, diarrhée Hémorragie et infection pendant les 3 premières semaines Leuconeutropénie et thrombopénie sévère Lymphocytes < 500/mm ³	Choc et décès en 10 à 14 jours même après traitement substitutif
Système nerveux central	> 1000	Nausée, vomissements incoercibles Confusion, somnolence, convulsions Coma en 15 minutes à 3 h Absence de lymphocyte	Décès en 14 à 36 h

D'après Robbins Anatomie Pathologique, 3^e édition française, éditions Piccin, 2000

L'atteinte de l'ADN peut entraîner la mort cellulaire immédiate ou différée après plusieurs cycles de division, voire altérer le génome de la cellule et entraîner une néoplasie. La sévérité des lésions dépend de leur étendue, de la durée de l'exposition et de la sensibilité individuelle des cellules. Cette sensibilité variable d'un type cellulaire à l'autre est à la base des principes de radiothérapie. Les autres effets à long terme sont principalement représentés par des altérations des parois vasculaires, en particulier artérielles, source de lésions ischémiques et de fibrose cicatricielle (tableau 6.5) (figures 6.34, 6.35).

Tableau 65 : Lésion aiguë et complications tardives de l'irradiation ionisante

Organe	Lésion aiguë	Complications tardives
Moelle osseuse	Atrophie	Hypoplasie, leucémie
Peau	Érythème	Atrophie épidermique et fibrose dermique, cancer
Cœur	–	Fibrose interstitielle
Poumon	CÉdème, mort cellulaire endothéliale et épithéliale	Fibrose interstitielle et intra-alvéolaire ; cancer
Tractus gastrointestinal	CÉdème, ulcération de la muqueuse	Ulcère ; fibrose ; sténose ; adhérences ; cancer
Foie	Maladie veino-occlusive	Cirrhose ; tumeur du foie
Rein	Vasodilatation	Atrophie corticale, fibrose interstitielle
Vessie	Érosion muqueuse	Fibrose sous-muqueuse ; cancer
Cerveau	CÉdème, nécrose	Nécrose de la substance blanche, gliose ; tumeur cérébrale
Testicule	Nécrose	Atrophie tubulaire
Ovaire	Atrésie folliculaire	Fibrose du stroma
Thyroïde	–	Hypothyroïdie ; cancer
Sein	–	Fibrose ; cancer
Thymus et ganglions lymphatiques	Atrophie	Lymphome

D'après Robbins Anatomie Pathologique, 3^e édition française, éditions Piccin, 2000

Figure 6.34. Lésion vasculaire radique chronique, aspect histologique

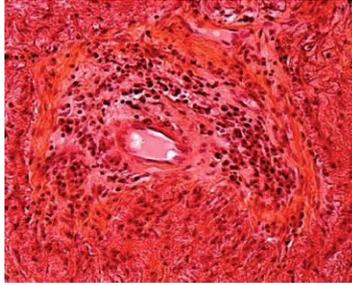
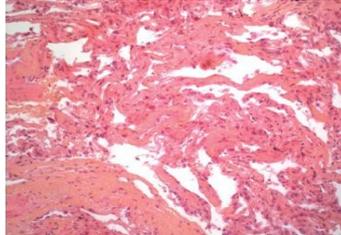


Figure 6.35. Poumon radique, fibrose, aspect histologique



3. 2 - Lésions barométriques

3. 2. 1 - Diminution de la pression atmosphérique

Il est impossible de vivre en permanence au-dessus de 6 000 m, en raison de la raréfaction de l'oxygène et de l'hypoxie qui en découle. Les sujets vivants en très haute altitude, développent des polyglobulies témoignant d'une adaptation à l'hypoxie chronique. Quand ces mécanismes sont défaillants, on observe une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) entraînant une insuffisance cardiaque chronique. Quand le changement d'altitude est trop rapide, certains sujets peuvent développer un œdème pulmonaire aigu.

3. 2. 2 - Accidents de décompression

La décompression brutale provoque la survenue d'embolies gazeuses dans le réseau vasculaire en particulier osseux, pulmonaire et encéphalique pouvant entraîner des lésions de nécrose (maladie des caissons, des plongeurs sous-marins).

3. 2. 3 - Élévation brutale de la pression atmosphérique (blast)

Le blast lié à des explosions transmises par l'air (« souffle ») entraîne des lésions de l'appareil respiratoire et des hémorragies au niveau de différents viscères. Quand l'explosion est transmise par des « solides » voitures, etc., les lésions sont principalement osseuses.

3. 3 - Lésions secondaires aux variations de la température

Une élévation ou une diminution importante et surtout brutale de la température, entraîne des altérations tissulaires locales ou générales variables suivant l'âge, la race et le mode de vie.

3. 3. 1 - Élévation de la température

Si elle est généralisée, elle peut entraîner des hyperthermies avec collapsus cardiovasculaire et décès. On a pu observer, sur des séries de nécropsies, des suffusions hémorragiques en particulier dans les poumons et le tube digestif, des foyers de nécrose au niveau du cœur ou du foie, des altérations du SNC et des lésions cutanées.

Il n'est pas possible de déterminer le seuil de température ambiante au-delà duquel peuvent survenir ces coups de chaleur, mais les enfants et les sujets âgés sont particulièrement sujets aux accidents d'hyperthermie généralisée. Si l'élévation de la température est localisée, elle entraîne des lésions plus ou moins étendues le plus souvent cutanées. Il s'agit de brûlures thermiques. Suivant la gravité et la profondeur (superficielle, intermédiaire et profonde) de l'atteinte, on individualise des degrés de 1 à 3 allant de l'érythème isolé (simple coup de soleil) à la nécrose complète du derme avec escarre et nécessité de greffe. Par ailleurs, la surface brûlée conditionnera le pronostic. Les complications peuvent être nombreuses d'ordre circulatoire (hématome, œdème), infectieux ou trophique (sclérose rétractile, chéloïde). Au-delà d'une lésion de 60 % de la surface corporelle, les chances de survie chez un adulte sain sont à peu près nulles.

Les lésions dues à l'électrocution, sont variables, peuvent associer des brûlures thermiques, une atteinte des systèmes de régulation (fibrillation ventriculaire ou paralysie respiratoire) et des hémorragies internes.

3. 3. 2 - Baisse de la température

Si l'hypothermie est généralisée, elle peut entraîner la mort. On sait que sous circulation extra-corporelle, la température du corps peut être abaissée sans dommage jusqu'à 24 °C. En revanche, des températures trop basses entraînent une diminution très importante de la température centrale et la survenue d'un épuisement progressif, d'une perte de la volonté, d'une somnolence, d'un coma et du décès. Aucune lésion organique spécifique n'est en général mise en évidence. Quand elle est localisée, la baisse de la température provoque des gelures liées à l'hypothermie et aux perturbations vasculaires qu'elle entraîne. Les lésions siègent le plus souvent au niveau des téguments et débutent par une phase de vasoconstriction entraînant une ischémie et une nécrose (gangrène) nécessitant parfois une amputation.

3. 4 - Lésions secondaires à des forces mécaniques

Les blessures et les handicaps secondaires sont un problème majeur de santé publique ; les blessures accidentelles représentent la première cause de décès chez le sujet jeune (véhicules automobiles) ; les blessures volontaires (crimes ou suicides), les traumatismes professionnels, les chutes chez les sujets âgés sont également des causes importantes de décès. Suivant l'importance et le type du traumatisme, les lésions sont superficielles, concernant les parties molles, ou associées à des lésions profondes osseuses, viscérales et cérébrales.

4 - LESIONS SECONDAIRES AUX AGENTS CHIMIQUES

Ce sont les agents toxiques ou médicamenteux (*cf.* ci-dessous) et les substances caustiques. Ils peuvent pénétrer dans l'organisme par voie cutanée, par ingestion ou par inhalation. Cette exposition est le plus souvent accidentelle. Par exemple inhalation de corps volatils provenant de la décomposition par combustion et pyrolyse de matières plastiques qui peut entraîner une trachéo-bronchite aiguë et un œdème pulmonaire.

Parmi les toxiques, nous citerons l'alcool, des métaux (mercure, aluminium, plomb), l'arsenic et le paraquat, utilisés dans l'industrie et l'agriculture.

Certains produits ont un effet toxique direct sur les cellules, d'autres provoquent des lésions en se comportant comme des antigènes et déclenchent une réponse immune délétère. Les organes atteints sont surtout le SNC, le foie et le rein. En réalité, les mécanismes

physiopathologiques sont complexes et les retentissements parfois multiviscéraux : par exemple l’empoisonnement au plomb est dû à l’ingestion, ou à l’inhalation de fumées mais les organes cibles sont le SNC, le rein et les cellules sanguines. À l’inverse, de nombreuses drogues introduites par voie digestive ou parentérale ont comme organe cible le poumon et entraînent des troubles respiratoires.

Les agents caustiques (soude, eau de javel) entraînent des nécroses par contact avec la peau et les muqueuses, notamment digestives.

Enfin, l’exposition à des métaux dans l’industrie d’extraction et de transformation est également parfois carcinogène (tableau 6.6).

Tableau 66 : Métaux toxiques et carcinogènes

Tableau 6.6 Métaux toxiques et carcinogènes		
Métal	Maladie	Métier
Plomb	Toxicité rénale Anémie, colique Neuropathie périphérique Insomnie, fatigue Troubles cognitifs	Fabrication de batteries, de munitions, employés de fonderie, peintre au pistolet, réparation de radiateur
Mercure	Toxicité rénale Contracture musculaire Démence Paralysie cérébrale Retard mental	Industrie du chlore et des alcalins
Arsenic	Cancer de la peau, du poumon, du foie	Mineurs, fondeurs, employés des raffineries de pétrole et de l’agriculture
Béryllium	Irritant aigu du poumon Hypersensibilité chronique pulmonaire Cancer du poumon ?	Raffinage du béryllium, fabrication aérospatiale, céramiques
Cobalt et carbure de tungstène	Fibrose pulmonaire Asthme	Fabricants d’outils, polisseurs de diamant, meuleurs
Cadmium	Toxicité rénale Cancer de la prostate ?	Fabrication et destruction de batteries, fondeurs, soudeurs
Chrome	Cancer du poumon et de la cavité nasale	Travailleurs des pigments, fondeurs, travailleurs de l’acier
Nickel	Cancer du poumon et des sinus de la face	Fondeurs, travailleurs de l’acier, placage électrique

Adapté d’après Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson E, Levi PE (eds): A textbook of Modern Toxicology. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 229; and Sprince NL: Hard metal disease. In Rom WN (eds): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 791.
D’après Robbins Anatomie Pathologique, 3^e édition française, éditions Piccin, 2000

5 - PATHOLOGIE IATOGENE ET MEDICAMENTEUSE

Il s’agit des effets secondaires et non désirés des médicaments administrés à des doses thérapeutiques habituelles (différent des toxicomanies).

Ces réactions sont extrêmement fréquentes et en constante augmentation du fait de la multiplication des traitements, de leurs interactions et de l’allongement de l’espérance de vie.

Les manifestations cliniques en sont multiples et fonction de l’organe cible dont les principaux sont le poumon, le foie, le rein, la peau et le système nerveux. De nombreuses substances utilisées dans toutes les spécialités médicales ont été incriminées ainsi que toutes les voies d’administration (orale, transcutanée ou intraveineuse).

Suivant le mécanisme d’action du ou des produits administrés et leurs interactions potentielles, les manifestations cliniques seront variables.

Il s’agit d’un domaine de la pathologie très complexe, avec deux principaux mécanismes physiopathologiques : cytotoxicité directe ou réaction d’hypersensibilité. Il faut savoir

qu'aucune présentation clinique n'est vraiment spécifique de tel ou tel médicament et qu'un même médicament peut générer plusieurs types de manifestations pathologiques.

Le diagnostic s'appuie principalement sur une anamnèse rigoureuse. L'interrogatoire du patient sur ses conditions de vie professionnelle, familiale ou géographique, ses antécédents pathologiques et surtout ses traitements, leur mode d'administration et leur durée est un pré requis. Plusieurs facteurs favorisent le développement de certaines manifestations comme l'âge (plus grande sensibilité des enfants et des sujets âgés, etc.), une insuffisance rénale ou hépatique concomitante, l'association à d'autres agents par exemple pneumotoxiques comme la radiothérapie, l'oxygénothérapie ou la bléomycine, enfin l'existence d'autres maladies sous-jacentes comme une immunodépression (figures 6.36–6.40).

Pour le pathologiste, comme pour le clinicien, il s'agit donc d'un diagnostic d'exclusion. Le diagnostic différentiel, suivant la symptomatologie, est en effet très vaste. Par exemple l'élimination d'une étiologie infectieuse ou tumorale est primordiale. C'est l'évolution favorable après l'arrêt du traitement incriminé qui constituera, le cas échéant un argument de poids pour un diagnostic le plus souvent rétrospectif. Sur cette thématique, il existe un site Internet très bien documenté et réactualisé (<http://www.pneumotox.com>).

Figure 6.36. Hépatopathie iatrogène aux anti rétroviraux, aspect histologique

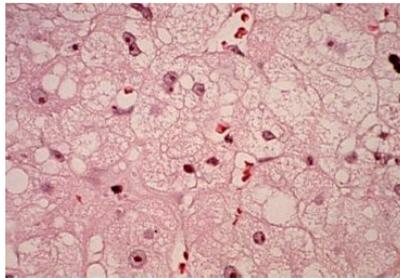


Figure 6.37. Pneumopathie aigue radique, scanner

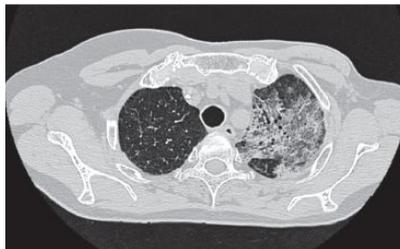


Figure 6.38. Pneumopathie par oxygénothérapie

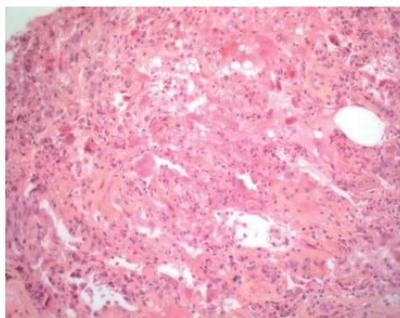
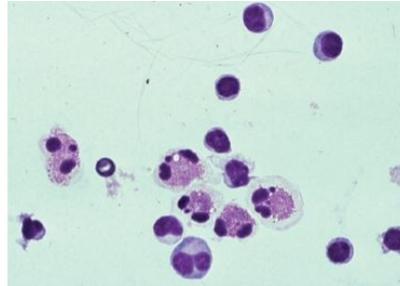


Figure 6.39. Fibrose pulmonaire + bléomycine, scanner



Figure 6.40. Fibrose pulmonaire + bléomycine, LBA



6 – CONCLUSION

Ce chapitre montre l'extrême complexité que peuvent revêtir la pathologie environnementale et iatrogène et la multiplication des effets délétères. Il s'agit d'un domaine très vaste de la pathologie parfois difficile à cerner. Ceci tient à la très grande diversité des produits et des mécanismes en cause. Les organes cibles et les principales lésions induites doivent donc être connus du pathologiste qui s'attachera à évoquer cette étiologie. La preuve de l'origine de l'affection ne pouvant être apportée que, dans l'idéal, par la guérison après suppression du risque ou par des études épidémiologiques et/ou toxicologiques sur des modèles expérimentaux.

Généralités sur les tumeurs

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document 2011_2012

Sommaire

- 1 Introduction
- 2 Définition d'une tumeur
 - 2.1 Caractères d'une tumeur
- 3 Composition d'une tumeur
 - 3.1 Types histologiques des tumeurs
 - 3.2 Différenciation tumorale
- 4 Tumeurs bénignes et malignes
 - 4.1 Tumeurs bénignes
 - 4.2 Tumeurs malignes
 - 4.3 Limites de la distinction bénin/malin
- 5 Nomenclature des tumeurs
- 6 Évaluation du pronostic des cancers
 - 6.1 Grade
 - 6.2 Stade
 - 6.3 Marqueurs pronostiques
- 7 Méthodes diagnostiques des tumeurs
 - 7.1 Diagnostic morphologique
 - 7.2 Pathologie moléculaire
 - 7.3 Stratégie diagnostique
 - 7.3.1 Types de prélèvements
 - 7.3.2 Collaboration au sein de l'équipe médicale
- 8 Les points essentiels

OBJECTIFS

- Connaître la définition, la composition et la classification des tumeurs.
- Connaître les principaux paramètres permettant d'évaluer le pronostic des tumeurs.
- Connaître les techniques histologiques et moléculaires utiles au diagnostic des tumeurs.
- Maîtriser les stratégies permettant de réaliser le diagnostic d'une tumeur.

1 - INTRODUCTION

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

2 - DEFINITION D'UNE TUMEUR

Le terme « tumeur » désignait autrefois toute augmentation de volume localisé déformant un organe ou une partie du corps. Elle réunissait des lésions différentes, notamment :

- des collections liquidiennes collectées dans une cavité préformée ;
- des tuméfactions d'origine inflammatoire ;
- des hypertrophies tissulaires d'origine dystrophique (goitre) ;

- des lésions liées à des désordres d'origine embryologique (dysembryoplasies).

La définition actuelle est plus restrictive et repose sur la notion d'homéostasie des tissus.

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

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

2.1 - Caractères d'une tumeur

Prolifération cellulaire excessive

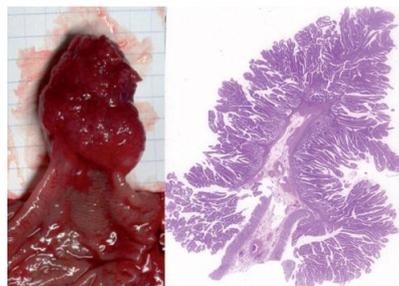
La prolifération est liée à la multiplication des descendants d'une ou plusieurs cellules anormales. C'est la notion de clonalité. Un clone est un ensemble de cellules dérivées d'une seule cellule initiale. Une tumeur est dite poly- oligo- ou monoclonale, selon qu'elle se développe à partir de plusieurs,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

Masse tissulaire ressemblant plus ou moins à un tissu normal

Les caractères cytologiques et architecturaux de ce nouveau tissu réalisant un aspect plus ou moins proche de celui du tissu normal homologue adulte ou embryonnaire. Cette ressemblance définit une notion fondamentale : la différenciation tumorale.

Plus la fonction et la structure tumorales se rapprochent de la fonction et de la structure du tissu normal, plus la tumeur est dite différenciée (figure 7.1).

Figure 7.1. Tumeur bénigne : polype pédiculé du colon correspondant à un adénome en dysplasie de bas grade



Macroscopie à Gauche et histologie à droite.

Tendance à persister et à croître

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

Succession d'événements génétiques

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

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

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

3 - COMPOSITION D'UNE TUMEUR

Le tissu tumoral est constitué :

- de cellules tumorales : cellules prolifératives anormales ;
- d'un tissu de soutien (= stroma tumoral) fait de cellules et de substance extra-cellulaire dans laquelle est située la vascularisation tumorale. Les cellules du stroma ne présentent pas les anomalies génétiques des cellules tumorales.

3.1 - Types histologiques des tumeurs

Les différentes composantes de chaque tumeur (cellules tumorales et stroma) peuvent présenter des aspects morphologiques particuliers qui peuvent être regroupés par types histologiques. Les tumeurs sont ainsi classées en fonction de critères histologiques communs, définis par les classifications internationales, éditées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et remises à jour régulièrement. La reconnaissance de ces critères et le classement de la tumeur dans le type adéquat sont la base du diagnostic anatomopathologique de toute tumeur.

En pratique, les tumeurs sont classées en fonction de l'organe dont elles dérivent (ex : sein, foie, rein, os), (figure 7.2), puis en fonction de leur type histologique. Le type histologique correspond à la cellule normale dont la tumeur semble dériver.

Au sein d'un même organe, les différents types histologiques de tumeur peuvent avoir une évolutivité particulière, un mode d'extension préférentiel et une réponse variable suivant les traitements.

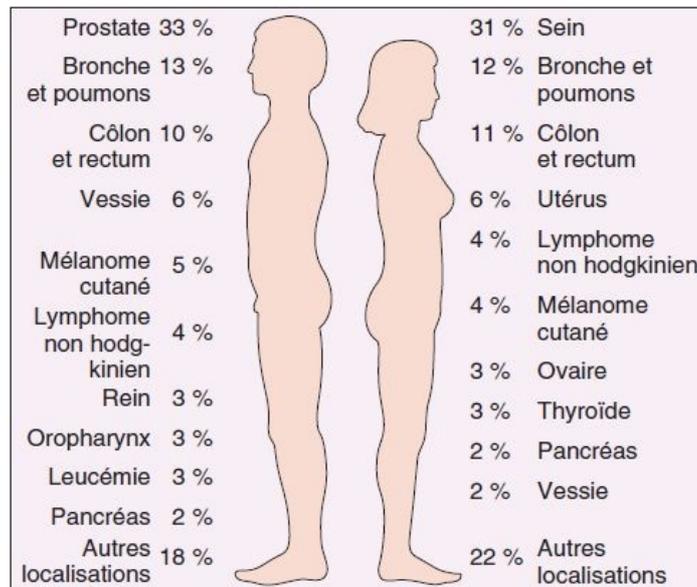
Les traitements sont donc adaptés en fonction du type histologique de chaque tumeur. Ainsi, bien que dans certains organes un type de tumeur soit nettement prépondérant (ex : les adénocarcinomes représentent 95 % des tumeurs malignes du sein), un autre type histologique de tumeur (ex : un lymphome ou un angiosarcome) peut s'y développer et nécessitera un

traitement radicalement différent. De plus, certains types de tumeurs peuvent être héréditairement transmissibles et justifier une enquête génétique, d'autres sont des maladies professionnelles (ex : exposition à l'amiante et mésothéliome).

Remarque

Pour certaines tumeurs découvertes à un stade métastatique, l'organe d'origine (le « primitif ») n'est pas identifiable. Ces tumeurs sont alors classées uniquement en fonction de leur type histologique.

Figure 7.2. Incidence des cancers par localisation et sexe



Estimations 2006, sans prendre en compte les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires cutanés, ni les carcinomes in situ (sauf ceux de la vessie). (Adapté d'après Jemal A, et al. : Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56 : 106, 2006.)

3. 2 - Différenciation tumorale

Le tissu tumoral tend à reproduire la structure et la fonction d'un tissu normal :

- soit le plus souvent, l'aspect du tissu dont les cellules tumorales sont originaires ;
- soit plus rarement un tissu différent : la tumeur est dite métablasique.

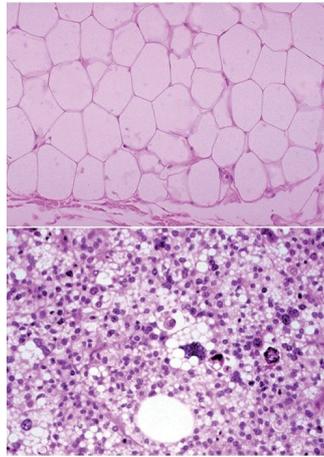
Exemple : l'épithélium bronchique est bordé d'un épithélium cylindrique cilié. Les tumeurs bronchiques peuvent être des tumeurs à différenciation glandulaire ou des tumeurs à différenciation malpighienne lorsqu'elles surviennent sur une métaplasie malpighienne de l'épithélium bronchique.

La différenciation d'une tumeur est sa tendance à ressembler à un tissu normal ou embryonnaire. La tumeur est dite :

- bien différenciée, lorsqu'elle ressemble nettement et de façon homogène au tissu normal ;
- peu différenciée lorsque la ressemblance est lointaine ou focale ;

- indifférenciée, ou anaplasique (ex : carcinome indifférencié défini comme une tumeur à différenciation épithéliale dont il est impossible de préciser la différenciation glandulaire ou malpighienne) (figure 7.3).

Figure 7.3. Différenciation tumorale : Liposarcome bien différencié (en haut) ou peu différencié (en bas)



Dans la forme peu différenciée, les grandes vacuoles lipidiques, caractéristiques des adipocytes, sont pratiquement absentes.

4 - TUMEURS BENIGNES ET MALIGNES

Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes aboutissent spontanément à la mort du patient. Cette distinction importante sur le plan évolutif est fortement corrélée à des critères macroscopiques et histologiques.

4. 1 - Tumeurs bénignes

Caractères évolutifs

Les tumeurs bénignes se développent localement et restent cantonnées au tissu dans lequel elles ont pris naissance. Leur croissance est lente. Toutefois, elles peuvent atteindre un volume et un poids importants. Elles ne récidivent pas après ablation chirurgicale, à condition que l'exérèse soit complète. Ces tumeurs ne métastasent jamais. Leur évolution est généralement favorable. Toutefois, dans certains cas, elles peuvent être la cause de complications graves voire mortelles, en raison de leur siège ou de désordres métaboliques.

Exemples :

- un méningiome du trou occipital, situé dans un orifice non expansible, peut avoir une évolution mortelle en provoquant un engagement du tronc cérébral à travers l'orifice occipital ;
- un adénome parathyroïdien est responsable d'une hyperparathyroïdie et par conséquent d'une hypercalcémie parfois dangereuse.

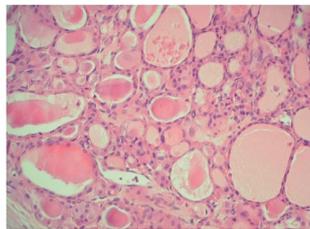
Caractères macroscopiques

Il s'agit de tumeurs circonscrites, bien limitées, nettement séparées des tissus avoisinants, parfois même entourées par une capsule (coque faite de tissu conjonctif). Cette limitation explique la facilité de l'exérèse chirurgicale et la possibilité d'une exérèse limitée à la seule tumeur (ex : adénofibrome du sein, léiomyome de l'utérus).

Caractères histologiques

Le tissu tumoral reproduit de très près la structure du tissu initial (tumeur différenciée). Les cellules ont une morphologie normale et ne présentent aucun caractère de malignité (figure 7.4).

Figure 7.4. Tumeur bénigne : Adénome de la thyroïde. L'histologie est très proche de celle observée dans le parenchyme thyroïdien normal



Il n'y a pas d'envahissement des tissus voisins. Les tumeurs bénignes refoulent sans les détruire les tissus sains de voisinage : elles sont expansives (ex : adénome du foie).

4. 2 - Tumeurs malignes

Les caractères des tumeurs malignes ou cancers s'opposent point par point à ceux des tumeurs bénignes (tableau 7.1)

Tableau 71 : Tableau récapitulatif tumeurs bénignes/malignes

Tableau 7.1 Tableau récapitulatif tumeurs bénignes/malignes	
Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine (bien différenciée)	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après exérèse complète	Exérèse complète difficile. Récurrence possible après exérèse supposée complète
Pas de métastase	Métastases

Caractères évolutifs

Les tumeurs malignes ont habituellement une croissance rapide. Elles donnent naissance à une dissémination tumorale à distance (surtout par voie lymphatique et sanguine) avec éclosion et développement de tumeurs secondaires dans d'autres viscères : les métastases. Les tumeurs malignes ont tendance à récidiver après éradication locale. L'évolution, en l'absence de traitement, se fait spontanément vers la mort.

Caractères macroscopiques

Les tumeurs malignes sont mal limitées, non encapsulées ; elles détruisent et envahissent l'organe dans lequel elles ont pris naissance, ainsi que les organes de voisinage. Leurs contours sont irréguliers. Les foyers de nécrose et d'hémorragie sont habituels.

Caractères histologiques

Les cellules tumorales malignes présentent habituellement des caractères anormaux (caractères cytologiques de malignité). Le tissu tumoral est plus ou moins différencié. Il « caricature » le tissu normal orthologue.

4. 3 - Limites de la distinction bénin/malin

Les caractères opposant les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes constituent un schéma valable dans la plupart des cas. Toutefois, il est des cas où les critères morphologiques ne correspondent pas à l'évolution.

Continuum entre certaines tumeurs bénignes et tumeurs malignes

Adénomes coliques et adénocarcinomes coliques, tumeurs urothéliales papillaires, astrocytomes, tumeurs papillaires du rein. Ce continuum appelé « progression tumorale » correspond à l'acquisition progressive par la tumeur d'un phénotype de malignité, d'anomalies chromosomiques et géniques en nombre croissant.

Tumeurs d'agressivité locale

Caractères histologiques bénins contrastant avec une infiltration des tissus avoisinants et une tendance à la récurrence en raison des difficultés de l'exérèse (ex : les fibromatoses).

Tumeurs à malignité locale

Tumeur dont les caractères histologiques et macroscopiques sont malins mais dont l'agressivité est locale. Le pronostic est plus favorable que ne le laisserait supposer le caractère infiltrant de la tumeur (ex : carcinome basocellulaire de la peau).

Les critères macroscopiques et microscopiques d'une tumeur ne permettent parfois pas d'en affirmer la nature bénigne ou maligne (ex : tumeurs endocrines bien différenciées). Dans certains cas, cette nature maligne ne peut être affirmée que par la survenue de métastases (ex : phéochromocytome).

5 - NOMENCLATURE DES TUMEURS

L'examen anatomopathologique d'une tumeur a pour objectif d'établir le type, le grade histologique et le stade (c'est-à-dire l'extension) et d'évaluer le pronostic ; ce qui contribue à déterminer le traitement le plus approprié pour le patient.

