

Les cours de
L2-L3 Médecine

Pathologie générale

Enseignement thématique
Biopathologie tissulaire



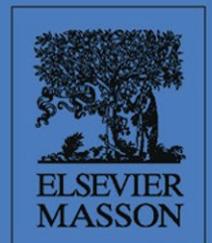
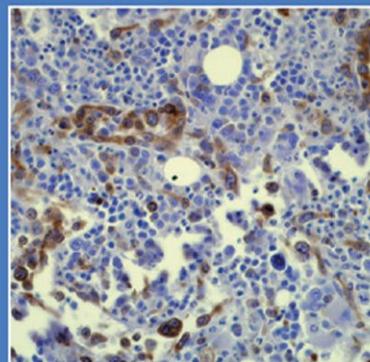
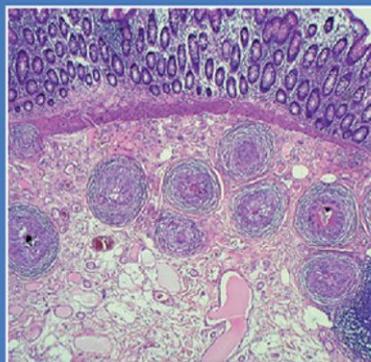
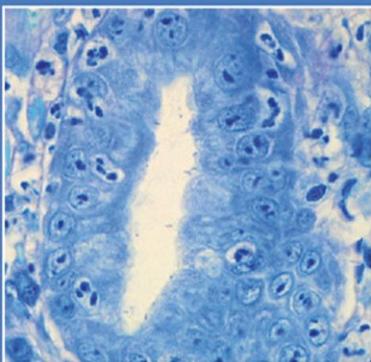
CoPath

Collège Français des Pathologistes

Collège Français des Pathologistes

Coordonné par
Jean-François Emile
Emmanuelle Leteurre
Serge Guyétant

2^e édition



Pathologie générale

Enseignement thématique

Biopathologie tissulaire

Chez le même éditeur

Atlas d'anatomie humaine, par F. Netter. 2011, 5^e édition.

Dictionnaire médical, par J. Quevauvilliers. 2009, 6^e édition.

Gray's Anatomie pour les étudiants, par R.L. Drake et coll. 2010, 2^e édition.

Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, par A.K. Abbas, A.H. Lichtman. 2008, 3^e édition.

Lexique médical anglais-français/français-anglais, par D. Duizabo. 2009, 8^e édition.

Sémiologie clinique, par J. Bariéty, L. Capron, G. Grateau. 2009, 8^e édition.

Les cours de L2-L3 Médecine

Pathologie générale

Enseignement thématique

Biopathologie tissulaire

Collège Français des Pathologistes

CoPath

Collège Français des Pathologistes

Coordonné par :

Jean-François Émile

Praticien hospitalier, service anatomie pathologique, hôpital universitaire Ambroise-Paré, Boulogne
Professeur des universités, faculté de médecine, université de Versailles

Emmanuelle Leteurtre

Praticien hospitalier, pôle de pathologie, anatomie et cytologie pathologiques, CHRU de Lille
Professeur des universités, faculté de médecine, université de Lille II

Serge Guyétant

Praticien hospitalier, service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHRU de Tours
Professeur des universités, faculté de médecine, université François-Rabelais de Tours

2^e édition



**ELSEVIER
MASSON**



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Les figures, schémas (s) et tableaux (t) indiqués ci-après sont extraits, avec l'aimable autorisation de l'éditeur de l'ouvrage *Robbins basic Pathology*, 8th edition, by V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, R.N. Mitchell (ISBN 978-1-4160-2973-1) : 3-1 (s), 4-1, 4-1 (t), 4-2, 4-2 (t), 4-5, 4-10, 4-11, 4-16, 4-19, 4-21, 4-22, 4-25, 4-27, 4-29, 4-30, 4-31, 4-32, 5-1 (t), 6-1 (t), 6-2 (t), 7-2, 8-1, 9-5, 9-7, 10-8, 11-4 A, 11-16, 11-17, 11-18.

Copyright © 2007 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 978-2-294-71517-4

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex

www.elsevier-masson.fr

Avant propos

Les prérequis nécessaires à une bonne appropriation des connaissances de ce livre, sont du niveau L1-L2 des études de médecine et notamment :

- Connaissances de l'histologie et l'anatomie des organes et des viscères humains;

- Connaissances en biologie cellulaire, biologie moléculaire, physiologie, immunologie, hématologie et microbiologie.

Ce livre est notamment destiné aux étudiants de L2-L3 (UE de biopathologie tissulaire).

This page intentionally left blank

Préface à la 2^e édition

L'enseignement de la pathologie générale est un élément majeur de la compréhension des processus pathologiques. Son intégration à l'unité d'enseignement de « biopathologie » du 1^{er} cycle des études médicales justifiait une réédition du manuel élaboré sous l'égide du Collège national des pathologistes, ouvrage collectif auquel de nombreux enseignants de la discipline participent. La première édition a été revue, en tenant compte du volume considérable de savoirs qui doivent être acquis à ce stade des études médicales. L'organisation générale du livre est la même que celle de la 1^{re} édition, mais chaque chapitre a été révisé et actualisé, en supprimant les notions non indispensables à ce niveau d'études. Les prérequis indispensables à la bonne compréhension du texte sont indiqués au début de l'ouvrage. Tous les chapitres sont précédés d'un paragraphe qui indique aux étudiants les objectifs pédagogiques, et se terminent par un résumé des notions essentielles. Les QCM qui figurent en

fin de chapitre aident l'étudiant à évaluer ses connaissances. Les illustrations, déjà abondantes dans la 1^{ère} édition, ont été encore améliorées; elles aident grandement à la compréhension des concepts présentés dans ce traité, fruit d'une discipline qui reste morphologique, tout en s'enrichissant de notions moléculaires qu'elle intègre parfaitement.

Possédant grâce à ce traité les données indispensables de pathologie générale, les étudiants pourront intégrer dans la suite de leurs études les éléments de pathologie « spéciale », ou pathologie d'organe, dont la maîtrise est un élément important de succès aux épreuves classantes nationales. Le traité d'anatomie pathologique aux ECN, rédigé lui aussi sous l'égide du Collège français des pathologistes, leur permettra de compléter leur formation.

Professeur Jean-François Fléjou
Professeur Jean-Paul Saint-André

This page intentionally left blank

Préface à la 1^{re} édition

La pathologie générale a pour objet l'étude des processus pathologiques. Ce concept ouvert intègre, à partir de l'étude morphologique des maladies, leurs bases physiopathologiques, cliniques et biologiques.

Cette connaissance synthétique de la pathologie permet une meilleure approche et prise en charge de la pathologie d'organe.

Ce manuel de pathologie générale élaboré sous l'égide du Collège Universitaire Français des Pathologistes est un document destiné aux étudiants en médecine, mais aussi à ceux des filières dentaire et vétérinaire.

Il répondra aux praticiens de toutes spécialités à la recherche d'une compréhension des mécanismes lésionnels et de leurs fondements morphologiques.

Cet ouvrage est le fruit d'un travail collectif associant de nombreux auteurs qui expriment, à partir de leur expé-

rience pédagogique et de praticien, dans un esprit de cohérence, l'enseignement de la pathologie générale dispensé dans les différentes facultés françaises.

La pathologie générale est traitée en onze chapitres équilibrés selon leur importance. Leur présentation est didactique, exposant de façon claire la sémiologie morphologique et les processus lésionnels enrichis des données récentes de la biologie. Un couplage adapté du texte et de l'image offre une présentation très agréable sur le mode des nouveaux supports de l'information. Un remarquable travail de coordination contribue à l'unité de l'ouvrage.

Que tous ceux qui ont participé soient remerciés de mettre à la disposition du plus grand nombre un document d'enseignement de référence et un trait d'union inter disciplinaire.

Professeur Bernard Gosselin

This page intentionally left blank

Les auteurs

Ce livre a été rédigé sous l'égide du Collège Français des Pathologistes (Co Path) et coordonné par les professeurs Jean-François Émile, Emmanuelle Leteurtre et Serge Guyétant.

La révision de la 2^e édition a été réalisée par Jean-François Émile, Emmanuelle Leteurtre et Serge Guyétant.

La 1^{re} édition de cet ouvrage a été coordonnée par Jean-François Émile, Emmanuelle Leteurtre et Serge Guyétant.

Rédacteurs de la 1^{re} édition

Homa Adle-Biassette, Université de Paris VII
François-Patrick Chatelet, Université de Paris VI
Valérie Costes, Université de Montpellier I
Claire Danel, Université de Paris V
Pierre Dechelotte, Université de Clermont-Ferrand
Anne-Lise Delezoide, Université de Paris VII
Jean-François Émile, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines
Aurélié Fabre, Université Paris Diderot
Serge Guyétant, Université de Tours
Dominique Hénin, Université de Paris VII
Paul Hofman, Université de Nice Sophia Antipolis
Anne Lavergne-Slove, Université de Paris VII
Jean-François Mosnier, Université de Nantes
Frédérique Penault-Llorca, Université de Clermont-Ferrand
Marie-Christine Rousselet, Université d'Angers
Jean-Michel Vignaud, Université de Nancy I

Relecteurs et contributeurs de la 1^{re} édition

Nicole Brousse, Université de Paris V
Patrick Bruneval, Université de Paris V
Valérie Costes, Université de Montpellier I
Claire Danel, Université de Paris V
Gonzague De Pinieux, Université de Tours
Louise Devisme, Université de Lille II
Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Université de Lyon I
Michel Durigon, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines
Jean-François Émile, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines
Bernard Gosselin, Université de Lille II
Catherine Guettier, Université de Paris XI
Serge Guyétant, Université de Tours
Patrice Josset, Université de Paris VI
François Labrousse, Université de Limoges
Anne Lavergne-Slove, Université de Paris VII
Emmanuelle Leteurtre, Université de Lille II
Jean-François Mosnier, Université de Nantes
Michel Pluot, Université de Reims-Champagne Ardenne
Marie-Christine Rousselet, Université d'Angers
Mathilde Sibony, Université de Paris VI
Annick Vieillefond, Université de Paris V
Jean-Michel Vignaud, Université de Nancy I

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à cet ouvrage. Ils sont indiqués dans le texte par la mention «Pour en savoir plus» accompagnée du picto . Ils proposent des textes et illustrations supplémentaires.

Pour accéder à ces compléments, connectez-vous sur www.em-consulte.com/complement/471517 et suivez les instructions pour activer votre accès.

Table des matières

1	Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine	1		
	Historique	2		
	Place de l'anatomie pathologique en médecine . . .	2		
	Démarche diagnostique	2		
	Différents types de prélèvements	3		
	Techniques d'étude morphologique des prélèvements cellulaires et tissulaires	4		
	Techniques particulières	9		
	Résultats : le compte-rendu anatomopathologique	14		
	Déontologie et aspects législatifs	14		
	Place de l'anatomopathologie dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient	14		
	Assurance qualité	15		
	Place de l'anatomie pathologique dans la recherche	15		
	Cryopréservation des tissus	15		
	Techniques d'analyse en recherche	15		
	Épidémiologie, les registres	16		
2	Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes	21		
	Adaptation cellulaire et tissulaire	23		
	Atrophie (hypotrophie)	23		
	Hypertrophie	23		
	Aplasie et hypoplasie	23		
	Hyperplasie	24		
	Métablasie	24		
	Dystrophie	25		
	Mort cellulaire et tissulaire	25		
	Dégénérescence cellulaire	25		
	Nécrose cellulaire	26		
	Apoptose	29		
	Accumulation de pigments et de substances	30		
	Stéatose hépatocytaire	31		
	Cholestase	32		
	Calcifications	32		
	Hémosidérose	34		
	Maladies de surcharge lysosomiale	35		
	Pathologie des substances intercellulaires	36		
	Amylose	36		
	Lésions liées au vieillissement	38		
	Vieillesse cellulaire	38		
	Aspects morphologiques du vieillissement des organes	38		
3	La réaction inflammatoire. Les inflammations	43		
	Généralités	44		
	Définition	44		
	Étiologies	44		
	Acteurs et déroulement de la réaction inflammatoire	44		
	Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique	45		
	Rôle de l'examen anatomopathologique au cours d'une réaction inflammatoire	45		
	Déroulement général des différentes étapes de la réaction inflammatoire	45		
	Réaction vasculo-exsudative	45		
	Réaction cellulaire	46		
	Déterision	48		
	Réparation et cicatrisation	48		
	Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques	49		
	Fibroses	54		
	Définition	54		
	Circonstances étiologiques des fibroses	55		
	Morphologie macroscopique et microscopique des fibroses	56		
	Réactions inflammatoires à corps étrangers	58		
	Définitions	58		
	Absence de réaction inflammatoire ou réaction inflammatoire mineure	58		
	Inflammation résorptive pure : les granulomes macrophagiques	58		
	Réactions inflammatoires à corps étranger mettant en jeu les mécanismes d'hypersensibilité	62		
	Inflammations granulomateuses	62		
	Définitions et introduction	62		
	Signification de l'inflammation granulomateuse	63		
	Macrophages et inflammations granulomateuses	63		

Différentes formes étiologiques de l'inflammation granulomateuse.....	64	Vascularites intéressant les vaisseaux de petit calibre.....	107
Inflammation liée aux infections virales.....	70	Conclusion.....	110
Rappel sur le cycle viral.....	70	5 Pathologie du développement : malformations congénitales.....	113
Mécanismes de défense contre les affections virales.....	71	Généralités.....	114
Lésions directes dues aux virus.....	71	Définitions.....	114
Lésions indirectes.....	72	Date de survenue des malformations.....	115
Effets oncogéniques.....	72	Relations entre apoptose et développement.....	115
Mise en évidence d'une inflammation virale et évaluation de son retentissement tissulaire.....	72	Causes des malformations.....	115
Exemples d'inflammations virales.....	73	Causes intrinsèques (constitutionnelles).....	115
Inflammations d'origine parasitaire et mycotique.....	77	Causes extrinsèques.....	116
Inflammation d'origine parasitaire.....	77	Malformations de causes inconnues ou multifactorielles.....	119
Inflammation d'origine mycotique.....	78	Étude analytique des malformations.....	119
Pathologies auto-immunes.....	79	Dysembryoplasies.....	119
Place de l'anatomie pathologique.....	79	Tératomes.....	121
Aspect des lésions.....	79	Grandes malformations externes.....	121
Pathologies des greffes et transplantation de cellules, tissus et organes.....	80	Malformations d'organes.....	122
Rejet de greffe hyperaigu-vasculaire.....	80	6 Pathologies liées à l'environnement.....	127
Rejet de greffe aigu et cellulaire.....	80	Introduction.....	128
Rejet de greffe chronique.....	81	Lésions secondaires à la pollution atmosphérique..	128
Réaction du greffon contre l'hôte (GVH).....	81	Pneumopathies aiguës.....	128
4 Pathologie vasculaire et troubles circulatoires.....	85	Pneumopathies d'hypersensibilité.....	130
Stase sanguine/pathologie hémodynamique.....	86	Pneumoconioses professionnelles minérales.....	131
Œdème.....	86	Tumeurs malignes.....	135
Congestion.....	87	Lésions liées au tabagisme.....	136
Hémorragie.....	89	Pollution et maladies cardiovasculaires.....	139
État de choc.....	89	Lésions secondaires aux agents physiques.....	139
Thrombose et maladie thrombo-embolique.....	90	Lésions induites par les radiations.....	139
Thrombose.....	90	Lésions barométriques.....	140
Embolie.....	93	Lésions secondaires aux variations de la température.....	141
Ischémie, infarctus, infarctus hémorragique.....	95	Lésions secondaires à des forces mécaniques.....	142
Ischémie.....	95	Lésions secondaires aux agents chimiques.....	142
Infarctus.....	95	Pathologie iatrogène et médicamenteuse.....	142
Infarctus hémorragique.....	97	Conclusion.....	143
Athérosclérose.....	98	7 Généralités sur les tumeurs.....	147
Épidémiologie.....	98	Définition d'une tumeur.....	148
Formes topographiques.....	98	Caractères d'une tumeur.....	148
Formes anatomopathologiques.....	99	Composition d'une tumeur.....	149
Formes anatomocliniques.....	103	Types histologiques des tumeurs.....	149
Histogenèse.....	103	Différenciation tumorale.....	149
Conclusion.....	105	Tumeurs bénignes et malignes.....	150
Autres lésions histologiques artérielles.....	105	Tumeurs bénignes.....	150
Vascularites.....	105	Tumeurs malignes.....	150
Classification des vascularites.....	105	Limites de la distinction bénin/malin.....	151
Vascularites intéressant les vaisseaux de gros calibre.....	105	Nomenclature des tumeurs.....	151
Vascularites intéressant les vaisseaux de moyen calibre.....	106	Évaluation du pronostic des cancers.....	153
		Grade.....	153
		Stade.....	153
		Marqueurs pronostiques.....	154

Méthodes diagnostiques des tumeurs.....	154		
Diagnostic morphologique	154		
Pathologie moléculaire	155		
Stratégie diagnostique	156		
8 Cellule cancéreuse et tissu cancéreux.	159	10 Tumeurs épithéliales.	185
Bases moléculaires du cancer.....	160	Tumeurs malpighiennes.....	186
Différents agents de l'environnement		Tumeurs bénignes malpighiennes.....	186
conduisent au développement d'un cancer.....	161	Carcinomes des revêtements malpighiens	
Les trois familles de gènes impliquées		(peau et muqueuses)	187
dans la cancérogenèse	161	Tumeurs glandulaires.....	191
Contrôle de l'expression et/ou de l'activation ...	162	Tumeurs des organes creux.....	192
Facteurs favorisant l'activation	163	Tumeurs des parenchymes glandulaires	
Progression tumorale et cycle cellulaire	164	exocrines	196
Progression tumorale et apoptose	164	Tumeurs des glandes endocrines.....	198
Progression tumorale et immortalité :		Tumeurs urothéliales	198
la cellule cancéreuse a une		Tumeurs neuroendocrines	200
prolifération illimitée.....	164	Tumeurs neuroendocrines bien différenciées	200
Modifications fonctionnelles		Tumeurs neuroendocrines peu différenciées.....	201
et morphologiques.....	165	Carcinomes indifférenciés	201
Fiche signalétique de la cellule cancéreuse	165	11 Tumeurs non épithéliales	205
Modifications du noyau	165	Hémopathies malignes.....	206
Modifications du cytoplasme.....	166	Hémopathies myéloïdes	206
Membrane.....	167	Hémopathies lymphoïdes	206
Stroma tumoral	167	Proliférations histiocytaires.....	209
Variations quantitatives.....	168	Proliférations mastocytaires : mastocytoses	209
Variations qualitatives.....	168	Tumeurs mélanocytaires	210
Cancer et angiogenèse	168	Tumeurs bénignes : nævus nævocellulaires.....	210
Vascularisation en périphérie des tumeurs.....	169	Tumeurs mélanocytaires malignes :	
Vascularisation au centre des tumeurs	169	mélanomes	210
Immunité anti-tumorale.....	169	Tumeurs conjonctives.....	211
Effecteurs de la réponse immune		Tumeurs des tissus fibreux (fibroblastiques	
anti-tumorale.....	169	ou myofibroblastiques)	212
Échappement des tumeurs		Tumeurs adipeuses	213
à la réponse immune	170	Tumeurs musculaires	214
Stratégies thérapeutiques immunologiques.....	170	Tumeurs vasculaires.....	214
		Angiosarcomes	214
		Tumeurs de différenciation incertaine.....	216
		Tumeurs du squelette.....	216
		Tumeurs mésothéliales.....	218
		Tumeurs stromales digestives	218
		Tumeurs des systèmes nerveux central	
		et périphérique.....	219
		Tumeurs nerveuses périphériques.....	219
		Neuroblastomes périphériques	219
		Tumeurs neuroectodermiques	
		périphériques.....	219
		Tumeurs cérébrales primitives.....	219
		Tumeurs germinales.....	220
		Notions générales.....	220
		Pratique clinique.....	221
		Classification histopathologique.....	221
		Tumeurs de blastème	223
		Rétinoblastome.....	224
		Néphroblastome.....	224
		Tumeurs du blastème nerveux.....	224
9 Histoire naturelle du cancer	171	12 Corrigé des entraînements	227
États précancéreux et phase initiale du cancer.....	172	Entraînement 1.....	228
Conditions et lésions précancéreuses,		Entraînement 2.....	228
notion de dysplasie	172	Entraînement 3.....	228
Carcinome <i>in situ</i> (CIS)	173	Entraînement 4.....	229
Phase locale du cancer : l'invasion	174		
Aspects fondamentaux.....	174		
Aspects pratiques/conséquences			
loco-régionales.....	175		
Phase générale du cancer : la métastase	176		
Définitions.....	176		
Différentes étapes de la dissémination			
métastatique	176		
Mécanismes moléculaires impliqués			
dans ces différentes étapes.....	177		
Mécanismes de sélection cellulaire.....	178		
Différentes voies de migration	179		
Aspect microscopique des métastases.....	181		

Entraînement 5.....	229	Entraînement 10	230
Entraînement 6.....	229	Entraînement 11	230
Entraînement 7, 8 et 9.....	229	Index	231

Liste des abréviations

ACE	Antigène carcino-embryonnaire
AFAQAP	Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques
AHA	<i>American heart association</i>
ANCA	<i>Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i>
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CBP	Cancer broncho-pulmonaire
CIS	Carcinome <i>in situ</i>
CISH	Chromogenic in situ hybridization
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
DAD	Domage alvéolaire diffus
EBV	Epstein-Barr virus
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
FGFb	Facteur de croissance fibroblastique basique
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
FNCLCC	Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
GIST	<i>Gastro intestinal stromal tumor</i>
GVH	<i>Graft versus host</i>
HES	Hématoxyline-éosine-safran
HPV	Papillomavirus humains
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTLV	<i>Human T-cell leukemia virus</i>
IKDC	<i>Interferon gamma producing killer dendritic cells</i>
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LM	<i>Lentigo melanoma</i>
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LNH	Lymphomes non hodgkiniens
MALT	<i>Mucosal associated lymphoid tissue</i>
MEC	Matrice extra-cellulaire
MMP	Métalloprotéases matricielles
NCAM	<i>Neural cell adhesion molecule</i>
OAP	Œdème aigu pulmonaire
PAM	Polyangéite microscopique
PAN	Périartérite noueuse
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PDGF	<i>Platelet derived growth factor</i>
PNET	<i>Peripheral neuroectodermal tumor</i>

PSA	Antigène prostatique spécifique
SELDI-TOF	<i>Surface enhanced laser desorption/ionization time of flight</i>
SNC	Système nerveux central
SSM	<i>Superficial spreading melanoma</i>
TMM	Tumeur mésoenchymateuse maligne
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TP	Phosphorylase de la thymidine
TRAIL	<i>Tumor necrosis factor receptor related apoptosis inducing ligand</i>
TTF-1	<i>Thyroid transcription factor-1</i>
VEGF	Facteur de croissance endothélial vasculaire

Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine

PLAN DU CHAPITRE

Historique	2
Place de l'anatomie pathologique en médecine	2
Place de l'anatomie pathologique dans la recherche	15



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.

Historique

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

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 donnaient des résultats objectifs et fiables pour l'examen des organes internes. Cet ouvrage consacra

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 Dupuytren (Paris).

Place de l'anatomie pathologique en médecine

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.

Différents types de prélèvements

Prélèvements cytologiques

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

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

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;

- *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).

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

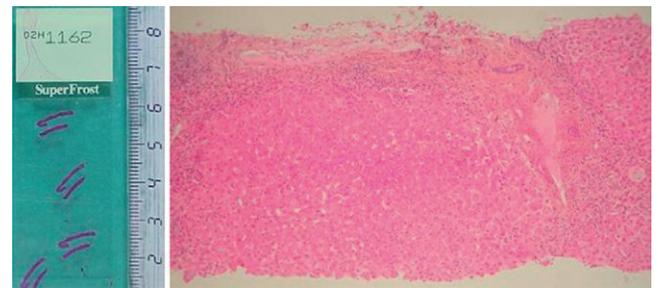


Figure 1.1

Carotte de ponction-biopsie hépatique. À gauche, vue macroscopique de la lame : deux carottes de 1 cm. À droite, vue microscopique d'une carotte colorée (* 50).



Figure 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 (* 50).

de l'hétérogénéité d'une tumeur et d'observer une lésion focale, mais importante pour le diagnostic;

3. le choix de la zone biopsiée : éviter les zones nécrotiques ou hémorragiques; sur la peau ou une muqueuse, éviter les prélèvements trop superficiels; biopsier le ganglion ayant 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).

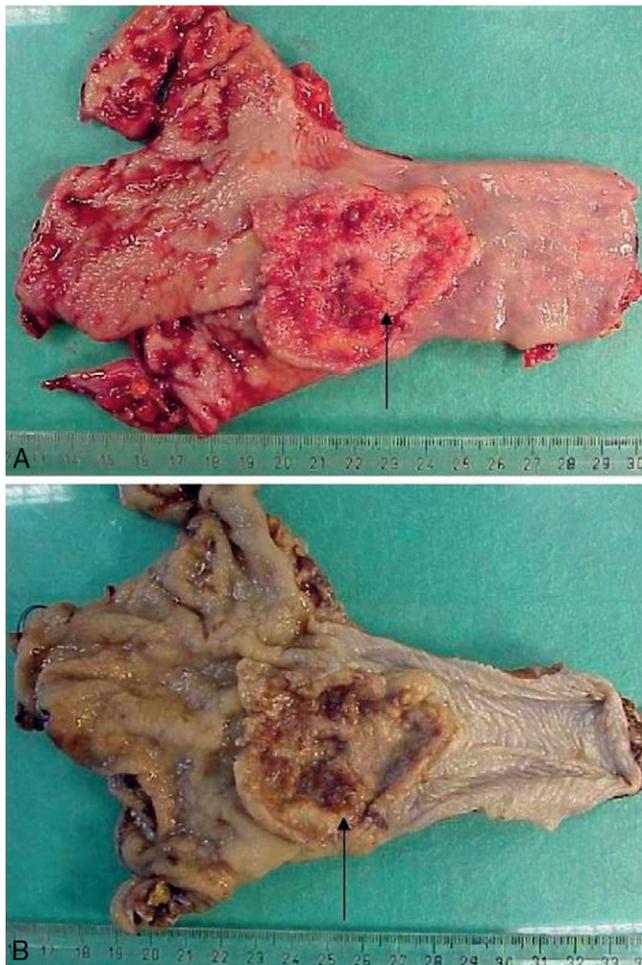


Figure 1.3

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'inhumation.

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 ».

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'examen 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.

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).

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).

Fixation des étalements

Elle se fait soit par simple séchage à l'air pour la coloration de May-Grünwald-Giemsa (figure 1.6), soit par immersion dans l'alcool-éther, ou par application d'un aérosol de laque fixante pour les colorations de Harris-Schorr, ou de Papanicolaou (frottis cervico-utérins notamment [figure 1.7]).

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 :

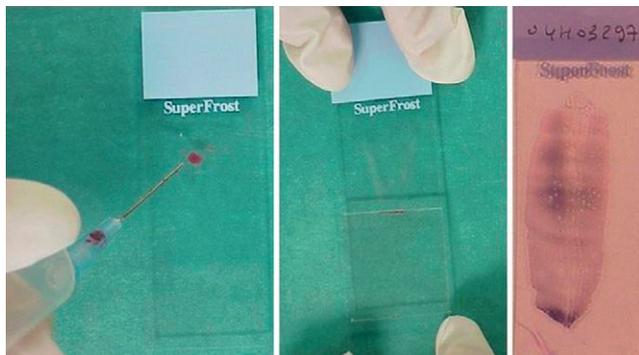


Figure 1.4

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.

- 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.



Figure 1.5

Cytocentrifugation d'un liquide d'ascite. À gauche : cytocentrifugeuse. À droite : spot de cytocentrifugation sur lame après coloration.

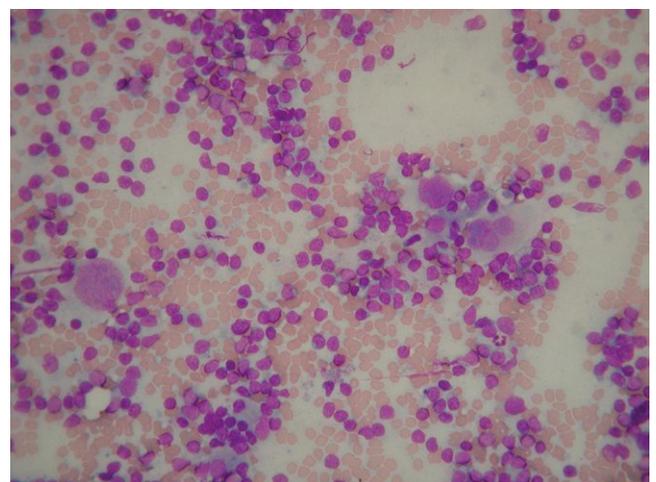


Figure 1.6

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

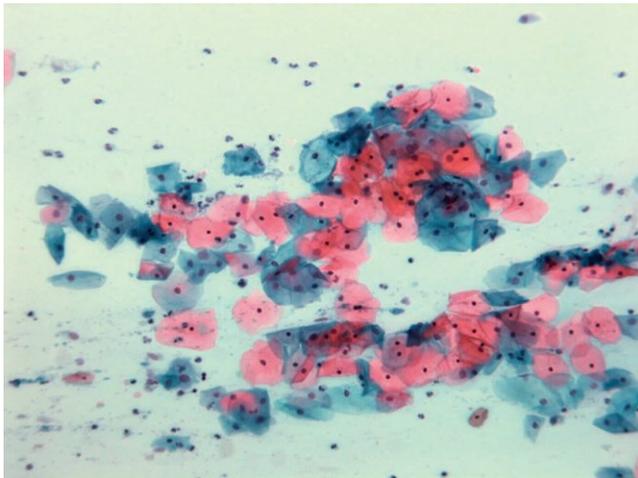


Figure 1.7

Frottis cervico-utérin : étalement coloré au Papanicolaou.

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 cytopathologique 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.

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). 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).

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



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 microscopique.

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 $2 \times 0,3$ 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).

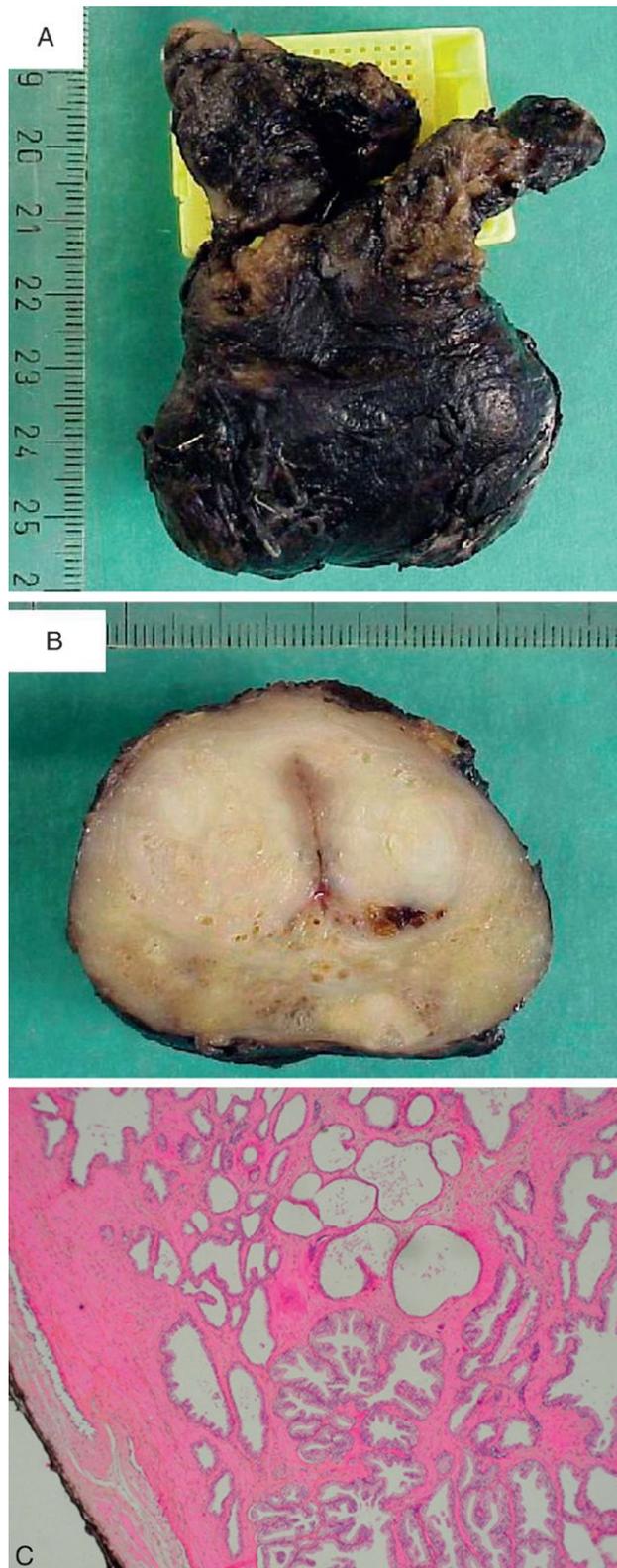


Figure 1.9

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).

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

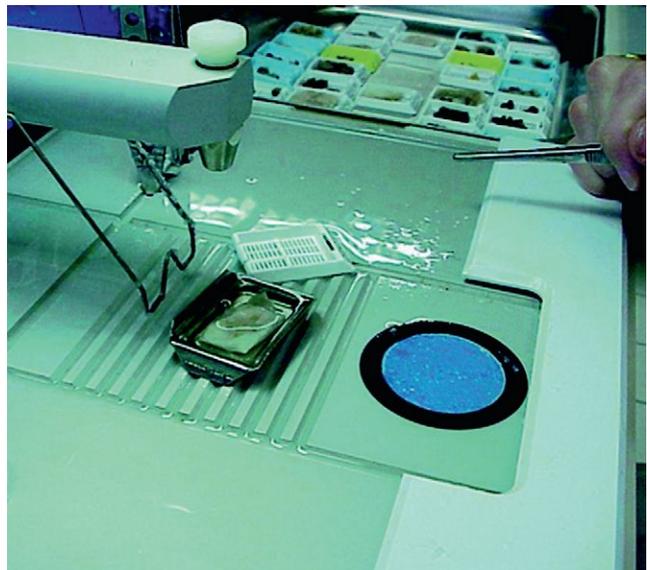


Figure 1.10

Inclusion manuelle du tissu dans un moule de paraffine. En haut : orientation des prélèvements dans la paraffine liquide. En bas : refroidissement de la paraffine.

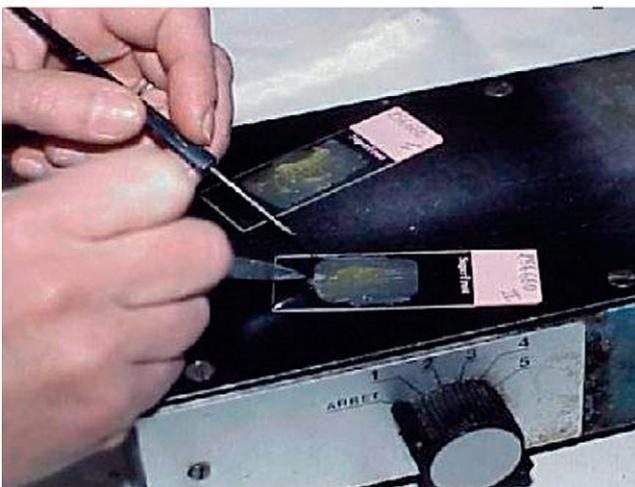


Figure 1.11

Technique histologique : étapes manuelles. En haut : coupe au microtome. En bas : étalement.

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'examen 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.

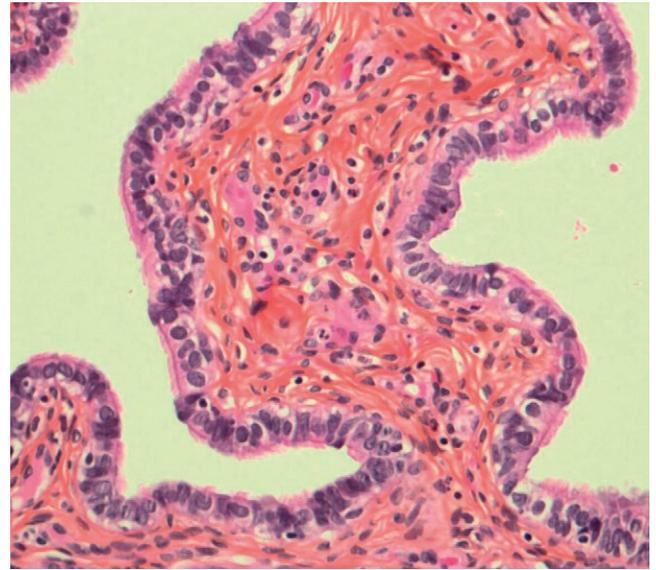


Figure 1.12

Coloration hématoxyline-éosine-safran d'une muqueuse de trompe utérine : les cytoplasmes sont roses, les noyaux bleutés, le collagène jaune.

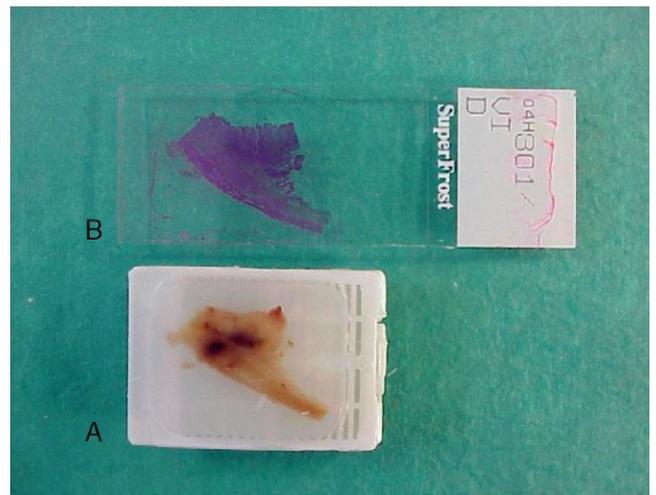


Figure 1.13

Coupe du tissu étalé sur lame et coloré en hématoxyline-éosine-safran (B). En bas : tissu inclus en paraffine dans le bloc correspondant (A).

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

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

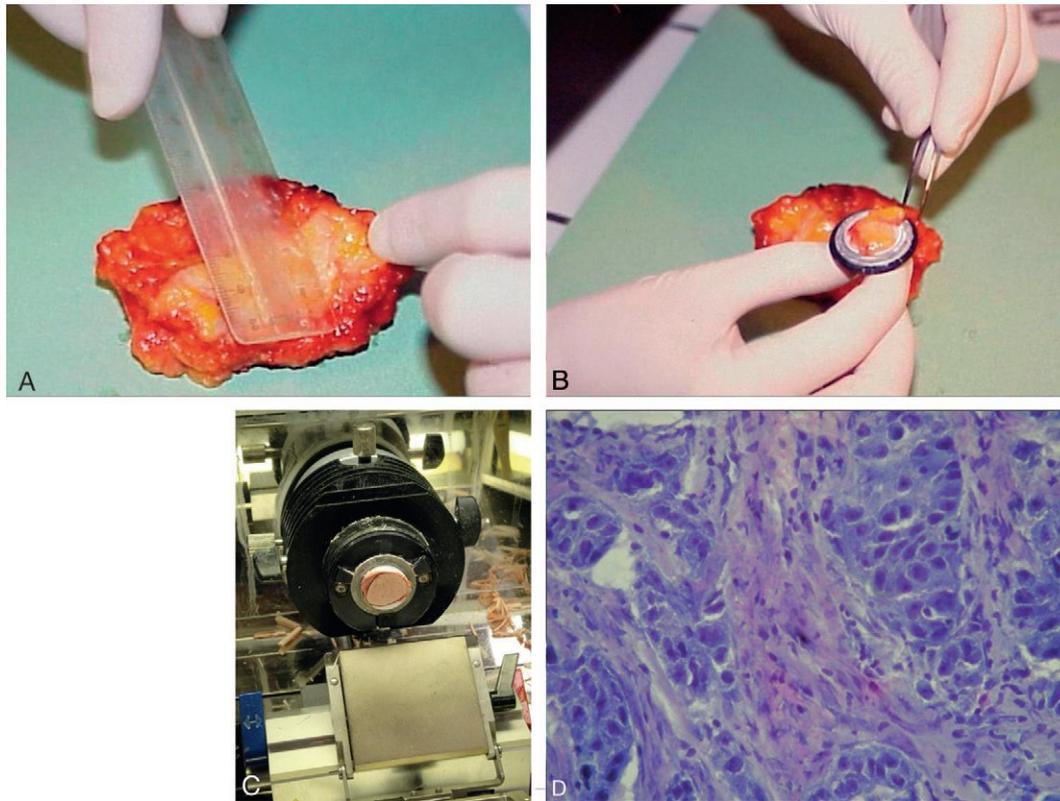


Figure 1.14

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

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).