La nomenclature des tumeurs suit une terminologie précise (tableaux 7.2–7.7). Un nom de tumeur se compose généralement d'une racine et d'un suffixe, et peut être associé à un adjectif. La racine définit la différenciation (*adéno* désigne une tumeur glandulaire, *rhabdomyo* une tumeur musculaire striée, *leiomyo* une tumeur musculaire lisse).

Tableaux 7.2, 7.3. et 7.4

Tableau 7.2

Classification de quelques tumeurs épithéliales

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Épithélium malpighien	Papillome malpighien	Carcinome épidermoïde
Épithélium urothélial	Papillome urothélial*	Carcinome urothélial*
Épithélium glandulaire	Adénome	Adénocarcinome

* Dans certains cas, la distinction bénin/malin ne peut pas être faite ; on utilise alors le terme de tumeur urothéliale

Tableau 7.3

Classification de quelques tumeurs conjonctives

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Fibroblastes	Fibrome	Fibrosarcome
Cellules musculaires lisses	Leiomyome	Leiomyosarcome
Cellules musculaires striées	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
Adipocytes	Lipome	Liposarcome
Cellules endothéliales	Angiome	Angiosarcome
Cellules cartilagineuses	Chondrome	Chondrosarcome
Cellules osseuses	Ostéome	Ostéosarcome

Tableau 7.4

Classification de quelques tumeurs des tissus hématopoïétiques

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Lymphocytes		Syndromes lympo-prolifératifs Lymphomes non Hodgkiniens
Myéloïdes		Syndromes myéloprolifératifs

Tableaux 7.5; 7.6 et 7.7

Tableau 7.5

Classification de quelques tumeurs dérivées d'autres tissus

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Mélanocyte	Naevus naevo-cellulaire	Mélanome
Mésothélium	Mésothéliome bénin	Mésothéliome malin
Tissu méningé	Méningiome	
Nerf périphérique	Schwannome	Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques
Cellules gliales	Astrocytome	

Tableau 7.6

Classification des tumeurs du tissu germinal et des annexes embryonnaires

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Gonies		Séminome
Sac vitellin		Mésothéliome malin
Placenta	Mole hydatiforme	Choriocarcinome
Disque embryonnaire		Carcinome embryonnaire
Complexes (pluritissulaire)	Tératome mature	Tératome immature (malin)

Tableau 7.7

Classification de quelques tumeurs du blastème embryonnaire

Tissu embryonnaire	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Nerveux		Neuroblastome
Renal		Néphroblastome
Hépatique		Hépatoblastome

Le suffixe :

- **ome** est utilisé pour nommer les tumeurs bénignes (adénome, rhabdomyome, leiomyome). Il existe cependant des exceptions (ex : les lymphomes et les mélanomes sont des tumeurs malignes) ;
- **matose** désigne la présence de tumeurs multiples ou diffuses (angiomatose, leiomyomatose, adénomatoses) ;
- **carcinome** désigne une tumeur maligne épithéliale (ex : adénocarcinome) ;
- **sarcome** désigne une tumeur maligne conjonctive (ex : rhabdomyosarcome) ;
- **blastome** désigne une tumeur embryonnaire (ex : néphroblastome ou neuroblastome).

6 - ÉVALUATION DU PRONOSTIC DES CANCERS

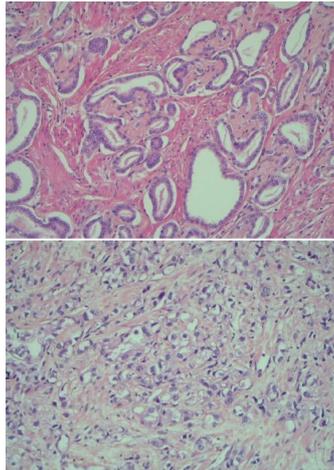
La classification des tumeurs en fonction de l'organe d'origine et de leur type histologique fournit des informations importantes pour évaluer leur pronostic. Toutefois, d'autres paramètres permettent de préciser le potentiel évolutif. Il s'agit du degré de différenciation (grade) et du degré d'extension (stade) de la tumeur, ainsi que dans certains cas de marqueurs moléculaires.

6.1 - Grade

Le grade d'un cancer se fonde sur des critères histologiques tels le degré de différenciation tumorale, l'activité mitotique, le degré d'atypies cyto-nucléaires ou l'extension de la nécrose. Il est défini différemment pour chaque type de tumeur (figure 7.5).

Exemple : le score de Scarff-Bloom-Richardson des adénocarcinomes mammaires prend en compte 3 variables : la différenciation glandulaire, les atypies cyto-nucléaires et le nombre de mitoses (comptées sur 10 champs au fort grossissement).

Figure 7.5. Le score de Gleason est important pour évaluer le pronostic des adénocarcinomes prostatiques



Ce score s'établit en additionnant le grade des 2 contingents tumoraux les plus abondants. Dans cet exemple grade 3 (en haut) + 5 (en bas) = score 8.

6.2 - Stade

Le stade (ou degré d'extension) des cancers se fonde sur la taille de la tumeur primitive et/ou son extension aux tissus et organes de voisinage (T), l'importance de la dissémination aux ganglions lymphatiques régionaux (N) et la présence ou l'absence de métastases (M).

Le système de stadification TNM est actuellement le plus communément utilisé dans le monde. Chacune de ces trois lettres est suivie d'un chiffre variant de 0 (absent) à 4 au maximum, ou d'un X en cas d'impossibilité d'évaluation. Ces chiffres peuvent être suivis d'une lettre, qui apporte une précision supplémentaire. Le score est précédé de la lettre c si l'évaluation du stade est clinique ou de la lettre p si elle est faite par un pathologiste.

Exemple : adénocarcinome colique stade pT4aN1bMX, le pathologiste a détecté une infiltration tumorale de la séreuse et de 2 ou 3 ganglions, mais ignore s'il existe des métastases à distance. Le score TNM permet ensuite de déterminer le stade (ex : adénocarcinome colique T3N0M0 = stade IIA, ou T3N1aM0 = stade IIIB).

Après une résection chirurgicale, le stade d'une tumeur doit être complété par une évaluation de la qualité de la résection, qui est exprimée par la lettre R, suivie des chiffres 0 (exérèse complète), 1 (envahissement microscopique des limites) ou 2 (envahissement macroscopique

des limites).

Si l'évaluation du stade est faite après un traitement (ex : radio- ou chimiothérapie), le score TNM est précédé de la lettre y. Par exemple, un adénocarcinome rectal réséqué après radiothérapie aura un score ypT0N1a s'il ne persiste plus de tumeur primitive identifiable et qu'un seul ganglion régional est envahi.

Les classifications du stade TNM sont actualisées régulièrement (la 7e édition date de 2009). Aussi, il est important d'indiquer le référentiel utilisé lorsque l'on indique le stade TNM d'une tumeur. Par exemple, un adénocarcinome de l'estomac ayant envahi la sous-séreuse était classé « T2b » selon la 6e édition, alors qu'il est maintenant classé « T3 » selon la 7e édition.

En savoir plus: [Stade TNM, La classification TNM des cancers du côlon et Exemples de marqueurs pronostiques](#)

6.3 - Marqueurs pronostiques

Le développement de nouvelles techniques, telles l'immunohistochimie, la cytométrie en flux, l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), la biologie moléculaire, a permis de découvrir la valeur pronostique de certaines molécules, dont l'anomalie d'expression ou les altérations sont détectables au sein des tumeurs. Les exemples sont chaque jour plus nombreux. Ces marqueurs permettent soit de préciser le pronostic spontané, soit de prévoir une réponse à un traitement.

7 - METHODES DIAGNOSTIQUES DES TUMEURS

L'étude anatomopathologique a pour but de préciser :

1. la nature histologique de la tumeur ;
2. son agressivité potentielle ;
3. son pronostic ;
4. sa capacité à répondre à des traitements de plus en plus spécifiques.

7.1 - Diagnostic morphologique

Le diagnostic cyto- ou histologique nécessite de disposer d'échantillons de bonne qualité, représentatifs de la tumeur et n'ayant pas subi d'altérations pendant leur prélèvement ou leur transport. Les différents modes de prélèvements sont détaillés dans le chapitre 1.

Examen des coupes histologiques

Lorsqu'elles sont colorées à l'HES constitue la base du diagnostic anatomopathologique (typage histologique, grade, stade, limites). De nombreuses techniques complémentaires, morphologiques ou non, peuvent être utilisées pour confirmer ou préciser le diagnostic. D'autres colorations permettant la mise en évidence de particularités des cellules tumorales (ex : mucosécrétion avec le bleu Alcian) ou du stroma (ex : trame réticulinique avec le Gordon-Sweet) sont souvent utiles au diagnostic.

Immunohistochimie

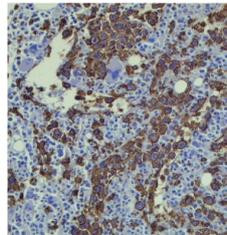
L'immunohistochimie avec des anticorps mono-ou polyclonaux est fréquemment utilisée en pathologie tumorale. L'utilisation de combinaisons d'anticorps dont le choix est orienté par l'étude histologique permet de préciser dans la plupart des cas la nature des tumeurs peu différenciées et l'origine primitive des métastases.

- Des anticorps permettent de déterminer la nature des filaments intermédiaires du cytosquelette des cellules. Ces filaments ont une répartition spécifique au sein des grands types de cellules : filaments de cytokératine dans les cellules épithéliales, filaments de vimentine dans les cellules conjonctives, filaments de desmine dans les cellules musculaires, neurofilaments dans les cellules nerveuses. Ainsi un carcinome est habituellement cytokératine positif et vimentine négatif, alors qu'un sarcome a le phénotype inverse.
- Les marqueurs de surface sont aussi spécifiques de types cellulaires : antigène CD20 (lymphocyte B), antigène épithélial de membrane (cellules épithéliales), Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) (cellules nerveuses et neuro-endocrines), etc.
- Des marqueurs cytoplasmiques correspondant à des produits de sécrétion ou des molécules fonctionnelles sont aussi exploités : mucines (adénocarcinomes), chromogranine (cellules neuro-endocrines), HMB45 (mélanocytes), thyroglobuline (thyroïde) (figure 7.6).

Les marqueurs pronostiques ont été abordés dans le chapitre précédent.

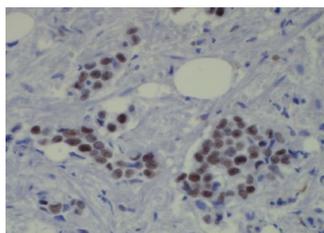
Des anticorps dirigés contre des molécules ayant une valeur pronostique ou thérapeutique sont de plus en plus utilisés. Ainsi, la quantification des récepteurs hormonaux dans les noyaux des cellules tumorales de l'adénocarcinome du sein renseigne sur les effets potentiels d'un traitement anti-hormonal (figure 7.7).

Figure 7.6. Détection de marqueurs de différenciation tumorale par immunohistochimie



Expression du CD20 par les cellules de ce lymphome B à grandes cellules intra-vasculaire.

Figure 7.7. Dans cette métastase osseuse d'adénocarcinome mammaire, les cellules tumorales expriment des récepteurs aux oestrogènes, ce qui permet d'envisager un traitement de la patiente par modulation hormonale



7.2 - Pathologie moléculaire

Les techniques de pathologie moléculaire sont utilisées pour mettre en évidence des altérations moléculaires survenues dans les cellules tumorales. Elles peuvent être réalisées sur coupe histologique (ex : hybridation *in situ*) ou après extraction de l'un des constituants moléculaire du tissu. Dans ce dernier cas, l'évaluation histologique préalable de la nature du tissu analysé et de sa richesse en cellules tumorales est indispensable.

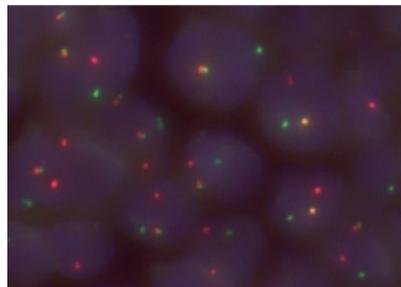
Les techniques de pathologie moléculaire ont une valeur diagnostique et pronostique dans certaines tumeurs malignes, et peuvent également aider à prévoir la réponse à une thérapie ciblée (théranostique), à dépister la maladie résiduelle après traitement ou à diagnostiquer une prédisposition héréditaire à développer un cancer.

Les altérations génétiques apparaissent successivement au cours de la croissance d'une tumeur. Certaines de ces anomalies sont récurrentes, c'est-à-dire que le même type d'anomalie survient avec une fréquence élevée dans un type de tumeur donné.

Réarrangements chromosomiques

Ces anomalies sont assez fréquentes dans les lymphomes et les sarcomes. Ils peuvent aider au typage des lymphomes (ex : t(14 ;18) des lymphomes folliculaires, t(8 ;14) des lymphomes de Burkitt, t(2 ;5) des lymphomes anaplasiques), des sarcomes (ex : t(X ;18) des synoviosarcomes) ou des tumeurs pédiatriques (figure 7.8).

Figure 7.8. Détection par FISH sur noyau interphasique d'une translocation impliquant le proto-oncogène c-myc dans les cellules de ce lymphome



Autres altérations chromosomiques

Il peut s'agir d'anomalies de nombre (ex : hyperploïdie, aneuploïdie), ou de structure (ex : l'isochromosome 17q dans les médulloblastomes). Dans les tumeurs à un stade avancé, ces altérations peuvent être très complexes, et différentes d'une cellule à l'autre (sous-clones).

Amplifications géniques

Elles peuvent avoir une valeur pronostique (ex : mauvais pronostic des neuroblastomes ayant une amplification de c-myc). Elles sont également parfois utiles pour prédire la sensibilité à une thérapie ciblée (ex : HER2 dans des carcinomes mammaires ou gastriques)

L'instabilité génétique

Dans les adénocarcinomes colorectaux, l'instabilité génétique a été opposée à l'instabilité chromosomique. Elle est liée à un défaut de réparation de l'ADN, qui peut être d'origine héréditaire (syndrome de Lynch) ou acquis (formes sporadiques).

Mutations d'un gène

Elles peuvent être assez spécifiques d'une tumeur (ex : gène *KIT* pour les tumeurs stromales digestives).

Clonalité d'une tumeur

Elle peut être établie par la mise en évidence du réarrangement clonal des gènes codant pour les immunoglobulines ou pour le récepteur de cellules T (pour les lymphomes) ou par la mise en évidence d'une inactivation clonale du chromosome X (chez les femmes).

7. 3 - Stratégie diagnostique

L'objectif de la prise en charge médicale d'un patient cancéreux est de le traiter le mieux possible, et au moindre coût. Dans la grande majorité des cas, un diagnostic anatomopathologique, avec au minimum un typage de la tumeur, est nécessaire avant le traitement. Toutefois, ceci nécessite le plus souvent un geste invasif qu'il faut mettre en balance avec les risques et l'intérêt pour le patient. Ainsi, chez un patient cirrhotique présentant de volumineux nodules hépatiques et une élévation importante du taux sérique d'alphafoetoprotéine, le diagnostic de carcinome hépatocellulaire est pratiquement certain, et le désagrément et le risque d'une biopsie de confirmation histologique ne sont pas compensés par le bénéfice escompté pour le patient.

7. 3. 1 - Types de prélèvements

Le choix du type de prélèvement est discuté en fonction notamment du patient (état général, antécédents, urgence, souhaits), des hypothèses diagnostiques et des possibilités thérapeutiques.

Prélèvements cytologiques

Par exemple : frottis de lésions cutanéomuqueuses, aspirations bronchiques, cytoponction d'organes profonds. Ils sont les moins invasifs.

Bien que les informations qu'ils apportent soient souvent incomplètes, elles peuvent être rapidement obtenues, et sont souvent utiles pour déterminer le geste le plus approprié pour la suite de la démarche diagnostique (biopsie, chirurgie, chimiothérapie première). Elles sont parfois suffisantes pour décider de la thérapeutique.

Biopsies par voies endoscopiques

Elles sont assez peu invasives et permettent souvent un diagnostic (ex : typage d'une tumeur bronchique, gastrique ou colique). Le résultat est fiable et l'ensemble du traitement peut être

fondé dessus (ex : lymphome gastrique, carcinome bronchique à petites cellules, adénocarcinome colique).

Biopsies d'organes profonds

Elles constituent une alternative pour les organes pleins (ex : nodule hépatique ou pancréatique).

Prélèvements chirurgicaux

Ils sont les plus invasifs. Il faut toutefois encore distinguer les prélèvements à visée uniquement diagnostique qui peuvent être de petite taille, (ex : biopsie ganglionnaire ou médiastinale) et les résections à but thérapeutique. Ce sont ces derniers prélèvements qui fourniront le plus d'informations (ex : le stade d'un adénocarcinome colique dans une iléo-colectomie).

7. 3. 2 - Collaboration au sein de l'équipe médicale

Le médecin qui prescrit ou effectue un prélèvement en vue d'un examen anatomopathologique doit toujours garder à l'esprit que celui-ci doit permettre de faire un diagnostic. Ce prélèvement doit donc être :

- aussi représentatif que possible de la tumeur ;
- acheminé dans les conditions appropriées, c'est-à-dire soit dans du fixateur si ce médecin est certain qu'un fragment tumoral frais ne sera pas nécessaire, soit à l'état frais (transport en moins de 30 min et en atmosphère humide) ;
- associé à des informations cliniques qui permettront au pathologiste de le redistribuer pour des techniques appropriées (ex : biologie moléculaire, caryotype).

En cas de doute, il est souvent utile de discuter avec le pathologiste concerné avant d'effectuer le prélèvement.

Après avoir fait une synthèse des lésions macro- et microscopiques et, le cas échéant, des altérations moléculaires, le pathologiste confronte ses conclusions avec les données cliniques, radiologiques et biologiques afin d'établir un diagnostic définitif.

8 - Les points essentiels

Définition, composition et classification des tumeurs

Une tumeur, ou néoplasme, est une masse tissulaire due à une prolifération cellulaire excessive reproduisant plus ou moins fidèlement un tissu normal ou embryonnaire, et ayant tendance à persister ou croître spontanément. Une tumeur peut être plus ou moins bien différenciée, selon qu'elle ressemble ou non au tissu d'origine.

Tout cancer est constitué de cellules tumorales (cellules proliférantes anormales) et du stroma qui correspond à l'ensemble des cellules non tumorales présentes en son sein. Les cellules du stroma ne présentent pas les anomalies génétiques des cellules tumorales.

Les tumeurs sont classées en fonction de l'organe où elles se développent initialement (= « primitif ») et du type histologique, c'est-à-dire du tissu qu'elles tendent à reproduire. L'examen anatomopathologique doit également évaluer le potentiel évolutif d'une tumeur et notamment, pour les tumeurs malignes, le stade et le grade.

La classification et la caractérisation des tumeurs nécessitent, dans la majorité des cas, l'examen d'un prélèvement tissulaire biopsique ou chirurgical. Le diagnostic est alors réalisé sur des coupes histologiques colorées à l'HES, complétées si besoin par des techniques complémentaires histologiques (colorations « spéciales », immunohistochimie, hybridation in situ), ou moléculaires réalisées après amplification de l'ADN génomique ou complémentaire.

La stratégie diagnostique, c'est-à-dire le choix du prélèvement et des techniques les plus appropriées à la situation du patient nécessitent de bien connaître les avantages et les limites de chaque méthode. Une interaction directe entre les médecins ou chirurgiens ayant en charge le patient et le médecin pathologiste réalisant le diagnostic est nécessaire avant la mise en œuvre d'un traitement, et parfois également pour le choix de la stratégie diagnostique.

Cellule cancéreuse et tissu cancéreux

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document 2011_2012

Sommaire

- ◆ 1 Bases moléculaires du cancer
 - 1.1 Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer
 - 1.2 Les trois familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse
 - 1.3 Contrôle de l'expression et/ou de l'activation
 - 1.4 Facteurs favorisant l'activation
 - 1.5 Progression tumorale et apoptose
 - 1.6 Progression tumorale et immortalité : la cellule cancéreuse a une prolifération illimitée
- ◆ 2 Modifications fonctionnelles et morphologiques
 - 2.1 Fiche signalétique de la cellule cancéreuse
 - 2.2 Modifications du noyau
 - 2.3 Modifications du cytoplasme
 - 2.4 Membrane
- ◆ 3 Stroma tumoral
 - 3.1 Variations quantitatives
 - 3.2 Variations qualitatives
- ◆ 4 Cancer et angiogenèse
 - 4.1 Vascularisation en périphérie des tumeurs
 - 4.2 Vascularisation au centre des tumeurs
- ◆ 5 Immunité anti-tumorale
 - 5.1 Effecteurs de la réponse immune anti-tumorale
 - 5.2 Échappement des tumeurs à la réponse immune
 - 5.3 Stratégies thérapeutiques immunologiques

OBJECTIFS

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

Introduction

La maladie cancéreuse se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine, puis de l'organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (immortalisation).

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

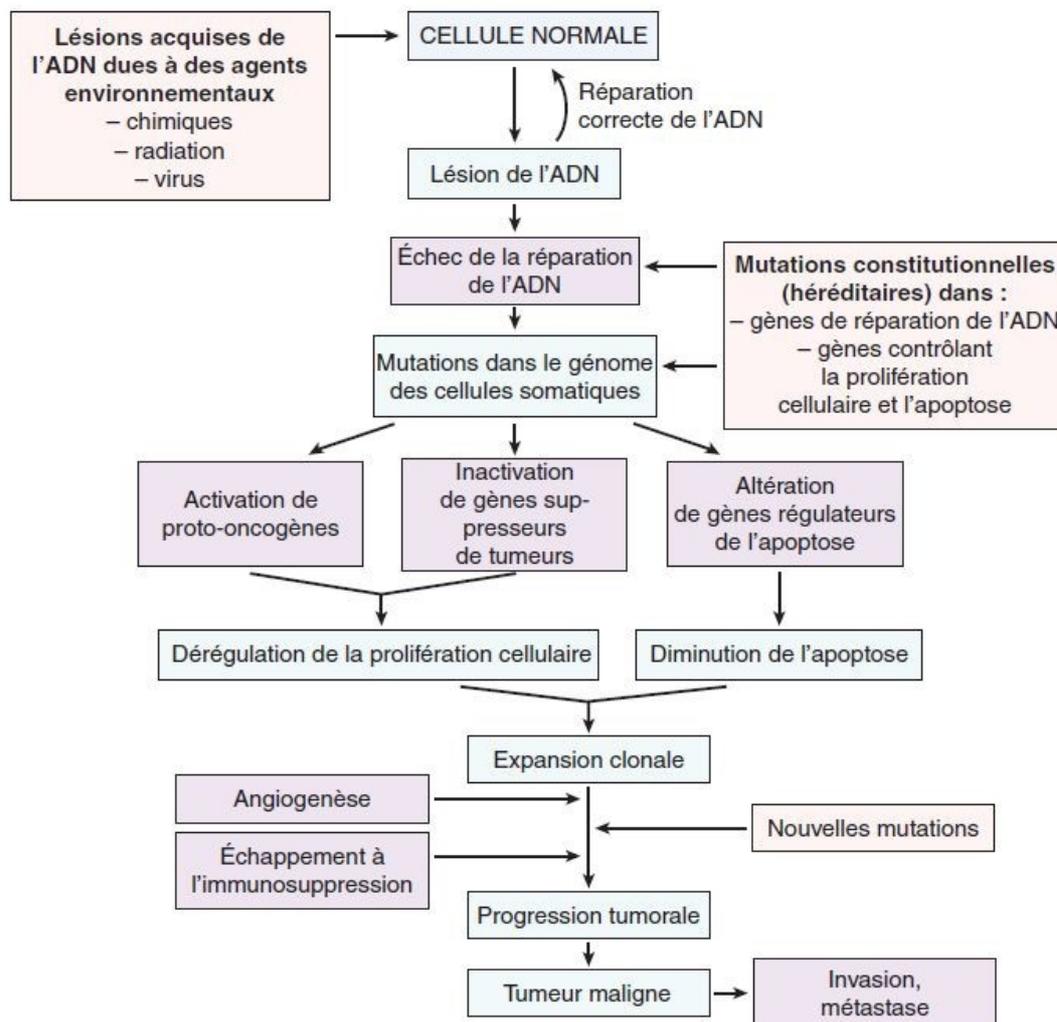
Les clones tumoraux peuvent perdre ou conserver certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles, ou en acquérir de nouvelles (variabilité du phénotype des sous-clones).

Ces modifications vont s'inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques.

1 - BASES MOLECULAIRES DU CANCER

Un néoplasme est la conséquence d'altérations successives du génome des cellules tumorales, qui perturbent de façon permanente l'homéostasie tissulaire (figure 8.1).

Figure 8.1. Bases moléculaires de la cancérogénèse



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

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

La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse. L'activation de nouveaux oncogènes se poursuit tout au long de la progression tumorale : processus multi-étapes.

1. 1 - Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer

- *Agents initiateurs* : ils induisent une lésion définitive de l'ADN (ex : mutation, cassure). Souvent, ces carcinogènes sont activés par des réactions métaboliques.

Exemples :

- carcinogènes chimiques : hydrocarbures polycycliques aromatiques (pétrole, tabac), amines aromatiques (colorants, industrie du caoutchouc), 2-naphtylamine, agents alkylants, aflatoxine b1 ;
- virus (hépatite B, d'Epstein-Barr, etc.) ;
- radiations.
- *Agents promoteurs* : ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs.

Exemples :

- esters de phorbol (TPA) (huile de croton) ;
- hormones : œstrogènes (cancer du sein) ;
- nutrition : alcool (tumeurs ORL), graisses alimentaires (cancers coliques) ;
- schistosomiase et cancer de la vessie.

1. 2 - Les trois familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse Oncogènes

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

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

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

Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- gènes immortalisants (ex : c-myc) codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN ;
- gènes transformants (ex : *KRAS*, *RET*, *KIT*) (tableau 8.1)

Tableau 81 : Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines

Tableau 8.1 Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines		
Proto-oncogènes	Type d'anomalie	Exemples de tumeurs impliquées
<i>ERBB1 (EGFR)</i>	sur-expression ou mutation activatrice	nombreux carcinomes
<i>ERBB2 (HER2)</i>	amplification	carcinomes mammaires et ovariens
<i>FLT3</i>	mutation activatrice	leucémies aiguës myéloïdes
<i>RET</i>	mutation activatrice	carcinomes thyroïdiens
<i>PDGFR</i>	mutation activatrice	sarcomes, gliomes
<i>KIT</i>	mutation activatrice	tumeurs stromales gastro-intestinales
<i>KRAS</i>	mutation activatrice	carcinomes coliques, bronchiques, pancréatiques
<i>NRAS</i>	mutation activatrice	leucémies, mélanomes
<i>BRAF</i>	mutation activatrice	mélanomes
<i>ABL</i>	translocation	leucémie myéloïde chronique
<i>CMYC</i>	translocation	lymphome de Burkitt
<i>NMYC</i>	amplification	neuroblastomes
cycline D	translocation	lymphomes du manteau
<i>CDK4</i>	mutation activatrice	mélanomes

Gènes suppresseurs

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction bi-allélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction.

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

Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose (tableau 8.2).

Tableau 82 : Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs humaines

Tableau 8.2 Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs humaines	
Gènes suppresseurs	Exemples de tumeurs impliquées
<i>TP53</i>	nombreux cancers
<i>NF1</i>	tumeurs des nerfs périphériques
<i>NF2</i>	méningiomes
<i>APC</i>	carcinomes digestifs
<i>WT1</i>	néphroblastome (tumeur de Wilms)

Gènes de maintien de l'intégrité (care takers)

Des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multi-fonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (*MSH2*, *MSH6*). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (*BRCA1*, *rad50*, *MLH-1*). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose.

L'altération des 2 allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes).

Des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers. Ces lésions peuvent être d'origine environnementale, sous l'effet notamment d'agents initiateurs, ou au contraire d'origine génétique.

1.3 - Contrôle de l'expression et/ou de l'activation

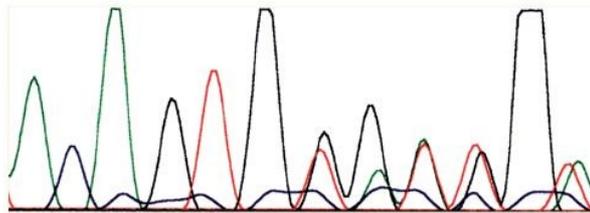
Des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes du maintien de l'intégrité du génome.

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

Mutations ponctuelles, délétions, insertions (figure 8.2)

Pour les proto-oncogènes, un seul événement génétique est généralement suffisant pour l'activation (dominant). Pour les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de surveillance du génome, un double événement est nécessaire pour que le gène soit inactivé au niveau des 2 allèles (récessif).

Figure 8.2. Mutation « gain de fonction » du proto-oncogène KIT dans une tumeur stromale digestive

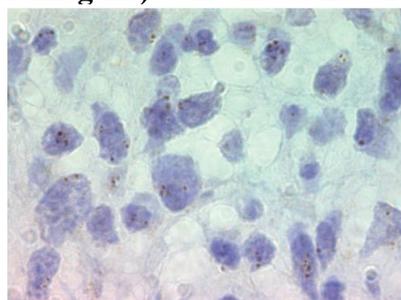


Le séquençage après amplification de l'ADN extrait des cellules tumorales permet de mettre en évidence une délétion de 6 paires de bases. Cette délétion est responsable de l'expression d'une protéine oncogénique, car constitutivement activée.