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 micro-

scope optique. L'application la plus courante est l'étude des biopsies musculaires pour myopathies.

Immunohistochimie

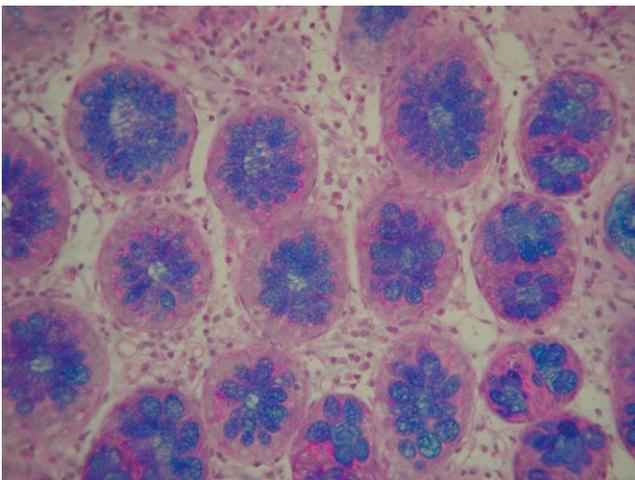
L'immunohistochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes (Ag) cellulaires, ou extra-cellulaires, grâce à des anticorps (Ac) spécifiquement dirigés contre eux, sur des préparations cytologiques (immunocytochimie), ou sur des coupes de tissus congelés, ou fixés, et inclus en paraffine. Les Ag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

Dans les méthodes immunoenzymatiques indirectes, l'Ac spécifique primaire est déposé sur le tissu, puis il est révélé par un 2^e 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).

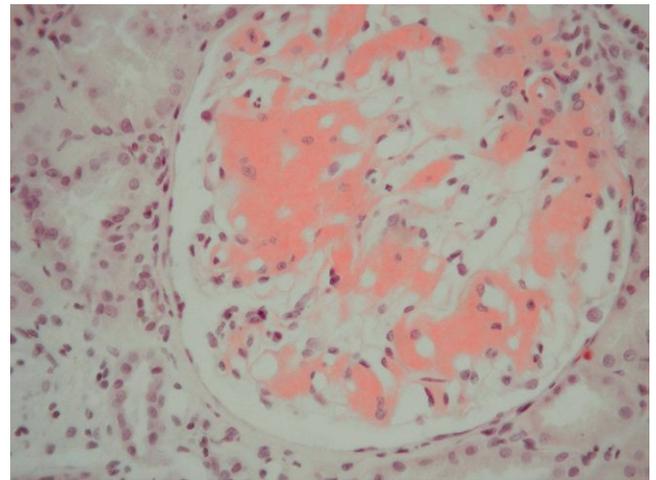
Tableau 1.1. Liste des colorations histochimiques les plus courantes.

Nom de la coloration	Nature des principales substances colorées
PAS	Glycogène/mucines neutres/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
Picosirius	Collagènes
Gomori, Weigert	Fibres élastiques
Gordon-Sweet, Wilder	Fibres de réticuline, membranes basales
Rouge à l'huile	Triglycérides
Ziehl	Mycobactéries
Grocott	Champignons, certains parasites
Whartin-Starry	Certaines bactéries
Gram	Certaines bactéries

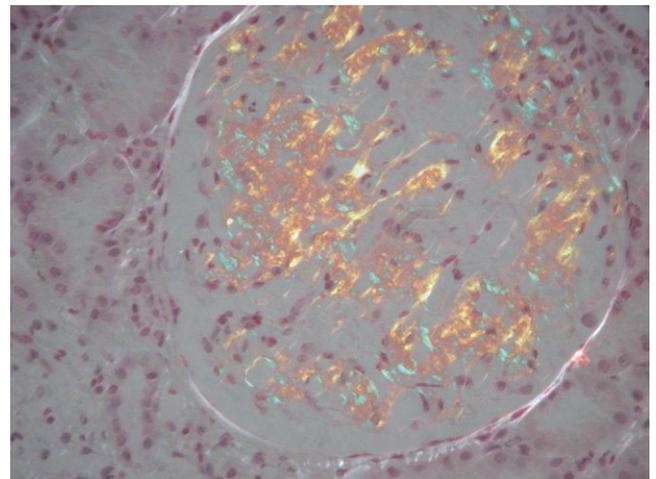
**Figure 1.15**

Coloration de PAS-bleu Alcian sur les cellules caliciformes mucosécrétantes de la muqueuse intestinale.

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 pré-

**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.

traitement 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.

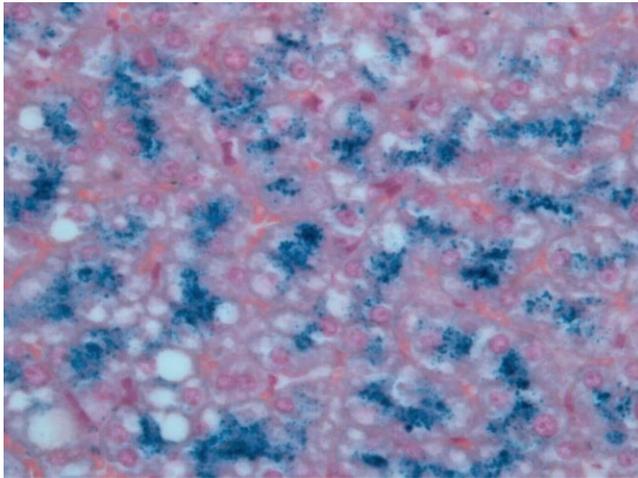


Figure 1.18

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

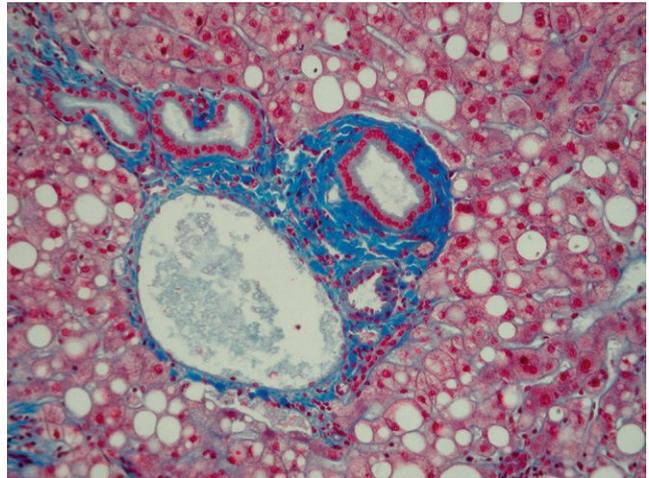


Figure 1.20

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

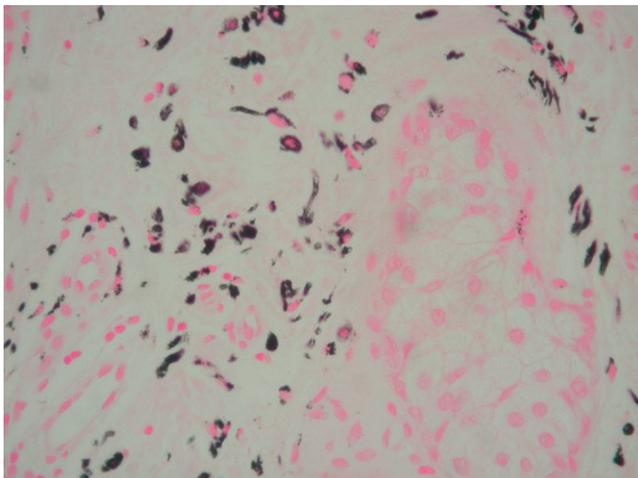


Figure 1.19

Coloration de Fontana-Masson sur un nævus nævocellulaire cutané : mélanocytes chargés de mélanine (noire) autour d'une glande sébacée.

Techniques de biologie moléculaire *in situ*

Mise en évidence sur des coupes tissulaires (en congélation, ou après inclusion dans la paraffine), ou sur des étalements cellulaires, de séquences d'ARN ou d'ADN grâce à des sondes d'acides nucléiques complémentaires et couplées à un traceur radioactif (sondes chaudes), ou à une enzyme (sondes froides), ou un fluorochrome (sondes fluorescentes). Le terme *in situ* indique que la détection s'effectue au sein du chromosome en configuration native, à la différence des techniques d'étude d'acides nucléiques extraits sur gels.

L'*hybridation in situ classique* a relativement peu d'indications car un grand nombre de copies de l'acide nucléique doit être présent dans la cellule pour qu'une réaction posi-

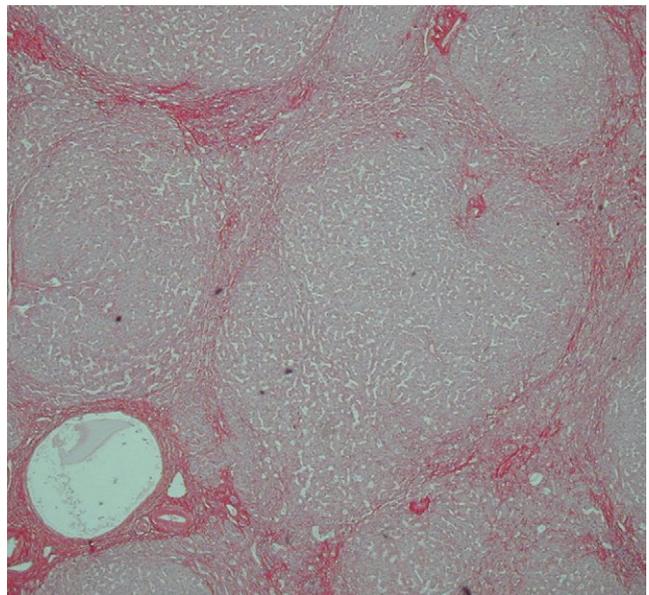


Figure 1.21

Coloration au rouge Sirius : nodules hépatiques hyperplasiques régénératifs.

tive soit obtenue. Elle peut être utilisée pour mettre en évidence des acides nucléiques viraux (HPV, EBV), ou des ARN de chaînes légères d'immunoglobulines.

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

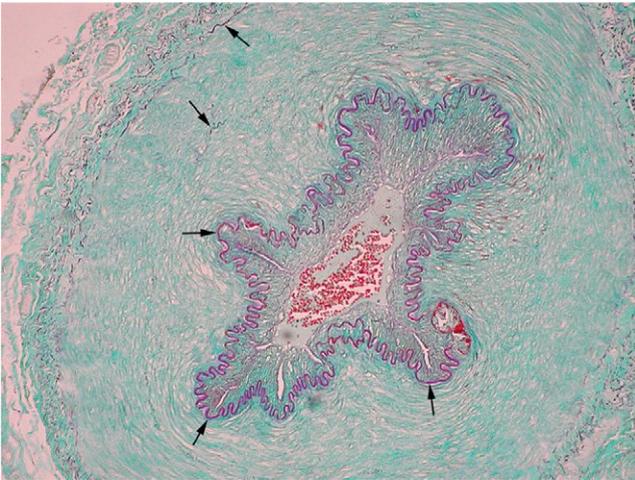


Figure 1.22

Coloration de Gomori des fibres élastiques (flèches) d'une artère temporale.

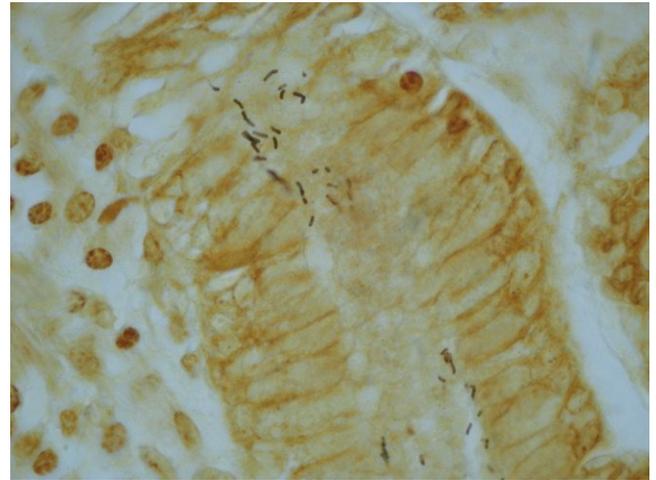


Figure 1.25

Coloration de Whartin-Starry : bactéries du genre *Helicobacter Pylori* dans une crypte gastrique, colorées en noir.

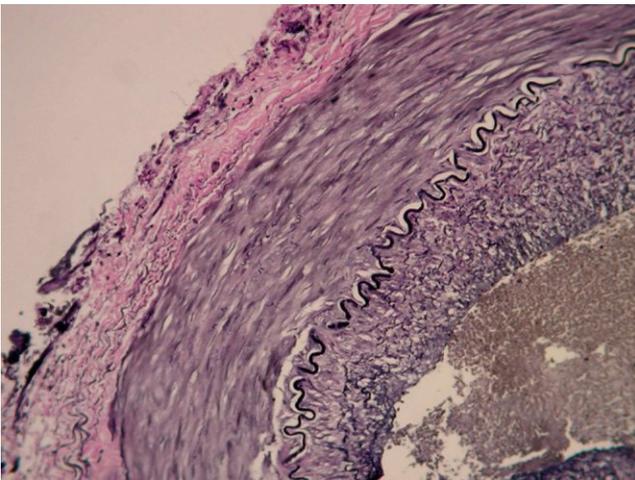


Figure 1.23

Coloration de Weigert des fibres élastiques d'une artère temporale.



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).

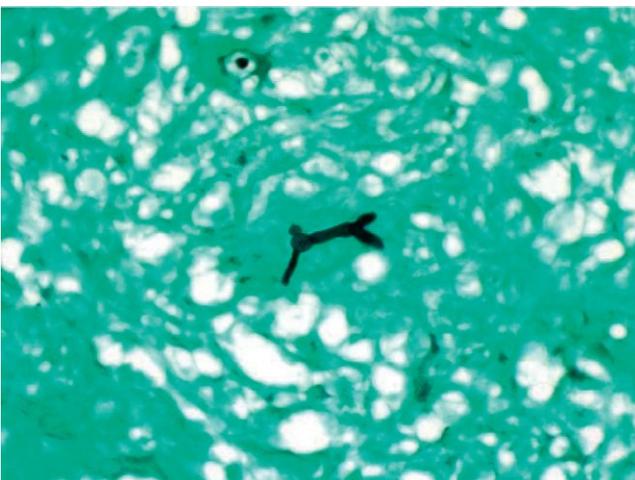


Figure 1.24

Coloration de Grocott d'un filament fongique (*aspergillus*).

ou géniques (délétions ou amplifications de certains gènes, translocations), anomalies qui peuvent avoir dans certaines tumeurs une valeur diagnostique ou pronostique.

Techniques de biologie moléculaire

L'analyse morphologique des prélèvements cellulaires et tissulaires peut être complétée par des analyses utilisant des techniques non morphologiques de biologie moléculaire (recherche de clonalité, de perte d'hétérozygotie, de mutations, de réarrangements, etc.). Ces techniques sont réalisées soit au sein des laboratoires de pathologie, soit dans des départements de biologie moléculaire en relation étroite avec des pathologistes. Toutes ces analyses (sur

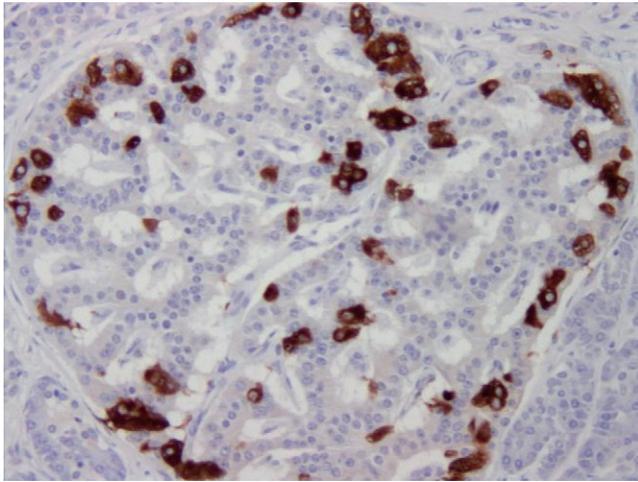


Figure 1.27

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

cellules isolées, tissu frais, congelé ou fixé) doivent impérativement être effectuées après un contrôle morphologique du prélèvement analysé. Si le prélèvement est très hétérogène, ou si les cellules pathologiques sont rares, il est parfois nécessaire de le microdisséquer. Pour un patient donné, les résultats de ces techniques vont participer à l'établissement du diagnostic, à l'évaluation du pronostic ou permettre de guider les décisions de prise en charge thérapeutique.

Résultats : le compte-rendu anatomopathologique

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

Le délai de réponse nécessaire, en raison des diverses contraintes techniques, est généralement de l'ordre de 48 heures au minimum. En cas de délai prolongé (examen en attente de techniques complémentaires ou demande d'avis auprès d'un expert), un compte-rendu provisoire

peut être adressé, mais une décision thérapeutique ne peut s'appuyer que sur le compte-rendu définitif.

Déontologie et aspects législatifs

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

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

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

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

Des réunions de concertation pluridisciplinaire régulières organisées entre cliniciens 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.

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).

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.

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 (tissu-thèques, 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).

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 grandissements 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 immuno-histochimiques. 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 co-localisation 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 grandissement. 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 *tissu 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.

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 *protéome* avec des appareils de spectrométrie de masse de type SELDI-TOF (*surface enhanced laser desorption/ionization 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.

Épidémiologie, les registres

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



L'essentiel à retenir

▪ L'anatomocytopathologie est une discipline médicale qui étudie les lésions provoquées par les maladies sur les organes, tissus ou cellules, en utilisant des techniques principalement fondées sur la morphologie macroscopique et microscopique. Une lésion élémentaire correspond à l'altération morphologique d'une structure analysée isolément. L'association de différentes lésions élémentaires constitue un ensemble lésionnel. Les lésions sont confrontées aux données cliniques, biologiques et d'imagerie : c'est la corrélation anatomoclinique qui est indispensable pour permettre une interprétation synthétique et aboutir à un diagnostic. Le rôle du pathologiste est de contribuer à élaborer le diagnostic, à préciser le

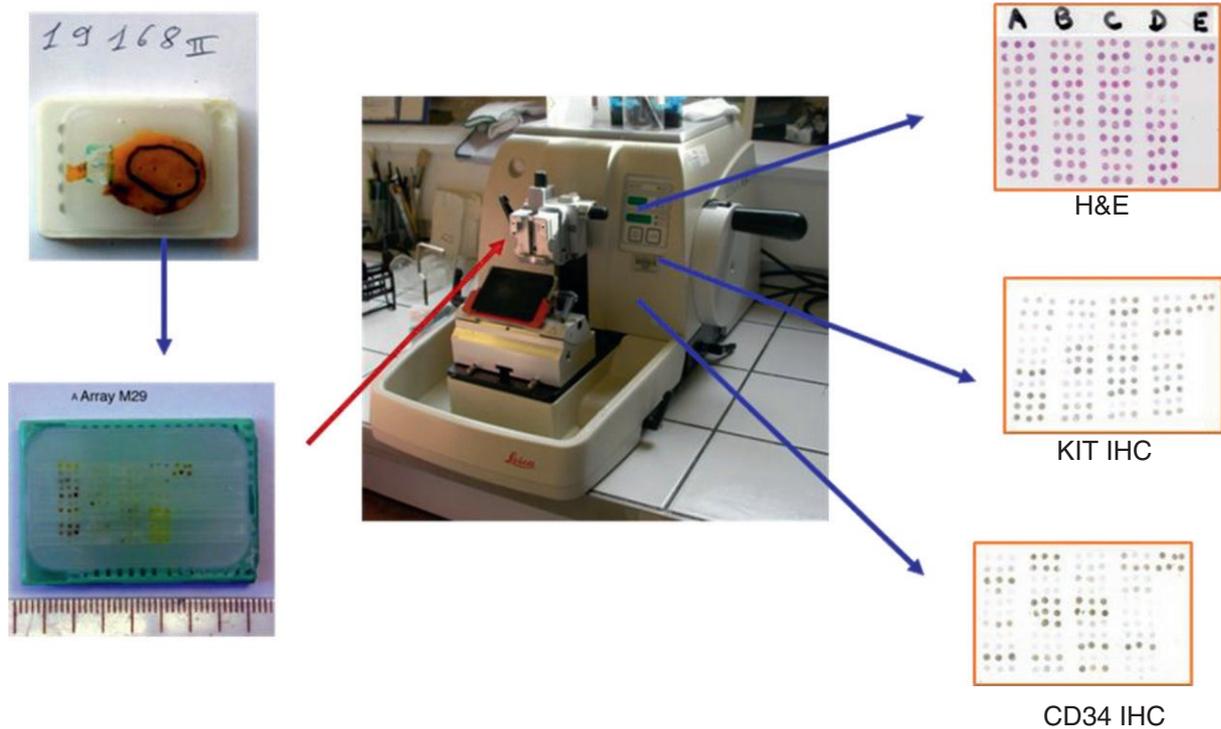


Figure 1.28

Bloc de *tissue 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).