Amplification génique

Ce phénomène correspond à une multiplication du nombre de copies d'un gène. Il en résulte une augmentation de son expression. Il serait surtout tardif dans l'oncogénèse (figure 8.3).

Figure 8.3. Détection d'une amplification de l'EGFR par CISH (hybridation in situ révélée par un chromogène) dans un adénocarcinome colorectal



Réarrangements chromosomiques

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

Exemple 1 :

Dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 produit un chromosome 22 raccourci : le chromosome de Philadelphie. Cette translocation aboutit à un gène de fusion bcr/c-abl codant pour une tyrosine kinase activée. Il existe actuellement une molécule thérapeutique capable de bloquer spécifiquement la tyrosine kinase activée par cette translocation. Grâce à cette thérapeutique (Imatinib), le pronostic de la LMC a été transformé.

Exemple 2 :

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

Délétions chromosomiques et remaniements chromosomiques complexes

Il peut en résulter une perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur. Cette perte de fonction peut être récessive (ex : Rb) ou dominante (ex : APC).

Mécanismes épigénétiques

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

1. 4 - Facteurs favorisant l'activation

Des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes du maintien de l'intégrité du génome.

Facteurs héréditaires

Ces facteurs génétiques sont responsables de prédispositions familiales aux cancers. La transmission peut être dominante ou récessive, et la pénétrance variable. Les prédispositions génétiques aux cancers sont nombreuses, et les prédispositions monogéniques sont les mieux connues (tableau 8.3).

Tableau 8.3 : Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'homme

Tableau 8.3 Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'homme	
Gènes	Tumeurs ou prédisposition familiale
Proto-oncogènes	
<i>MEN1, RET</i>	néoplasies endocriniennes multiples
<i>KIT, PDGFRA</i>	tumeurs stromales gastrointestinales
<i>CDK4</i>	mélanomes
Gènes suppresseurs de tumeur	
<i>RB</i>	Rétinoblastome
<i>TP53</i>	syndrome de Li Fraumeni
<i>NF1</i>	tumeurs nerveuses (neurofibromatose)
Gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de l'ADN	
<i>XPA</i>	Xeroderma pigmentosum de type A, tumeurs cutanés
<i>BRCA1</i>	carcinomes mammaires et ovariens
<i>MLH1, MSH2</i>	carcinomes colorectaux

Facteurs viraux

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

Exemple :

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

Facteurs physiques

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

Facteurs chimiques

Il en existe de nombreux exemples :

- le tabac ;
- l'aflatoxine induit des mutations très spécifiques du gène *P53* : carcinogène hépatique ;
- les cancers professionnels dus aux dérivés du benzopyrène.

Progression tumorale et cycle cellulaire

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

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

Exemple :

Le cancer du col de l'utérus : les papillomavirus humains (HPV) sont des petits virus à ADN double brin capables d'infecter les tissus épithéliaux, le plus souvent de façon asymptomatique. Certains types d'HPV dits à haut risque (HPV 16, 18) sont associés au cancer du col de l'utérus. On sait désormais que ce virus s'intègre dans le génome de la cellule hôte où il code pour des protéines virales (e6 et e7) capables de se lier et de dégrader respectivement p53 et Rb, ce qui entraîne une levée du verrou du cycle cellulaire.

En savoir plus : « [Rappel sur le cycle cellulaire normal](#) ».

1. 5 - Progression tumorale et apoptose

La cellule cancéreuse devient résistante à l'apoptose.

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

- gènes pro-apoptotiques ; exemple : *P53*, *MYC* (voir schéma du cycle cellulaire) ;
- gènes de survie ou anti-apoptotiques ; exemple : *BCL-2* ;

En cas de lésion de l'ADN, le gène *P53* est activé, permettant, par l'intermédiaire de p21, l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation des lésions de l'ADN ou l'activation de l'apoptose. Il existe des anomalies du gène p53 dans {2/3} des cancers (mutations, délétions) entraînant la suppression du point de vérification de G1 et donc de la voie apoptotique en cas d'instabilité génomique ou d'anomalies chromosomiques.

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

1. 6 - Progression tumorale et immortalité : la cellule cancéreuse a une prolifération illimitée

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

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

2 - MODIFICATIONS FONCTIONNELLES ET MORPHOLOGIQUES

2. 1 - Fiche signalétique de la cellule cancéreuse

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

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

6. capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique.

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

Il faut cependant faire deux remarques :

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

2. 2 - Modifications du noyau

Noyau en mitose

- Augmentation du nombre de cellules en mitoses.
- Mitoses anormales (figure 8.4).

Noyau interphasique

- Anisocaryose (du grec aniso = différent et caryo = noyau) : inégalité de taille d'un noyau à l'autre.
- Augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique : le plus souvent due à une augmentation de la taille du noyau.
- Hyperchromatisme : aspect dense et sombre du noyau lié à une condensation ou à une augmentation du nombre des chromosomes (aneuploïdie).
- Irrégularités de forme et de contours (figures 8.5–8.8).
- Multinucléation (figure 8.9).

Figure 8.4. Une mitose anormale et une cellule à noyau irrégulier

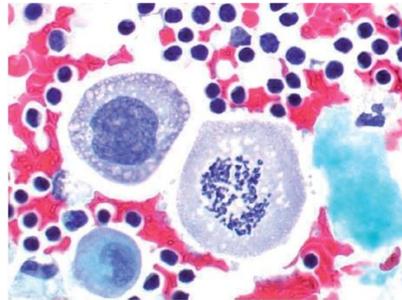
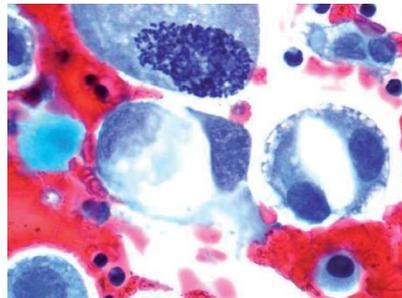
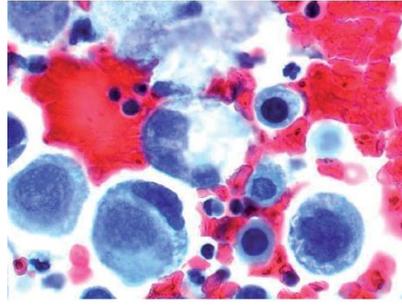


Figure 8.5. Une mitose anormale, noyaux hyperchromatiques irréguliers repoussés par une volumineuse vacuole cytoplasmique



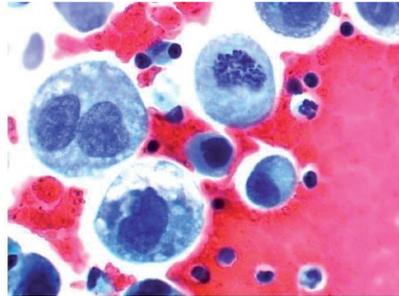
Noter l'anisocaryose : différence de taille des noyaux d'une cellule à l'autre.

Figure 8.6. Cellules cancéreuses avec noyaux hyperchromatiques et augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique



À noter la présence de deux cellules en apoptose.

Figure 8.7. Cellule binucléée avec noyaux hyperchromatiques, volumineux nucléoles et augmentation du rapport nucléocytoplasmique



Une mitose anormale. Au centre : une cellule en apoptose.

Figure 8.8. Noyaux hyperchromatiques avec contours irréguliers

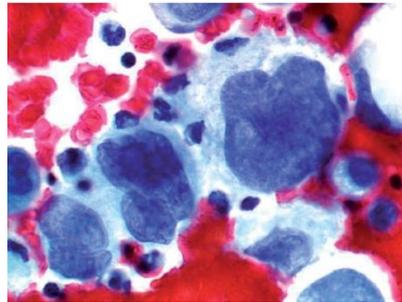
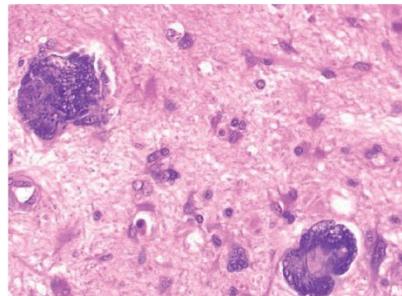


Figure 8.9. Cellules monstrueuses de très grandes tailles avec noyaux multiples irréguliers (glioblastome : tumeur gliale de haut grade)



Noter la taille des noyaux du tissu glial normal en comparaison.

2.3 - Modifications du cytoplasme

Cytosquelette

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

1. microtubules : structures de 20–25 nm d'épaisseur constituées principalement de polymères de tubulines ;

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

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

Système sécrétoire

- Variations visibles sur les colorations standards, telles des vacuoles cytoplasmiques (excès de mucus) refoulant le noyau dans les adénocarcinomes mucosécrétants, ou un cytoplasme clair, optiquement vide (accumulation anormale de glycogène) dans les cancers du rein à cellules claires par exemple (figures 8.10, 8.11).
- Variations quantitatives des sécrétions normales (ex : pic d'immunoglobulines monoclonales dans le myélome).
- Apparition de substances nouvelles, soit par dérégulation d'une synthèse de protéines de type fœtal (ex : alpha fœtoprotéine, antigène carcino-embryonnaire = ACE), soit par sécrétion inappropriée d'une hormone (ex : sécrétion d'ACTH par certains carcinomes à petites cellules du poumon). Ces substances, considérées comme des marqueurs tumoraux, peuvent être dosées dans le sérum lorsqu'elles sont sécrétées ou identifiées in situ par immuno-histochimie.

Figure 8.10. Adénocarcinome à cellules claires du rein : les cytoplasmes des cellules tumorales sont chargés de glycogène ce qui leur donne cet aspect clair

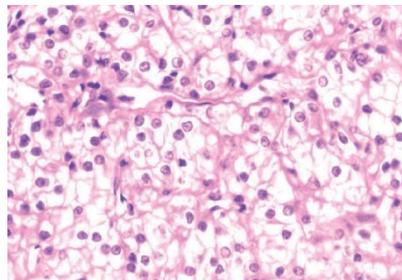
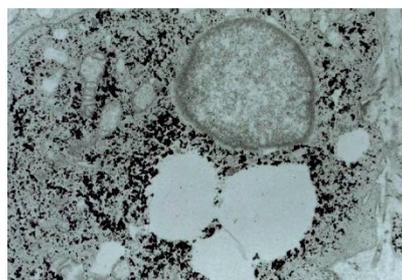


Figure 8.11. Vacuoles cytoplasmiques dans le cytoplasme d'une cellule d'adénocarcinome à cellules claires du rein visibles en microscopie électronique



2. 4 - Membrane

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

Aspects morphologiques

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

Il existe des modifications des protéines de surface, et notamment des molécules d'adhérence,

qui sont impliquées dans les interactions intercellulaires et cellules-matrices extra-cellulaire.

En savoir plus : « [Anomalies des molécules d'adhésion](#) ».

Aspects fonctionnels

- Anomalies des récepteurs membranaires : augmentation de nombre et perte de régulation.
- Modifications des enzymes membranaires : augmentation des enzymes protéolytiques (protéases, glycosidases) favorisant la dégradation de la substance intercellulaire.
- Modifications des antigènes de membrane :
 - altération ou perte des antigènes normaux (Ag d'espèces, d'organes ou de tissus) ;
 - apparition de néoantigènes : ré-expression d'antigènes embryonnaires : alpha fœtoprotéine, antigène carcinoembryonnaire ;
 - expression anormale d'antigène de différenciation, d'Ag associés aux virus (ex : protéine latente de membrane du virus d'Epstein-Barr virus).
- Modifications de la perméabilité membranaire :
 - l'augmentation de perméabilité pour différents cations (Ca^{++} et Mg^{++}) joue un rôle dans plusieurs fonctions cellulaires, en particulier la prolifération.

3 - STROMA TUMORAL

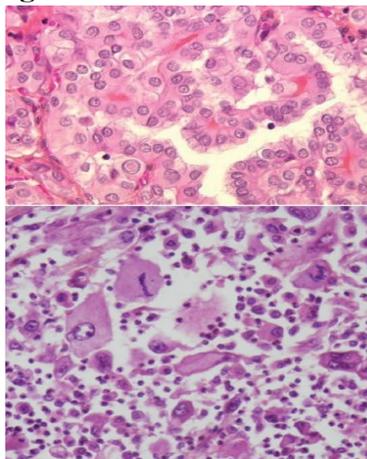
Le stroma tumoral est caractérisé par tout ce qui est présent au sein d'une tumeur et n'est pas une cellule tumorale. Le stroma comprend donc le tissu conjonctif, les vaisseaux, les leucocytes et la matrice extra-cellulaire.

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

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

Les variations morphologiques du stroma sont multiples, certaines d'entre elles sont caractéristiques d'un type tumoral donné et auront donc une valeur sémiologique pour le diagnostic du type tumoral (figure 8.12).

Figure 8.12. Stroma tumoral



3. 1 - Variations quantitatives

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

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

- lorsqu'il est relativement peu abondant, la tumeur sera molle, souvent nécrosée, semblable macroscopiquement à du tissu cérébral. C'est un cancer que l'on caractérisera macroscopiquement d'« encéphaloïde » ;
- à l'inverse, lorsqu'il est très abondant, riche en fibres collagènes, la tumeur sera dure et rétractée, c'est le squirrhe. Cette rétraction, comparable à celle de certaines cicatrices pathologiques, est liée à la présence de nombreux myofibroblastes.

3. 2 - Variations qualitatives

Le tissu conjonctif du stroma possède certaines propriétés réactionnelles du tissu conjonctif normal. Il peut s'y produire une réaction inflammatoire. Celle-ci surviendra, par exemple, lors de la destruction du tissu tumoral par une irradiation.

La nécrose des cellules tumorales déclenche une réaction exsudative. Il peut même se produire une réaction à corps étrangers autour de squames de kératine élaborées par la tumeur. Dans certaines tumeurs, la réaction inflammatoire du stroma est une réaction tuberculoïde.

Quelques tumeurs ont un stroma riche en cellules lymphocytaires ou plasmocytaires, ce qui peut être la manifestation d'une réaction immunitaire. Cet aspect va parfois de pair avec un pronostic meilleur.

4 - CANCER ET ANGIOGENESE

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

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

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

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

4. 1 - Vascularisation en périphérie des tumeurs

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

Les vaisseaux créés au sein de la tumeur sont anormaux. Ce sont des canaux à paroi mince plutôt de type veinulaire, irrégulièrement anastomosés avec de nombreux culs-de-sac. Ils ont

tendance à former des *shunts* artério-veineux. La bordure endothéliale est incomplète (sauf dans les tumeurs cérébrales primitives), la membrane basale est souvent absente, les cellules satellites (péricytes et cellules musculaires lisses) raréfiées. Il n'y a pas d'innervation et de nombreux espaces vasculaires sont bordés directement par les cellules tumorales.

Ces vaisseaux défectifs ne sont pas contrôlables par les mécanismes locaux habituels (mécanisme nerveux et système des cytokines). L'efficacité de perfusion est médiocre. Les courts-circuits artério-veineux s'opposent à une perfusion capillaire efficace.

Le régime liquidien est chaotique avec des inversions de flux et une stase selon une période de 2–3 min.

Le drainage des fluides interstitiels est déficient en liaison avec l'excès de perméabilité et l'absence de drainage lymphatique fonctionnel.

Enfin, cette vascularisation est très inégalement répartie en densité d'un point à un autre de la tumeur.

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

4. 2 - Vascularisation au centre des tumeurs

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

5 - IMMUNITE ANTI TUMORALE

La réponse immune joue un rôle majeur dans la défense de l'organisme contre les tumeurs, et est probablement responsable du contrôle et de la majorité des tumeurs. Ceci est notamment valable à la phase initiale d'émergence des tumeurs, mais l'infiltration tumorale par des lymphocytes à un stade plus évolué reste un facteur pronostic important pour plusieurs tumeurs.

5. 1 - Effecteurs de la réponse immune anti-tumorale

La réponse immune anti-tumorale fait intervenir :

- l'immunité innée, avec notamment des cellules cytotoxiques (ex : lymphocytes NK), et des facteurs solubles (ex : interféron gamma), qui peuvent avoir des effets directs ou indirects (pro-inflammatoire ou anti-angiogénique) ;
- l'immunité adaptative, c'est-à-dire dépendante de la reconnaissance de molécules spécifiques produites par la tumeur.

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

- la cytotoxicité directe par les lymphocytes NK (NK = natural killer), les lymphocytes T cytotoxiques (CD8), ou les cellules dendritiques IKDC (*Interferon gamma producing killer dendritic cells*) (tableau 8.4) ;
- la cytotoxicité médiée par les anticorps, qui paraît notamment très utile en thérapeutique, avec l'utilisation d'Ac monoclonaux spécifiques de certains antigènes exprimés par les tumeurs (CD20, EGFR) ;
- la production de facteurs solubles capables de moduler la réponse inflammatoire locale et/ou l'angiogénèse, tels l'interféron gamma.

Tableau 84 : Mécanismes effecteurs de la réponse immunitaire anti-tumorale par cytotoxicité directe

Tableau 8.4 Mécanismes effecteurs de la réponse immunitaire anti-tumorale par cytotoxicité directe		
Cellule effectrice	Ligand sur la tumeur	Apoptose induite par
Lymphocyte T CD8	Restreint au CMH1	perforine
Lymphocyte NK	Non restreint au CMH1 Expression par la tumeur de MICA ou MICB qui active NKG2D sur les NK	perforine ou TRAIL *
Cellules dendritiques IKDC		perforine ou TRAIL *

* Tumor necrosis factor receptor related apoptosis inducing ligand

5. 2 - Échappement des tumeurs à la réponse immune

Les mécanismes d'échappement des tumeurs concernent à la fois la réponse immune innée et adaptative. Il peut s'agir :

- d'une immuno-sélection : sélection au cours du temps des sous-clones tumoraux ayant acquis des mécanismes d'échappement à la réponse immune. Ces sous-clones sont généralement sélectionnés en raison de la diminution de l'expression de cibles ou l'augmentation de l'expression d'inhibiteurs ;
- d'une immuno-subversion (induction d'une tolérance spécifique) mettant en jeu des phénomènes plus complexes de coopération intercellulaire.

En savoir plus : « Exemples de mécanismes impliqués dans l'immuno-sélection ».

5. 3 - Stratégies thérapeutiques immunologiques

Pour les tumeurs viro-induites la stratégie vaccinale peut être efficace. Ainsi la vaccination d'une population contre l'hépatite B permet de prévenir la survenue d'hépatites chroniques B et de réduire de façon importante l'incidence du carcinome hépatocellulaire qu'elle aurait induit.

L'immunothérapie par instillation du vaccin BCG en intravésical est utilisée depuis de nombreuses années pour contrôler l'évolution des tumeurs superficielles de vessie de haut grade.

Des injections d'interleukine 2 peuvent induire des régressions métastatiques dans certains cancers du rein ou dans les mélanomes.

Actuellement, plusieurs anticorps monoclonaux sont dirigés contre des antigènes spécifiques des tumeurs. Ces Ac sont éventuellement associés à des radio-éléments ou des toxines.

En savoir plus : « [Exemples d'anticorps monoclonaux anti-tumoraux](#) ».

Histoire naturelle du cancer

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document 2011_2012

Sommaire

- ◆ 1 États précancéreux et phase initiale du cancer
 - 1.1 Conditions et lésions précancéreuses, notion de dysplasie
 - 1.2 Carcinome in situ (CIS)
 - 1.2.1 Définition
 - 1.2.2 Localisations
 - 1.2.3 Diagnostic
 - 1.2.4 Évolution
- ◆ 2 Phase locale du cancer : l'invasion
 - 2.1 Aspects fondamentaux
 - 2.1.1 Modulation de l'ancrage cellulaire à la matrice extra-cellulaire : les molécules d'adhérence
 - 2.1.2 Dégradation de la matrice extra-cellulaire : rôle des protéases
 - 2.1.3 Migration des cellules cancéreuses
 - 2.2 Aspects pratiques/conséquences loco-régionales
 - 2.2.1 Importance diagnostique, notion de carcinome micro-invasif
 - 2.2.2 Invasion locale : voies préférentielles, notion de « degré d'infiltration »
- ◆ 3 Phase générale du cancer : la métastase
 - 3.1 Définitions
 - 3.2 Différentes étapes de la dissémination métastatique
 - 3.3 Mécanismes moléculaires impliqués dans ces différentes étapes
 - 3.3.1 Détachement cellulaire et invasion de la matrice extra-cellulaire
 - 3.3.2 Intravasation
 - 3.3.3 Extravasation
 - 3.3.4 Invasion d'un nouveau territoire
 - 3.4 Mécanismes de sélection cellulaire
 - 3.4.1 Mécanismes génétiques
 - 3.4.2 Mécanismes immunologiques
 - 3.4.3 Autres mécanismes de sélection : pertes cellulaires
 - 3.5 Différentes voies de migration
 - 3.5.1 Extension lymphatique
 - 3.5.2 Extension hématogène
 - 3.6 Aspect macroscopique des métastases hématogènes
 - 3.6.1 Aspect microscopique des métastases

OBJECTIFS

- Connaître et savoir décrire à l'aide d'exemples les principales phases de l'histoire naturelle du cancer : phase précancéreuse (prédispositions, dysplasie), phase locale (micro-invasion, extensions loco-régionales), phase générale (métastatique).
- Connaître les principes de la classification TMM des tumeurs.

INTRODUCTION

L'histoire naturelle d'un cancer peut être divisée schématiquement en plusieurs étapes :

- la transformation cancéreuse d'une cellule ;
- l'expansion clonale de la cellule cancéreuse ;
- la croissance de la masse tumorale qui devient cliniquement détectable et l'invasion locale avec envahissement loco-régional par le tissu cancéreux ;

- la dissémination des cellules cancéreuses à distance du foyer tumoral initial et la formation de foyers tumoraux secondaires = les métastases.

Cette progression tumorale est liée à l'instabilité génétique des cellules cancéreuses. Des modifications génétiques spontanées vont survenir progressivement, avec apparition de variants du clone initial, entraînant une hétérogénéité de la tumeur. Ces clones variants auront des comportements prolifératifs, invasifs, antigéniques, et métastatiques hétérogènes, ou encore une sensibilité inégale à la chimiothérapie.

1 - ÉTATS PRECANCEREUX ET PHASE INITIALE DU CANCER

Tous les épithéliums reposent sur une membrane basale qui sépare les cellules épithéliales du tissu conjonctivo-vasculaire sous-jacent appelé choriion. Les étapes du développement d'un carcinome (cancer d'origine épithéliale) avant la phase d'invasion correspondent aux étapes strictement intra-épithéliales de la carcinogenèse.

On distingue deux étapes : les dysplasies et le carcinome *in situ*.

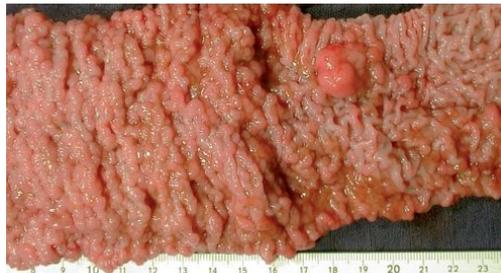
1. 1 - Conditions et lésions précancéreuses, notion de dysplasie

Les conditions précancéreuses sont des états cliniques associés à un risque significativement élevé de survenue de cancer. Elles permettent de déterminer des populations à risque pour un cancer donné.

Les lésions précancéreuses sont des anomalies histopathologiques détectables avant l'apparition d'un cancer.

Certains cancers apparaissent aussi sur des lésions pré-existantes, comme les carcinomes développés sur des cicatrices de brûlure ou des lésions de radiodermite. Une condition précancéreuse est donc distincte d'une lésion précancéreuse (figure 9.1).

Figure 9.1. La polypose colique familiale est une condition précancéreuse, car cette maladie entraîne un risque important de cancer du colon



Elle se traduit en particulier par la survenue de nombreux adénomes coliques (photo macroscopique d'une colectomie).

Certaines lésions précancéreuses sont appelées dysplasies. Les dysplasies sont des troubles acquis de l'homéostasie cellulaire résultant 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.

Remarque

Le terme de « dysplasie » a un deuxième sens, plus près de son étymologie (*dys*/anomalie ; *platein*/construire). Il désigne toute lésion résultant d'une anomalie du développement d'un tissu, d'un organe ou d'une partie de l'organisme (ex : dysplasie rénale, dysplasie dentaire). Il est également utilisé pour désigner certaines maladies constitutionnelles rares, à caractère malformatif plus ou moins manifeste (ex : dysplasie fibreuse des os).

Des états dysplasiques précancéreux peuvent être observés

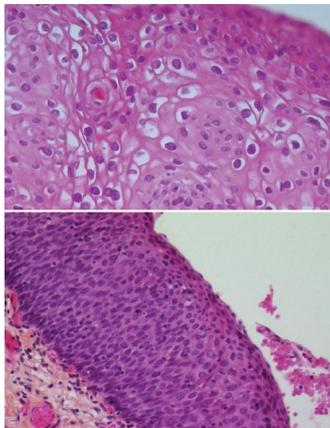
- Au cours d'un état inflammatoire chronique (ex : gastrite chronique à hélicobacter ; endobrachycœsophage par reflux acide chronique ; certaines maladies inflammatoires chroniques intestinales).
- Au cours d'infections virales (ex : condylomes à papillomavirus du col utérin).
- Dans des tumeurs bénignes (ex : adénomes du côlon).

Caractères microscopiques des dysplasies

L'état dysplasique peut être diagnostiqué par l'examen anatomopathologique, cytologique et/ou histologique :

- architecture tissulaire : augmentation de la densité cellulaire, diminution de la différenciation cellulaire, anomalies de la polarité cellulaire, désorganisation de l'épithélium ;
- cytologie : mitoses en nombre augmenté, augmentation des rapports nucléo-cytoplasmiques, anisocytose et anisocaryose (figure 9.2).

Figure 9.2. Dysplasie de bas grade (en haut) ou de haut grade (en bas) du col utérin



Dans la dysplasie de haut grade, l'architecture de l'épithélium est très perturbée et des mitoses sont détectable jusqu'à son tiers supérieur.

Ces anomalies microscopiques sont plus ou moins intenses et *étendues*, et ceci est la base de la notion de grade : l'anatomopathologiste doit non seulement reconnaître une dysplasie mais doit indiquer son grade c'est-à-dire son intensité. En règle, plus la dysplasie est marquée, plus le risque de transformation en cancer à plus ou moins court terme est élevé.

Le grade a donc pour but d'évaluer le pronostic pour guider l'attitude thérapeutique.

Différentes terminologies sont employées pour qualifier les différents grades de dysplasie :

- dysplasie légère, modérée et sévère ;
- néoplasie intra-épithéliale (NIE) de degrés I, II et III ;

- dysplasie de bas grade et de haut grade.

1. 2 - Carcinome in situ (CIS)

1. 2. 1 - Définition

Au niveau des épithéliums, séparés du tissu conjonctif par une membrane basale bien distincte, il est possible de décrire un stade de carcinome *in situ* : prolifération de cellules épithéliales cancéreuses qui ne franchit pas la membrane basale de l'épithélium, et donc n'envahit pas le tissu conjonctif. Le carcinome *in situ* est aussi dit « non invasif ».

À ce stade, les cellules cancéreuses ne sont pas accompagnées par un stroma et les métastases sont impossibles.

1. 2. 2 - Localisations

Les localisations des CIS sont celles des dysplasies :

- col utérin ;
- autres muqueuses malpighiennes (lèvres et bouche, œsophage, larynx, muqueuses génitales, bronches après métaplasie malpighienne) et peau ;
- urothélium (vessie surtout) ;
- muqueuses digestives (surtout à partir des adénomes, parfois aussi en muqueuse plane : par exemple sur une métaplasie intestinale gastrique ou du bas œsophage [endobrachyœsophage]) ;
- sein : carcinome lobulaire *in situ* touchant les petits acini mammaires, ou carcinome intracanalalaire dans les canaux excréteurs galactophores.

1. 2. 3 - Diagnostic

Le diagnostic de carcinome *in situ* est histologique, sur des biopsies ou sur des pièces opératoires. En effet, il n'y a pas de masse tumorale et les modifications macroscopiques sont minimales et ne servent qu'à orienter les biopsies.

La distinction entre carcinome *in situ* et dysplasie sévère ou de haut grade est difficile et parfois impossible. En pratique, ceci n'a pas d'importance car l'attitude thérapeutique est identique qu'il s'agisse d'une dysplasie sévère ou d'un carcinome *in situ*. Le point important du diagnostic est ici, par définition, l'intégrité de la membrane basale et donc l'absence d'envahissement cancéreux du tissu conjonctif.

N.B. : le terme de carcinome *in situ* présente toutefois dans la classification OMS deux exceptions ne respectant pas strictement cette définition : les adénocarcinomes colorectaux envahissant la muqueuse sans dépasser la musculaire muqueuse, et les tumeurs urothéliales n'infiltrant pas la musculature.

1. 2. 4 - Évolution

Le carcinome *in situ* peut demeurer non invasif pendant plusieurs années, mais évolue spontanément dans la très grande majorité des cas en un carcinome invasif. Il peut toutefois exister des régressions spontanées.

Le schéma évolutif {dysplasie → CIS → carcinome invasif}, s'il est très fréquent, n'est probablement pas applicable à tous les carcinomes.