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

- Il existe différents types de prélèvements cytologiques : le recueil d'un liquide spontanément émis (ex : urine, liquide de drain, expectoration); le raclage, brossage, écouvillonnage ou aspiration de cellules desquamant spontanément (ex : frottis de col utérin, aspiration après lavage bronchoalvéolaire); la ponction à l'aiguille d'un liquide (ex : ponction de liquide pleural, ponction lombaire); la ponction à l'aiguille d'un organe ou d'une

tumeur (ex : cytoponction dirigée sur un nodule thyroïdien); l'apposition d'un tissu sur une lame (ex : apposition d'un tissu ganglionnaire).

- Il existe différents types de prélèvements tissulaires : une ponction-biopsie d'un organe plein qui permet l'analyse d'une carotte tissulaire (ex : ponction-biopsie de foie, de rein); une biopsie chirurgicale (ex : biopsie sous capsulaire hépatique lors d'une laparotomie, biopsie exérèse d'un ganglion lymphatique); une biopsie à la pince réalisée au cours d'une endoscopie (ex : biopsie bronchique, biopsie gastrique); une pièce de résection partielle ou complète d'un ou plusieurs organes (ex : segmentectomie hépatique, prostatectomie, cholécystectomie, duodéno pancréatectomie céphalique); les prélèvements réalisés au cours d'une autopsie.

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

- 1-recueil des cellules sur une ou plusieurs lames de verre (étalement réalisé sur le lieu du prélèvement ou cytocentrifugation d'un liquide réalisée au laboratoire);

2-fixation par séchage rapide à l'air ou par utilisation d'un fixateur chimique;

3-coloration des cellules.

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

1-fixation tissulaire indispensable pour conserver la morphologie tissulaire, devant être débutée très rapidement après l'obtention du prélèvement, le plus souvent par utilisation de formol tamponné à 10 %;

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

3-imprégnation et l'inclusion en paraffine;

4-coupe au microtome;

5-coloration des tissus.

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

▪ 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.

▪ L'examen cytopathologique est le plus souvent un examen de dépistage ou d'orientation diagnostique. Un contrôle par biopsie peut être nécessaire. Cet examen cytopathologique permet d'analyser les caractéristiques cytoplasmiques et nucléaires des cellules isolées de leur contexte tissulaire. Les anomalies observées dans des cellules cancéreuses peuvent être difficiles à distinguer de modifications cellulaires induites par des phénomènes inflammatoires.

▪ L'examen extemporané correspond à un examen anatomopathologique pratiqué dès que le prélèvement est effectué, non fixé, pendant une intervention chirurgicale, afin de fournir rapidement au chirurgien un diagnostic susceptible de modifier le déroulement de l'acte chirurgical. Au cours d'un examen extemporané, la morphologie tissulaire n'est pas d'aussi bonne qualité qu'après une fixation et inclusion en paraffine, en raison de la congélation qui altère la morphologie cellulaire. En outre, pour respecter un délai de réponse court, il n'est pas possible d'examiner en totalité une lésion volumineuse. Le diagnostic fourni par un examen extemporané n'est donc pas aussi fiable qu'un diagnostic histologique conventionnel : il ne doit être considéré que comme un diagnostic de présomption.

ENTRAÎNEMENT 1 QCM

QCM 1

L'examen cytologique d'un liquide pleural peut mettre en évidence :

- A** De nombreux polynucléaires neutrophiles lors d'une pleurésie purulente
- B** Des cellules mésothéliales
- C** Des macrophages alvéolaires
- D** Des cellules bronchiques
- E** Des cellules tumorales lors d'un envahissement par un adénocarcinome bronchique

QCM 2

Un examen cytopathologique peut être réalisé à partir :

- A** D'un liquide céphalorachidien
- B** D'un liquide pleural
- C** De prélèvements fixés dans le glutaraldéhyde
- D** D'appositions d'un ganglion lymphatique, communiqué non fixé au laboratoire
- E** D'un frottis d'exocol utérin

QCM 3

L'examen anatomopathologique extemporané effectué au cours d'un acte chirurgical :

- A** Est réalisé sur un prélèvement tissulaire fixé dans du formol
- B** Nécessite l'inclusion en paraffine du prélèvement fixé
- C** Permet de fournir un diagnostic rapide susceptible de modifier le déroulement d'un acte chirurgical
- D** Peut être indiqué pour vérifier, au cours de l'acte chirurgical, que les limites d'exérèse d'une lésion tumorale sont saines
- E** Est demandé pour faire une étude immunohistochimique

QCM 4

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) s'appliquer à l'examen d'une préparation dite cytologique ?

- A** Il permet l'évaluation des anomalies architecturales du tissu où les prélèvements ont été effectués
- B** C'est l'examen de cellules isolées après étalements sur lames
- C** C'est le test idéal pour le dépistage des cancers du col utérin
- D** Il est habituellement peu coûteux

E Il permet de faire un diagnostic de malignité de certitude avant chirurgie large ou chimiothérapie

QCM 5

La cytoponction à l'aiguille des organes :

- A** Permet d'obtenir des étalements cytologiques examinés après coloration
- B** Est une méthode de dépistage de masse des cancers
- C** Permet d'orienter sur la nature bénigne ou maligne d'une lésion nodulaire sur laquelle la cytoponction est dirigée
- D** Permet d'orienter sur le caractère primitif ou secondaire d'une tumeur
- E** Est couramment utilisée en pathologie thyroïdienne

QCM 6

Parmi les propositions suivantes concernant la fixation tissulaire, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** La modalité de fixation habituelle des pièces opératoires est le séchage à l'air
- B** La fixation est indispensable au maintien de la morphologie tissulaire
- C** La fixation est en règle réalisée par le formol
- D** La fixation correspond à la photographie d'une pièce opératoire
- E** La fixation évite l'autolyse spontanée des tissus

QCM 7

La coloration de Ziehl colore :

- A** Les mycobactéries atypiques
- B** Les filaments aspergillaires
- C** Les streptocoques
- D** Le bacille de Koch
- E** Toutes les bactéries

QCM 8

En pathologie tumorale, l'étude immunohistochimique :

- A** Est toujours effectuée sur la tumeur primitive
- B** Permet l'identification d'antigènes cellulaires tumoraux
- C** Permet de distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes
- D** Aide à l'évaluation de la différenciation d'une tumeur
- E** Peut, dans certains cas, contribuer à prédire la réponse thérapeutique

This page intentionally left blank

Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes

PLAN DU CHAPITRE

Adaptation cellulaire et tissulaire	23
Mort cellulaire et tissulaire	25
Accumulation de pigments et de substances	30
Pathologie des substances intercellulaires	36
Lésions liées au vieillissement	38



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.

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).

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.

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	Vieillesse cellulaire

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.

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.

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.

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 estrogènes, 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).

Aplasia 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 aplasia 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).

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.

Métablasie

Définition

La métablasie 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 métablasie peut être physiologique ou pathologique.

- *physiologique*, métablasie déciduale du chorion cytotigène 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 :

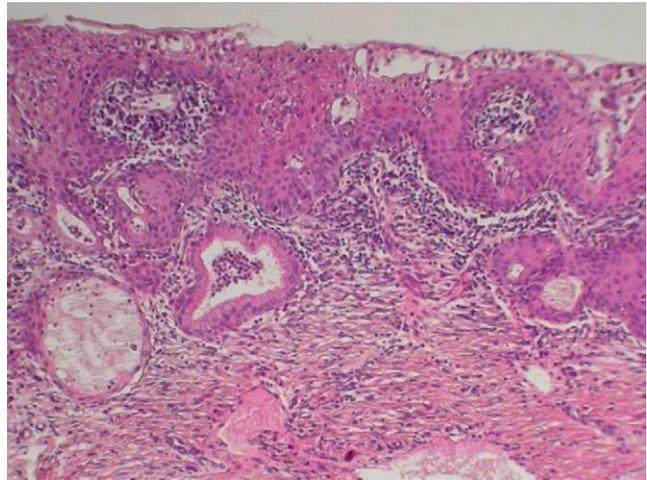


Figure 2.1

Métablasie malpighienne endocervicale (HES).

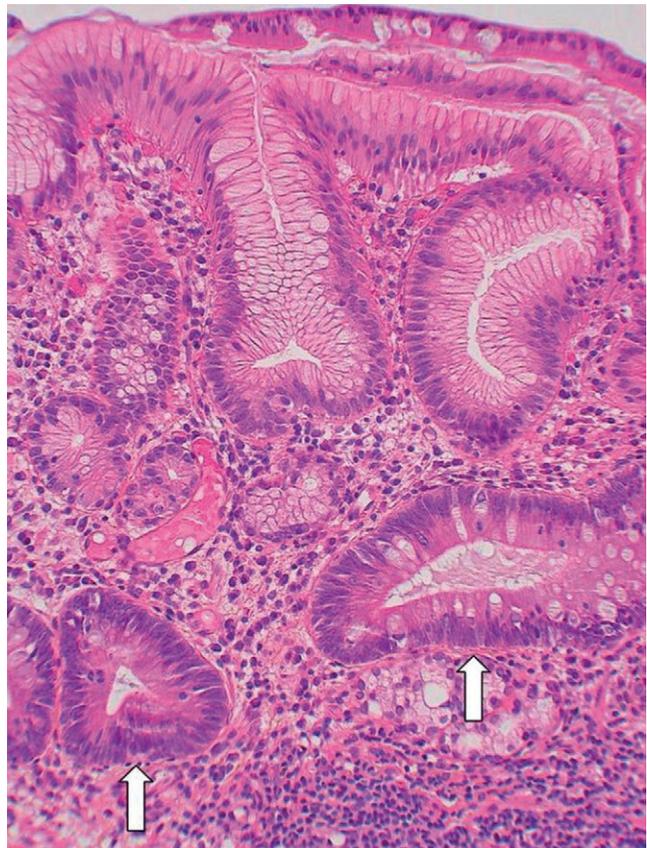


Figure 2.2

Gastrite atrophique de Biermer : métaplasie intestinale (flèches) (HES).

- une métablasie malpighienne d'un revêtement cylindrique dans les bronches ou l'endocol utérin (figure 2.1);
- une métablasie intestinale d'une muqueuse gastrique (figure 2.2);

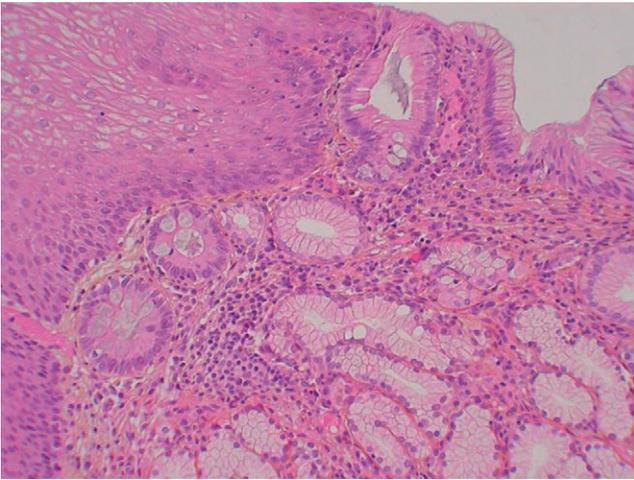


Figure 2.3

Métaplasie intestinale et gastrique au niveau de lésions d'endobrachyœsophage (HES).

- 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.

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).

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.

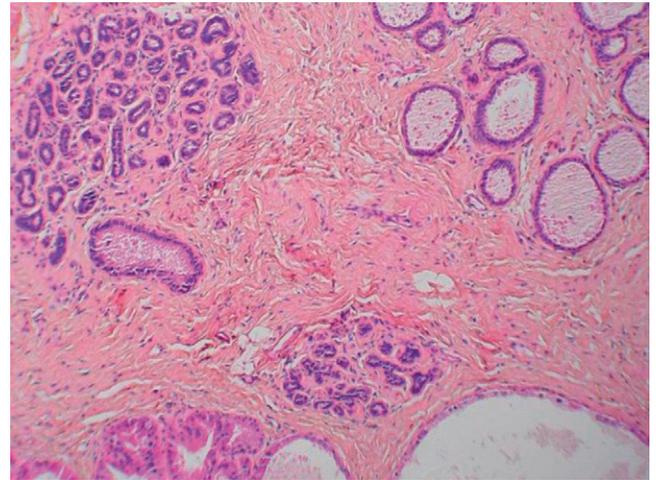


Figure 2.4

Dystrophie mammaire, associant fibrose, dilatation des canaux galactophores et métaplasie idrosadénoïde (HES).

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.

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 par la cellule d'utiliser les triglycérides, par exemple la stéatose hépatique (figure 2.5).

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.

Nécrose cellulaire

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

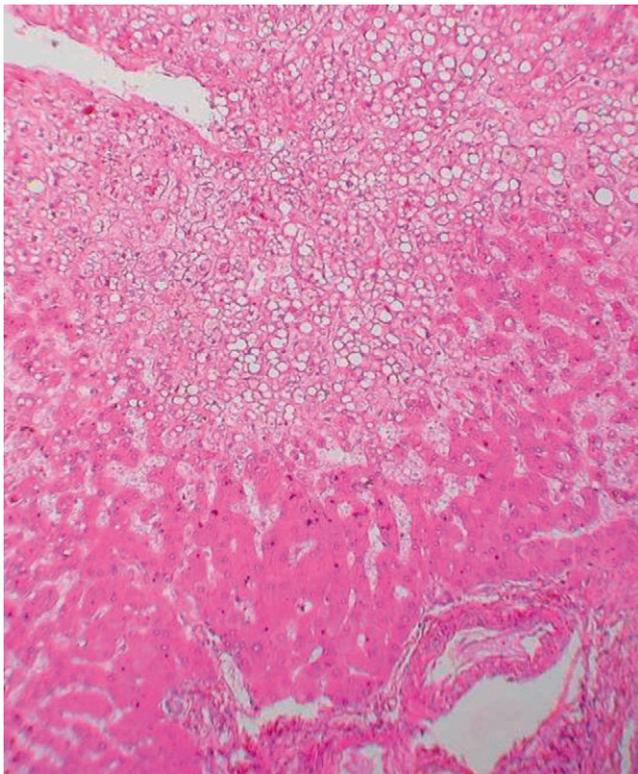


Figure 2.5

Dégénérescence grasseuse : stéatose hépatocyttaire centrolobulaire, au cours de lésions de congestion passive (HES).

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.

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.

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.

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.

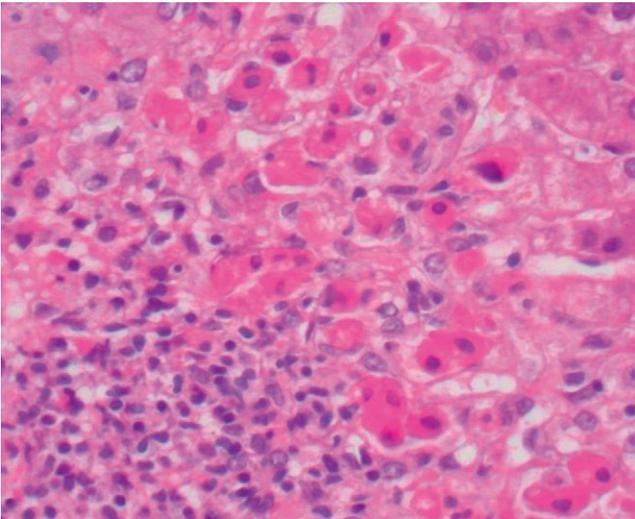


Figure 2.6

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

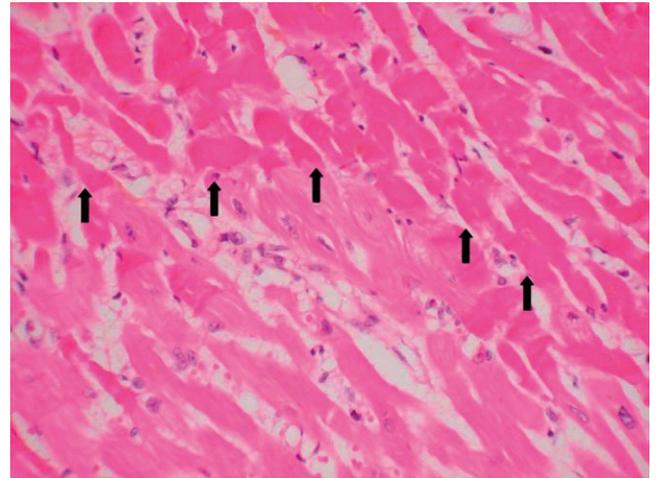


Figure 2.8

Nécrose myocardique ischémique récente : noter l'aspect homogène éosinophile des cytoplasmes et la disparition des noyaux dans la zone nécrosée (flèches).



Figure 2.7

Aspect macroscopique d'une nécrose ischémique : infarctus rénal récent.

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.



Figure 2.9

Aspect macroscopique d'une nécrose gastrique d'origine caustique (ingestion d'acide chlorydrique).

- *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.



Figure 2.10

Aspect macroscopique d'une nécrose caséuse ganglionnaire.

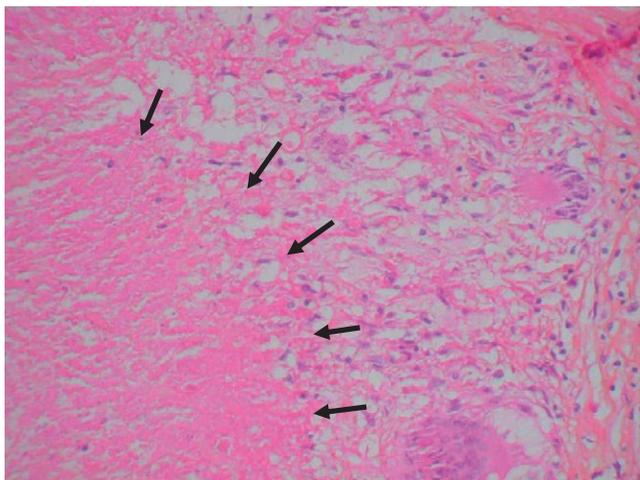


Figure 2.11

Aspect histologique de la nécrose caséuse, éosinophile, acellulaire, grumeleuse (flèches) (HES).

- **Stéatonecrose** : 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 stéatonecrose a un aspect caractéristique crayeux, blanchâtre.

Évolution 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.

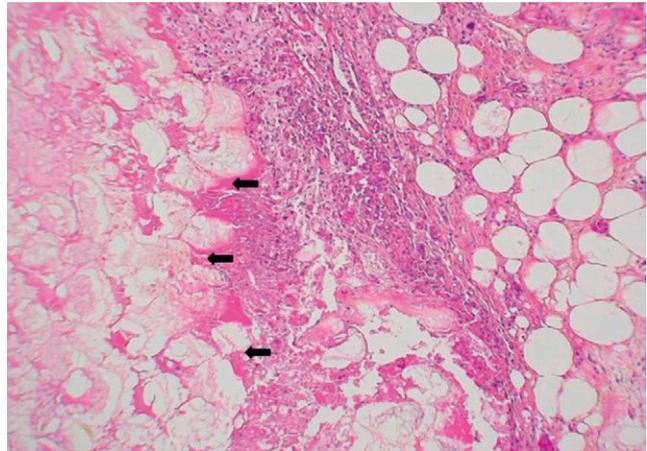


Figure 2.12

Aspect histologique caractéristique d'une cystostéatonecrose pancréatique au cours d'une pancréatite aiguë (flèches) (HES).

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.

Apoptose

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

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.

Circonstances d'apparition

Elle est le plus souvent physiologique et plus rarement pathologique.

- **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.