Le dépistage des carcinomes *in situ* est très important pour le pronostic, car à ce stade aucune métastase ne s'est constituée. Le traitement peut être local et curatif.

2 - PHASE LOCALE DU CANCER : L'INVASION

2. 1 - Aspects fondamentaux

Les cellules tumorales envahissent le tissu conjonctif selon un processus actif et complexe, lié à l'acquisition de nouvelles propriétés biologiques par certaines cellules du clone tumoral. Le stroma du cancer (notamment l'angiogenèse indispensable dès que la masse tumorale dépasse 1 à 2 mm de diamètre) est nécessaire à la croissance de la tumeur et s'élabore lors de la phase d'invasion.

La plupart des carcinomes débutent par une phase de prolifération intra-épithéliale, puis deviennent invasifs lors du franchissement de la membrane basale. Les cancers non épithéliaux sont d'emblée invasifs, à l'exception des mélanomes qui peuvent présenter une phase initiale intra-épidermique et des séminomes testiculaires qui font le plus souvent suite à une « néoplasie germinale intratubulaire ».

L'invasion tumorale fait intervenir plusieurs mécanismes :

1. interaction des cellules cancéreuses avec les composants de la matrice extra-cellulaire et notamment les membranes basales ;
2. dégradation du tissu conjonctif (matrice extra-cellulaire et membranes basales) ;
3. mobilisation des cellules cancéreuses ;
4. rôle de l'hypoxie et de la nécrose tumorale.

2. 1. 1 - Modulation de l'ancrage cellulaire à la matrice extra-cellulaire : les molécules d'adhérence

Les cellules normales sont liées entre elles et à la matrice extra-cellulaire par des systèmes de jonction et par des molécules d'adhésion. La modulation d'expression des molécules d'adhésion et la diminution des jonctions intercellulaires entre les cellules tumorales participent à l'invasion tumorale.

La capacité des cellules tumorales à se dissocier dépend aussi de leur degré de différenciation ; une caractéristique morphologique de nombreuses tumeurs est la présence de cellules moins bien différenciées au niveau du front d'invasion. Cette dédifférenciation est probablement contrôlée par des interactions tumeur-micro-environnement péri-tumoral.

En savoir plus : « [Les intégrines](#) ».

2. 1. 2 - Dégradation de la matrice extra-cellulaire : rôle des protéases

Les cellules cancéreuses sont capables de dégrader les constituants de la membrane basale et de la matrice extra-cellulaire. Cette protéolyse fait intervenir des enzymes sécrétées par les cellules cancéreuses et/ou par des cellules du stroma (fibroblastes) stimulées par des facteurs solubles sécrétés par les cellules cancéreuses. Ces enzymes sont notamment des métalloprotéases matricielles (MMP), des constituants du système de la plasmine. Le processus fait également intervenir une rupture d'équilibre entre ces enzymes et leurs inhibiteurs.

2. 1. 3 - Migration des cellules cancéreuses

La migration des cellules passe par l'accumulation de micro-filaments sous la membrane plasmique, permettant des déplacements par pseudopodes. Elle fait intervenir des facteurs

autocrines de mobilité et des facteurs chimiotactiques : produits de la dégradation de la matrice extra-cellulaire, cytokines et facteurs de croissance.

2. 2 - Aspects pratiques/conséquences loco-régionales

2. 2. 1 - Importance diagnostique, notion de carcinome micro-invasif

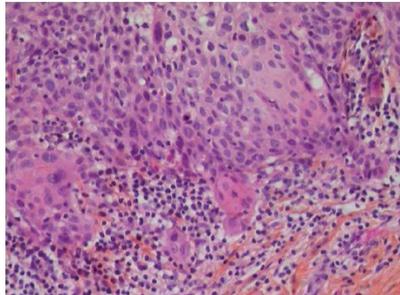
À partir de l'épithélium, les cellules carcinomateuses érodent la membrane basale et envahissent la partie superficielle du chorion sous-jacent. À ce stade, le carcinome est appelé « micro-invasif ». Ces cancers invasifs superficiels ont généralement un meilleur pronostic que celui des cancers plus évolués de même type.

Par exemple, dans l'estomac, il est possible d'individualiser un cancer « intramuqueux » : il s'agit d'un cancer envahissant le chorion muqueux sans franchissement de la musculaire muqueuse. Son pronostic est nettement plus favorable que celui des cancers ayant dépassé la musculaire-muqueuse et envahi les couches pariétales plus externes : risque métastatique faible.

C'est lors de la phase d'invasion que s'élabore le stroma du cancer. À partir du moment où le cancer devient invasif, les cellules cancéreuses peuvent disséminer à distance pour former des métastases.

L'invasion est un signe de malignité important, qui a souvent plus de valeur que les « atypies » morphologiques des cellules pour faire le diagnostic anatomopathologique de cancer : ce caractère invasif ne peut pas s'apprécier sur un examen cytologique (en dehors de signes indirects) mais seulement sur une biopsie ou une pièce opératoire (figure 9.3).

Figure 9.3. Carcinome épidermoïde microinvasif du col utérin. Quelques amas de cellules tumorales infiltrent le chorion superficiel



2. 2. 2 - Invasion locale : voies préférentielles, notion de « degré d'infiltration »

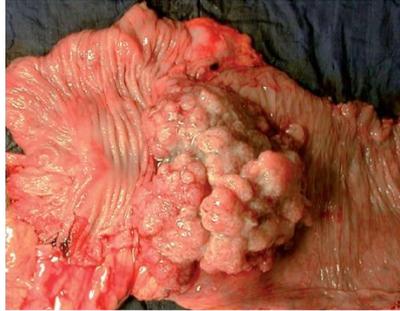
La tumeur s'étend progressivement dans l'organe où elle est née et envahit ses différents constituants de proche en proche (ex : sous-muqueuse puis musculaire colique, musculaire vésicale, hypoderme...). Les tissus normaux sont ainsi progressivement remplacés par la formation tumorale. Dans un organe plein (foie, reins), elle forme une masse arrondie, unique. Dans un organe creux comme le tube digestif, elle envahit plus ou moins rapidement et successivement les différents plans de la paroi.

L'examen anatomopathologique permet donc de préciser le stade d'extension, le plus souvent en utilisant la classification TNM, qui dépend de chaque organe.

Un cancer invasif détruit les tissus normaux et utilise préférentiellement les voies de moindre résistance pour se propager : espaces conjonctifs lâches, espaces péri-nerveux, capillaires lymphatiques et sanguins, parois veineuses. Les cellules cancéreuses peuvent se disperser de

façon isolée dans le tissu conjonctif, très à distance de la masse tumorale principale (ce qui justifie les excrèses larges de certaines tumeurs malignes) et être à l'origine des récurrences locales (figure 9.4).

Figure 9.4. Adénocarcinome du colon. Présence sur cette photographie macroscopique d'une tumeur bourgeonnante, polypoïde



Certains tissus conjonctifs résistent longtemps à l'envahissement : périoste, disques intervertébraux, cartilage épiphysaire...

Une tumeur infiltrante peut se manifester cliniquement par différents mécanismes :

- effet de masse (ex : distension douloureuse d'une capsule rénale ou hépatique) ;
- obstruction d'un canal par compression (ex : ictère par compression du cholédoque par un adénocarcinome pancréatique).

Par contiguïté, la tumeur va ensuite envahir les organes voisins et les structures adjacentes ; c'est l'extension régionale.

Exemple : envahissement de la cavité pleurale ou du médiastin par un cancer du poumon, envahissement de la loge rénale ou des cavités pyélo-calicielles par un carcinome rénal, envahissement de la paroi abdominale par un cancer du côlon...

3 - PHASE GENERALE DU CANCER : LA METASTASE

3.1 - Définitions

La progression tumorale dépend du pouvoir prolifératif et du pouvoir métastasiant.

Après une phase locale, les métastases (du grec *métastasis* : déplacement) font toute la gravité de la maladie cancéreuse.

Les métastases sont des foyers cancéreux secondaires, développés à distance de la tumeur primitive, et dont la croissance est autonome, indépendante de celle de la tumeur primitive.

Le moment d'apparition des métastases dans l'histoire naturelle d'un cancer est variable :

- elles peuvent être révélatrices d'une tumeur primitive jusque-là asymptomatique et donc méconnue (ex : métastase cérébrale symptomatique d'un mélanome cutané non diagnostiqué) ;
- elles peuvent être contemporaines de la tumeur primitive et sont découvertes, soit lors du bilan d'extension, soit parce qu'elles entraînent des symptômes cliniques ;
- elles peuvent survenir au cours de l'évolution d'un cancer traité parfois très tardivement alors que la tumeur primitive est éradiquée par la thérapeutique (plus de 10 ans parfois, notamment pour certains cancers du rein ou du sein).

Elles vont souvent de pair avec la résistance au traitement.

Une très faible proportion des cellules tumorales circulantes est capable de former une métastase : moins d'une sur 10 000 cellules tumorales qui quittent la tumeur primitive échappent au système de défense de l'organisme et fondent une nouvelle tumeur.

Du fait de leur hétérogénéité génétique et phénotypique, les diverses cellules cancéreuses d'une même tumeur ont des capacités métastatiques variables : l'histoire naturelle d'un cancer comporte une sélection positive de sous-clones cellulaires à capacité métastatique.

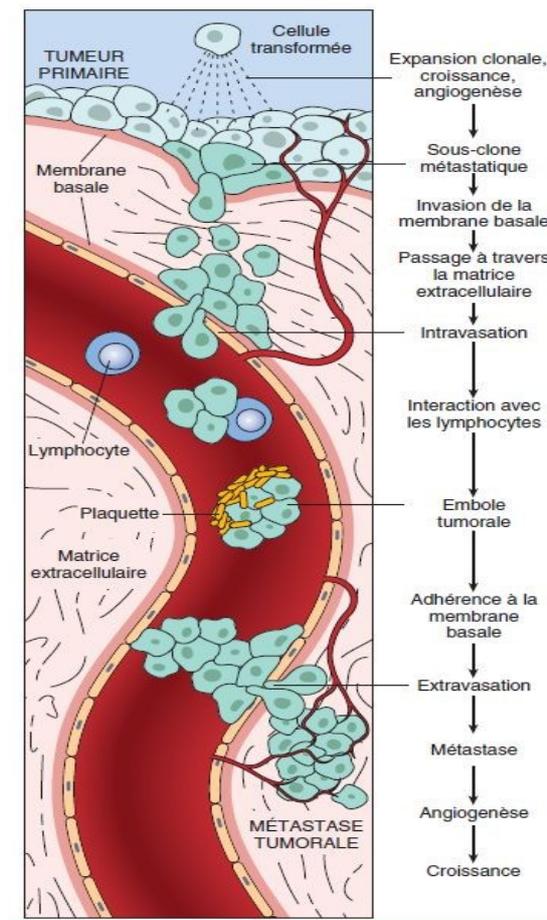
3. 2 - Différentes étapes de la dissémination métastatique

Que ce soit par voie sanguine ou lymphatique, les cellules cancéreuses qui quittent le foyer tumoral initial doivent franchir des étapes successives : chaque étape représente un obstacle que seul un petit nombre de cellules cancéreuses ayant réussi à s'adapter à un nouvel environnement réussiront à franchir.

Ces différentes étapes sont (voir figure 9.5) :

- le détachement cellulaire et l'invasion de la matrice extra-cellulaire ;
- l'intravasation : passage dans la circulation ;
- survie dans la circulation ;
- extravasation ;
- survie et prolifération dans un site étranger.

Figure 9.5. Les étapes de la métastase par voie hémotogène



3. 3 - Mécanismes moléculaires impliqués dans ces différentes étapes

3. 3. 1 - Détachement cellulaire et invasion de la matrice extra-cellulaire

C'est une étape limitante qui met en jeu les molécules d'adhésion (perte de l'ancrage cellulaire), les protéases extra-cellulaires (dégradation de la matrice extra-cellulaire), et des facteurs de mobilité.

L'environnement joue un rôle majeur : stroma réaction et mise en place de l'angiogenèse, prérequis indispensable à la progression tumorale.

3. 3. 2 - Intravasation

Il s'agit du passage dans le courant sanguin ou lymphatique. Il se fait soit au sein de la tumeur dans les petits vaisseaux induits par l'angiogenèse qui sont très perméables, soit en périphérie de la tumeur dans les petits vaisseaux lymphatiques.

Le passage des membranes basales vasculaires fait intervenir les processus déjà décrits pour l'invasion locale de la tumeur primitive.

Survie dans la circulation

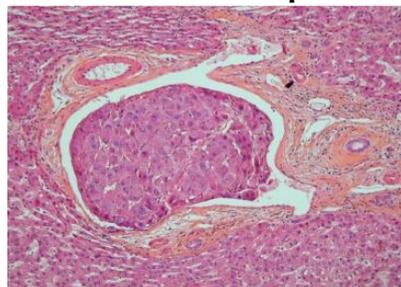
Dans la circulation les cellules cancéreuses ne prolifèrent pas. Elles doivent résister à des agressions mécaniques : pression sanguine, élongation et friction dans les capillaires.

Elles ont tendance à s'agréger pour résister aux agressions (emboles néoplasiques).

De plus, les cellules cancéreuses sont en contact avec les cellules circulantes du système immunitaire (*natural killer*, lymphocytes T cytotoxiques) qui lysent une grande partie d'entre elles. L'agrégation plaquettaire parfois induite au contact des cellules tumorales pourrait les protéger des agressions mécaniques, les isoler des cellules cytotoxiques et favoriser leur adhésion aux parois vasculaires.

Des agrégats de cellules tumorales se bloquent dans les petits capillaires (figure 9.6).

Figure 9.6. Embole vasculaire d'un carcinome hépatocellulaire dans une veine portale



3. 3. 3 - Extravasation

Les mécanismes impliqués semblent proches de ceux mis en jeu lors de l'extravasation des leucocytes dans les sites inflammatoires :

- contact adhésif entre des motifs de la cellule cancéreuse reconnu par la E-sélectine des cellules endothéliales (roulement) ;
- deuxième contact adhésif entre l'intégrine et son ligand endothélial qui immobilise la cellule. D'autres interactions cellulaires peuvent intervenir ;
- la cellule tumorale provoque la rétraction des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux, découvrant ainsi les protéines de la membrane basale. Elle se fixe ensuite à la membrane basale par l'intermédiaire de récepteurs. Puis ses enzymes dégradent les protéines et perforent la membrane basale. Des protubérances tentaculaires s'infiltrent

dans la zone endommagée et la cellule tumorale s'introduit dans cet orifice tout en continuant de produire des enzymes qui lui permettent d'atteindre les couches de la matrice extra-cellulaire situées sous la couche basale et de pénétrer dans le tissu sous-jacent.

3.3.4 - Invasion d'un nouveau territoire

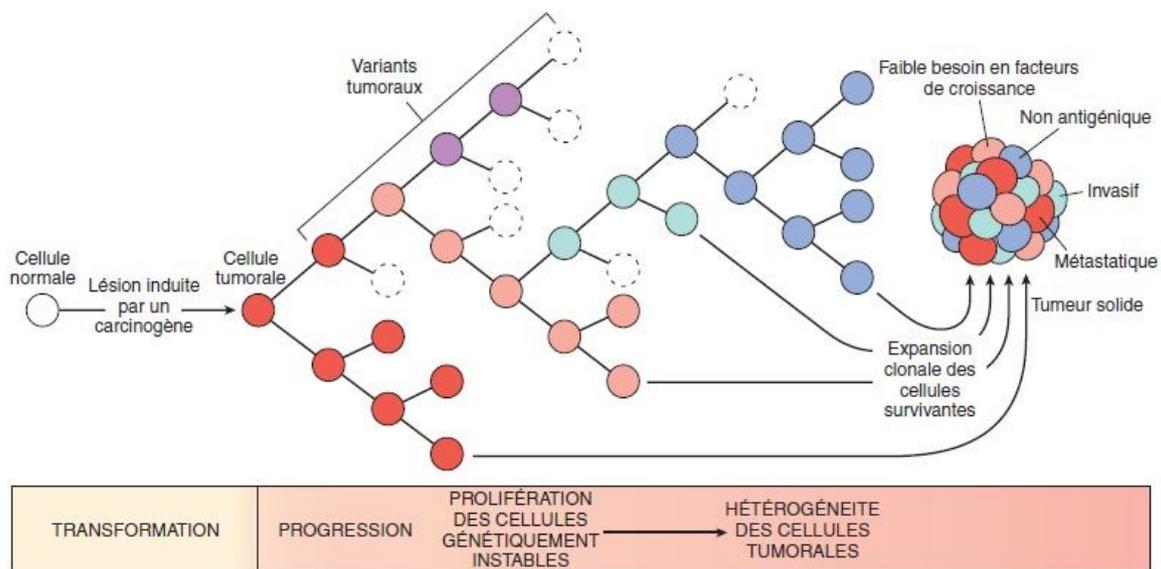
L'invasion est un phénomène actif complexe par lequel les cellules tumorales qui ont quitté la circulation sanguine envahissent les tissus. C'est une étape limitante et peu de cellules y parviennent. Un écosystème favorable est indispensable à leur survie et à leur prolifération :

- nécessité de molécules d'adhésion leur permettant de s'ancrer dans le tissu ;
- nécessité de facteurs de croissance sécrétés par le milieu ;
- nécessité d'échapper à la réponse immunitaire anti-tumorale du nouveau site colonisé ;
- nécessité d'une néovascularisation pour les amas de plus de 3 mm.

À ce stade, la majorité des cellules cancéreuses meurent par apoptose, certaines restent en dormance (pas de prolifération, pas d'apoptose) ou donnent des micrométastases indétectables (équilibre entre prolifération et apoptose). Seule une minorité de cellules donnera naissance à des métastases actives détectables.

Comme au sein de la tumeur primitive, la stroma réaction et l'angiogénèse vont pouvoir jouer leur rôle. Des cellules tumorales pourront à leur tour s'échapper et former ailleurs de nouvelles métastases (figure 9.7).

Figure 9.7. Progression tumorale et génération d'hétérogénéité



3.4 - Mécanismes de sélection cellulaire

La fréquence des métastases varie selon les individus et le type de prolifération. Il n'y a jamais de métastases de gliomes (système nerveux central), les métastases des carcinomes cutanés sont rares. À l'inverse, les mélanomes et certains carcinomes bronchiques sont fréquemment l'objet d'une dissémination métastatique.

Leur délai d'apparition est également très variable. Différents mécanismes sont proposés pour expliquer ces différences.

3. 4. 1 - Mécanismes génétiques

La capacité d'une tumeur à faire des métastases est un caractère secondairement acquis par mutation et/ou réarrangement chromosomique. Les gènes impliqués sont encore mal connus.

- Exemple de gène suppresseur des métastases : nm23 dont le taux d'ARN est réduit d'un facteur 10 dans les lignées de mélanome induisant des métastases chez la souris par rapport aux mêmes lignées qui n'entraînent pas de métastases.
- Exemple de gène inducteur de métastases : H-ras semble souvent impliqué.

3. 4. 2 - Mécanismes immunologiques

Les défenses cellulaires anti tumorales sont assurées essentiellement par :

- les lymphocytes T cytotoxiques CD8 : ils interviennent en réponse à des Ag de surface reconnus comme étrangère (Ag spécifiques de certaines tumeurs, Ag viraux, molécules du CMH modifiées) présentés en association avec les molécules de classe I du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) ;
- les lymphocytes *natural killer* (NK) responsables d'une cytotoxicité directe non restreinte par le CMH.

Les mécanismes d'échappement de la réponse immunitaire anti-tumorale sont nombreux, dont par exemple :

- la diminution de l'expression des molécules de classe I du CMH, qui limite la reconnaissance par les lymphocytes T cytotoxiques CD8 ;
- la sécrétion de cytokines immuno-suppressives par la tumeur elle-même : TGFbêta (*transforming growth factor*).

3. 4. 3 - Autres mécanismes de sélection : pertes cellulaires

Ces pertes cellulaires peuvent être le fait :

1. d'une maturation, différenciation ;
2. d'une mort cellulaire (nécrose par hypoxie ou apoptose) ;
3. d'un arrêt de prolifération (passage en phase G0).

3. 5 - Différentes voies de migration

La migration de cellules tumorales à distance du foyer primitif peut se faire par plusieurs voies, dont l'importance relative dépend beaucoup du type tumoral. Les principales voies sont lymphatiques et sanguines, mais il peut également exister une diffusion par des cavités naturelles de l'organisme (séreuses, bronches, voies urinaires, canaux biliaires, canal rachidien...).

3. 5. 1 - Extension lymphatique

C'est la voie la plus fréquente de dissémination des carcinomes, mais peut se rencontrer également au cours des sarcomes (figure 9.8).

Figure 9.8. Métastase ganglionnaire d'un adénocarcinome colique



La métastase ganglionnaire se fait selon le drainage ganglionnaire normal de la région atteinte. Exemple : ganglions axillaires pour un carcinome mammaire du quadrant supéro-externe, ou ganglions inguinaux pour un mélanome de la face interne de la cuisse.

Le premier relais ganglionnaire du drainage lymphatique est appelé ganglion sentinelle. Depuis quelques années, des protocoles de traitement de certaines tumeurs consistent à prélever le ganglion sentinelle, puis à ne faire de curage ganglionnaire que si celui-ci est envahi par la tumeur (*cf.* En savoir plus: « [Métastase ganglionnaire](#) »).

La poursuite, de proche en proche, de l'invasion des lymphatiques aboutit au déversement des cellules cancéreuses dans la circulation générale par le canal thoracique. Une étape intermédiaire fréquente est la présence d'un ganglion sus-claviculaire gauche (appelé ganglion de Troisier), dernier relais avant la circulation générale, et qui signe ainsi une diffusion prochaine à tout l'organisme du processus cancéreux.

Les cancers les plus lymphophiles sont les carcinomes, en particulier les cancers du sein, de la thyroïde, du col utérin, et les mélanomes.

La lymphangite carcinomateuse est une dissémination abondante et diffuse de cellules malignes dans les capillaires lymphatiques d'un organe entier (souvent le poumon). On l'appelle carcinomateuse car ce mode d'extension concerne essentiellement les carcinomes en particulier mammaires.

3. 5. 2 - Extension hématogène

Les cellules cancéreuses, soit après passage par la voie lymphatique, soit directement par effraction de la paroi vasculaire sanguine, pénètrent les petits vaisseaux sanguins et sont entraînées par la circulation vers les organes qui filtrent le plus gros volume de sang.

Cette effraction est d'autant plus facile que les vaisseaux du stroma ont une paroi mince et qu'il existe, dans certaines tumeurs (sarcomes), des lacunes vasculaires bordées de cellules tumorales. La diffusion par voie sanguine est commune aux sarcomes, aux carcinomes et aux mélanomes.

La localisation des métastases hématogènes dépend du mode de drainage veineux de l'organe atteint par la tumeur, et du premier filtre capillaire à travers lequel passe le sang en aval. On distingue schématiquement 3 types de migration :

- type cave : les cellules drainées par le système cave supérieur (sein) ou inférieur (rein, utérus, veines sus-hépatiques) atteignent en priorité le poumon, puis tout l'organisme ;
- type porte : les cellules issues d'un cancer digestif (côlon, estomac) sont drainées par le système porte vers le foie où elles engendrent des métastases hépatiques, pouvant donner secondairement des métastases pulmonaires ou dans le reste de l'organisme ;

- type pulmonaire : les cellules circulantes à partir d'un cancer broncho-pulmonaire sont déversées dans les veines pulmonaires, puis le cœur gauche et la grande circulation, donnant des métastases ubiquitaires (os, foie, encéphale, reins, surrénales, etc.).

Toutefois la localisation des métastases dépend également d'autres facteurs que le flux sanguin. En effet, certains organes, tels les os et les ovaires, qui ne sont pas des « filtres sur la circulation » comme le poumon et le foie sont pourtant souvent siège de métastases. À l'inverse certains organes très vascularisés, tels le muscle strié, la rate et la thyroïde, ne sont presque jamais sièges de métastases.

Parmi les autres facteurs impliqués, notons l'importance de l'adressage (homing) dû à l'expression par les cellules tumorales de molécules d'adhérence qui leur permettent de se localiser spécifiquement dans certains tissus. Il est également probable que le micro-environnement spécifique à chaque tissu est plus ou moins favorable à la croissance des cellules tumorales.

Ces affinités reposent au moins en partie sur les interactions de chimiokines et de leurs récepteurs.

3. 6 - Aspect macroscopique des métastases hématogènes

L'existence de masses tumorales multiples dans le poumon ou le foie est un argument macroscopique pour suspecter le diagnostic de métastases, alors qu'une masse tumorale unique évoque plutôt une tumeur primitive. La probabilité de l'un ou l'autre diagnostic (métastase *versus* tumeur primitive) repose alors sur des notions d'incidence respective de ces tumeurs selon le siège, sur des données cliniques et des données d'imagerie (ex : chez un adulte, les tumeurs primitives osseuses sont moins fréquentes que les métastases osseuses). Le plus souvent, c'est finalement l'examen anatomopathologique qui détermine la nature primitive ou secondaire d'une tumeur (tableau 9.1).

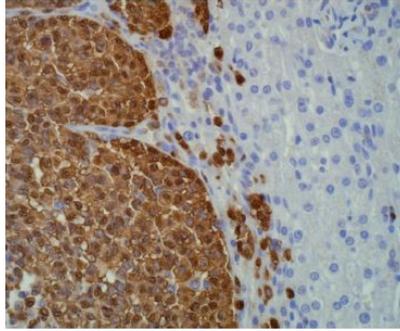
Tableau 9.1 : Localisation préférentielle des métastases en fonction des tumeurs primitives

Tumeur primitive	Fréquence métastatique
Cancer broncho-pulmonaire	Foie, encéphale, os, surrénales, peau
Cancer du sein	Os, poumon, plèvre, foie, péritoine
Colon, estomac	Foie, péritoine
Prostate	Os
Thyroïde	Os, poumons
Rein	Os, poumons

Foie

- Atteinte par la voie portale (cancers gastro-intestinaux et pancréatiques) ou par l'artère hépatique (organes génito-urinaires, poumons, sein), ainsi que mélanomes et sarcomes de tous sièges.
- Aspect : le plus souvent, nodules tumoraux multiples, blanchâtres, à centre nécrosé (les nodules sous-capsulaires apparaîtront ombiliqués), entraînant une hépatomégalie. À un stade terminal, le foie peut être entièrement tumoral (figure 9.9).

Figure 9.9. Métastase hépatique d'un mélanome

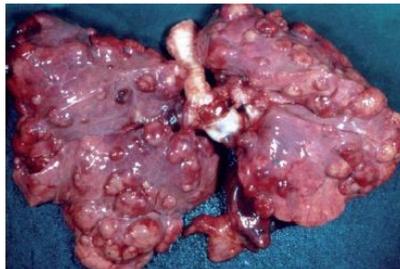


Les cellules tumorales (à gauche) sont marquées par un anticorps anti-protéine S100, alors que les hépatocytes (à droite) sont négatifs.

Poumons

- À partir le plus souvent du sein, du tube digestif, des bronches, du rein, de la thyroïde, de sarcomes de tous sièges...
- Aspect : le plus souvent, multiples nodules dans les 2 poumons : « lâcher de ballons » (figure 9.10). Plus rarement, masse unique, intraparenchymateuse pulmonaire ou péri- et intrabronchique, simulant un cancer broncho-pulmonaire primitif.

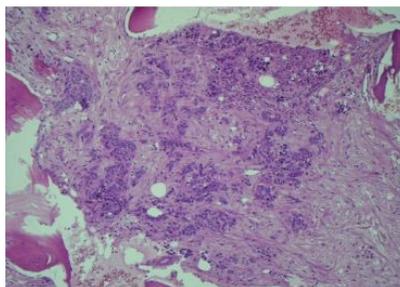
Figure 9.10. Multiples métastases pulmonaire d'un adénocarcinome de prostate (prélèvement autopsique)



Os

- Les métastases osseuses se développent à partir de l'envahissement des capillaires sanguins de la moelle hématopoïétique. Les tumeurs primitives le plus souvent en cause sont : sein, poumon-bronche, prostate, rein, thyroïde ; chez le jeune enfant : fréquence des métastases osseuses de neuroblastome.
- Aspect : peuvent s'observer partout dans le squelette, souvent le rachis, et sont souvent multiples. Les métastases peuvent détruire l'os (figure 9.11), et être à l'origine d'une fracture osseuse pathologique, c'est-à-dire survenue spontanément ou lors d'un traumatisme minime. Les métastases osseuses sont le plus souvent ostéolytiques, mais peuvent aussi être ostéocondensantes ou mixtes.

Figure 9.11. Métastases osseuse d'un adénocarcinome mammaire



Cerveau

- Les métastases cérébrales sont le plus souvent d'origine broncho-pulmonaire ou à partir d'un cancer du sein, du tube digestif ou d'un mélanome.
- Aspect : masse unique souvent à centre nécrosé ou multiples nodules dispersés.

Essaimage direct par une cavité naturelle

Il peut se produire lorsqu'une tumeur maligne s'étend jusqu'à cette cavité comme les cavités pleurale ou péritonéale, les espaces méningés, les voies urinaires, les canaux biliaires ou une cavité articulaire.

Exemples : extension péritonéale d'un carcinome ovarien, extension ovarienne d'un adénocarcinome gastrique : tumeur de Krükenberg.

Cet essaimage peut également se faire par la rupture de la tumeur dans une cavité (ex : rupture d'un sarcome digestif dans la cavité péritonéale).

3. 6. 1 - Aspect microscopique des métastases

Par rapport à la tumeur primitive la morphologie peut être :

- identique ;
- moins différenciée voire dédifférenciée ;
- plus mature (rare, surtout après radiothérapie).

Une métastase peut survenir au cours de la surveillance évolutive d'une tumeur connue.

À l'inverse, la découverte d'une ou plusieurs métastases peut être révélatrice d'un cancer. Dans ce cas, la localisation et l'analyse histologique peuvent orienter la recherche de la tumeur primitive, dont l'identification est souvent utile pour les choix thérapeutiques. L'immunohistochimie est parfois également utile.

Exemples :

- une adénopathie cervicale peut révéler, entre autres tumeurs, un lymphome ou une métastase d'un carcinome épidermoïde de l'oropharynx ;
- l'expression de TTF-1 par un adénocarcinome pulmonaire est en faveur d'une origine primitive plutôt que d'une métastase, ou l'expression de la PSA au sein d'une métastase osseuse d'un adénocarcinome est en faveur d'une origine prostatique.

Tumeurs épithéliales

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2014

Table des matières

Introduction.....	3
1. Tumeurs à différenciation malpighienne.....	3
1.1. Tumeurs bénignes.....	4
1.1.1. Papillomes.....	4
1.1.2. Condylome.....	4
1.2. Carcinomes des revêtements malpighiens (peau et muqueuses).....	5
1.2.1. Carcinomes cutanés.....	6
1.2.2. Carcinomes épidermoïdes des muqueuses.....	7
2. Tumeurs à différenciation glandulaire.....	8
2.1. Tumeurs des organes creux.....	9
2.1.1. Aspects macroscopiques communs.....	10
2.1.2. Tumeurs colorectales.....	10
2.2. Tumeurs des parenchymes exocrines.....	12
2.2.1. Aspects macroscopiques communs.....	12
2.2.2. Tumeurs mammaires.....	13
3. Tumeurs urothéliales.....	15
4. Tumeurs à différenciation endocrine.....	16
4.1. Tumeurs endocrines bien différenciées.....	17
4.2. Tumeurs endocrines morphologiquement malignes.....	18
5. Carcinomes indifférenciés.....	18

Objectifs ENC

- Savoir classer les différents types de tumeurs épithéliales en fonction de leur différenciation.
- Décrire les critères diagnostiques des tumeurs malpighiennes bénignes et malignes. Connaître les principales caractéristiques cliniques et morphologiques des carcinomes cutanés (épidermoïde et basocellulaire) et des carcinomes épidermoïdes dans leurs localisations extra-cutanées.
- Connaître les critères diagnostiques macroscopiques et microscopiques des tumeurs épithéliales glandulaires bénignes et malignes. Identifier les aspects particuliers de ces tumeurs dans les organes pleins et les muqueuses (notamment l'exemple des tumeurs colorectales).
- Connaître les particularités diagnostiques et évolutives des tumeurs urothéliales et neuroendocrines.

Introduction

Les tumeurs épithéliales peuvent être bénignes ou malignes, alors dénommées *carcinomes*. Les carcinomes sont développés à partir des épithéliums des revêtements (épiderme et muqueuses) ou des organes pleins (parenchymes). Ces épithéliums peuvent être de trois types :

- malpighien (dont l'épiderme est un exemple) ;
- glandulaire ;
- urothélial (ou paramalpighien).

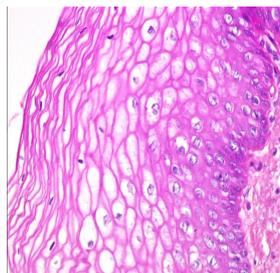
NB : nous traiterons à part le chapitre des tumeurs endocrines en raison des problèmes nosologiques qui leur sont propres.

1. Tumeurs à différenciation malpighienne

Les tumeurs malpighiennes, bénignes et malignes, se développent surtout à partir des épithéliums malpighiens (figure 10.1). Elles sont très fréquentes et elles peuvent siéger sur :

- les épithéliums malpighiens :
 - cutané : épiderme ;
 - muqueux : muqueuses malpighiennes du tube digestif (cavité buccale, pharynx, œsophage, canal anal), de l'appareil génital ;
- les muqueuses paramalpighiennes (urothéliales) : voies excrétrices du rein, vessie, urètre ;
- des épithéliums glandulaires : elles constituent alors des tumeurs métaplasiques (qui ressemblent histologiquement à un épithélium différent de leur épithélium d'origine) ; la forme la plus fréquente est celle qui survient dans les bronches (carcinome épidermoïde bronchique). Exceptionnellement, d'autres muqueuses glandulaires (voies biliaires, muqueuses digestives) ou parenchymes glandulaires pleins (isolément ou en association avec un carcinome glandulaire) peuvent être atteints.

Figure 10.1. Épithélium malpighien normal : épithélium pavimenteux pluristratifié, ici non kératinisé (HES x20)



1.1. Tumeurs bénignes

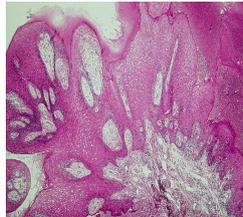
1.1.1. Papillomes

Le papillome est macroscopiquement une tumeur végétante, exophytique, souvent framboisée sur les muqueuses, en saillie sur le plan du revêtement malpighien qui lui donne naissance. Le papillome est une tumeur cutanée (p. ex. : verrue vulgaire) ou muqueuse. Il est fréquemment d'origine virale, lié à un virus du groupe HPV (Human Papilloma Virus) (figures 10.2, 10.3).

Figure 10.2. Papillome : aspect macroscopique



Figure 10.3. Papillome (aspect microscopique) : hyperplasie épithéliale, hyperacanthose, papillomatose, hyperkératose (HES x20)



Sur le plan histologique, trois critères sont requis pour le diagnostic :

1. **l'hyperpapillomatose** : les crêtes épidermiques (ou épithéliales) sont allongées, la couche basale de l'épithélium est très sinueuse ;
2. **l'hyperacanthose** : l'épithélium malpighien est épaissi au niveau du corps muqueux de Malpighi (couche des cellules épineuses) ;
3. **l'hyperkératose** : la couche de kératine est épaissie (dans l'épiderme). On dira hyperkératose orthokératosique en cas de squames anucléées (orthokératose) et parakératosique si les squames ont conservé des noyaux pycnotiques (parakératose).

Il s'agit d'une tumeur bénigne : l'architecture générale de l'épithélium est préservée, l'intégrité de la membrane basale est partout respectée, il n'y a pas d'atypies cytonucléaires franches, mais les mitoses sont plus nombreuses que normalement. La différenciation malpighienne et la maturation kératosique restent normales ou voisines de la normale dans toute l'épaisseur de la prolifération épithéliale.

1.1.2. Condylome

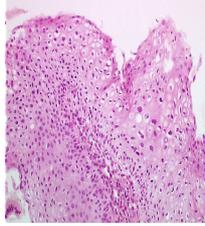
Il siège sur les muqueuses malpighiennes et est également lié au virus HPV. Le mode de transmission est ici essentiellement sexuel. Il se développe principalement au niveau de l'exocol utérin, du vagin, de la vulve, de la zone ano-rectale et du pénis, plus rarement au niveau pharyngo-laryngé (mode de contamination possible chez le nouveau né lors du passage de la filière génitale).

Macroscopiquement, les condylomes peuvent être acuminés (en chou-fleur ou en crête de coq), ou plans.

Microscopiquement : à la prolifération épithéliale malpighienne plus ou moins intense, peut s'associer une augmentation de volume du tissu conjonctif sous-jacent (qui peut être plus importante que la prolifération épithéliale) et des aspects cytopathogènes en rapport avec l'infection virale (figure 10.4).

Les papillomes et les condylomes sont parfois multiples : papillomatose (laryngée, fosses nasales), condylomatose (génitale).

Figure 10.4. Condylome (aspect microscopique) : hyperkératose, papillomatose, aspects cytopathogènes d'une infection HPV : halos clairs périnucléaires, cellules multi nucléées



Évolution

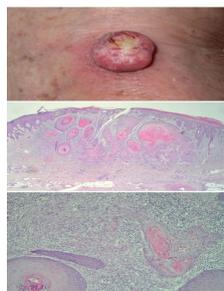
La plupart de ces tumeurs sont bénignes et ne récidivent pas après exérèse. Certaines cependant constituent des *états précancéreux* et peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde (avec une phase de carcinome *in situ* préalable) : c'est en particulier le cas des condylomes plans génitaux, qui sont à l'origine de la presque totalité des cancers du col utérin, et beaucoup plus rarement de certaines papillomatoses des voies aériennes supérieures.

1.2. Carcinomes des revêtements malpighiens (peau et muqueuses)

Hormis le carcinome basocellulaire qui n'est observé qu'au niveau cutané, tous les autres sont des carcinomes épidermoïdes, qui partagent les mêmes critères diagnostiques histopathologiques :

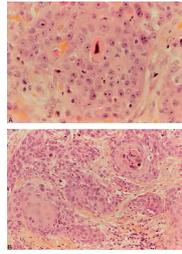
- la présence de signes architecturaux et cytologiques classiques de malignité ;
- une différenciation malpighienne variable :
 - **carcinomes épidermoïdes bien ou moyennement différenciés** : la différenciation épidermoïde est aisément reconnue (figure 10.5) :
 - l'architecture générale des massifs carcinomateux rappelle celle d'un épithélium malpighien : à la périphérie des lobules tumoraux, les cellules ressemblent à des cellules basales tandis que vers le centre des lobules, elles ressemblent à des cellules du corps muqueux de Malpighi, avec un large cytoplasme polygonal acidophile.
 - des ponts d'union sont présents entre les cellules, réunies entre elles par des tonofilaments (desmosomes) ; ces ponts d'union forment histologiquement des sortes d'épines autour des cellules, qui ont donné l'ancienne dénomination de carcinome spino-cellulaire (terme parfois encore employé pour les carcinomes épidermoïdes cutanés) ;
 - en outre, certaines cellules tumorales peuvent synthétiser de la kératine (maturation cornée) : le carcinome épidermoïde est alors appelé « mature » ou « kératinisant » ; histologiquement, cette kératinisation intéresse soit des cellules isolées soit des cellules regroupées en amas appelés « globes cornés » ; le cytoplasme devient très acidophile et le noyau pycnotique (figure 10.6A-B) ;
 - **carcinomes épidermoïdes peu différenciés** : les cellules gardent une forme polygonale évocatrice de la lignée malpighienne, une organisation rappelant un peu un épithélium malpighien, sans maturation cornée.

Figure 10.5. Carcinome épidermoïde



En haut : Aspect macroscopique. Milieu : Faible grandissement microscopique. Tumeur cutanée formant des massifs épithéliaux cohésifs infiltrant profondément le derme. Dès ce grandissement, la différenciation malpighienne est évidente, avec une maturation vers le centre des massifs avec élaboration de kératine, mieux visible au fort grandissement (en bas).

Figure 10.6. La kératinisation au sein d'un carcinome épidermoïde peut se produire



Certains carcinomes épidermoïdes sont de type métaplasique : ils sont d'un type histologique différent de celui de l'épithélium au niveau duquel ils ont pris naissance.

Le plus fréquent est le carcinome bronchique, qui est habituellement épidermoïde, alors que la muqueuse bronchique normale est glandulaire.

1.2.1. Carcinomes cutanés

Il s'agit de tumeurs très fréquentes. Elles sont de diagnostic précoce (lésions visibles, prélèvements faciles). On distingue deux grands types très différents sur le plan clinique et histologique :

1. les carcinomes épidermoïdes (anciennement dénommés carcinomes spino-cellulaires) ;
2. les carcinomes basocellulaires, qui sont limités à la peau.

Le facteur de risque principal est l'exposition prolongée au soleil. Ces carcinomes touchent surtout les adultes de race blanche, principalement dans les *régions découvertes*, exposées au soleil (visage, oreilles, nuque, dos des mains). Le carcinome basocellulaire touche des personnes souvent plus âgées que le carcinome spinocellulaire, avec une localisation préférentielle sur le visage.

Plusieurs lésions précancéreuses sont connues : kératose solaire (ou sénile), radiodermite, cicatrice de brûlure, ulcères cutanés chroniques (les trois derniers pour le carcinome épidermoïde uniquement).

Une condition génétique, le *xeroderma pigmentosum* favorise l'apparition précoce de multiples tumeurs cutanées.

Carcinomes épidermoïdes cutanés

Macroscopie : la tumeur est le plus souvent *ulcéro-végétante*, plus ou moins infiltrante (figure 10.7A-B).

Histopathologie : le carcinome épidermoïde (ou malpighien) peut être plus ou moins bien différencié : la tumeur reproduit plus ou moins parfaitement la structure d'un épithélium malpighien kératinisé (voir ci-dessus).

Évolution : l'extension tumorale est surtout locale. Les métastases ganglionnaires sont tardives et les métastases viscérales sont exceptionnelles.

Carcinomes basocellulaires

Macroscopie : la tumeur est souvent ulcérée, entourée de petites surélévations (perles). Plus rarement, elle est de forme plane, « cicatricielle ».

Histopathologie : les cellules *ressemblent aux cellules basales de l'épiderme* (d'où la dénomination de la tumeur) et sont rangées en lobules. Classiquement, il n'y a pas de différenciation épidermoïde, ni de maturation cornée (figure 10.8).

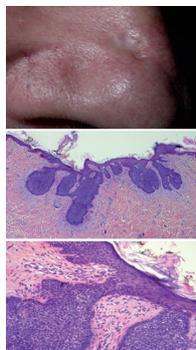
Évolution : elle est purement locale et lente. Le carcinome basocellulaire ne donne *jamais de métastases* (tumeur à « malignité locale ». En revanche, il peut avoir une extension locale très importante (envahissement parfois profond, pouvant atteindre les structures osseuses sous-jacentes) et donner des ulcérations étendues (porte d'entrée de germes) ou quelquefois des hémorragies. Guérison si l'exérèse est complète, sinon récurrence locale.

Figure 10.7 A-B : Macroscopie des carcinomes épidermoïdes cutanés



A. Tumeur bourgeonnante et kératosique de l'oreille. B. Tumeur ulcérée de l'avant bras, très évoluée (noter la présence d'un bourrelet tumoral périphérique entourant l'ulcération).

Figure 10.8. Carcinome basocellulaire de l'aile du nez (en haut). L'histologie (centre et en bas), à deux grossissements différents, révèle des amas de cellules de petite taille (de type basal) appendus à l'épiderme et entourés d'un stroma fibreux.



1.2.2. Carcinomes épidermoïdes des muqueuses

L'aspect histopathologique est identique à celui des carcinomes épidermoïdes cutanés, avec des degrés de différenciation et de maturation variables.

Les facteurs de risque et l'aspect macroscopique varient selon les organes touchés.

Voies aéro-digestives supérieures (pharynx, larynx, cavité buccale)

Facteurs de risque : tabac, alcool et surtout association des deux, mauvais état bucco-dentaire, existence de lésions précancéreuses (leucoplasie, dysplasie).

Macroscopie : tumeurs végétantes et infiltrantes, fréquemment associées à de la dysplasie, souvent plurifocales.

Évolution : métastases ganglionnaire puis viscérales. Association possible à un carcinome épidermoïde bronchique (à rechercher systématiquement).

Bronches

Il s'agit d'un carcinome métaplasique : il survient sur un épithélium de type glandulaire (pseudostratifié cilié) ayant subi une métaplasie malpighienne, le plus souvent sous l'effet du tabagisme.

Facteur de risque majeur : tabac.

Macroscopie : aspect surtout végétant dans les grosses bronches, avec destruction du parenchyme pulmonaire et nécrose de certains territoires tumoraux (figures 10.9 et 10.10A-B). Parfois la nécrose est telle qu'il peut y avoir un aspect excavé, cavitaire (diagnostic différentiel avec la tuberculose ou avec un abcès).

Évolution : le carcinome épidermoïde bronchique est souvent découvert à un stade avancé, d'emblée inopérable. Les métastases siègent dans les ganglions lymphatiques, le foie, les os, la glande surrénale, le cerveau, le reste du parenchyme pulmonaire. Le pronostic est en général mauvais.

Col utérin

Facteurs de risque : infection à HPV et condylome (facteur de risque principal), tabac.

Macroscopie : la tumeur est souvent ulcéro-infiltrante et végétante, avec parfois un aspect hypertrophique du col utérin.

Évolution : métastases ganglionnaires, métastases à distance. Le pronostic dépend principalement de la précocité du diagnostic, d'où l'intérêt du dépistage par le frottis cervico-vaginal et de la vaccination.

Œsophage

Facteur de risque : alcool.

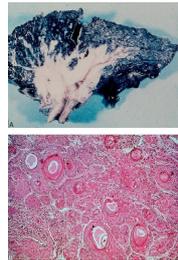
Macroscopie : tumeur souvent ulcéro-infiltrante et nécrotique, rarement bourgeonnante.

Évolution : métastases ganglionnaires, extension locale. Ce carcinome, souvent découvert à un stade avancé, est de mauvais pronostic.

Figure 10.9. Tumeur bronchique proximale réalisant une obstruction bronchique complète ; flèche bleue : bifurcation bronchique ; flèche rouge : envahissement par contiguïté d'un ganglion anthracosique.



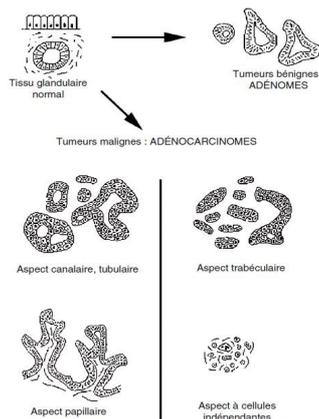
Figure 10.10. Carcinome épidermoïde bronchopulmonaire. A. Macroscopie. B. Microscopie



2. Tumeurs à différenciation glandulaire

Ce sont des tumeurs fréquentes. Elles intéressent les organes creux, les parenchymes glandulaires exocrines et endocrines (ces dernières seront traitées dans le chapitre 4). Leurs aspects macroscopiques et histologiques varient selon le type d'organe qu'elles touchent. Elles sont bénignes ou malignes (figure 10.11).

Figure 10.11. Schéma de la différenciation des tumeurs glandulaires bénignes (adénomes) et malignes (adénocarcinomes)



Les tumeurs bénignes à différenciation glandulaire ou adénomes ont en commun d'être constituées, en général, de formations très différenciées, proches du tissu normal.

Les tumeurs malignes à différenciation glandulaire ou adénocarcinomes ont un degré de différenciation variable (comme pour les carcinomes épidermoïdes). On ne parle pas de maturation pour les adénocarcinomes (ne s'applique qu'à la formation de kératine).

Un adénocarcinome peut être : bien ou moyennement différencié, peu différencié ou encore métaplasique.

Bien ou moyennement différencié : quand la prolifération rappelle le tissu d'origine : architecture glandulaire persistante bien que pathologique, aspect sécrétoire.

Peu différencié : quand les caractères glandulaires sont moins nets ou absents à l'examen histologique standard. Dans ce cas, des caractères de différenciation peuvent être mis en évidence par des colorations histochimiques (présence de mucus) (figure 10.12), et des techniques immunohistochimiques.

Exemples

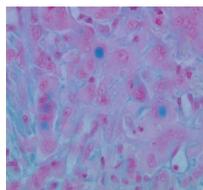
Expression de l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans les cancers de la prostate, de TTF-1 (*Thyroid Transcription Factor-1*) pour un cancer du poumon ; profil d'expression particulier des cytokératines pour les tumeurs digestives, ovariennes...

Autrefois, la microscopie électronique apportait beaucoup d'informations sur la différenciation des tumeurs. Elle est aujourd'hui supplantée dans cette indication par l'immunohistochimie.

Métaplasique : quand la prolifération présente des caractères de différenciation habituellement rencontrés dans des tumeurs d'autre origine : adénocarcinome lieberkühnien (c'est-à-dire de type colique) développé dans l'estomac, adénocarcinome de l'œsophage (sur endobrachyœsophage).

Nous prendrons dans les différentes catégories d'adénocarcinomes, des exemples particuliers, afin d'illustrer des cadres pathologiques différents.

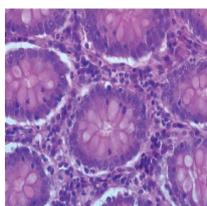
Figure 10.12. Adénocarcinome peu différencié mucosécrétant : la coloration par le bleu Alcian met en évidence des vacuoles de mucus intra-cellulaires



2.1. Tumeurs des organes creux

Ce sont les tumeurs des muqueuses digestives (estomac, colon et rectum (figure 10.13), beaucoup plus rarement grêle), des muqueuses utérines (endomètre, plus rarement endocol), des voies biliaires et pancréatiques, des bronches...

Figure 10.13. Glandes coliques normales



2.1.1. Aspects macroscopiques communs

Les tumeurs bénignes (adénomes) font saillie dans la lumière de l'organe creux et prennent l'aspect d'un polype, soit attaché à la muqueuse par un axe conjonctif (= polype *pédiculé*, figure 10.14), soit implanté directement sur la muqueuse (= polype *sessile*). Leur taille est variable : quelques millimètres à plusieurs centimètres.

Figure 10.14. Polype pédiculé du colon : aspect macroscopique



Les tumeurs malignes (adénocarcinomes) prennent trois aspects principaux, bourgeonnant, ulcéré et infiltrant, souvent associés :

1. la forme débutante est souvent purement bourgeonnante ;
2. les tumeurs plus volumineuses associent une ulcération centrale, une zone bourgeonnante périphérique, une infiltration pariétale sous-jacente (figure 10.15);
3. certaines tumeurs sont purement infiltrantes, comme la linite gastrique.

D'autres ont, en coupe, une consistance gélatineuse, rappelant la colle, due à une abondante sécrétion de mucus. On les appelle carcinome colloïde muqueux ou carcinome mucineux.

Figure 10.15. Adénocarcinome du bas oesophage



2.1.2. Tumeurs colorectales

Facteurs de risque : alimentation riche en graisses animales et pauvre en fibres, maladie inflammatoire chronique du tube digestif, prédisposition génétique (syndrome de Lynch, polypose adénomateuse rectocolique familiale...)

Adénomes colorectaux

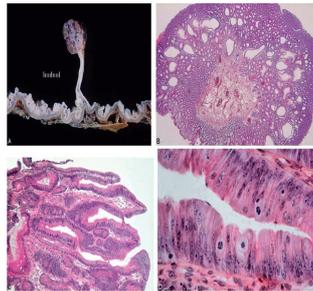
La prolifération cellulaire adénomateuse reste strictement intra-muqueuse et est toujours limitée par une membrane basale. Les cellules épithéliales qui forment ces adénomes présentent des anomalies morphologiques qui traduisent des anomalies de leur génome : anomalies dysplasiques (voir chapitre 9 « histoire naturelle des cancers »). Par rapport à des cellules intestinales normales, elles ont des cytoplasmes plus basophiles, sécrètent moins de mucus, ont des noyaux plus gros à chromatine plus dense et qui peuvent se chevaucher, et les mitoses sont plus nombreuses.

Il existe trois variétés histologiques d'adénomes colorectaux, définies selon l'architecture générale de la tumeur :

1. adénomes tubuleux : s'observent le plus souvent sur le rectosigmoïde avec une fréquence maximale entre 50 et 60 ans ; ils réalisent un *polype* – formation en saillie sur la muqueuse, arrondie ou polylobée, pédiculée (figure 10.16A-B) ou sessile (figure 10.16C) ; ils sont constitués de glandes coliques (*glandes de Lieberkühn*) (figure 10.16D) ;
2. adénomes vilieux (plus rares) : ils forment des masses sessiles ou polypoïdes, molles, recouvertes de mucus, et constituées de fines digitations ; les récurrences après exérèse sont fréquentes ;
3. *adénomes tubulo-vilieux* : associent les deux aspects précédents.

Dans tous les adénomes colorectaux, quelle que soit leur structure, il existe des modifications cellulaires et architecturales qui permettent de les classer comme des lésions précancéreuses (lésions dysplasiques).

Figure 10.16. A. Aspect macroscopique d'un polype adénomateux du colon. B. Adénome tubuleux aspect macroscopique. C. Adénome vilieux aspect microscopique. D. Dysplasie dans un adénome : aspect dédifférencié (perte de la polarisation cellulaire, anisocaryose, basophilie)



Adénocarcinomes colorectaux

L'adénocarcinome du colon et du rectum est un cancer très fréquent (la seconde cause de décès par cancer), observé à un âge moyen de 60 à 65 ans. Il siège le plus souvent (66 %) sur le rectosigmoïde, plus rarement sur le colon gauche, le *caecum* ou le colon transverse. Il se traduit cliniquement par des troubles du transit et des hémorragies.

Macroscopie : la tumeur est le plus souvent ulcérée à sa partie centrale, avec un bourgeonnement plus ou moins marqué en périphérie et une infiltration pariétale qui s'étend vers la séreuse, plus rarement végétante (*caecum*). Elle peut être circonférentielle, sténosante (figure 10.17A-B).

Microscopie : en règle générale, l'adénocarcinome colorectal réalise une prolifération tumorale bien ou moyennement différenciée, de structure glandulaire rappelant la muqueuse colique et est dénommé adénocarcinome *lieberkühnien* (figure 10.18A). Dans certains cas, il existe une mucosecrétion très abondante, dissociant les formations carcinomateuses et le stroma : la tumeur prend alors le nom de carcinome colloïde muqueux (figure 10.18B) (ou carcinome mucineux). Plus rarement, la tumeur est peu différenciée, formée de cellules tumorales mucosecrétantes isolées les unes des autres : cellules en « bague à chaton » (figure 10.18C-D).

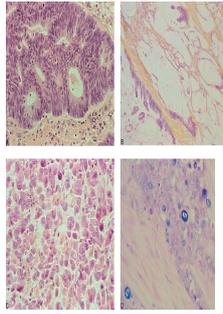
Évolution : l'extension tumorale est centrifuge, traversant progressivement les différentes tuniques pariétales du colon vers la séreuse, avec souvent une invasion lymphatique. Les métastases les plus fréquentes sont ganglionnaires et hépatiques. Le stade TNM est basé sur le degré d'envahissement de la paroi colique et l'atteinte métastatique.

Figure 10.17. Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques



- A. Tumeur du *caecum* (flèches noires), associée à deux polypes de la muqueuse (flèches bleues). En bas, à un plus fort grossissement, la tumeur est ulcérante et infiltrante. B. Tumeur du colon descendant avec un aspect bourgeonnant, mais sans obstruction.

Figure 10.18. Aspects microscopiques des adénocarcinomes du colon



A. Adénocarcinome lieberkühnien moyennement différencié : massif tumoral d'aspect polyadénoïde. B. Adénocarcinome mucineux. C. Adénocarcinome peu différencié, à cellules indépendantes en « bague à chaton » ; les cellules indépendantes contiennent des vacuoles de mucus visibles sur la coloration par le bleu Alcian (D).

Relations adénome - cancer

Dans le côlon, il existe une véritable filiation entre tumeur bénigne (adénome) et tumeur maligne (adénocarcinome). Dix à quinze pour cent des adénomes sont susceptibles de cancérisation et l'on considère que la grande majorité des adénocarcinomes coliques dérive d'un polype adénomateux. Plus le polype est gros, plus il y a de risque qu'il soit cancérisé, mais c'est seulement l'étude microscopique qui déterminera si un polype est un adénome ou si l'adénome s'est transformé en cancer.

NB : l'évolution des adénomes vers la malignité est donc fréquente dans la muqueuse colique, mais ce n'est pas une règle générale applicable à toutes les tumeurs bénignes, glandulaires ou non.

(Voir aussi chapitre 9, *Histoire naturelle des cancers*)

La polypose adénomateuse colique familiale est une adénomatosose caractérisée par le développement progressif de très nombreux adénomes rectocoliques, avec une évolution inéluctable vers l'apparition d'un ou plusieurs adénocarcinomes coliques. Elle est en rapport avec une mutation du gène APC.

2.2. Tumeurs des parenchymes exocrines

Ce sont des tumeurs développées dans des organes pleins : seins, glandes annexes du tube digestif (foie, pancréas, glandes salivaires), ovaires, prostate, reins...

À noter que le foie, le pancréas, les ovaires sont également le siège de tumeurs développées aux dépens de leur contingent glandulaire endocrine (traitées plus loin).

2.2.1. Aspects macroscopiques communs

Les adénomes (tumeurs bénignes) des parenchymes glandulaires forment une masse (nodule) unique, régulièrement arrondie, encapsulée. Cette masse est généralement homogène, de même consistance et de même coloration que le tissu normal voisin qu'elle repousse et déforme (figure 10.19A). Ils peuvent être kystiques (cystadénome) (figure 10.19B et C).

Les adénocarcinomes (tumeurs malignes) sont uniques ou multiples, de forme irrégulière, mal limités, envoyant des prolongements dans le tissu sain (forme étoilée), de consistance souvent dure. Ils peuvent être nodulaires, unique ou multiples, fréquemment remaniés par des phénomènes nécrotiques (pouvant réaliser des pseudo-kystes) et hémorragiques leur conférant un aspect hétérogène à la coupe. La consistance est généralement ferme, sauf en cas de nécrose. Une forme particulière par sa dureté et son caractère rétractile, dus à l'existence d'un stroma fibreux abondant, est dénommée squirrhe. Ils peuvent aussi être kystiques (cystadénocarcinome), principalement au niveau de l'ovaire, mais comportent souvent des zones végétantes en plus des secteurs kystiques (figure 10.20).