- **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

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

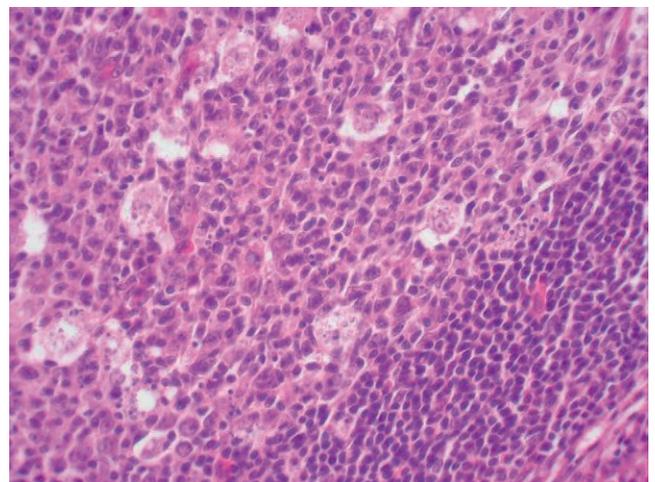


Figure 2.13
Cellules apoptotiques dans un centre germinatif, phagocytées par les macrophages (corps tingibles) HES.

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 auto-réactifs 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).

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).

Les lésions sont mieux visibles, surtout aux stades précoces en *microscopie électronique*. La chromatine est condensée en périphérie du noyau, le nucléole est le siège d'une désintégration fibrillaire, des granulations osmiophiles apparaissent dans le nucléoplasme. Les organites intracytoplasmiques

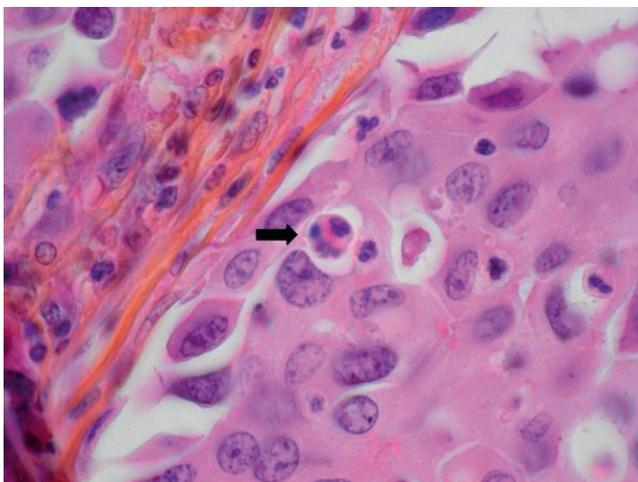


Figure 2.14

Apoptose au sein d'une prolifération tumorale carcinomateuse (flèche) (HES).

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.

Évolution

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

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*).

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 : hémossidérose, 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.

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**.

Causes

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

Physiopathologie

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

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

Macroscopie

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

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,



Figure 2.15

Aspect macroscopique de la stéatose hépatocytaire : le foie est jaune, mou, de taille augmentée.

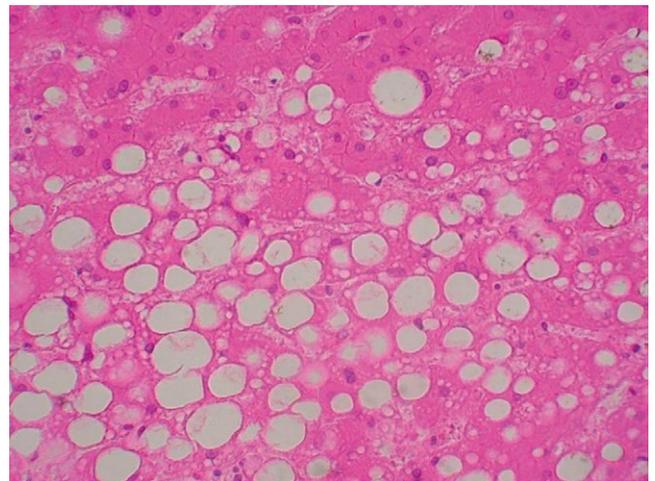


Figure 2.16

Stéatose hépatocytaire, micro et surtout macrovacolaire (HES).

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.

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.

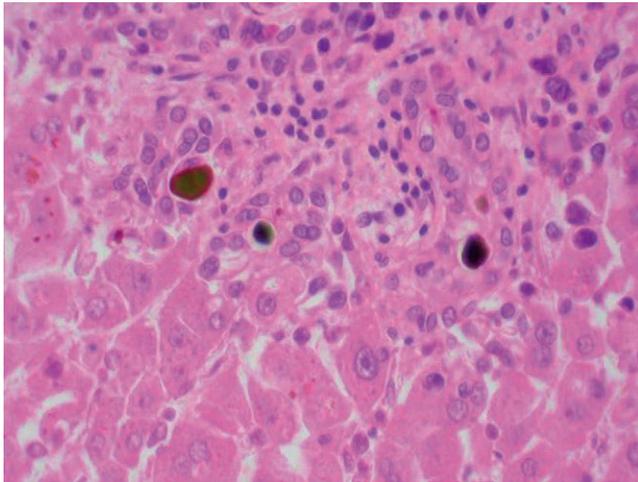


Figure 2.17

Cholestase intracanaliculaire : pigment brun verdâtre sur l'HES.

Évolution

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

Cholestase

Définition

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

Physiopathologie

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

Macroscopie

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

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.

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 infil-

tration des voies biliaires) ou à une atteinte hépatocytaire, d'origine toxique, virale.

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).

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 caséeux;
- « 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.

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.

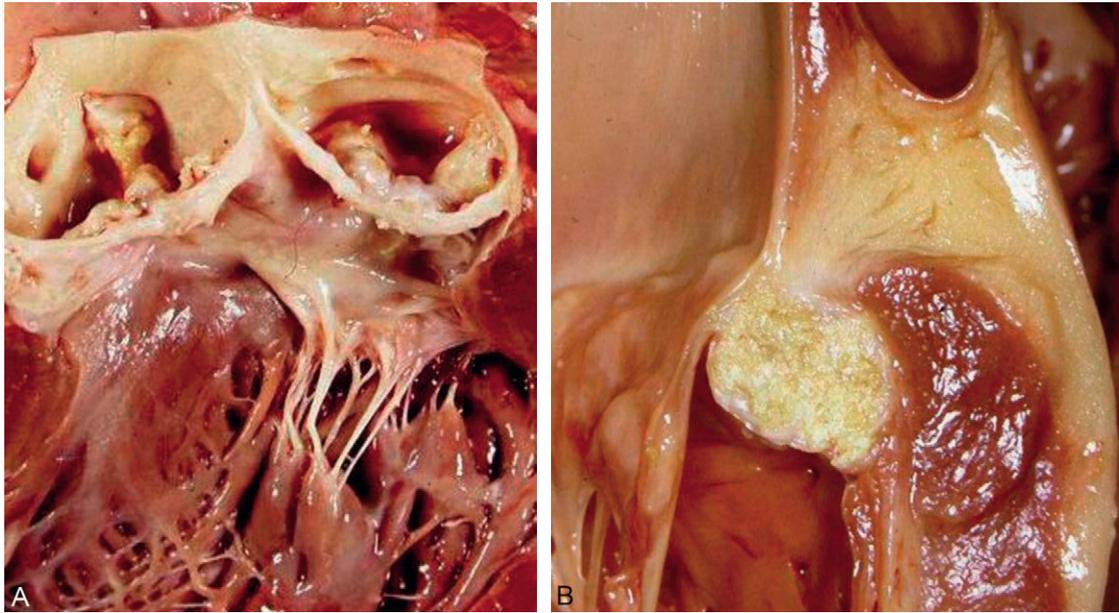


Figure 2.18

Aspect macroscopique de calcifications valvulaires, aortique (A) et mitrale (B).

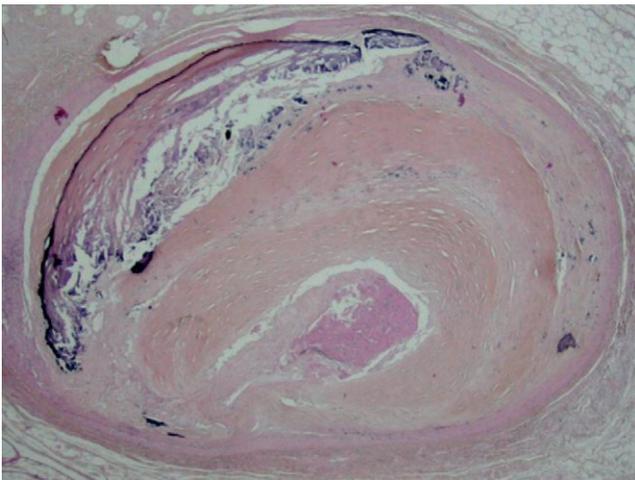


Figure 2.19

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

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 » athromateuse (figure 2.19).

Elles peuvent aussi être favorisées par des altérations de la matrice conjonctive, comme dans la médiacalcosé 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.

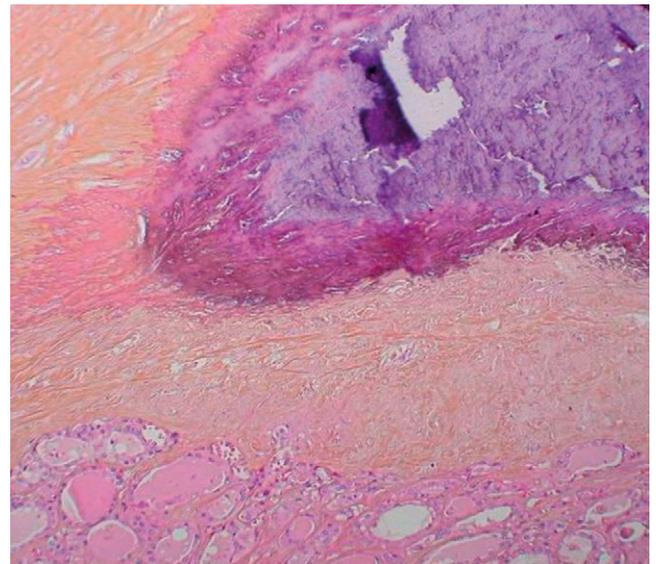


Figure 2.20

Aspect histologique de calcifications dans un adénome thyroïdien.

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'interstitium et des cellules tubulaires, dans les poumons, dans les cloisons interalvéolaires et dans les vaisseaux, le foie et le myocarde.

Hémosidérose

L'hémوسидérose est un pigment endogène brun jaunâtre qui dérive de l'hémoglobine. C'est une forme de stockage du fer dans les cellules. L'hémوسидérose 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.

Caractéristiques histologiques

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

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

Hémوسидérose 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 hémوسидérose, 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.

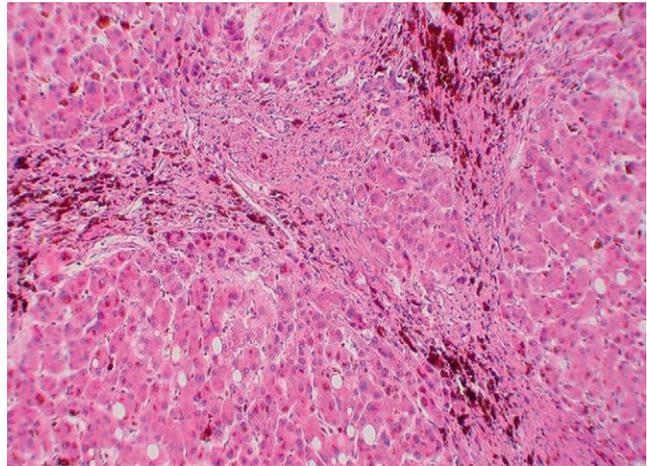


Figure 2.21

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

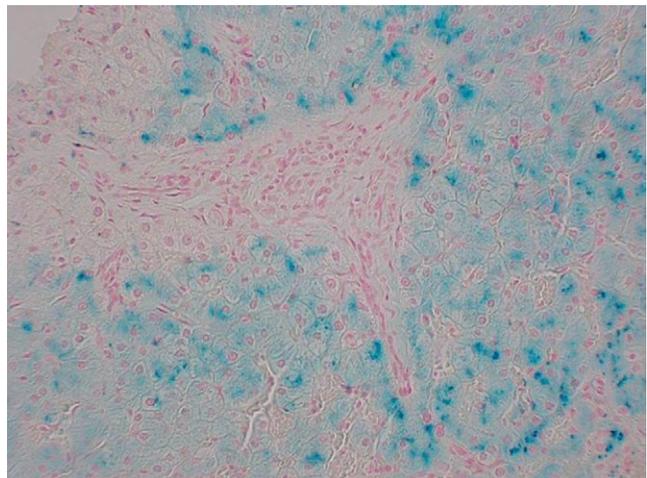


Figure 2.22

Hépatosidérose : la coloration de Perls colore en bleu le fer ionisé.

Hémوسидérose généralisée

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

L'hémوسидérose 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.

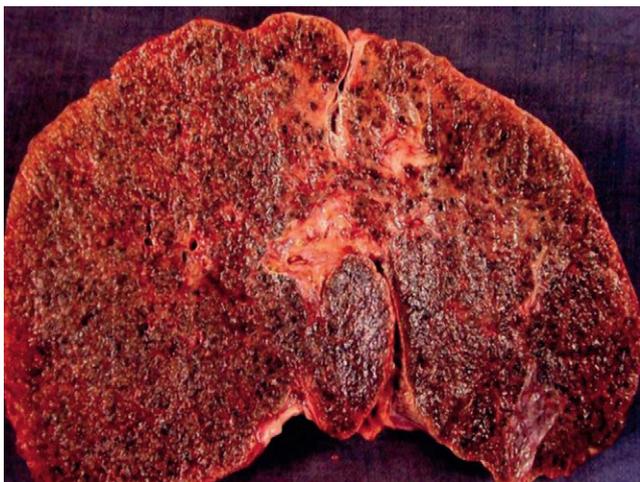


Figure 2.23

Aspect macroscopique d'un foie hémochromotique : cirrhose et surcharge ferrique massive, avec coloration rouille du foie.

Hémosidéroses généralisées secondaires

Il s'agit habituellement d'une hémosidérose pure, sans sclérose. Le fer s'accumule dans les phagocytes mononucléés du foie (cellules de Küpffer), 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 Küpffer, 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 Langerhans et s'associe à une fibrose mutilante.

L'atteinte pancréatique explique en partie l'apparition d'un diabète insulinodépendant.

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.

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.

 Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 2.1](#) : « Les maladies de surcharge ».

Pathologie des substances intercellulaires

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 :

- 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 ultraviolette, 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

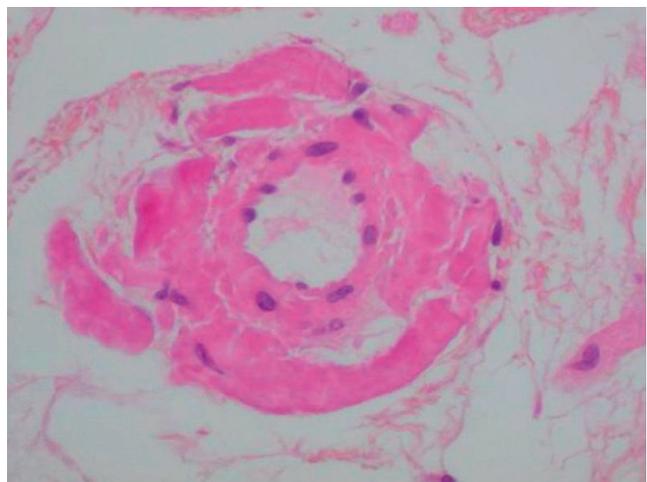


Figure 2.24

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

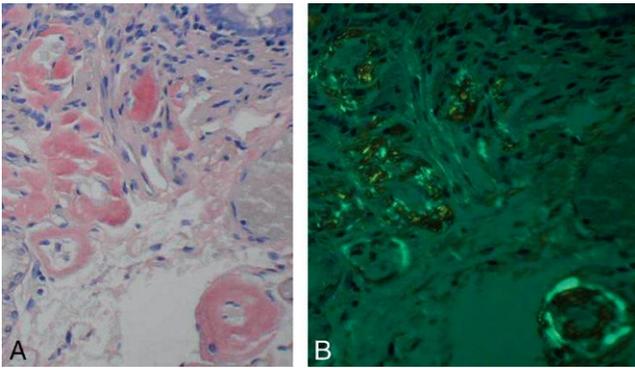


Figure 2.25

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

le composant P, et la fraction variable selon la nature du dépôt, par les Ac spécifiques : anti-transthyrétine, 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.

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 transthyrétine 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).

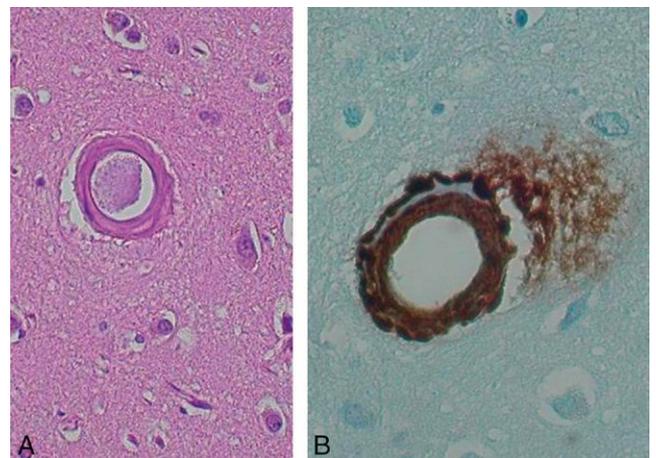


Figure 2.26

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

Lésions liées 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.

Vieillesse 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 extracellulaires* : glycosylation non enzymatique, intervenant sur le collagène par exemple.

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.



L'essentiel à retenir

▪ L'homéostasie correspond au maintien de l'équilibre cellulaire, la cellule étant placée en conditions physiologiques. L'adaptation cellulaire permet à la cellule de trouver un nouvel équilibre lorsque l'environnement cellulaire est modifié, par des exigences physiologiques plus importantes ou des circonstances pathologiques. 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.

▪ L'atrophie cellulaire est la diminution de la masse fonctionnelle d'une cellule habituellement liée à une diminution de son activité (ex : atrophie musculaire lors d'une immobilisation, atrophie cérébrale lors du vieillissement).

▪ 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, habituellement liée à une augmentation des stimuli et de l'activité de la cellule (ex : hypertrophie du myomètre lors de la grossesse, hypertrophie cardiaque en cas de surcharge volumétrique).

▪ 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 (ex : aplasie de la moelle hémato-poïétique après action de radiations ionisantes).

▪ 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 (ex : hypoplasie endométriale et testiculaire au cours de la sénescence).

▪ L'hyperplasie est l'augmentation anormale du nombre de cellules, habituellement témoin d'une hyperactivité fonctionnelle (ex : hyperplasie compensatrice du foie après hépatectomie, hyperplasie mammaire au cours de la grossesse).

▪ 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, le plus souvent secondaire à une cause toxique, chimique, hormonale ou inflammatoire (ex : métaplasie malpighienne d'un revêtement cylindrique dans les bronches ou l'endocol utérin, métaplasie glandulaire d'un épithélium malpighien [œsophage de Barrett]).

▪ La nécrose correspond à l'une des modalités de mort cellulaire et s'oppose à l'apoptose. La nécrose concerne habituellement des groupes de cellules dans un tissu soumis à une agression pathogène. Elle n'est manifeste que plusieurs heures après la mort cellulaire. Elle se caractérise par une hyperéosinophilie cytoplasmique, une pycnose, une caryolyse ou un caryorrhexis nucléaires et s'accompagne d'une réaction inflammatoire. Il existe plusieurs types de nécrose : une nécrose de coagulation (infarctus de myocarde), une nécrose de liquéfaction (infections à pyogènes), une nécrose caséuse (tuberculose), une stéatonecrose (pancréatite aiguë).

▪ L'apoptose correspond à l'une des modalités de mort cellulaire et s'oppose à la nécrose. L'apoptose correspond à une mort cellulaire dite « programmée ». Elle peut survenir dans des conditions physiologiques (ex : destruction des lymphocytes T auto-réactifs au cours du développement de l'immunité) ou dans des circonstances pathologiques (ex : rejet de greffe). Elle affecte les cellules isolément, se caractérise par une fragmentation cellulaire en corps apoptotiques et ne s'accompagne pas d'une réaction inflammatoire.

▪ La stéatose correspond à l'accumulation anormale de triglycérides dans les cellules parenchymateuses, le plus souvent dans les hépatocytes. Elle se caractérise macroscopiquement par un foie augmenté de volume, de consistance molle, de

couleur jaune, laissant à la coupe une marque de dépôts graisseux. En microscopie, les hépatocytes contiennent des vacuoles optiquement vides, de grande ou de petite taille (stéatose macrovacuolaire ou microvacuolaire).