Figure 10.19. A. Adénome thyroïdien : nodule charnu, homogène, encapsulé, cerné par le tissu thyroïdien normal qui est refoulé en périphérie. B et C. Cystadénome ovarien : tumeur entièrement kystique, avant (b) et après (c) ouverture



Figure 10.20. Cystadénocarcinome ovarien bilatéral



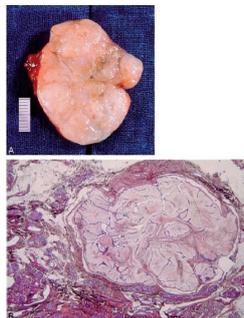
2.2.2. Tumeurs mammaires

Tumeurs bénignes : adénofibromes

Au niveau de la glande mammaire, la prolifération adénomateuse est associée à un développement du tissu conjonctif réalisant une tumeur à double composante glandulaire et conjonctive. On retrouve également cela dans la glande prostatique.

- Présentation clinique : les adénofibromes surviennent chez la femme jeune. Il s'agit de tumeurs arrondies, fermes et mobiles.
- Macroscopiquement, ils forment un nodule rond, dur, encapsulé (figure 10.21A).
- Microscopiquement, c'est une prolifération des galactophores : canaux à double assise cellulaire cylindrique interne et myoépithéliale externe. Les canaux sont refoulés en fentes étirées par la prolifération du tissu conjonctif (figure 10.21B).
- Pronostic : l'adénofibrome ne récidive pas si l'exérèse a été complète.

Figure 10.21. Fibroadénome



A. Aspect macroscopique : nodule rond, encapsulé. B. Aspect microscopique : canaux mammaires étirés par le stroma conjonctif mammaire hyperplasique.

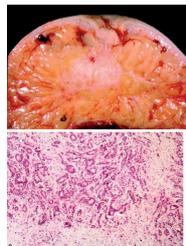
Tumeurs malignes : carcinomes

Une femme sur 10 sera atteinte d'un cancer du sein pendant sa vie.

- **Facteurs de risque :**

- le sexe féminin, avec une augmentation du risque avec l'âge ;
 - une importante exposition aux estrogènes (intervalle long entre la puberté et la ménopause) ;
 - âge élevé à la première grossesse ;
 - obésité, régime riche en graisses ;
 - histoire familiale de cancer de sein ;
 - altération des gènes de prédisposition au cancer du sein : BRCA1 et BRCA2 ;
 - facteur géographique ;
 - présence, dans les biopsies antérieures, d'une hyperplasie canalaire atypique ou d'autres pathologies de type prolifératif.
NB : il n'y pas de filiation directe entre adénofibrome et cancer du sein. Les lésions précancéreuses du sein sont des lésions épithéliales de type hyperplasique et dysplasique.
- Présentation clinique : les adénocarcinomes du sein surviennent avec un maximum de fréquence chez la femme après 50 ans, mais parfois avant 35 ans. La localisation la plus fréquente est le quadrant supéro-externe du sein, puis la région rétro-mamelonnaire. La tumeur est soit de découverte clinique : masse palpable de la glande mammaire, dure, parfois fixée ; ou plus souvent depuis la généralisation du dépistage, de découverte mammographique (radiographie de la glande mammaire), devant un foyer de microcalcifications.
 - Macroscopiquement, il s'agit le plus souvent d'un nodule tumoral stellaire, éventuellement adhérent, avec rétraction du mamelon quand il est proche (figure 10.22A).
 - Microscopiquement, la prolifération adénocarcinomateuse est plus ou moins bien différenciée (figure 10.22B). Il faudra rechercher la présence d'emboles vasculaires sanguins ou lymphatiques. La prolifération carcinomateuse peut rester limitée aux canaux : on parle alors de carcinome *in situ*.
 - Pronostic : le pathologiste intervient en évaluant le *grade histopronostique* de Scarff, Bloom et Richardson (SBR), qui prend en compte le degré de différenciation glandulaire, l'importance des anomalies cytonucléaires et le nombre de mitoses (figure 10.23). Il évalue également le *stade d'extension* (TNM : taille de la tumeur, nombre et siège des adénopathies métastatiques, métastases à distance).
 - Évolution. L'extension tumorale se fait :
 - localement par invasion des structures voisines (peau, mamelon, muscle pectoral) et par dissémination ganglionnaire axillaire, fréquente et conditionnant le pronostic ;
 - à distance par diffusion métastatique au poumon, à la plèvre, à l'os.

Figure 10.22. Adénocarcinome mammaire



A. Aspect macroscopique : tumeur stellaire aspect de rétraction cutanée. B. Aspect microscopique : glandes mammaires tumorales irrégulières.

Figure 10.23. Grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR)



Voir aussi ci-dessous "En savoir plus 10.1 – Cas particulier des tumeurs kystiques de l'ovaire".

En savoir plus 10.1 Tumeurs kystiques ovariennes

Dans l'ovaire, certaines tumeurs kystiques sont des cystadénomes tout à fait bénins, avec un revêtement interne fait de cellules épithéliales ressemblant à des cellules séreuses ou mucineuses normales.

D'autres tumeurs kystiques ovariennes peuvent présenter une prolifération épithéliale plus intense : celle-ci forme en bordure de la cavité kystique des zones plus épaisses et végétantes (souvent détectables par l'échographie), et présentent microscopiquement des anomalies cytologiques plus marquées : ces tumeurs sont appelées *borderline* : le terme anglais *borderline* signifie « tumeurs à la limite de la malignité » ou « à malignité atténuée ». Leur pronostic est intermédiaire entre l'excellent pronostic des cystadénomes bénins (curables par l'exérèse chirurgicale simple) et le pronostic péjoratif des carcinomes de l'ovaire.

3. Tumeurs urothéliales

Ce sont les tumeurs qui se développent à partir des épithéliums transitionnels (ou urothéliums), revêtant les voies excréto-urinaires : bassinets, uretères et surtout la vessie.

- Fréquence : six nouveaux cas par an de tumeurs urothéliales de vessie en France pour 100.000 habitants, survenant de préférence chez l'homme après 40 ans.
- Facteurs de risque : le tabac, l'exposition professionnelle à certains colorants (aniline).
- Présentation clinique : l'hématurie et les troubles mictionnels (pollakiurie, brûlures mictionnelles) sont les signes révélateurs les plus fréquents.
- Caractéristiques anatomopathologiques et évolutives.

Les tumeurs urothéliales ont la particularité de former macroscopiquement dans 75 % des cas des tumeurs en saillie sur la muqueuse, avec un aspect papillaire.

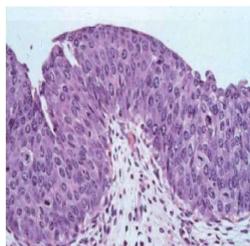
Les tumeurs urothéliales papillaires constituent un groupe de tumeurs très particulier car elles forment une véritable maladie de l'urothélium, souvent multicentrique (papillomatose) avec la capacité de récidiver au même endroit ou ailleurs dans la vessie ou dans la voie excrétrice haute. Le potentiel d'agressivité de ces tumeurs est déterminé par leur *grade* cytologique (ou degré de différenciation) et leur niveau d'infiltration dans la paroi (*stade*). Ceci permet de classer ces tumeurs papillaires en : tumeur papillaire de faible potentiel de malignité, carcinome de bas grade et carcinome de haut grade.

Au cours des récurrences les tumeurs papillaires peuvent s'aggraver et devenir infiltrantes dans la paroi. Tant qu'une tumeur n'infiltré pas le muscle vésical on se contente de la réséquer. Lorsqu'elle infiltré le muscle il faut enlever la vessie (cystectomie).

Chez 15 % des patients la tumeur est infiltrante d'emblée (carcinome infiltrant), pouvant donner des métastases. Ces carcinomes infiltrants d'emblée proviennent de lésions planes de carcinome *in situ* (CIS) (figure 10.24).

C'est dire l'importance d'exercer une surveillance chez les patients ayant une tumeur de vessie : surveillance radiologique échographique, cytologique. Il faut insister sur la valeur de la cytologie urinaire pour dépister le CIS.

Figure 10.24. Aspect de carcinome urothélial *in situ*



4. Tumeurs à différenciation endocrine

Elles sont développées soit à partir de glandes endocrines individualisées, soit à partir du système endocrinien diffus.

Glandes endocrines individualisées : hypophyse, thyroïde, parathyroïdes, surrénales, etc.

Comme dans les autres parenchymes glandulaires, elles comportent des tumeurs bénignes (**adénomes**) et des tumeurs malignes (**adénocarcinomes**). Certains adénomes peuvent être *non fonctionnels* (exemple, adénome thyroïdien ne sécrétant pas (ou peu) d'hormones thyroïdiennes, ne captant pas l'iode (nodule « froid » à la scintigraphie), mais d'autres peuvent être *hyperfonctionnels* et être révélés par des troubles endocriniens (exemple : hypercalcémie par hypersécrétion de parathormone dans un adénome parathyroïdien, hyperthyroïdie due à un adénome thyroïdien hyperfonctionnel (nodule « chaud » à la scintigraphie)).

Les tumeurs endocrines peuvent avoir des sécrétions hormonales ectopiques (calcitonine, ACTH, sérotonine, MSH...), non présentes à l'état normal dans l'organe considéré et à l'origine de manifestations cliniques (syndromes paranéoplasiques). Le syndrome de Schwartz-Bartter, souvent associé au carcinome bronchique à petites cellules, est lié à la sécrétion d'hormone antidiurétique par la tumeur. Des tumeurs non endocrines sont aussi capables de produire des hormones : ainsi, certains carcinomes (carcinome épidermoïde bronchique par exemple) produisent fréquemment une substance proche de la parathormone, responsable d'une hypercalcémie (syndrome d'hypercalcémie humorale maligne).

Système endocrinien diffus : essentiellement dans le tube digestif et les bronches, parfois dans le pancréas (et beaucoup plus rarement dans le thymus, les voies biliaires, la thyroïde (à partir des cellules à calcitonine), les ovaires, le col utérin et la peau.

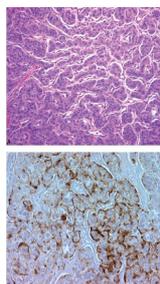
Les cellules appartenant au système endocrinien diffus partagent, outre leur disposition particulière dans les organes (cellules isolées ou en petits nids) des caractéristiques fonctionnelles communes telles que la sécrétion d'hormones peptidiques par l'intermédiaire de grains (neuro) sécrétoires cytoplasmiques et l'expression de protéines également identifiées dans le système nerveux (synaptophysine, N-CAM (*Neural-cell adhesion molecule*)). Pour cette raison, elles sont souvent désignées sous le terme de cellules neuro-endocrines.

Ces caractéristiques communes sont largement utilisées pour le diagnostic anatomopathologique des tumeurs neuro-endocrines, dont elles constituent des marqueurs de différenciation :

- les grains neurosécrétoires peuvent être mis en évidence par des colorations spéciales utilisant des sels d'argent (coloration de Grimelius) ou par immunohistochimie, grâce à des anticorps anti-chromogranine (figure 10.25) ;
- en immunohistochimie, des anticorps dirigés contre la synaptophysine ou contre N-CAM sont également utilisés, de même que la recherche de produits de sécrétions spécifiques : gastrine, insuline...
- comme dans d'autres indications diagnostiques en pathologie tumorale, la microscopie électronique, qui permettait de mettre en évidence les grains neuro-sécrétoires (grains denses intra-cytoplasmiques entourés d'un halo clair) est tombée en désuétude, supplantée par les techniques immunohistochimiques plus simples à mettre en œuvre.

NB : Les tumeurs endocrines peuvent parfois être multiples, dans un même tissu ou dans plusieurs organes dans le cadre d'un syndrome des *néoplasies endocriniennes multiples* (NEM), génétiquement déterminé, dont il existe plusieurs variétés.

Figure 10.25. Tumeur neuroendocrine



A. HES. B. Immunohistochimie avec un anticorps anti-chromogranine.

4.1. Tumeurs endocrines bien différenciées

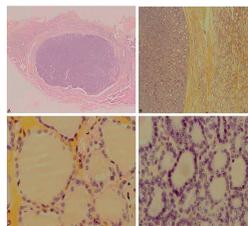
Ce sont les plus fréquentes.

Aspect macroscopique : masse arrondie, unique ou multiple, encapsulée, de coloration souvent jaune ou beige.

Aspect microscopique : la tumeur est constituées de vésicules (thyroïde) (figure 10.26) ou de travées séparées les unes des autres par un riche réseau capillaire (architecture carcinoïde – figure 10.25). La classification des tumeurs neuro-endocrines est complexe, en partie variable selon les organes. Les cellules sont le plus souvent régulières, et les éventuelles anomalies cytonucléaires n'ont souvent aucune signification. Il existe assez souvent une différenciation fonctionnelle : la tumeur peut sécréter des hormones normales, responsables d'un syndrome endocrinien clinique caractéristique. Voir aussi ci-dessous "En savoir plus 10.2 – Carcinoïdes".

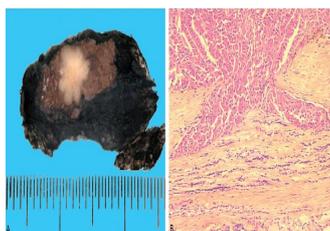
Pronostic : dans les tumeurs endocrines bien différenciées, la distinction entre tumeur bénigne et tumeur maligne est souvent difficile, voire impossible sur les seuls aspects morphologiques de la prolifération tumorale. Seule l'existence de signes d'invasion du tissu adjacent (franchissement de la capsule de la tumeur pour les carcinomes vésiculaires de la thyroïde) (figure 10.27), la présence d'embolies néoplasiques, d'envahissements péri-nerveux ou de métastases permettent d'affirmer la malignité.

Figure 10.26. Adénome thyroïdien



A. Coupe montée : la tumeur est très bien délimitée par rapport au tissu thyroïdien adjacent. B. Faible grandissement, montrant la bonne délimitation de la tumeur, entourée par une capsule fibreuse. Forts grandissements montrant le tissu thyroïdien sain (C) et la tumeur (D) : cette dernière est bien différenciée et conserve une architecture vésiculaire évidente, très proche de celle du tissu normal.

Figure 10.27. Adénocarcinome vésiculaire de la thyroïde



A. Aspect macroscopique : tumeur infiltrante (non encapsulée). B. Aspect microscopique (cas différent) : invasion vasculaire par la prolifération tumorale.

En savoir plus 10.2 Carcinoïdes

Le terme « carcinoïde » désigne l'architecture qu'adopte la prolifération tumorale dans de nombreuses tumeurs endocrines et neuro-endocrines : les cellules se disposent en îlots, en nids ou en travées séparés par un abondant réseau capillaire sanguin.

Ce terme a été largement utilisé par le passé comme **synonyme de tumeur endocrine très bien différenciée**, mais est maintenant progressivement abandonné au profit de cette dernière appellation, sauf dans deux organes :

- le poumon et les bronches, où il désigne une tumeur neuro-endocrine très bien différenciée (carcinoïde typique) ou un peu moins bien différenciée (carcinoïde atypique, tumeur qui

ressemble au carcinoïde typique mais possède plus de mitoses, des phénomènes de nécrose et pour laquelle les métastases sont plus fréquentes et le pronostic plus réservé) ;

- le tube digestif et surtout l'appendice, où le carcinoïde est relativement fréquent, sécrétant en règle générale de la sérotonine ; la tumeur est souvent découverte fortuitement à l'occasion de l'examen anatomopathologique d'une pièce d'appendicectomie (à l'occasion d'une appendicite).
- Il s'agit de tumeurs assez bien circonscrites (masse arrondie saillant sous la muqueuse bronchique ou dans la muqueuse du tube digestif), de croissance lente et longtemps locale, et de bon pronostic.

4.2. Tumeurs endocrines morphologiquement malignes

Les tumeurs endocrines morphologiquement malignes sont plus rares.

Dans ce cadre, la glande endocrine le plus souvent atteinte est la thyroïde (adénocarcinome papillaire), tandis que les tumeurs malignes de la cortico-surrénale (corticosurrénalome malin), de la parathyroïde ou de l'hypophyse restent exceptionnelles. Parmi les tumeurs neuroendocrines, le carcinome à petites cellules occupe une place à part, par sa relative fréquence dans le poumon et sa très grande agressivité.

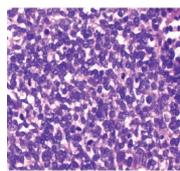
Diagnostic

Microscopiquement les cellules présentent des caractères indiquant la malignité, qui sont variables selon le type de tumeur : noyaux incisurés et dépolis du carcinome papillaire de la thyroïde, petites cellules immatures en « grain d'avoine » comportant de très nombreuses mitoses dans le carcinome à petites cellules.

Cas particulier du carcinome à petites cellules

Il s'agit d'une tumeur de haut degré de malignité dont la localisation la plus fréquente est broncho-pulmonaire (figure 10.28), beaucoup plus rare dans les autres organes (ovaire, col utérin, larynx, tube digestif, vessie...). Elle est d'évolution très rapide et s'accompagne précocement de métastases (ganglions médiastinaux, foie, cerveau, moelle osseuse) rendant la chirurgie inutile. Cette tumeur est initialement très chimiosensible.

Figure 10.28. Carcinome à petites cellules (aspect microscopique au fort grossissement) : petites cellules indifférenciées « en grain d'avoine », comportant de nombreuses mitoses



5. Carcinomes indifférenciés

Au terme de l'examen histopathologique conventionnel, complété par l'utilisation de techniques complémentaires (colorations spéciales à la recherche de mucus, immunohistochimie, etc.), certains carcinomes ne présentent aucun signe morphologique ou fonctionnel permettant de reconnaître une différenciation particulière. Ils sont dénommés carcinomes indifférenciés.

Le problème est parfois même de **déterminer que le cancer est bien d'origine épithéliale**, et ainsi d'éliminer un autre type de cancer, qui pourrait bénéficier d'un traitement spécifique : lymphome, tumeur germinale, ou autre type de cancer.

Ce diagnostic repose le plus souvent sur une **technique immunohistochimique** détectant des antigènes exprimés par des cellules épithéliales (cytokératines, par exemple) et non des antigènes exprimés par les autres lignées.

Tumeurs non épithéliales

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document 2011_2012

Sommaire

- ◆ 1 Hémopathies malignes
 - 1. 1 Hémopathies myéloïdes
 - 1. 1. 1 Hémopathies lymphoïdes
 - 1. 1. 1. 1 Hémopathies lymphoïdes matures B
 - 1. 1. 1. 2 Hémopathies lymphoïdes matures T ou à cellules NK
 - 1. 1. 1. 3 Maladie de Hodgkin (lymphome de Hodgkin)
 - 1. 1. 1. 4 Aspect histologique général
 - 1. 1. 2 Proliférations histiocytaires
 - 1. 1. 3 Proliférations mastocytaires : mastocytoses
 - 1. 2 Tumeurs mélanocytaires
 - 1. 2. 1 Tumeurs bénignes : nævus nævocellulaires
 - 1. 2. 2 Tumeurs mélanocytaires malignes : mélanomes
- ◆ 2 Tumeurs conjonctives
 - 2. 1 Tumeurs des tissus fibreux (fibroblastiques ou myofibroblastiques)
 - 2. 1. 1 Fibromes
 - 2. 1. 2 Fibromatoses
 - 2. 1. 3 Tumeur fibreuse solitaire
 - 2. 1. 4 Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand
 - 2. 1. 5 Fibrosarcome
 - 2. 2 Tumeurs adipeuses
 - 2. 3 Tumeurs musculaires
 - 2. 4 Tumeurs vasculaires
 - 2. 5 Angiosarcomes
 - 2. 6 Tumeurs de différenciation incertaine
 - 2. 7 Tumeurs du squelette
 - 2. 8 Tumeurs mésothéliales
 - 2. 9 Tumeurs stromales digestives
- ◆ 3 Tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique
 - 3. 1 Tumeurs nerveuses périphériques
 - 3. 2 Neuroblastomes périphériques
 - 3. 3 Tumeurs neuroectodermiques périphériques
 - 3. 4 Tumeurs cérébrales primitives
- ◆ 4 Tumeurs germinales
 - 4. 1 Notions générales
 - 4. 2 Pratique clinique
 - 4. 3 Classification histopathologique
 - 4. 3. 1 Séminome
 - 4. 3. 2 Carcinome embryonnaire
 - 4. 3. 3 Tératomes
 - 4. 3. 4 Tumeur vitelline
 - 4. 3. 5 Choriocarcinome
 - 4. 3. 6 Tumeurs germinales complexes
- ◆ 5 Tumeurs de blastème
 - 5. 1 Rétinoblastome
 - 5. 2 Néphroblastome
 - 5. 3 Tumeurs du blastème nerveux
- ◆ 6 Les points essentiels

OBJECTIFS

Connaître la nomenclature et les principales caractéristiques cliniques, macroscopiques, microscopiques et évolutives des tumeurs non épithéliales.

Introduction

Les tumeurs non épithéliales sont très hétérogènes et peuvent être séparées en plusieurs groupes selon leur morphologie et leur origine (histogénèse) supposée. Elles appartiennent à différents domaines de la pathologie.

1 - HEMOPATHIES MALIGNES

Les hémopathies malignes sont développées à partir des cellules d'origine hématopoïétique et sont classées selon 4 lignées de différenciation : myéloïde, lymphoïde, histiocytaire/dendritique et mastocytaire. Elles se manifestent soit par une leucémie (= envahissement sanguin et médullaire) soit sur un mode tumoral (on parle alors de lymphome pour les hémopathies lymphoïdes).

En anatomie pathologique, le diagnostic d'hémopathie maligne est habituellement porté soit sur un prélèvement tissulaire d'une adénopathie ou d'une lésion tumorale (tube digestif, poumon, peau...), soit sur une biopsie réalisée lors d'un bilan d'extension (biopsie ostéo-médullaire, biopsie hépatique...), ou plus rarement sur un prélèvement liquidien (épanchement pleural, ascite, LCR...).

L'immunohistochimie est presque toujours nécessaire au diagnostic anatomopathologique des hémopathies. Elle permet habituellement de préciser l'origine ou le phénotype de la prolifération hématopoïétique. Sur les prélèvements tissulaires parvenus non fixés, il est possible de réaliser des appositions (permettant une étude cytologique), de la congélation (pour études en biologie moléculaire), de la cytogénétique ou de la cytométrie en flux, techniques qui apportent des renseignements complémentaires et sont parfois indispensables pour classer précisément la maladie (voir chapitre 1)

1. 1 - Hémopathies myéloïdes

Elles se développent à partir des cellules souches hématopoïétiques précurseurs de la lignée myéloïde (érythrocytaire, granuleuse et mégacaryocytaire). Elles sont le plus souvent diagnostiquées par les hémato-cytologistes, mais les pathologistes sont parfois sollicités : localisation extra-médullaire, évaluation de la fibrose et de la richesse médullaire, etc.

On rappellera ici seulement les trois principales catégories de néoplasies myéloïdes :

- Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).

Elles sont caractérisées par l'accumulation dans la moelle osseuse de précurseurs hématopoïétiques myéloïdes immatures, avec disparition de l'hématopoïèse normale. La classification la plus répandue (classification FAB révisée) distingue 8 catégories de LAM classées de M0 à M7 selon la maturation des cellules et la lignée de différenciation.

- Syndromes myéloprolifératifs.

Ils sont habituellement associés à la production excessive de cellules myéloïdes matures (différenciées). Les principaux syndromes myéloprolifératifs sont les suivants :

- leucémie myéloïde chronique, avec fusion des gènes *BCR et ABL* ;
- leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles (sans réarrangement BCR/ABL) ;
- maladie de Vaquez ;
- thrombocythémie essentielle ;
- myélofibrose primitive.

- Syndromes myélodysplasiques
 - Ils représentent un groupe d'affections clonales des précurseurs myéloïdes caractérisés par une hématopoïèse inefficace (défaut de maturation) avec cytopénie et comportent un risque de transformation en leucémie aiguë.
 - anémie réfractaire ;
 - anémie réfractaire sidéroblastique ;
 - anémie réfractaire avec excès de blastes.

1. 1. 1 - Hémopathies lymphoïdes

Plus de 80 % des hémopathies lymphoïdes dérivent de la lignée B. La classification OMS distingue les proliférations des précurseurs lymphoïdes (B ou T), les lymphomes B, les lymphomes T et NK (*natural killer*) et la maladie de Hodgkin.

Les lymphomes touchent souvent les ganglions lymphatiques, mais plus de la moitié des lymphomes ont une localisation initiale extra-ganglionnaire. En particulier, les lymphomes développés à partir du système lymphoïde associé aux muqueuses (MALT : *mucosal associated lymphoid tissue*) sont fréquents.

Certaines hémopathies lymphoïdes se présentent souvent sous forme leucémique, comme les proliférations des précurseurs lymphoïdes (= leucémies lymphoblastiques) ou la leucémie lymphoïde chronique. Mais des hémopathies malignes de même nature peuvent se présenter sous forme essentiellement tumorale, et seront alors dénommées lymphome (respectivement lymphome lymphoblastique et lymphome lymphocytaire). Les lymphomes (ganglionnaires ou extra-ganglionnaires) ont un aspect macroscopique typiquement « chair de poisson » : blanc nacré, luisant, homogène (figure 11.1).

Figure 11.1. Aspect macroscopique typique de ganglion atteint par un lymphome « chair de poisson »



Les hémopathies lymphoïdes sont des entités d'agressivité très variable.

Les lymphomes sont classés en deux groupes principaux :

- **maladie de Hodgkin**, particulière, non seulement morphologiquement mais également cliniquement ;
- **lymphomes non hodgkiniens (LNH)**.

Les LNH peuvent être sous-classés en plusieurs entités de pronostic et de traitement très différents en fonction de critères :

- *cytologiques* : taille des cellules (petite, moyenne ou grande), aspect des noyaux ou des cytoplasmes ;
- *histologiques* : architecture diffuse ou nodulaire ;
- *phénotypiques* : lymphomes B ou T/NK ;
- *génomiques* : avec notamment des translocations récurrentes pouvant être mises en évidence par des techniques de biologie moléculaire ou de cytogénétique.

En savoir plus : « [Étude phénotypique et génotypique des lymphomes](#) ».

1. 1. 1. 1 - Hémopathies lymphoïdes matures B

Il s'agit des lymphomes ou leucémies (en fonction de leur présentation plutôt tumorale ou leucémique) dérivant de cellules lymphoïdes de la lignée B.

Les lymphomes sont actuellement classés en fonction du stade de maturation des cellules dont ils dérivent.

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) B et le lymphome lymphocytaire B sont des proliférations de petits lymphocytes B matures (figure 11.2) exprimant le plus souvent le CD5 et le CD23. Ces proliférations évoluent sur un mode chronique, mais peuvent se transformer en lymphomes plus agressifs (= syndrome de Richter).
- La macroglobulinémie de Waldenström et le lymphome lymphoplasmocytaire sont souvent révélés par un pic monoclonal à IgM. Ce sont des proliférations de petites cellules B avec souvent une différenciation plasmocytaire. Leur évolution est souvent prolongée.
- Les lymphomes B de la zone marginale, qu'ils soient ganglionnaires, spléniques ou extra-ganglionnaires, sont des proliférations de petits lymphocytes B matures, généralement CD5 négatifs. Leur évolution est souvent indolente pendant de longues années. L'atteinte gastrique (lymphome du MALT de faible grade) est le plus souvent liée à une infection par *Helicobacter pylori*.
- Les lymphomes du manteau dérivent des cellules situées en périphérie des centres germinatifs. Ils sont liés à une translocation chromosomique t(11 ;14) qui induit une surexpression de la cycline D1, et donc une anomalie du contrôle du cycle cellulaire. Ils sont de plus mauvais pronostic que les autres lymphomes B matures.
- Les lymphomes folliculaires sont parmi les plus fréquents des lymphomes. L'atteinte ganglionnaire est d'architecture nodulaire avec un mélange de petites cellules (centrocytes) et de grandes cellules (centroblastes). La translocation chromosomique t(14 ;18) est très fréquente et responsable de la surexpression de la protéine anti-apoptotique Bcl2. Les lymphomes folliculaires peuvent se transformer en lymphomes agressifs.
- Les lymphomes diffus à grandes cellules B sont les lymphomes les plus fréquents (deux tiers des lymphomes agressifs ou « de haut grade »). Les grandes cellules (centroblastes et/ou immunoblastes) se disposent en plages diffuses.
- Les lymphomes de Burkitt (figure 11.3) sont des lymphomes très agressifs surtout observés chez l'enfant et l'adulte jeune, caractérisés par une prolifération intense de cellules B de taille moyenne contenant une translocation t(8 ;14) ou plus rarement t(2 ; 8) ou t(8 ;22), responsable d'une surexpression de l'oncogène MYC. Malgré leur grande agressivité, ils répondent en général favorablement à une chimiothérapie lourde.
- La plus fréquente des proliférations plasmocytaires est le myélome (myélome multiple ou maladie de Kahler), qui se manifeste souvent par une atteinte osseuse lytique (figure 11.4), et/ou par un pic d'immunoglobuline monoclonale.