- La cholestase est définie histologiquement par une accumulation de bile dans le foie. Elle se caractérise macroscopiquement par une coloration verte du foie, microscopiquement par la présence d'amas de bile de couleur brun-vert. 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.
- Les calcifications correspondent à des dépôts intratissulaires anormaux de calcium, souvent visibles sur les radiographies. Les calcifications les plus fréquentes sont d'origine dystrophique, se formant dans des tissus préalablement lésés (ex : athérosclérose calcifiée des gros vaisseaux, calcification d'un foyer de nécrose caséuse ou d'une stéatonecrose).
- L'hémossidérose correspond à une surcharge tissulaire en hémossidérine, cette surcharge pouvant être localisée (ex : évolution d'une hémorragie ou d'une thrombose) ou généralisée (ex : hémochromatose primitive, transfusions sanguines répétées). L'hémossidérose se traduit en microscopie par la présence de pigments bruns, colorés en bleu par la coloration de Perls.
- L'amylose est une substance protéique pathologique, qui se dépose entre les cellules de divers

tissus et organes dans des circonstances très variées, et responsable d'une grande variété de manifestations cliniques. Le diagnostic repose sur sa mise en évidence sur les prélèvements anatomopathologiques, par des colorations électives (coloration par le rouge Congo avec un dichroïsme jaune-vert en lumière polarisée) et l'immunohistochimie. La substance amyloïde est composée de 95 % de protéines fibrillaires caractéristiques de chaque variété d'amylose et de 5 % de glycoprotéines, composant P constant quel que soit le type d'amylose. On distingue les amyloses localisées (ex : amylose cardiaque du sujet âgé constituée de transthyrétine non mutée, amylose endocrinienne dans le cancer médullaire de la thyroïde, amylose cérébrale de la maladie d'Alzheimer) et les amyloses généralisées (ex : dyscrasies immunocytaires avec dépôts de chaînes légères, amylose secondaire à une maladie inflammatoire avec dépôts de protéine AA, amyloses familiales héréditaires, amylose des hémodialysés). Au cours des amyloses généralisées, 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.

ENTRAÎNEMENT 2 QCM

QCM 1

Parmi les propositions suivantes concernant l'amylose, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Il s'agit de dépôts protéiques anormaux s'accumulant dans différents viscères de l'organisme
- B** Il s'agit d'une maladie de surcharge lipidique
- C** Il s'agit de dépôts glucidiques intra-hépatiques
- D** En microscopie optique, elle prend l'aspect d'une substance éosinophile, amorphe
- E** Elle est biréfringente en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo

QCM 2

Parmi les propositions suivantes concernant les maladies de surcharge, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** La stéatose hépatique est une surcharge des hépatocytes en cholestérol
- B** L'hémochromatose génétique est caractérisée par une surcharge en fer
- C** La maladie de Wilson est liée à une surcharge en cuivre
- D** La porphyrie cutanée tardive est secondaire à une surcharge en glycogène
- E** Le tophus goutteux est lié à un dépôt anormal intratissulaire de cristaux d'urate

QCM 3

Quelle coloration doit être étudiée en lumière polarisée pour avoir un intérêt diagnostique ?

- A** Perls
- B** Violet de Paris
- C** Thioflavine T
- D** Rouge Congo
- E** PAS

QCM 4

La coloration de Perls est réalisée sur des biopsies hépatiques pour rechercher :

- A** Une amylose
- B** Une hémochromatose

- C** Une glycogénose
- D** Des métastases
- E** Une hépatite

QCM 5

Parmi les propositions suivantes concernant la nécrose cellulaire, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Il s'agit d'une lésion irréversible
- B** La nécrose est toujours d'origine ischémique
- C** La nécrose respecte toujours le noyau
- D** Les mitochondries sont préservées
- E** Nécrose est synonyme d'apoptose

QCM 6

Les calcifications tissulaires :

- A** Peuvent être visualisées sur des radiographies
- B** Sont synonymes de cancer
- C** Correspondent à des dépôts amyloïdes
- D** Peuvent être de taille variée
- E** Peuvent survenir sur une plaque d'athérome

QCM 7

L'hyperplasie :

- A** Correspond à l'augmentation du nombre de cellules dans un tissu
- B** Est habituellement le témoin d'une augmentation de l'activité fonctionnelle
- C** Est définie par l'augmentation de la taille des cellules
- D** Survient dans les tissus capables de renouvellement cellulaire
- E** Peut constituer des nodules visibles en macroscopie

QCM 8

La nécrose cellulaire :

- A** Est toujours d'origine ischémique
- B** Correspond à une lyse de la cellule
- C** Est toujours accompagnée d'une réaction inflammatoire
- D** Est physiologique au cours de l'embryogénèse
- E** Est une étape obligée du vieillissement cellulaire

This page intentionally left blank

EN SAVOIR PLUS 2.1 Les maladies de surcharge

Glycogénoses

Les glycogénoses sont en rapport avec un déficit héréditaire de l'une des enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation du glycogène. Morphologiquement, le diagnostic repose sur la mise en évidence du glycogène dans les tissus biopsiés (foie, muscle, etc.) par la technique du PAS avec et sans amylose, et par l'étude histo-enzymologique de coupes congelées à la recherche de l'anomalie enzymatique. Il en existe schématiquement trois formes :

Forme hépatique

Déficit en glucose-6-phosphatase, par exemple. Le glycogène s'accumule dans les hépatocytes. La source de réserve de glucose n'est pas disponible. L'hépatomégalie domine le tableau, et s'accompagne d'une hypoglycémie.

Forme myopathique

Déficit en phosphorylase musculaire, par exemple. Le glycogène s'accumule dans les cellules musculaires striées, leur source énergétique n'est pas disponible et le patient présente des crampes à l'effort.

Forme multiviscérale

Déficit en maltase acide, par exemple. Le glycogène s'accumule dans tous les organes, notamment dans le cœur, le cerveau, les muscles squelettiques et le foie.

Gangliosidoses

Essentiellement représentées par les gangliosidoses GM2, elles sont liées à l'incapacité de cataboliser les gangliosides GM2. On en reconnaît plusieurs types, selon le déficit enzymatique, dont les manifestations cliniques sont proches : maladie de Tay-Sachs (déficit en hexoaminidase alpha), maladie de Sandhof (déficit en hexoaminidase bêta) par exemple.

Morphologiquement, l'atteinte prédomine dans les neurones des systèmes nerveux central et autonome et de la rétine. Les neurones sont ballonnés par des vacuoles cytoplasmiques, chacune correspondant à un lysosome distendu rempli de gangliosides. On peut les mettre en évidence par des colorations des graisses : rouge à huile ou noir Soudan.

Sulfatidoses

Maladie de Gaucher

Elle est liée à un groupe de pathologies dues à des mutations du gène codant pour la glycosylcérosidase. C'est la plus fréquente des thésaurismoses lysosomiales. Il en existe plusieurs types, et dans la forme habituelle les glucosylcérosides s'accumulent dans les phagocytes mononucléés.

Morphologiquement, la surcharge est observée dans la rate (splénomégalie, jusqu'à 10 kg), le foie, les ganglions, la moelle osseuse, les amygdales, et les plaques de Peyer de l'intestin grêle. Les cellules atteintes sont volumineuses (jusqu'à 100 microns), au cytoplasme clair, plutôt fibrillaire que vacuolaire. La coloration par le PAS est fortement positive. L'étude ultrastructurale montre des lysosomes étirés distendus avec des lipides qui s'accumulent sous forme d'empilement de lamelles superposées.

Maladie de Nieman-Pick

Elle est due à un déficit en sphingomyélinase. La sphingomyéline est un constituant ubiquitaire des membranes cellulaires et l'accumulation progressive des lipides non dégradés est particulièrement visible dans le système des phagocytes mononucléés.

Morphologiquement, les cellules phagocytaires, volumineuses, remplies de petites vacuoles lipidiques s'accumulent dans la rate (splénomégalie), le foie, les ganglions, la moelle osseuse, les amygdales, et le tube digestif. La surcharge lipidique peut être mise en évidence par les colorations des graisses : rouge à huile ou noir Soudan, et l'étude ultrastructurale permet de visualiser les lysosomes engorgés avec des figures myéliniques et autres inclusions, très évocatrices du diagnostic.

Déficit en alpha-1-antitrypsine

Elle représente la première cause de maladie métabolique chez l'enfant. L'alpha-1-antitrypsine est une glycoprotéine circulante qui inhibe les protéines sériques comme l'élastase et la trypsine. Son déficit se traduit par un emphysème pulmonaire et une atteinte hépatique cholestatique pouvant aboutir à une cirrhose. Morphologiquement, on met en évidence sur la biopsie hépatique des globules hyalins intrahépatocytaires de 1 à 5 microns, émettant une autofluorescence jaune, et PAS positifs. Le diagnostic repose notamment sur sa détection immunohistochimique.

La réaction inflammatoire. Les inflammations

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	44
Déroulement général des différentes étapes de la réaction inflammatoire	45
Fibroses	54
Réactions inflammatoires à corps étrangers	58
Inflammations granulomateuses	62
Inflammation liée aux infections virales	70
Inflammations d'origine parasitaire et mycotique	77
Pathologies auto-immunes	79
Pathologies des greffes et transplantation de cellules, tissus et organes	80



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 déterision, un bourgeon charnu, une inflammation granulomateuse, un granulome épithélioïde et gigantomacrophagocytique, 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.

Généralités

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.

Étiologies

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.

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.

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 (cf. complément en ligne [En savoir plus 3.1](#) : « 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).

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).

Déroulement général des différentes étapes de la réaction inflammatoire

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

Réaction vasculo-exsudative

Elle se traduit cliniquement par :

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

Congestion active

Il s'agit d'une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte ([figure 3.1](#)). Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du



Figure 3.1

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

courant circulatoire. La congestion est déclenchée rapidement par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques.

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).

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.

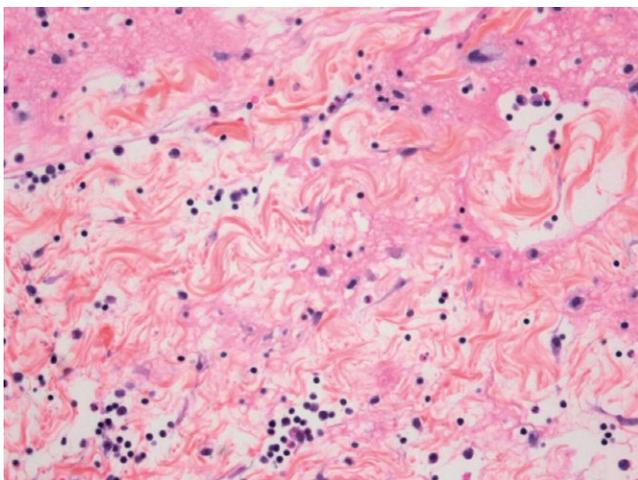


Figure 3.2

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

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).

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]

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

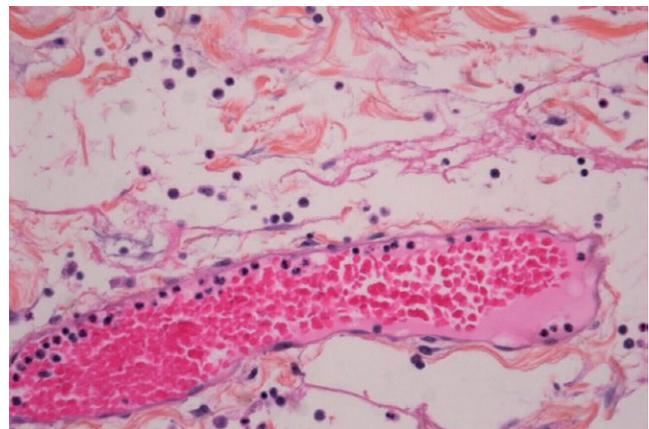


Figure 3.3

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

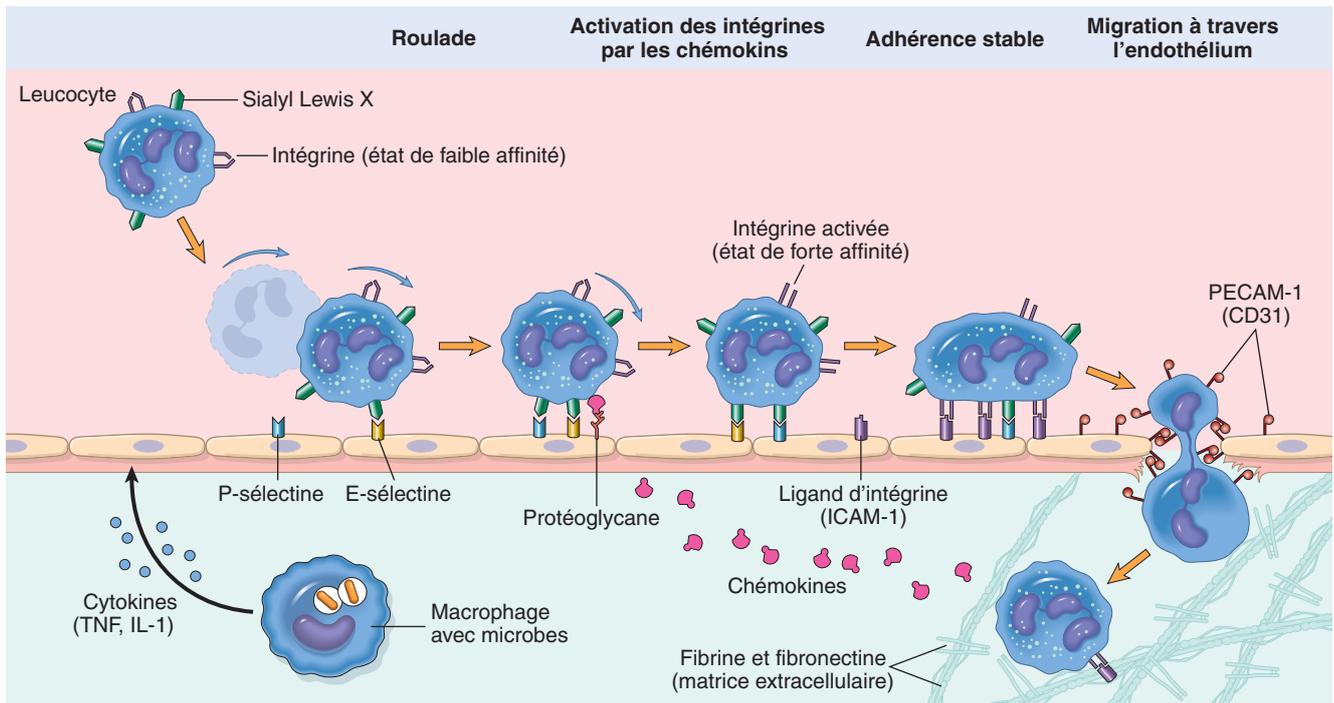


Schéma 3.1

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 multi-étapes : 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.

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.

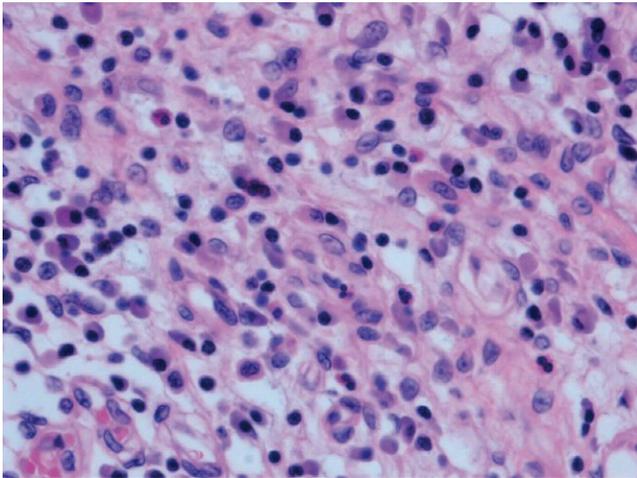


Figure 3.4

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 déterision 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.

Déterision

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

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

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

Déterision 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.

Déterision externe

- Spontanée : la déterision 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 déterision s'effectue par parage chirurgical souvent indispensable lorsque les lésions sont trop étendues ou souillées.

Réparation et cicatrisation

La réparation tissulaire suit une déterision 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 consti-

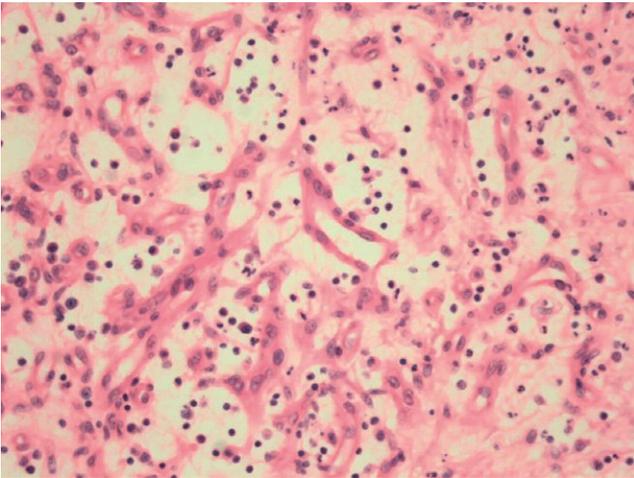


Figure 3.5

Bourgeon charnu constitué de capillaires et d'une matrice extracellulaire lâche avec quelques leucocytes.

tuée principalement de glycosaminoglycane, 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.

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.

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).

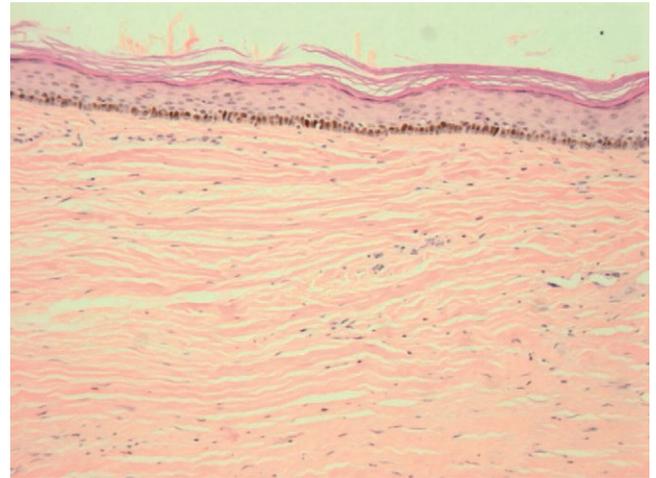


Figure 3.6

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

- *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.

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).

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).

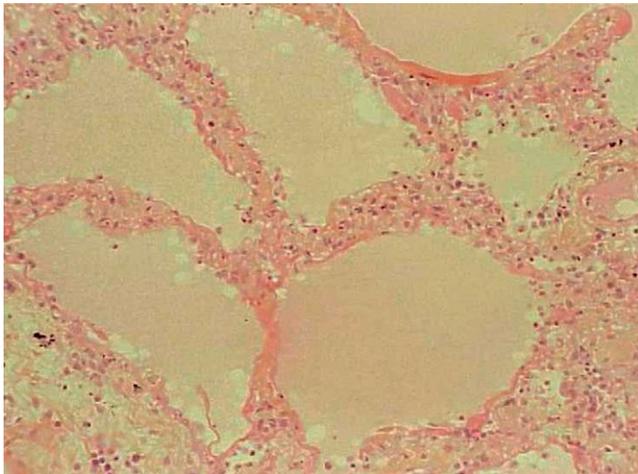


Figure 3.7

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



Figure 3.8

Rectocolite ulcéro-hémorragique en poussée aiguë (pièce de colectomie). La muqueuse colique est ulcérée, œdématiée, 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.

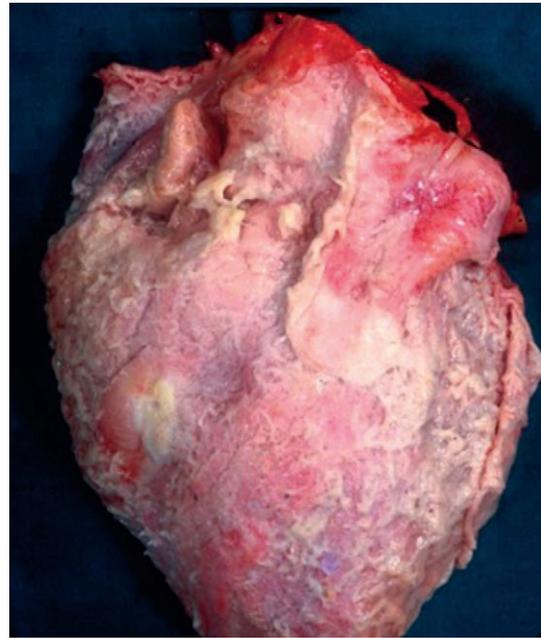


Figure 3.9

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

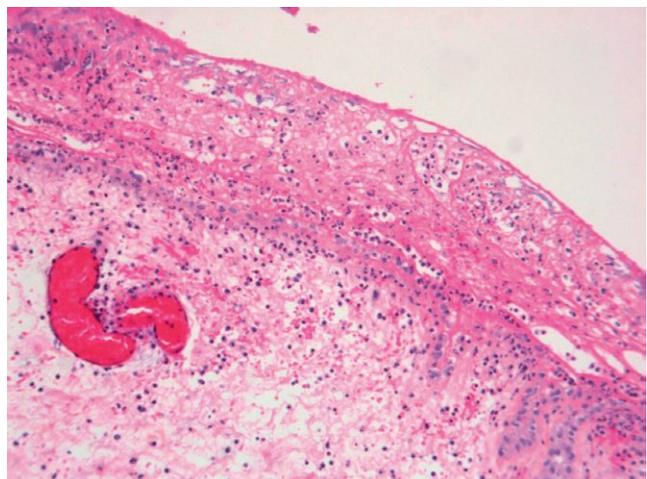


Figure 3.10

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.