Figure 11.2. Leucémie lymphoïde chronique (LLC) : prolifération médullaire faite de petits lymphocytes matures

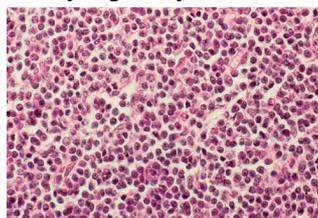


Figure 11.3. Lymphome de Burkitt : cellules à chromatine immature et présence de macrophages dispersés

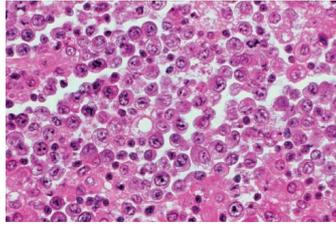
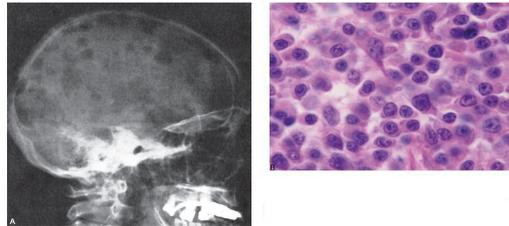


Figure 11.4. Myélome



A. atteinte osseuse crânienne lytique par un myélome. B. Histologie : cellules malignes à différenciation plasmocytaire (cytoplasme A abondant et noyau excentré à la chromatine mottée).

1. 1. 1. 2 - Hémopathies lymphoïdes matures T ou à cellules NK

Les hémopathies lymphoïdes (leucémies ou lymphomes) T ou à cellules NK sont plus rares que les lymphomes B. Elles peuvent être de localisation ganglionnaire ou assez souvent extra-ganglionnaire (ex : le mycosis fungoïdes, lymphome T cutané primitif).

1. 1. 1. 3 - Maladie de Hodgkin (lymphome de Hodgkin)

C'est une affection tumorale du tissu lymphoïde, touchant préférentiellement les sujets jeunes, caractérisée par une prolifération de cellules malignes de grande taille dont certaines, les cellules de Reed-Sternberg, sont nécessaires au diagnostic de la maladie. Ces cellules, qui ne représentent que 1 à 5 % de la masse tumorale le plus souvent, induisent l'accumulation à leur voisinage de cellules non tumorales formant le « granulome hodgkinien ». La nature des cellules de Reed-Sternberg est restée mystérieuse pendant de nombreuses années, mais il est maintenant établi qu'il s'agit de cellules lymphoïdes de la lignée B, dérivant du centre germinatif.

Le diagnostic est d'ordinaire fait sur la biopsie exérèse d'un ganglion lymphatique périphérique. Les traitements actuels permettent le plus souvent d'obtenir la guérison des patients.

1. 1. 1. 4 - Aspect histologique général

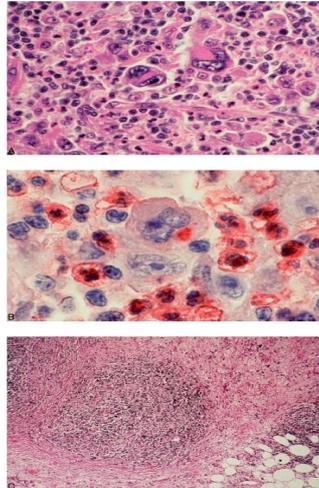
Quelle que soit la localisation, on observe une prolifération de cellules malignes associées à un stroma riche en cellules inflammatoires (le granulome hodgkinien).

La tumeur associe trois éléments :

- les cellules de Reed-Sternberg, dont la détection est nécessaire au diagnostic, sont des cellules de grande taille, à noyaux multiple ou unique mais polylobé, monstrueux, dont la chromatine est abondante et irrégulièrement disposée, avec plusieurs volumineux nucléoles. Elles sont de nature lymphoïde B (figure 11.5A) ;
- les cellules de Hodgkin sont des cellules tumorales de grande taille présentant des anomalies nucléaires moins marquées que les cellules de Sternberg ;

- le granulome hodgkinien est fait de cellules normales, en proportion variée, associant des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des fibroblastes, des histiocytes-macrophages (figure 11.5B). Les remaniements sont fréquents : nécrose, sclérose nodulaire (figure 11.5C).

Figure 11.5. Maladie de Hodgkin



A. Cellules de Reed-Sternberg (deux cellules monstrueuses à noyaux plurilobés (ou binucléées) au centre), cernées par le granulome hodgkinien. B. Polynucléaires éosinophiles autour d'une cellule de Reed-Sternberg. C. Fibrose ganglionnaire nodulaire (sous-type sclérosant nodulaire de la maladie de Hodgkin).

En savoir plus : « [Localisations et stades du lymphome de Hodgkin](#) ».

1. 1. 2 - Proliférations histiocytaires

On distingue les histiocytoses langerhansiennes des autres histiocytoses.

Les *histiocytoses langerhansiennes* sont des proliférations de cellules de Langerhans, qui sont des leucocytes dendritiques résidents des épithéliums malpighiens et respiratoires.

L'immunohistochimie est nécessaire pour confirmer l'expression du CD1a par les histiocytes tumoraux. Les histiocytoses langerhansiennes touchent plus fréquemment les enfants, mais peuvent s'observer chez l'adulte. Elles se manifestent de façon très variable par des lésions osseuses lytiques, une atteinte cutanée, pulmonaire, ganglionnaire, hépato-splénique, etc.

La plupart des *histiocytoses non langerhansiennes* ne sont le plus souvent pas tumorales (réactionnelles, génétiques, infectieuses).

1. 1. 3 - Proliférations mastocytaires : mastocytoses

La localisation préférentielle des mastocytoses est cutanée. Les formes systémiques (généralisées) sont plus rares, et ont souvent une atteinte médullaire. Sur les biopsies cutanées, l'infiltration par les mastocytes peut être difficile à objectiver. La recherche de la métachromasie à la coloration de Giemsa ou l'immunohistochimie sont souvent nécessaires.

1. 2 - Tumeurs mélanocytaires

Les mélanocytes sont à l'état normal, des cellules pigmentaires responsables de la synthèse de la mélanine, situées dans l'assise basale de l'épiderme où ils s'intercalent entre les cellules

basales. Le pigment mélanique est responsable de la teinte macroscopique noirâtre ou bleutée de la plupart des tumeurs mélanocytaires. Il apparaît microscopiquement comme des mottes noirâtres ou brunâtres intra et extra-cytoplasmiques.

Les tumeurs bénignes mélanocytaires sont appelées nævus nævocellulaires. En effet, on considère qu'une partie d'entre eux correspond à des hamartomes cutanés, notamment ceux présent à la naissance ou apparaissant dans la petite enfance. Elles sont définies par la prolifération de cellules rondes ou fusiformes, groupées en amas (en thèques) dans l'épiderme et/ou le derme. Ces cellules, appelées « cellules næviques », sont proches des mélanocytes par leurs caractéristiques ultrastructurales, immunophénotypiques (marquage par l'anticorps anti-protéine S100, par exemple) et fonctionnelles.

Les tumeurs malignes sont les mélanomes. Ils sont définis par la prolifération maligne de cellules à différenciation mélanocytaire. La synthèse de mélanine par les cellules tumorales explique la coloration noirâtre, souvent hétérogène, de ces tumeurs.

N.B. : il existe des nævus et des mélanomes non pigmentés, dits achromiques. Inversement, toutes les lésions cutanées pigmentées ne sont pas des tumeurs mélanocytaires.

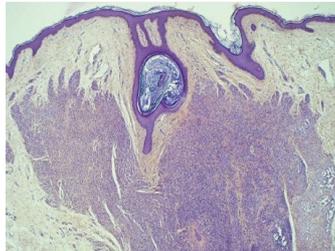
En savoir plus : « [Lésions pigmentées non næviques courantes](#) ».

1. 2. 1 - Tumeurs bénignes : nævus nævocellulaires

Cliniquement, on distingue les *nævus* congénitaux et les nævus acquis. Ces derniers sont les plus fréquents et apparaissent pour la plupart durant l'enfance et l'adolescence. Ce sont des lésions uniques ou multiples, de quelques millimètres de diamètre, rarement plus étendues, habituellement pigmentées, parfois pileuses, à surface lisse un peu surélevée (*nævus* en dôme) ou papillomateuse, en saillie sur le tégument (*nævus* muriforme ou tubéreux).

Microscopiquement, il s'agit d'une prolifération de cellules næviques, petites cellules arrondies au cytoplasme éosinophile peu abondant plus ou moins chargé de pigment mélanique (figure 11.6). Elles se groupent en thèques (amas arrondis d'une dizaine de cellules dont la périphérie est dépourvue de membrane basale, à la différence des massifs épithéliaux) ou forment des nappes de cellules s'étendant plus ou moins profondément dans le derme. La bénignité est affirmée sur un faisceau de critères : bonne individualisation des thèques dans la partie superficielle du derme, absence d'infiltrat inflammatoire, présence d'un gradient de maturation vertical, absence d'atypie et de mitose.

Figure 11.6. Nævus nævo cellulaire dermique : coupe montée



Les cellules næviques forment des nappes de cellules bleues, monomorphes, bien visibles sous l'épiderme (topographie dermique). Ch11.

En savoir plus : « [Histologie des nævus nævocellulaires](#) ».

1. 2. 2 - Tumeurs mélanocytaires malignes : mélanomes

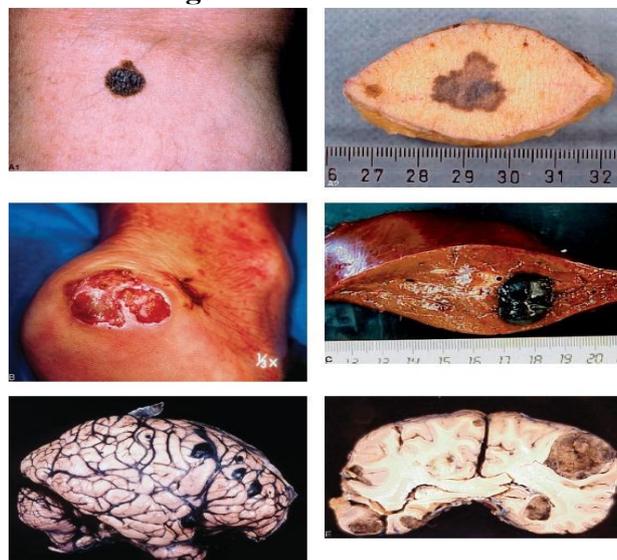
Les mélanomes intéressent le plus souvent la peau, rarement les muqueuses (respiratoires, digestives, génitales), la choroïde oculaire ou les structures cérébro-méningées.

Sur la peau, ces tumeurs peuvent se développer sur un nævus préexistant. Plus souvent, elles apparaissent en peau antérieurement saine. Elles sont exceptionnelles avant la puberté, plus fréquentes après 45 ans. Elles sont fréquentes dans certaines populations (race blanche, notamment australiens blonds d'origine anglaise), rares chez d'autres (japonais, race noire). L'exposition solaire et le phototype clair en sont les principaux facteurs de risque.

Les formes les plus fréquentes évoluent en 2 stades, avec une phase initiale d'extension horizontale, strictement intra-épidermique : extension lente, superficielle, centrifuge, pouvant se prolonger pendant plusieurs années, puis une phase d'invasion verticale, avec envahissement du derme et formation d'un nodule. Toutefois, dans environ 15 % des cas, le mélanome est nodulaire d'emblée, sans stade superficiel individualisable. Leur gravité et la fréquence des métastases, parfois révélatrices, doivent être soulignées. Quel que soit le type, les mélanomes sont lymphophiles : les premières métastases sont généralement ganglionnaires.

Le pronostic des mélanomes dépend de leur extension en profondeur. Le risque métastatique est d'autant plus élevé que l'invasion est profonde. En pratique, on mesure l'épaisseur de la tumeur sur la coupe en millimètres, grâce à un oculaire micrométrique gradué (indice de Breslow). Une épaisseur supérieure ou égale à 0,76 mm est un élément de mauvais pronostic. Le risque de métastases ganglionnaires, viscérales, hépatiques (figure 11.7B), pulmonaires et cérébrales (figures 11.7C, 11.7D) et d'une mortalité accrue (25 % des cas) est plus élevé.

Figure 11.7. Mélanome



A1. Aspect macroscopique tumeur noire à contours irréguliers, polychrome. A2. Exérèse cutanée d'un mélanome (noter la présence d'un petit naevus naevo cellulaire à l'extrémité gauche du fragment cutané). B. Mélanome achromique de la cheville à un stade avancé (type acro-lentigineux). C. Métastase hépatique. D et E. Métastases cérébrales d'un mélanome.

Il est important de préciser histologiquement le niveau d'invasion du mélanome en repérant sur la coupe les cellules tumorales les plus profondément situées (En savoir plus : « [Principaux types histologiques de mélanomes et stades locorégionaux \(selon Clark\)](#) »).

Il faut retenir :

- la nécessité de faire l'exérèse de toute lésion pigmentée d'apparition récente ou qui commence à se modifier, pour éviter de laisser évoluer un mélanome. Le pronostic est d'autant plus favorable que le mélanome est diagnostiqué précocement quand il a une très faible épaisseur ;
- la nécessité de préciser le type histologique d'un mélanome et d'en mesurer l'épaisseur ;
- la gravité évolutive des mélanomes, du fait de leur fort potentiel métastatique ;
- la possibilité de métastase révélatrice.

2 - TUMEURS CONJONCTIVES

La classification des tumeurs conjonctives repose actuellement sur le type de tissu formé par la tumeur (différenciation) et non plus sur la cellule à partir de laquelle la tumeur est supposée naître (histogénèse). Chaque type tumoral est divisé en tumeurs bénignes et malignes, et pour certains types apparaît une troisième catégorie : les tumeurs de malignité intermédiaire.

Les tumeurs bénignes conjonctives sont beaucoup plus fréquentes (de l'ordre de 100 : 1) que les tumeurs malignes conjonctives. Elles sont habituellement de petite taille, superficielles. Elles ne métastasent pas, mais peuvent récidiver localement si l'exérèse est incomplète. Classiquement, il n'y a pas de nécrose tumorale, ni d'atypie cyto-nucléaire et les mitoses sont rares.

Les tumeurs malignes conjonctives sont appelées sarcomes. Elles sont très rares (environ 1 % des cancers). Si les cellules tumorales sont peu différenciées, il est parfois difficile d'en préciser la nature (utilité de l'immunohistochimie, de la biologie moléculaire, voire de la microscopie électronique). L'évolution peut être rapide avec extension locale et métastases précoces par voie hématogène.

Il peut être difficile d'affirmer la bénignité ou la malignité d'une tumeur conjonctive bien différenciée.

Le rôle du pathologiste est :

- d'établir un diagnostic ;
- d'analyser les éléments du pronostic ;
- d'évaluer la qualité de l'exérèse (examen des limites) et/ou la réponse à une chimiothérapie.

Ceci nécessite une étroite collaboration avec les cliniciens pour connaître les renseignements cliniques (âge, localisation et taille tumorales...), les données de l'imagerie, les modalités évolutives, les antécédents et les éventuels traitements réalisés.

Lors de l'exérèse, le chirurgien doit orienter la pièce et la transmettre sans fixateur au pathologiste pour qu'un prélèvement puisse éventuellement être analysé en cytogénétique ou congelé.

L'examen macroscopique est fondamental. Il doit être soigneux avec repérage des limites d'exérèse à l'encre de chine et échantillonnage suffisant pour analyser les différents aspects de la tumeur.

L'analyse histologique appréciera :

- la morphologie des cellules tumorales (fusiformes, rondes) ;
- l'existence d'une différenciation ;
- l'importance et l'aspect de la vascularisation et du stroma ;
- la présence de remaniements (nécrose, calcification, hémorragie...).

Les facteurs pronostiques importants sont :

- le type histologique ;
- la taille de la tumeur ;
- la localisation (superficielle ou profonde) de la tumeur ;
- l'état des limites de la résection chirurgicale ;
- le grade histopronostique.

Le grade histopronostique des sarcomes des tissus mous comporte trois grades de malignité et repose sur l'évaluation de trois paramètres :

- le degré de différenciation tumorale ;
- l'activité mitotique ;
- la proportion de tissu tumoral nécrosé.

Les sarcomes de grade 1 correspondent aux tumeurs très différenciées de potentiel métastatique faible, les sarcomes de grade 3 aux tumeurs peu différenciées de potentiel métastatique élevé.

En savoir plus : « [Grade histopronostique des sarcomes](#) ».

La classification des tumeurs conjonctives a été considérablement modifiée ces 15 dernières années par l'apport des techniques immunohistochimiques et cytogénétiques. L'identification d'une tumeur conjonctive repose sur l'association de plusieurs critères : présentation anatomoclinique particulière, aspects morphologiques, immunohistochimiques et/ou ultrastructuraux caractéristiques et anomalies chromosomiques particulières.

2. 1 - Tumeurs des tissus fibreux (fibroblastiques ou myofibroblastiques)

Ces tumeurs ont en commun une prolifération de fibroblastes (vimentine positifs) qui peuvent prendre une différenciation fibrohistiocytaire (CD68 positifs), ou myofibroblastique (actine positive).

2. 1. 1 - Fibromes

Ce sont des proliférations bénignes, d'évolution lente. Ils sont constitués de fibroblastes associés à une plus ou moins grande quantité de fibres collagènes disposées en faisceaux. Ils peuvent siéger n'importe où dans le tissu conjonctif commun, mais s'observent surtout dans la peau et les voies aériennes supérieures (fosses nasales, rhinopharynx) où ils sont souvent très vascularisés.

Le fibrome mou ou molluscum pendulum est une petite tumeur cutanée très fréquente, de consistance molle et allongée, parfois pédiculée, souvent située sur le cou, le thorax ou les aisselles.

2. 1. 2 - Fibromatoses

Ce sont des proliférations fibroblastiques multifocales, évolutives, développées à partir des aponévroses, envahissant et détruisant les muscles, pouvant être volumineuses.

La maladie de Dupuytren est une fibromatose nodulaire rétractile de l'aponévrose palmaire.

Elle est souvent bilatérale. L'atteinte peut aussi être plantaire ou génitale (pénis).

La tumeur desmoïde (desmos = tendon) (ou fibromatose desmoïde) correspond à une prolifération fibroblastique et myofibroblastique peu dense associée à du tissu collagène hyalinisé abondant. De siège intra ou extra-abdominal, elle est souvent très mal limitée et envahit les tissus avoisinants. Son exérèse doit si possible être large pour éviter les fréquentes récurrences locales, mais elle est souvent difficile à réaliser ou au prix d'une chirurgie mutilante.

2. 1. 3 - Tumeur fibreuse solitaire

Cette tumeur a été initialement décrite dans la plèvre puis en situation sous-cutanée au niveau de la tête et du tronc, dans les méninges, etc.

C'est une tumeur bénigne, à cellules fusiformes, richement vascularisée. Les cellules tumorales expriment le CD34, le CD99 et BCL2.

2. 1. 4 - Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand

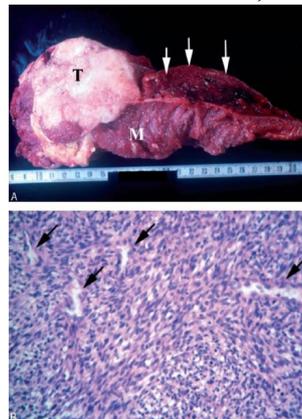
Il est actuellement classé parmi les tumeurs fibrohistiocytaires. C'est une tumeur cutanée rare, nodulaire, mal limitée. Les cellules tumorales sont positives avec le CD34.

2. 1. 5 - Fibrosarcome

C'est une prolifération conjonctive maligne à différenciation purement fibroblastique qui se développe dans les membres ou le tronc. L'évolution se fait vers la récurrence locale et les métastases à distance (figure 11.8).

Dans les formes bien différenciées la frontière avec un fibrome envahissant est imprécise. Le diagnostic différentiel avec des lésions inflammatoires, réactionnelles, non tumorales (fasciites) peut être difficile.

**Figure 11.8. A. Aspect macroscopique de sarcome (T : tumeur, M : muscle squelettique).
B. Aspect microscopique : cellules fusiformes tumorales (flèches : capillaires sanguins intra-tumoraux)**



2. 2 - Tumeurs adipeuses

Ce sont des tumeurs fréquentes.

Les **lipomes** sont des tumeurs bénignes, superficielles, qui s'observent surtout après 45 ans. Ils sont constitués d'adipocytes, ressemblant à du tissu adipeux mature. L'aspect macroscopique est celui d'une tumeur homogène, flasque, jaunâtre (figure 11.9).

Les **liposarcomes** sont des tumeurs fréquentes des tissus mous. Ils peuvent être de trois types : bien différencié, myxoïde et pléomorphe. Les liposarcomes bien différenciés sont des masses à croissance lente, souvent bien limitées, parfois plurinodulaires.

Selon la topographie de la tumeur, il peut être difficile, voire impossible, d'en réaliser une exérèse complète (rétropéritoine). Les récurrences locales sont donc fréquentes, itératives. Les liposarcomes bien différenciés peuvent également subir un phénomène de « différenciation », qui correspond à l'apparition d'un contingent sarcomateux agressif au sein de la tumeur.

Le liposarcome myxoïde se développe dans les tissus mous des membres, mais pas dans le rétropéritoine. Il peut être de bas ou de haut grade de malignité. Il est caractérisé par une anomalie génétique spécifique, la translocation $t(12; 16)(q13; p11)$.

Enfin, le liposarcome pléomorphe est une tumeur peu différenciée, de haut grade de malignité, d'emblée agressive et associée à un risque métastatique élevé.

Figure 11.9. Lipome : aspect macroscopique. Tumeur jaune-orangé « adipeuse », bien limitée, homogène, à contour légèrement polycyclique



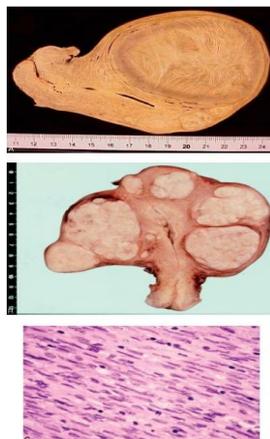
2. 3 - Tumeurs musculaires

On distingue les tumeurs conjonctives développées aux dépens des muscles lisses (léiomyomes, léiomyosarcomes) de celles développées à partir des muscles striés (rhabdomyomes, rhabdomyosarcomes).

Tumeurs musculaires lisses

Les *léiomyomes* sont des tumeurs musculaires lisses bénignes, fréquentes, bien différenciées. Ils sont extrêmement fréquents dans le corps utérin : les léiomyomes utérins, souvent multiples, parfois appelés à tort fibromes, sont très fréquemment observés chez la femme en période péri- ou post-ménopausique et nécessitent parfois de réaliser une hystérectomie (à cause de leur taille, leur nombre, leur nécrobiose ou en raison de métrorragies) (figures 11.10A,B,C). Ils peuvent aussi être localisés dans le tube digestif ou les parois vasculaires.

Figure 11.10. Tumeurs musculaires lisses



A et B. Aspects macroscopiques des léiomyomes de l'utérus, souvent multiples (léiomyomatose utérine). C. Léiomyome : aspect microscopique. Cellules fusiformes régulières ressemblant à des cellules musculaires lisses.

Les *léiomyosarcomes* sont des tumeurs musculaires lisses malignes. Elles surviennent électivement chez l'adulte, tant au niveau de la peau que des viscères creux, dont l'utérus (figures 11.10D et E).

Figure 11.10 (Suite) Tumeurs musculaires lisses



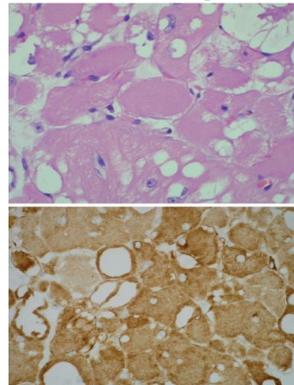
D. Aspect macroscopique de léiomyosarcome utérin. E. Aspect microscopique de léiomyosarcome : cellules musculaires atypiques, irrégulières.

Tumeurs musculaires striées

Les *rhabdomyomes* sont des tumeurs bénignes rares (figure 11.11). Les rhabdomyomes cardiaques sont souvent associés à la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Les *rhabdomyosarcomes* sont des tumeurs malignes plus ou moins bien différenciées. Les rhabdomyosarcomes sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte et ont souvent un mauvais pronostic, nécessitant une exérèse précoce et large. Ils se développent préférentiellement au niveau des cavités céphaliques (orbite, nez, sinus, oreille) ou de la sphère urogénitale (vessie, prostate, vagin, cordon spermatique). Plus rarement, ils sont intramusculaires au niveau des muscles proximaux des membres.

Figure 11.11. Rhabdoléiomyome : tumeur bénigne développée à partir du muscle strié



La striation est bien visible sur la coloration à l'HES (en haut) et l'immunohistochimie avec un anticorps anti-desmine (en bas).

2. 4 - Tumeurs vasculaires

Angiomes

Il s'agit de tumeurs vasculaires bénignes, caractérisées par une prolifération de vaisseaux néoformés entourés de tissu conjonctif. On en distingue deux types, les hémangiomes et les lymphangiomes.

Hémangiomes

Ils sont faits de vaisseaux sanguins et comprennent selon le type histologique de ces vaisseaux

- les hémangiomes capillaires (sont également considérés comme des dysplasies tissulaires lors du développement ou des hamartomes). Ils sont composés de la juxtaposition de nombreux capillaires ayant ou non une lumière centrale où se trouvent des hématies. Ils siègent principalement sur la peau et les muqueuses ;
- les hémangiomes caverneux qui forment de larges cavités kystiques juxtaposées remplies de sang, séparées par des lames collagènes plus ou moins épaisses et bordées par des cellules endothéliales. Ils siègent dans la peau, le foie, les muscles (langue).

Lymphangiomes

Il s'agit toujours de tumeurs bénignes de l'enfant constituées de vaisseaux lymphatiques qui forment des cavités de taille très variée, remplies de lymphes, auxquelles s'associent souvent des ébauches imparfaites de ganglion lymphatique et des troncs veineux anormaux. Leur siège d'élection est cervico-médiastinal unilatéral, plus rarement mésentérique.

Angiomatoses

La présence d'hémangiomes multiples caractérise divers syndromes.

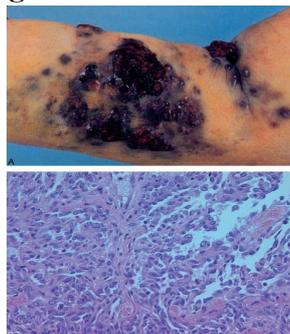
En savoir plus : « [Angiomatoses](#) ».

2. 5 - Angiosarcomes

Ce sont des tumeurs malignes souvent peu différenciées qui prédominent sur la peau et dans les tissus mous (figure 11.12), parfois les viscères (foie). Un angiosarcome peut parfois se développer sur un lymphoedème chronique du bras, chez les patientes opérées d'un cancer du sein : c'est le syndrome de Stewart-Treves.

On en rapproche le *sarcome de Kaposi* qui réalise une prolifération de cellules fusiformes, creusée de fentes vasculaires séparées par du tissu collagène, parsemée de macrophages surchargés en hémossidérine. Cette tumeur est habituellement unique et localisée dans le derme chez les sujets âgés. Une forme d'évolution rapide avec localisations multiples (cutanées mais aussi viscérales) est décrite en Afrique mais aussi chez les sujets atteints de SIDA. Une origine infectieuse est démontrée. L'agent étiologique est un virus du groupe herpès (HHV-8 ou *Human herpes virus 8*).

Figure 11.12. Syndrome de Stewart-Treves : angiosarcome survenant sur un lymphoedème chronique du bras dans les suites d'un traitement pour cancer du sein (curage axillaire et irradiation)



A. Aspect macroscopique. B. Aspect microscopique : fentes irrégulières bordées de cellules endothéliales atypiques.

2. 6 - Tumeurs de différenciation incertaine

La différenciation et l'histogenèse de plusieurs groupes de tumeurs conjonctives restent incertaines, voire inconnues. Parmi ces tumeurs, on trouve le synoviosarcome, qui, contrairement à ce qui avait été suggéré initialement, ne se développe pas aux dépens d'un revêtement synovial. Le synoviosarcome est avant tout une tumeur des tissus mous profonds des membres mais peut aussi toucher certains organes comme le poumon et le rein. Histologiquement, il se caractérise par une prolifération souvent biphasique, associant une composante conjonctive et une composante épithéliale. Il est caractérisé par une translocation spécifique t(X ; 18), dont la mise en évidence constitue un outil diagnostique important.

2. 7 - Tumeurs du squelette

Tumeurs ostéoformatrices

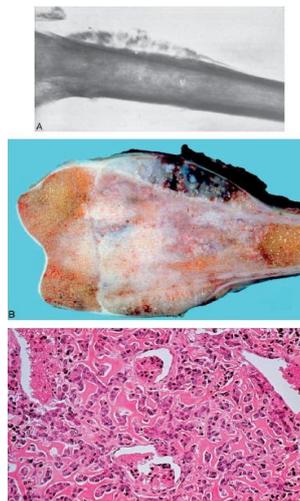
- **Tumeurs ostéoformatrices bénignes : ostéome ostéoïde et ostéoblastome**

L'ostéoblastome partage avec l'ostéome ostéoïde un même aspect histopathologique, associant des ostéoblastes sans atypie, une ostéogenèse immature et un stroma richement vascularisé. Ces deux entités diffèrent par contre par leurs présentations radio-cliniques. L'ostéome ostéoïde est une lésion de petite taille, peu évolutive, caractérisée par une symptomatologie douloureuse, alors que l'ostéoblastome constitue un véritable processus tumoral expansif, parfois volumineux et pouvant être pris à tort pour une tumeur maligne.