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 épaissement fibreux des parois alvéolaires (fibrose systématisée) ou à un comblement fibreux des alvéoles (fibrose mutilante).

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).

Inflammation purulente ou suppurée

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

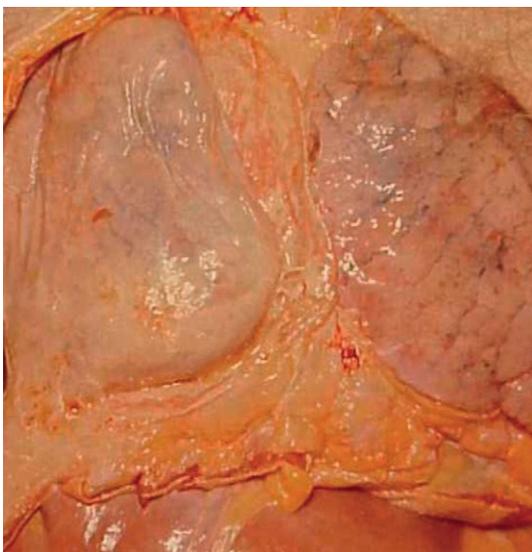


Figure 3.11

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

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.

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.**

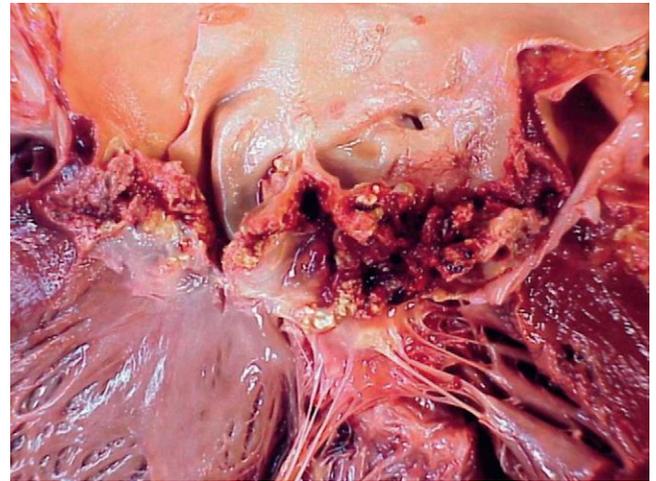


Figure 3.12

Endocardite ulcérée de la valve aortique. Des végétations thrombotiques rougeâtres recouvrent les valvules sigmoïdes aortiques en partie détruites.

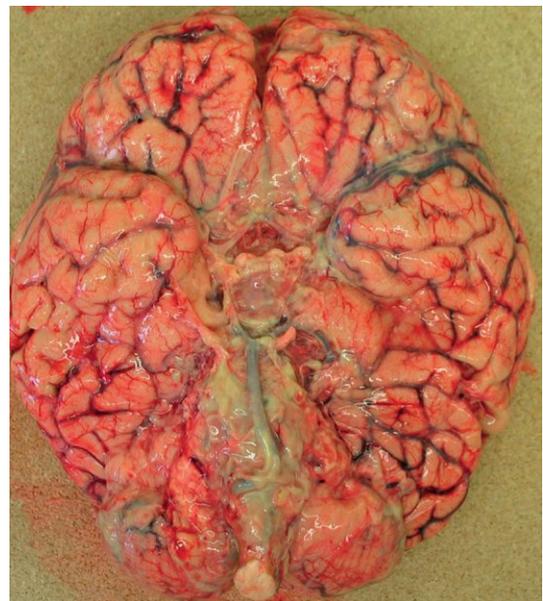


Figure 3.13

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



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.

• **Abcès : inflammation suppurée localisée creusant une cavité dans un organe plein** (cf. complément en

ligne [En savoir plus 3.2](#) : « 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).

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.

Variétés d'inflammations chroniques

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



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.

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 principale-

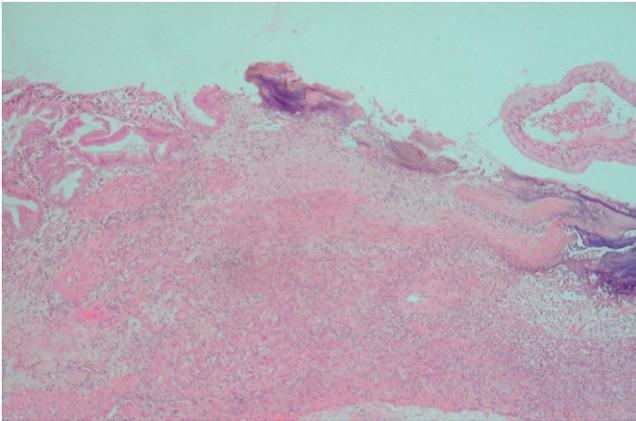


Figure 3.16

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

ment 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.

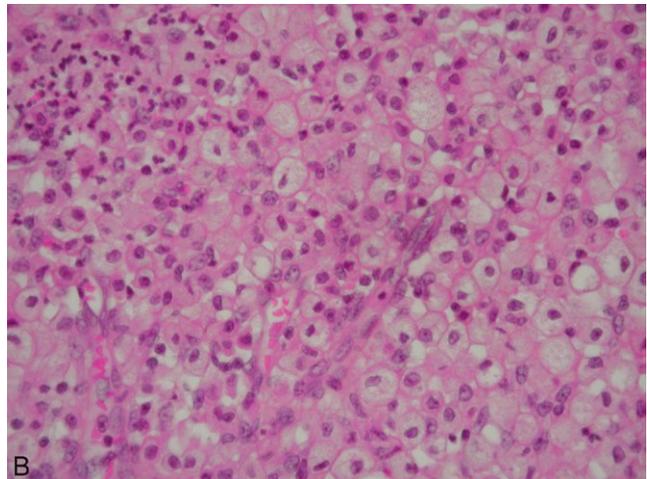


Figure 3.17

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.

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 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 pro-

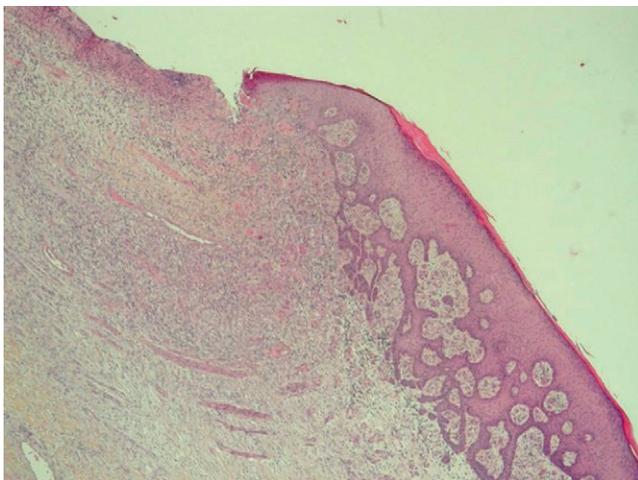


Figure 3.18

Hyperplasie épidermique (à droite) en bordure d'une ulcération cutanée chronique.

fondes) au niveau des plantes et des paumes ou du thorax, et peut gêner la mobilité articulaire.

Fibroses

Définition

La fibrose est une lésion élémentaire du tissu conjonctif définie par l'augmentation des constituants fibril-



Figure 3.19

Chéloïde thoracique.

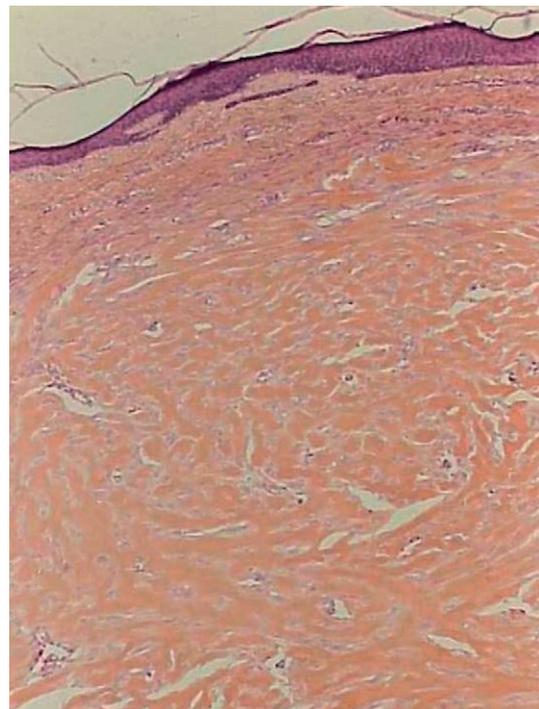


Figure 3.20

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

lares 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.

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 centrolobulaires (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).

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

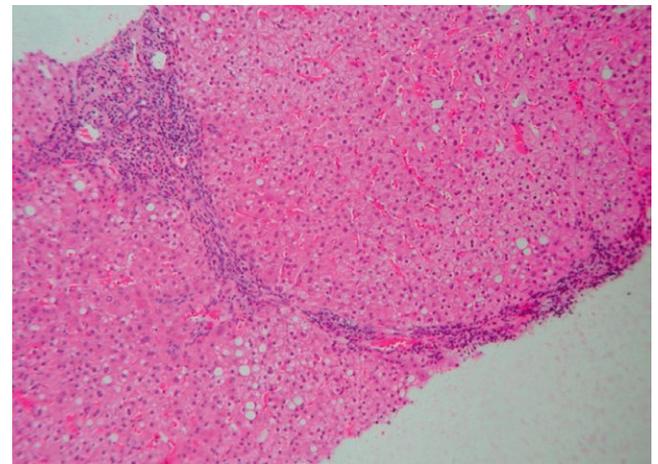


Figure 3.21

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

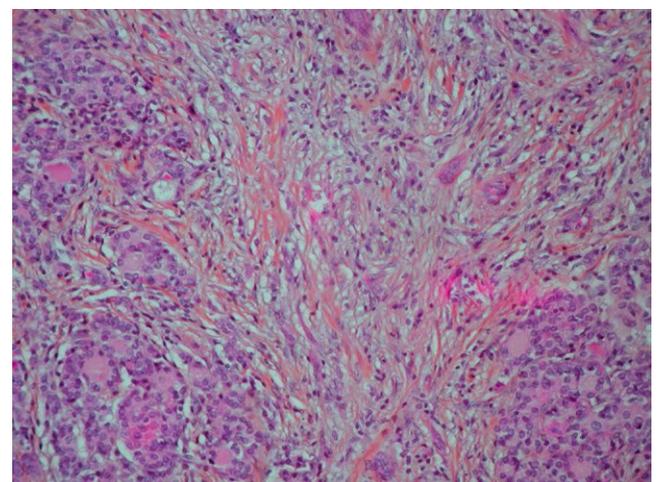


Figure 3.22

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

génétique ou d'une fibrose remplaçant les fibres musculaires détruites dans les myopathies congénitales).

- Sénescence (ex : fibrose élastosique du derme; fibrose intima 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.

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 atrophié car le volume du tissu fibreux est inférieur au volume tissulaire normal qu'il remplace. L'atrophie est souvent associée à une déformation de l'organe (fibrose rétractile ou sténosante).

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 atrophié 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).

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.

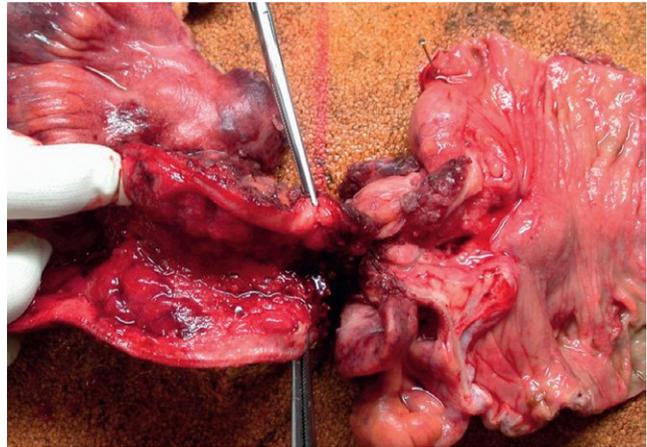


Figure 3.23

Maladie de Crohn atteignant l'iléon terminal. La paroi iléale est épaissie et sténosée (ouverte par les pinces).

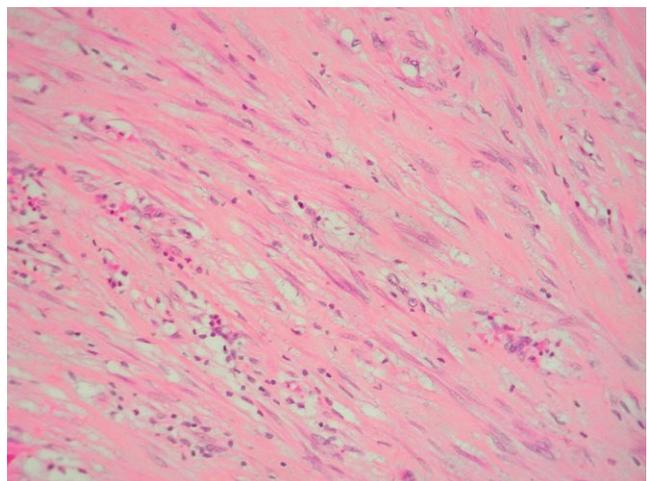


Figure 3.24

Fibrose récente, lâche et cellulaire.

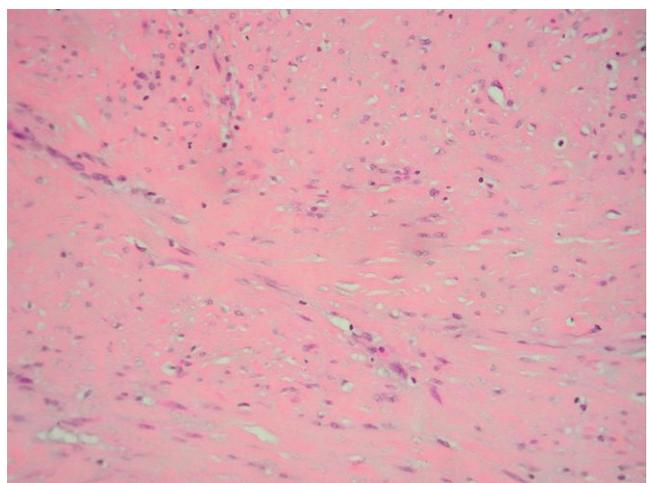
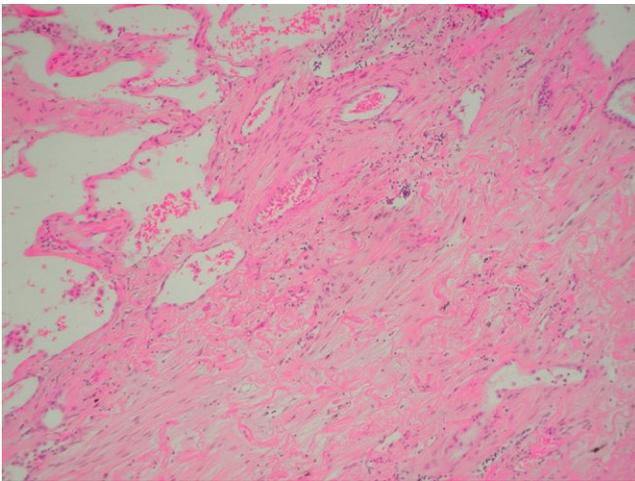


Figure 3.25

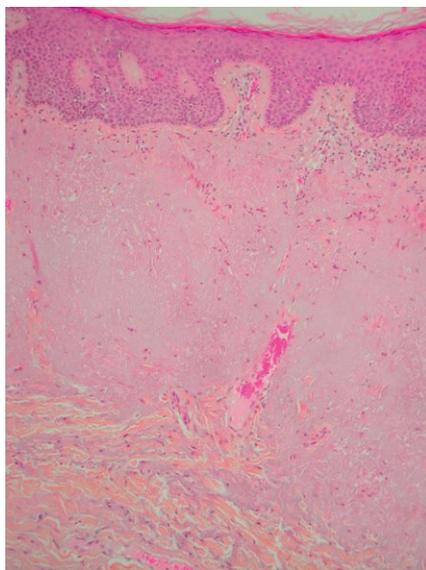
Fibrose ancienne, dense en collagène et pauvre en cellules.

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**

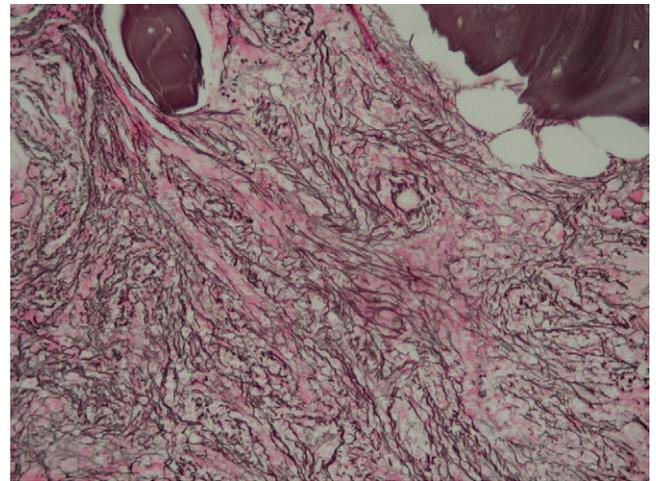
Fibrose élastosique comblant les alvéoles d'un sommet pulmonaire.

**Figure 3.27**

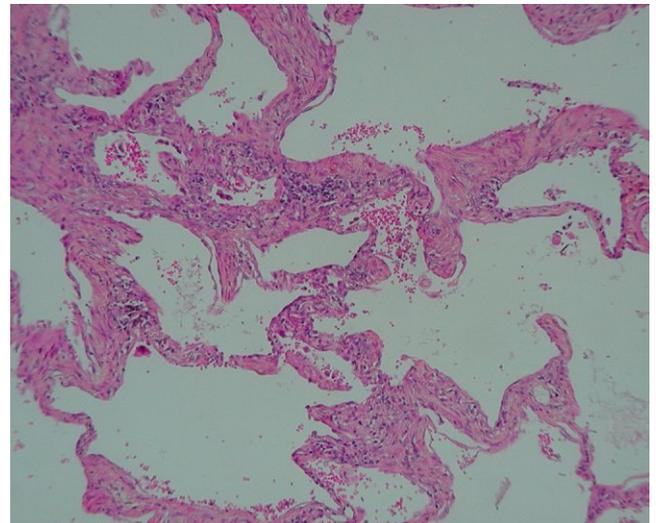
Élastose dermique. Une substance extra-cellulaire éosinophile remplace le collagène normal du derme superficiel.

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

**Figure 3.28**

Fibrose réticulinique au cours d'une myélofibrose primitive. Imprégnation argentique de Gordon-Sweet sur une biopsie ostéo-médullaire.

**Figure 3.29**

Fibrose pulmonaire systématisée aux cloisons alvéolaires.

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.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 3.3](#) : « Un exemple de fibrose mutilante : la cirrhose hépatique ».

Réactions inflammatoires à corps étrangers

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.

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 inflamma-

toire 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.

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.

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),

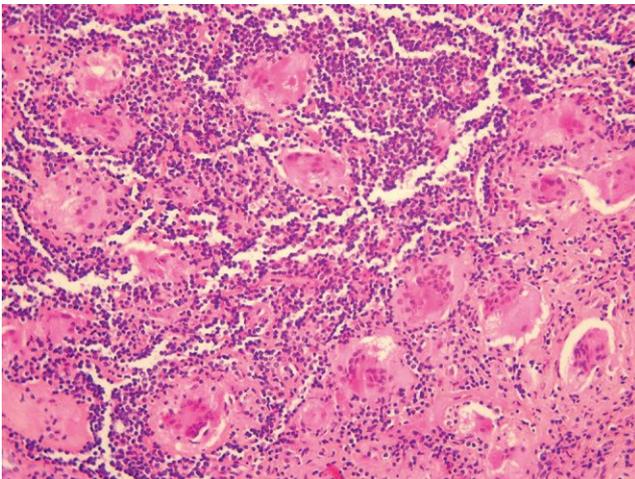


Figure 3.30

Cellules géantes de type Müller.