- **Tumeurs ostéoformatrices malignes : les ostéosarcomes**

Ce sont des tumeurs malignes fréquentes de l'adolescence, lors de la croissance des membres (métaphyse des os longs). La prolifération tumorale est constituée d'ostéoblastes atypiques, produisant un os immature. À l'opposé des tumeurs ostéoformatrices bénignes, l'ostéosarcome détruit le tissu osseux préexistant et infiltre les parties molles (figure 11.13).

Figure 11.13. Ostéosarcome détruisant la corticale osseuse



A. Aspect radiologique. B. Aspect macroscopique. C. Aspect microscopique : cellules tumorales formant un tissu osseux pathologique.

Leur évolution est rapide et les métastases pulmonaires fréquentes. Chez le sujet jeune, les garçons sont électivement touchés, notamment au niveau des membres inférieurs, près du genou (extrémité inférieure du fémur et supérieure du tibia). Chez le sujet âgé, ces tumeurs surviennent fréquemment sur une lésion préexistante (maladie de Paget).

Tumeurs cartilagineuses

- **Tumeurs cartilagineuses bénignes : ostéochondrome et chondrome**

L'ostéochondrome (ou exostose ostéogénique) est la plus fréquente des lésions osseuses. Elle a une architecture caractéristique associant de dehors en dedans, une coiffe cartilagineuse, dont l'aspect histologique est proche de celui d'un cartilage de croissance et un tissu osseux d'architecture trabéculaire constituant le corps de l'exostose.

Le chondrome est constitué de plusieurs nodules cartilagineux, en général de petite taille, renfermant des chondrocytes sans atypie. Le chondrome respecte l'os pré-existant.

La maladie des exostoses multiples et les chondromatoses multiples ont un risque de dégénérescence maligne qui justifie la mise en place d'une surveillance et l'exérèse de toute lésion se modifiant, par définition suspecte.

- **Tumeurs cartilagineuses malignes : les chondrosarcomes**

Ce sont des tumeurs rares de l'adulte, souvent âgé, d'évolution lente, qui atteignent les os plats des ceintures. Ils sont constitués de nodules cartilagineux de taille importante, renfermant des chondrocytes atypiques. À l'opposé des tumeurs cartilagineuses bénignes, le chondrosarcome détruit le tissu osseux préexistant et infiltre les parties molles. Les chondrosarcomes de bas grade ont une malignité locale alors que les chondrosarcomes de grade intermédiaire et de haut grade présentent un risque dissémination métastatique pulmonaire.

- **Chordomes**

Ce sont des tumeurs rares, dérivées de reliquats de la notochorde. Elles surviennent électivement au niveau du rachis, en particulier au niveau du sacrum et de la région sphéno-occipitale. Ce sont des tumeurs malignes, de croissance lente et d'évolution surtout locale, dont l'exérèse complète est souvent difficile et le pronostic défavorable en raison de l'extension locale.

- **Sarcome d'Ewing**

Le sarcome d'Ewing est une tumeur maligne osseuse intramédullaire, lytique, infiltrant la corticale avec souvent une importante réaction périostée, qui peut toucher tous les os y compris les petits os, les os plats et les vertèbres. La prolifération tumorale est d'aspect peu différencié, « à petites cellules rondes et bleues ». Les cellules contiennent souvent du glycogène (coloré par le PAS) et expriment l'antigène de groupe sanguin Mic-2. Il existe de façon quasi constante une translocation t(11 ; 22). La mise en évidence par biologie moléculaire du gène de fusion est une aide importante au diagnostic.

Le terme de « tumeur neuroectodermique périphérique (PNET pour *Peripheral neuroectodermal tumor*) » recouvre le sarcome d'Ewing ainsi que des tumeurs identiques de siège extra-osseux, plus rares.

Ces différentes entités, de siège osseux ou extra-osseux, sont aujourd'hui regroupées sous l'appellation « tumeurs de la famille Ewing ».

2. 8 - Tumeurs mésothéliales

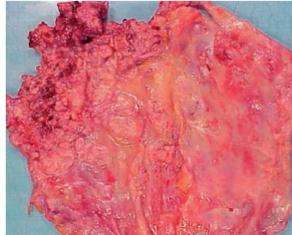
Les tumeurs bénignes pleurales (fibromes mésothéliaux de la plèvre viscérale) sont rares.

Les **mésotéliomes malins** sont surtout pleuraux (plus rarement péritonéaux ou péricardiques) et sont dans leur immense majorité liés à une exposition à l'*amiante* (asbestose) dans les 20 ans précédents. Ils donnent au début une prolifération mésothéliale

papillaire pariétale, puis ultérieurement une atteinte massive de tous les feuillets de la plèvre avec formation de nodules et masses multiples (figure 11.14). Actuellement, l'évolution est le plus souvent rapidement fatale.

Microscopiquement, il existe une prolifération souvent biphasique faite de cellules fusiformes et de fentes épithéliales. L'immunohistochimie est souvent indispensable pour affirmer le diagnostic et exclure la possibilité d'une métastase pleurale (diagnostic différentiel).

Figure 11.14. Mésothéliome pleural (macroscopie) : la plèvre est épaissie et infiltrée, plurinodulaire



2. 9 - Tumeurs stromales digestives

Ces tumeurs se développent principalement au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle et sont parfois dénommées en utilisant l'acronyme anglo-saxon « GIST : *Gastro-intestinal stromal tumor* » (figure 11.15). Elles dérivent des cellules interstitielles de Cajal, qui sont responsables du péristaltisme du tube digestif. Les tumeurs stromales digestives sont fortement associées à une expression et une activation de l'oncogène *KIT*, ou plus rarement du *PDGFR α* .

Figure 11.15. Tumeur stromale gastrique : nodule arrondi enchâssé dans la paroi de l'estomac, recouvert de muqueuse et ulcéré à son sommet



Le pronostic est variable et reste souvent incertain après l'analyse histopathologique. On doit généralement les considérer comme des tumeurs potentiellement malignes. Toutefois, les tumeurs de petites tailles avec peu de mitoses ont le plus souvent un comportement bénin (guérison définitive après l'exérèse), alors que les tumeurs volumineuses et riches en mitoses peuvent donner des métastases et conduire au décès.

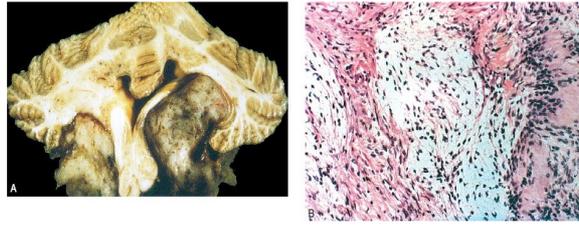
3 - TUMEURS DES SYSTEMES NERVEUX CENTRAL ET PERIPHERIQUE

3. 1 - Tumeurs nerveuses périphériques

- Les schwannomes (encore appelés neurinomes) sont des proliférations bénignes des cellules de Schwann de la gaine des nerfs (figure 11.16).
- Les neurofibromes sont des proliférations de cellules conjonctives de type fibroblastique qui dissocient une structure nerveuse. Ils peuvent être sporadiques isolés ou multiples, compliquant une maladie de Recklinghausen (neurofibromatose de type I).
- Les tumeurs malignes sont les schwannomes malins ou « tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ».

Toutes ces tumeurs nerveuses périphériques peuvent être rencontrées au cours de la maladie de Recklinghausen.

Figure 11.16. Schwannome



A. Schwannome bilatéral du VIIIe nerf crânien. B. Tumeur comportant des zones cellulaires (Antoni A) avec des nodules de Verocay (bord droit de la photographie) ainsi que des zones plus lâches, myxoïdes (Antoni B, centre de la photographie).

3. 2 - Neuroblastomes périphériques

Les tumeurs neuroblastiques périphériques sont les tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant, survenant à un âge moyen situé entre 2 et 3 ans. Elles sécrètent des catécholamines et fixent la métaiodobenzylguanidine (MIBG - utilisation scintigraphique). Dérivées de cellules de la crête neurale, elles sont situées soit au niveau des ganglions sympathiques soit dans la médullosurrénale. Ces tumeurs de blastème réalisent une prolifération de petites cellules rondes appelées neuroblastes, dont la différenciation est variable.

Leur évolution spontanée est habituellement agressive et très rapide avec extension métastatique et décès. Toutefois, un phénomène de différenciation vers un tissu mature (maturation) est parfois observé, spontanément ou surtout sous l'effet du traitement chimiothérapique.

Le pronostic dépend de l'âge (plus favorable avant 18 mois), du stade (plus favorable si localisé), du statut de l'oncogène NMye (plus favorable si cet oncogène n'est pas amplifié), et de critères histopronostiques (différenciation, taux de mitoses et de caryorrhexis).

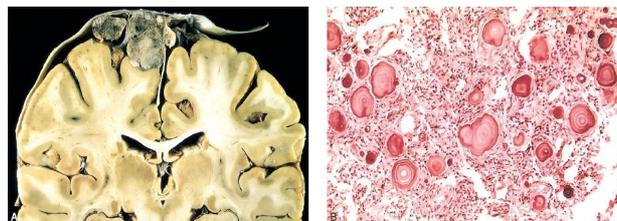
3. 3 - Tumeurs neuroectodermiques périphériques

Voir précédemment le paragraphe « Sarcome d'Ewing ».

3. 4 - Tumeurs cérébrales primitives

Il peut s'agir de tumeurs extra-parenchymateuses développées à partir des méninges, appelées *méningiomes*. Ces tumeurs méningothéliales sont habituellement bénignes, rarement de comportement malin (méningiome malin) (figure 11.17).

Figure 11.17. Méningiome



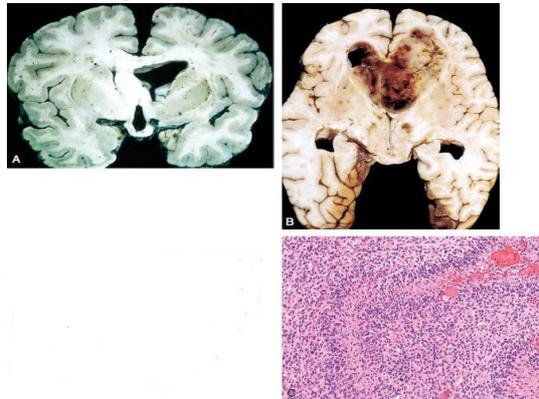
A. Méningiome parasagittal multilobé implanté sur la dure-mère, comprimant le cerveau sous-jacent. B. Méningiome : prolifération cellulaire d'aspect tourbillonnant comportant des enroulements cellulaires et parsemée de psammomes.

Les tumeurs intraparenchymateuses sont surtout développées à partir du tissu glial de soutien (astrocytes [figure 11.18], oligodendrocytes) ou d'éléments péri- ou intraventriculaires (épendyme, plexus choroïde). Ces tumeurs gliales ou *gliomes* (astrocytomes, oligodendrogliome, épendymome) ont un comportement évolutif très variable :

- certaines sont bien limitées et ont un comportement bénin (curables par exérèse ou traitement localisé) ;
- d'autres sont mal limitées et infiltrantes et évoluent progressivement sur plusieurs années, avec des récurrences ;
- d'autres enfin sont des tumeurs malignes agressives à croissance rapide, mortelle (glioblastome).

Chez l'enfant, des tumeurs blastémateuses (neuro-ectodermiques) peuvent également être observées dans le système nerveux central, également regroupées sous le nom de PNET (*Primitive neuroectodermal tumor*) : neuroblastome (hémisphérique), médulloblastome (cérébelleux).

Figure 11.18. Astrocytomes



A. Astrocytome de bas grade se présentant comme une zone élargie de substance blanche dans l'hémisphère cérébral gauche. B. Glioblastomé : glioblastome réalisant une masse tumorale infiltrante, hémorragique et nécrotique. C. Glioblastome : la tumeur est densément cellulaire avec les cellules tumorales s'agencant en palissades autour de zones de nécrose (centre et coin inférieur droit).

4 - TUMEURS GERMINALES

4.1 - Notions générales

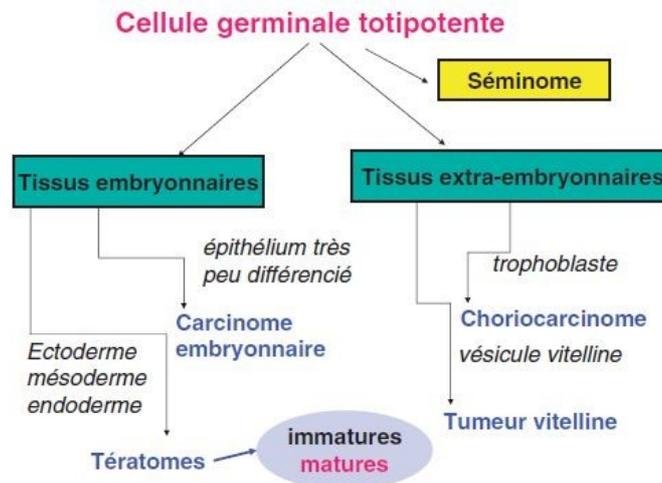
Les tumeurs germinales se développent à partir de cellules germinales primordiales. Ces tumeurs siègent préférentiellement dans les gonades mais peuvent aussi être localisées sur le trajet de migration des cellules germinales lors de l'embryogenèse, le long de l'axe médian du corps : la base du crâne (surtout la région épiphysaire), le médiastin antérieur, le rétro-péritoine et la région sacro-coccygienne.

Les tumeurs germinales sont rares : les tumeurs germinales malignes constituent plus de 95 % des tumeurs testiculaires mais seulement 1 % des tumeurs malignes chez l'homme. Elles sont beaucoup plus rares chez la femme. Elles ont la particularité de survenir chez des patients jeunes, de pouvoir pour certaines être détectées et suivies par des marqueurs sériques et d'être curables même au stade métastatique. En revanche, les tumeurs germinales bénignes (tératomes matures) sont beaucoup plus fréquentes chez la femme, dans l'ovaire.

Les tumeurs germinales sont très variées dans leur différenciation morphologique,

reproduisant des structures observables au cours de l'embryogénèse : séminomes (nappes de cellules ressemblant à des gonocytes primordiaux), carcinomes embryonnaires et tératomes (dérivés de structures embryonnaires), choriocarcinome et tumeur vitelline (dérivés de structures extra-embryonnaires) (figure 11.19).

Figure 11.19. Classification des tumeurs germinales



4. 2 - Pratique clinique

Tumeurs testiculaires

Elles sont pour 50 % des séminomes et pour 50 % non séminomateuses :

- les séminomes ont un pic de fréquence vers 30 ans et sont curables par chirurgie et radiothérapie ;
- les tumeurs germinales non séminomateuses ont un pic de fréquence à 20 ans, entraînent souvent une élévation de marqueurs sériques (alpha-fœtoprotéine dans les tumeurs vitellines et bêta-HCG dans les choriocarcinomes) et sont souvent curables depuis l'utilisation de polychimiothérapies à base de Cisplatine.

Tumeurs germinales ovariennes

Elles sont exceptionnellement malignes (séminomes ou tumeurs non séminomateuses). Par contre on observe fréquemment dans l'ovaire des kystes dermoïdes (kystes remplis de sébum, de poils et cheveux) et des tératomes matures plus complexes qui sont des tumeurs germinales bénignes.

Tumeurs germinales extragonadiques

Toutes les variétés de tumeurs germinales peuvent être observées dans ces localisations. Les séminomes sont plus fréquents dans l'épiphyse, les tératomes dans le rétropéritoine et le médiastin.

4. 3 - Classification histopathologique

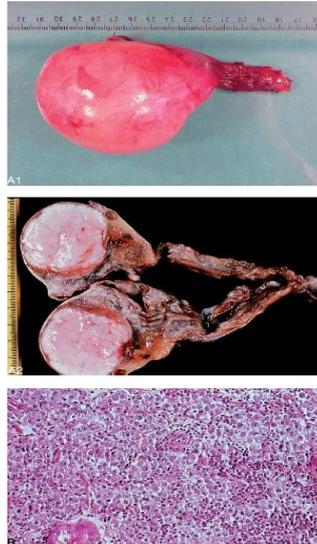
4. 3. 1 – Séminome

Également appelé dysgerminome (dans l'ovaire) ou germinome (en intracérébral), il est la tumeur germinale présentant la plus grande similitude morphologique avec les gonies (spermatogonies et ovogonies).

Macroscopie : tumeur solide bien limitée, beige, blanc crème (figure 11.20A1 et A2).

Histologie : cellules rondes, monomorphes à cytoplasme clair ou éosinophile à noyau central et nucléolé, associées à un stroma lymphocytaire (lymphocytes T) et histiocytaire (figure 11.20B). Les cellules tumorales expriment la phosphatase alcaline placentaire (PLAP) et le KIT (marqueurs des gonocytes primordiaux), détectables par immunohistochimie.

Figure 11.20. Séminome testiculaire



A1 et A2. Aspects macroscopiques (pièces opératoires d'orchidectomie pour séminome). B. Aspect microscopique : nappes de grandes cellules claires au noyau volumineux et nucléolé séparées par un stroma riche en lymphocytes.

4. 3. 2 - Carcinome embryonnaire

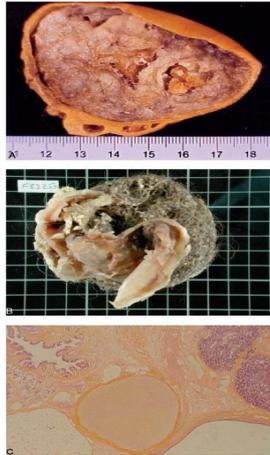
Il est formé de massifs de cellules embryonnaires à un stade très peu différencié.

4. 3. 3 - Tératomes

Ce sont des tumeurs germinales avec une différenciation somatique, reproduisant des tissus dérivés des 3 feuilletts embryonnaires : ectoderme, endoderme et mésoderme.

- *Les tératomes matures* sont des tumeurs bénignes, constituées entièrement de tissus adultes, matures. Ce sont les tumeurs germinales les plus fréquentes de l'ovaire (95 % des tumeurs germinales ovariennes), où ils sont souvent dénommés « kyste dermoïde ».
- Ils sont simples (kyste épidermique, kyste entéroïde) ou complexes associant de multiples formations tissulaires mésenchymateuses et épithéliales plus ou moins organoïdes ou désordonnées (épiderme, annexes pilo-sébacées, cellules adipeuses, muscle lisse et strié, os, cartilage, épithélium respiratoire et digestif, tissu thyroïdien, dents...) (figure 11.21).
- *Les tératomes immatures* sont des tumeurs malignes. Elles contiennent des tissus immatures, incomplètement différenciés, ressemblant à des tissus embryonnaires (surtout des structures neuroépithéliales et gliales).

Figure 11.21. Tératome mature

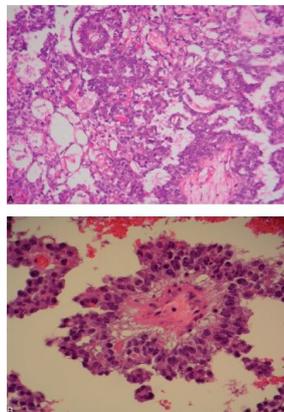


A et B. Aspect macroscopique (cheveux, sébum) de deux tératomes matures ovariens. C. Histologie : juxtaposition de tissus matures variés (tissu adipeux, pancréatique, cartilage, bronche...).

4. 3. 4 - Tumeur vitelline

Cette tumeur maligne présente la morphologie du sinus endodermique (ou sac vitellin) (figure 11.22). Elle sécrète d'ailleurs de l'alpha-fœto-protéine, qui peut être détectée dans le sérum (marqueur tumoral) et sur coupe histologique par immunohistochimie.

Figure 11.22. A. Aspect microscopique d'ensemble une tumeur vitelline B. Corps de Schiller Duval



(photographie du Pr Mojgan Devouassoux)

4. 3. 5 - Choriocarcinome

C'est une tumeur germinale avec différenciation trophoblastique.

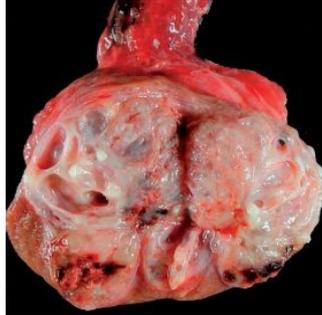
Macroscopie : tumeur solide très hémorragique.

Histologie : il reproduit la structure du placenta avec des cellules cytotrophoblastiques et syncytiotrophoblastiques sécrétant la bêta-HCG (détectée dans le sérum et sur coupe histologique).

4. 3. 6 - Tumeurs germinales complexes

Ces tumeurs sont hétérogènes macroscopiquement (figure 11.23). Elles représentent une situation assez fréquente (40 % des cas environ). La tumeur comporte un mélange de différents types histologiques et on parle alors de tumeur germinale mixte ou complexe (ex : association de tératome immature et de tumeur vitelline).

Figure 11.23. Tumeur germinale complexe du testicule : aspect macroscopique très hétérogène



5 - TUMEURS DE BLASTÈME

Ce sont des tumeurs constituées de cellules immatures semblables à celles dérivées de l'ébauche embryonnaire (blastème) d'un organe ou d'un tissu. Elles apparaissent le plus souvent dans l'enfance.

Elles sont d'évolution souvent très rapide. Le pronostic dépend de l'âge et du stade de la maladie cancéreuse (mauvais pronostic des métastases). Elles sont parfois capables de devenir « matures » spontanément ou surtout sous l'effet d'une chimiothérapie.

Histologiquement, ces tumeurs reproduisent l'aspect d'un blastème, et associent en général :

- des zones blastémateuses indifférenciées, faites de nappes de « petites cellules rondes et bleues » ;
- des zones blastémateuses différenciées : la différenciation varie selon le type de blastème : elle peut être épithéliale (tubes rénaux primitifs dans un néphroblastome), neuronale (dans un neuroblastome) ou mésenchymateuse (différenciation musculaire dans certains néphroblastomes ou médulloblastomes).

5. 1 - Rétinoblastome

Cette tumeur peut être sporadique ou héréditaire. Dans ce dernier cas, elle est en rapport avec une mutation familiale d'un des allèles du gène Rb (retinoblastoma) et l'atteinte est souvent bilatérale. Il s'agit d'une tumeur « à petites cellules rondes et bleues » de type neuro-ectodermique qui se développe au niveau de la rétine. Le traitement est l'énucléation du globe oculaire, associée à la chimiothérapie ou la radiothérapie selon le bilan d'extension.

5. 2 - Néphroblastome

Le néphroblastome est la deuxième tumeur solide la plus fréquente de l'enfant après les tumeurs neuroblastiques périphériques (voir ci-dessus). L'âge moyen de découverte est d'environ 3 ans, souvent devant un syndrome de masse intra-abdominale. La présentation clinique est en règle générale suffisamment caricaturale (âge, tumeur de siège rénal) pour permettre d'entreprendre le traitement chimiothérapique sans confirmation anatomopathologique du diagnostic. L'examen anatomopathologique réalisé sur la pièce de néphrectomie après chimiothérapie confirmera le diagnostic *a posteriori*. Les métastases les plus fréquemment observées sont pulmonaires, nécessitant un suivi prolongé.

5.3 - Tumeurs du blastème nerveux

(Voir ci-dessus)

6 - Les points essentiels

Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes sont développées à partir des cellules des différentes lignées hématopoïétiques. Elles peuvent se présenter sur un mode leucémique (envahissement médullaire et sanguin) ou former une masse tumorale localisée (dénommée lymphome dans le cas d'une hémopathie lymphoïde).

Les hémopathies lymphoïdes sont des entités d'agressivité très variable, imposant un typage précis de la tumeur pour le pronostic et le choix du traitement.

L'étude immunohistochimique est pratiquement indispensable, parfois accompagnée de techniques complémentaires (biologie moléculaire, cytogénétique...). Pour une prise en charge optimale, les prélèvements tissulaires suspects de lymphome doivent donc être adressés à l'état frais au pathologiste. Les lymphomes peuvent être ganglionnaires ou extra-ganglionnaires. Leur classification est complexe, reposant sur la détermination de la lignée lymphocytaire (B dans plus de 80 % des cas), le stade de maturation des lymphocytes, la taille des cellules et parfois sur la détection d'anomalies génotypiques spécifiques. La maladie de Hodgkin (ou lymphome de Hodgkin) est une entité séparée des autres lymphomes (dits non-hodgkiniens) en raison de ses particularités cliniques et morphologiques (actuellement, le traitement permet souvent la guérison).

Tumeurs mélanocytaires

Les tumeurs bénignes mélanocytaires sont appelées nævus nævocellulaires. La lésion, habituellement de petite taille, est faite de « cellules næviques » situées dans l'épiderme et/ou le derme, contenant assez souvent du pigment mélanique.

Les tumeurs malignes mélanocytaires sont les mélanomes. Les facteurs de risque principaux sont le phototype cutané clair et l'exposition solaire. La tumeur est faite de mélanocytes présentant souvent des atypies cytonucléaires et des mitoses. L'évolution comporte souvent une phase initiale d'extension horizontale (intra-épidermique) puis une croissance verticale avec infiltration du derme. Ce degré d'infiltration dermique est le facteur pronostique principal, apprécié notamment par la mesure précise de l'épaisseur de la lésion (indice de Breslow). Les mélanomes sont des tumeurs agressives, qui s'accompagnent d'un risque important de métastases ganglionnaires et viscérales.

Tumeurs conjonctives

Les tumeurs bénignes conjonctives sont beaucoup plus fréquentes (de l'ordre de 100 : 1) que les tumeurs malignes. Elles sont habituellement de petite taille, superficielles. Elles sont constituées d'un tissu conjonctif très bien différencié, sans atypies cytonucléaires, comportant peu de mitoses, et leur nomenclature repose sur cette différenciation (ex : tumeur bénigne à différenciation adipeuse : lipome).

Les tumeurs malignes conjonctives sont appelées sarcomes. Elles sont très rares (environ 1 % des cancers). Le degré de différenciation de la tumeur est variable, parfois difficile à préciser (utilité des techniques complémentaires, notamment de l'immunohistochimie). Leur potentiel évolutif est très variable, avec des tumeurs d'évolution lente et à malignité longtemps locale et

des tumeurs d'évolution rapide avec des métastases précoces, principalement par voie hématogène. L'examen anatomopathologique apporte des éléments importants pour l'évaluation du pronostic : taille tumorale, qualité de l'exérèse, grade histopronostique (repose sur : le degré de différenciation, l'activité mitotique, la proportion de tissu tumoral nécrosé).

Le potentiel évolutif de certaines tumeurs conjonctives est impossible à affirmer : ces tumeurs sont classées comme « tumeurs de potentiel de malignité incertain ». L'exemple le plus courant est celui des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique

Les tumeurs du système nerveux périphérique sont le plus souvent bénignes, faites de cellules de Schwann (schwannomes) ou de fibroblastes (neurofibrome).

Le neuroblastome du système nerveux périphérique est la tumeur solide pédiatrique maligne la plus fréquente. C'est une tumeur du blastème nerveux développée aux dépens de cellules provenant de la crête neurale et touchant notamment la surrenale ou les ganglions sympathiques. Il s'agit d'une tumeur agressive d'évolution rapide et parfois défavorable malgré la chimiothérapie et la chirurgie.

Les tumeurs du système nerveux central sont principalement représentées par les méningiomes (habituellement bénins) et les tumeurs gliales. Ces dernières ont un potentiel évolutif très vaste, allant de tumeurs bénignes ou d'évolution très lente (gliomes de bas grade) à des tumeurs hautement agressives (glioblastomes). Chez l'enfant, on peut observer des tumeurs de blastème : neuroblastome (cerveau) ; médulloblastome (cervelet).

Tumeurs germinales

Les tumeurs germinales siègent surtout dans les gonades mais peuvent aussi être localisées le long de l'axe médian du corps : base du crâne, médiastin, rétropéritoine et région sacro-coccygienne.

La seule tumeur germinale bénigne est le tératome mature, essentiellement observé dans l'ovaire où il est souvent appelé kyste dermoïde. Cette tumeur est formée de tissus matures de n'importe quel type (peau, tube digestif, os...).

Les tumeurs germinales malignes sont rares (1 % des cancers) et touchent principalement le testicule de l'adulte jeune. Elles sont souvent curables grâce aux thérapeutiques actuelles, même au stade métastatique. Elles sont très variées dans leur différenciation morphologique : environ 50 % sont des séminomes ; les autres variétés sont regroupées sous le nom de « tumeurs germinales malignes non séminomateuses » : carcinome embryonnaire, tératome immature, choriocarcinome et tumeur vitelline. Certaines d'entre elles ont la particularité de sécréter des marqueurs sériques utilisables pour le diagnostic et le suivi (alpha foeto-protéine, bêta-HCG).

Tumeurs de blastème

Ce sont des tumeurs malignes, constituées de cellules immatures semblables à celles d'une l'ébauche embryonnaire (blastème) d'un organe ou d'un tissu. Elles surviennent essentiellement chez l'enfant, dont elles constituent les tumeurs malignes solides les plus fréquentes. Il s'agit de tumeurs agressives, parmi lesquelles on peut citer : le neuroblastome (ganglions sympathiques et médullosurrenale), le néphroblastome (rein), le médulloblastome (cervelet), le rétinoblastome.