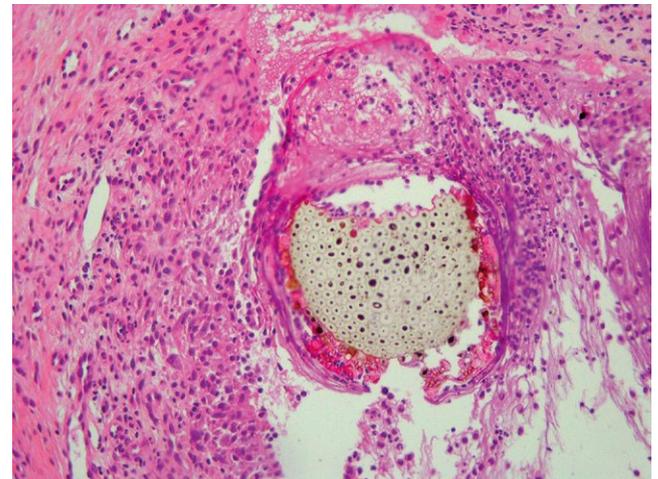


Figure 3.32

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

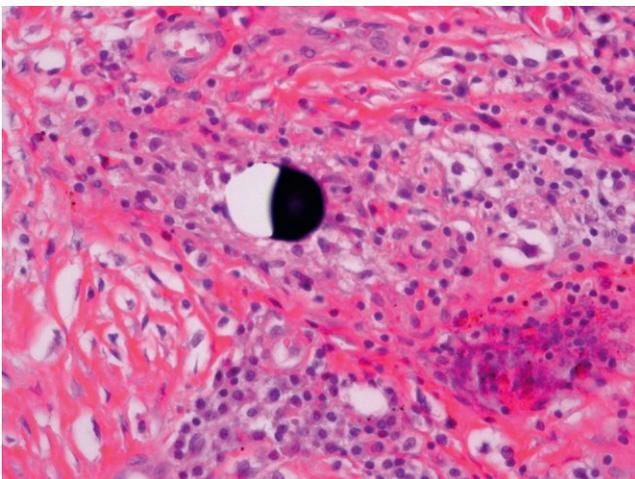


Figure 3.31

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

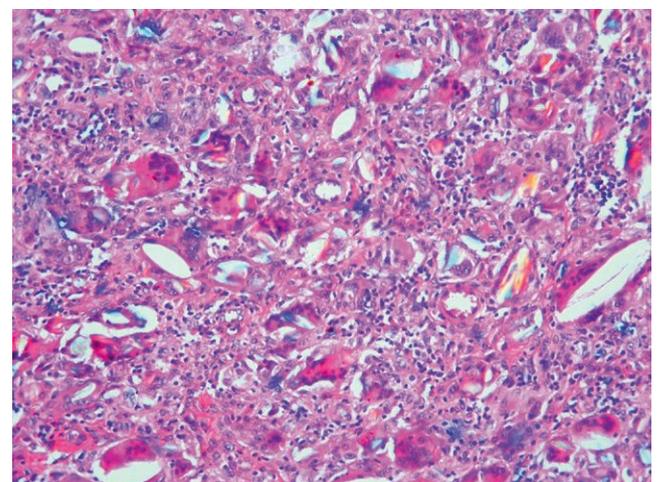


Figure 3.33

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

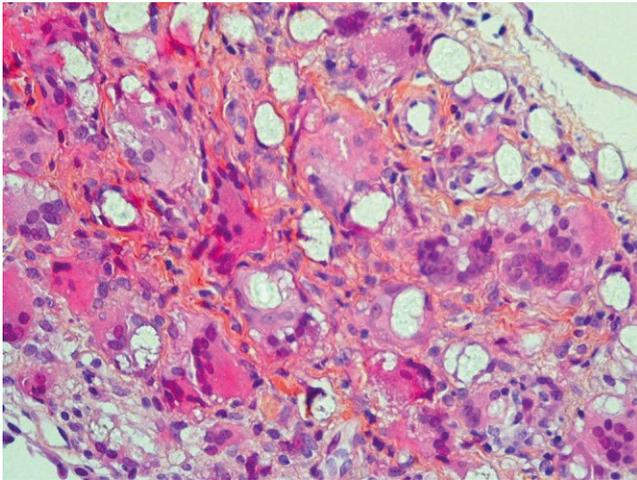


Figure 3.34

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

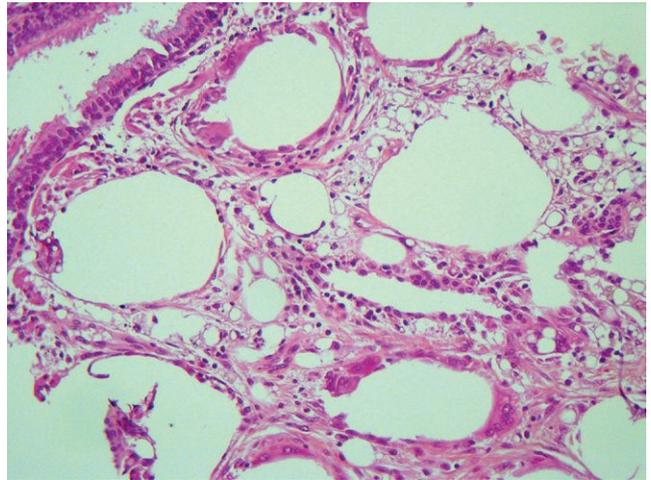


Figure 3.35

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

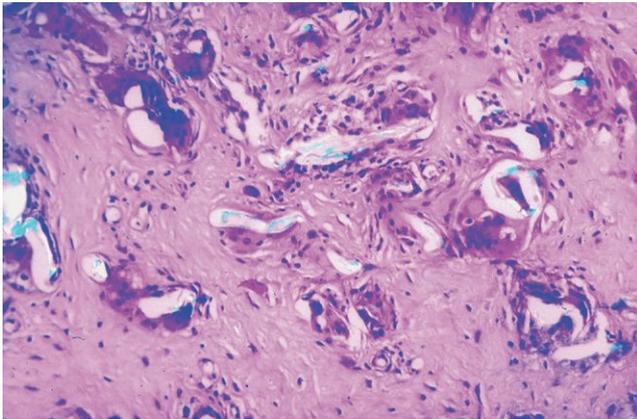


Figure 3.36

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

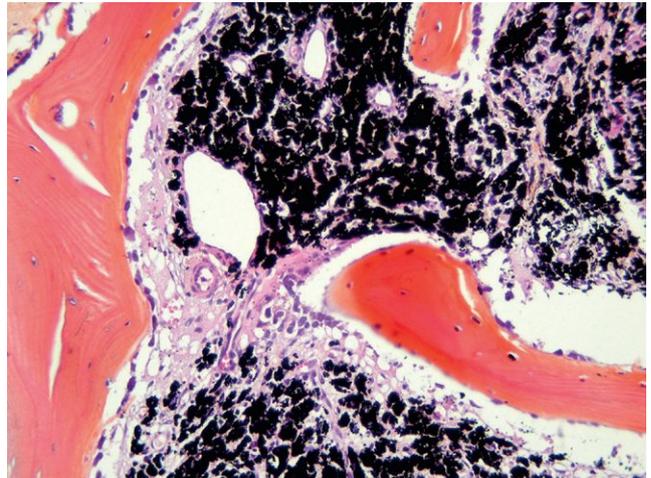


Figure 3.37

Métallose.

- 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).

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).

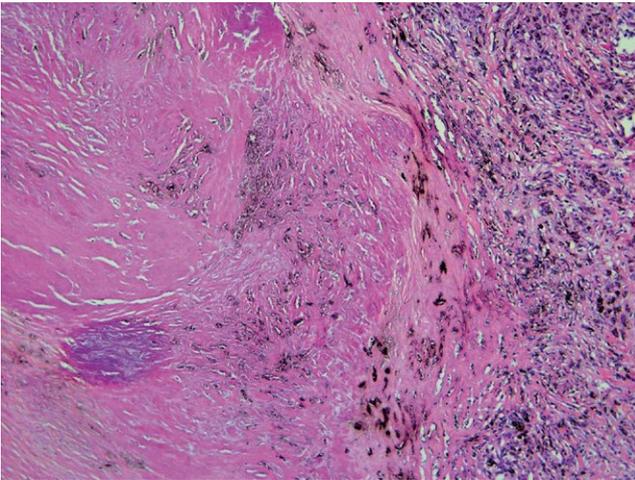


Figure 3.38
Nodule silicotique.

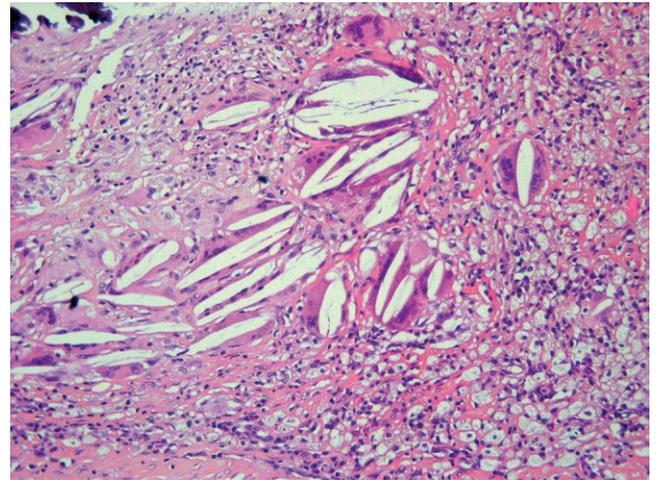


Figure 3.39
Granulome cholestérolique : macrophages au contact de cristaux de cholestérol au sein d'un foyer de nécrose.

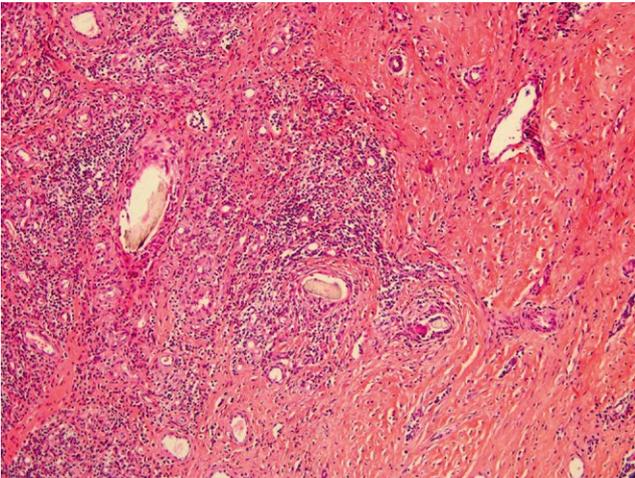


Figure 3.40
Résorption de fragments de gaine pileaire par des macrophages dans un contexte de folliculite.

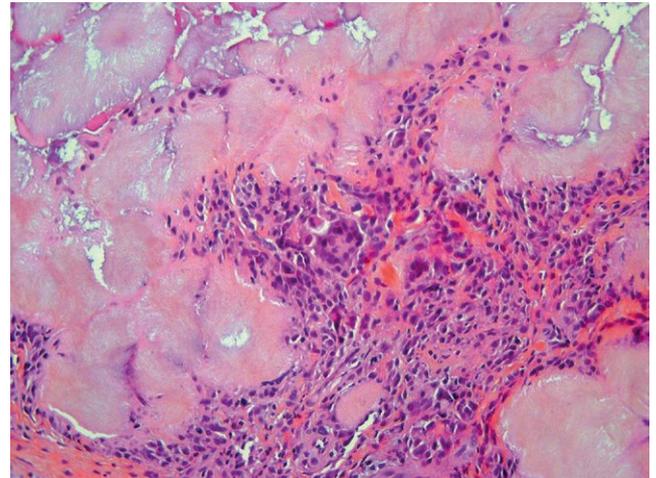


Figure 3.41
Tophus goutteux : accumulation de macrophages en périphérie des dépôts d'urate de sodium.

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 pileaires ([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) disposées parallèlement au centre du tophus, entourées d'un feutrage fibrillaire avec nombreuses cellules géantes en périphérie ([figure 3.41](#)).

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.

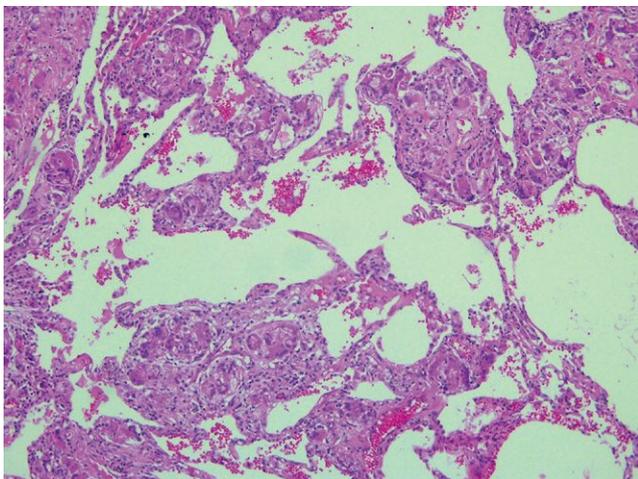


Figure 3.42

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

- 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).

Inflammations granulomateuses

Définitions et introduction

Le granulome inflammatoire est l'ensemble des éléments cellulaires (polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes,

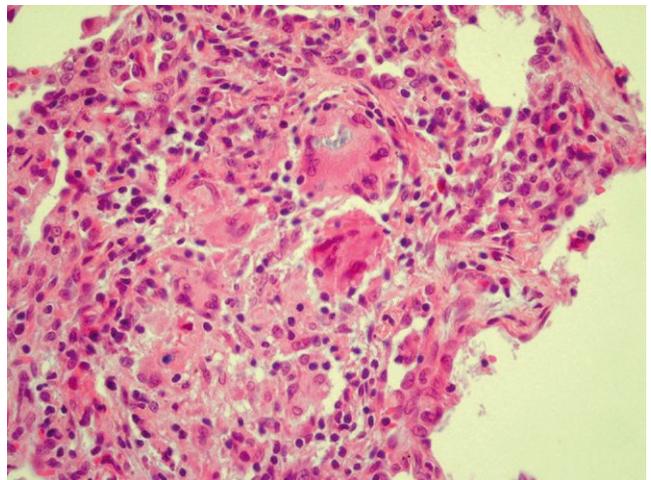


Figure 3.43

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

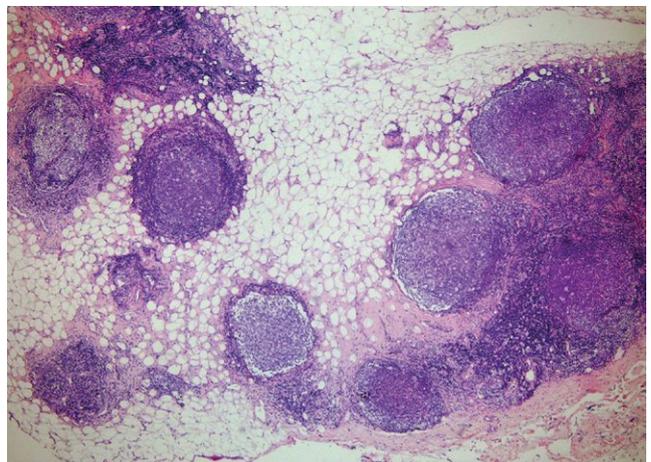


Figure 3.44

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.

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.

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.).

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 malakoplakie 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

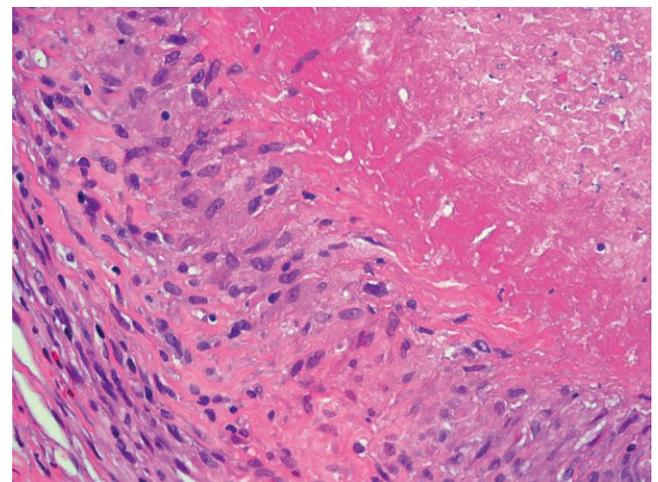


Figure 3.45

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

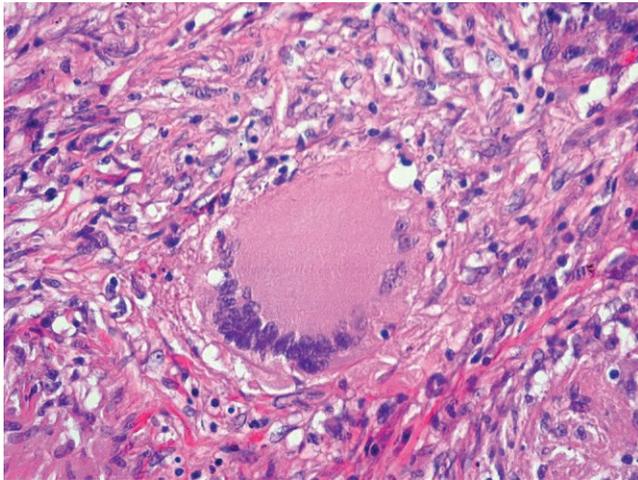


Figure 3.46

Cellules multinucléées de type Langhans.

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.

Différentes formes étiologiques de l'inflammation granulomateuse

Granulomes provoqués par des agents pathogènes

Granulomes tuberculoïdes engendrés par des mycobactéries

Physiopathologie de la réponse tissulaire aux infections mycobactériennes

Après leur introduction dans l'organisme, les mycobactéries sont 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 giganto-cellulaires. Le bon fonctionnement de la voie de l'IFN γ est indispensable pour la formation de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires. 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.

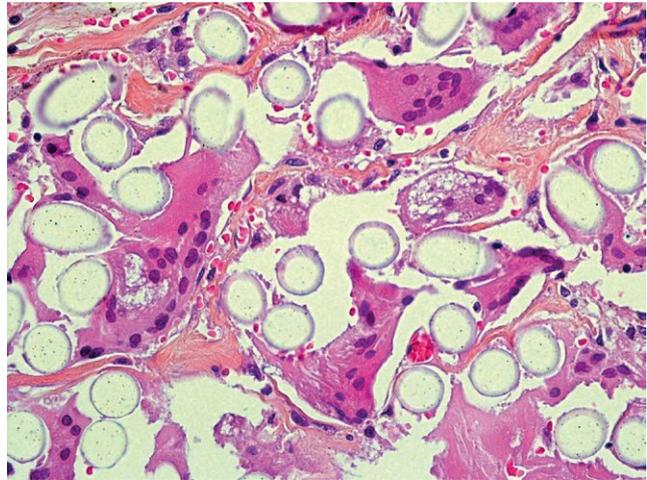


Figure 3.47

Cellules multinucléées de type Müller au contact de matériel prothétique.

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.

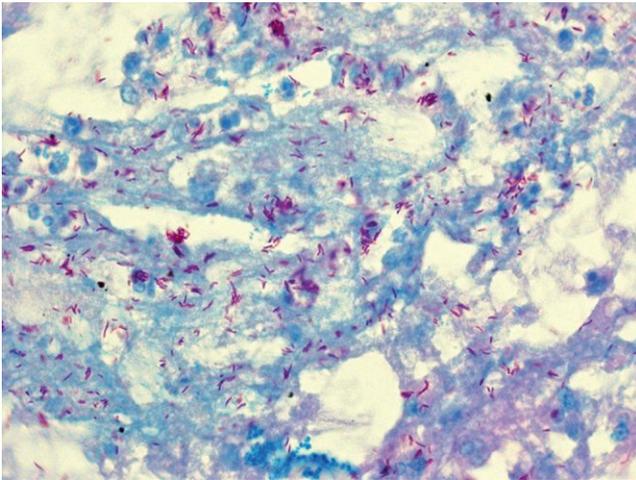


Figure 3.48

Bacilles tuberculeux mis en évidence par la coloration de Ziehl.

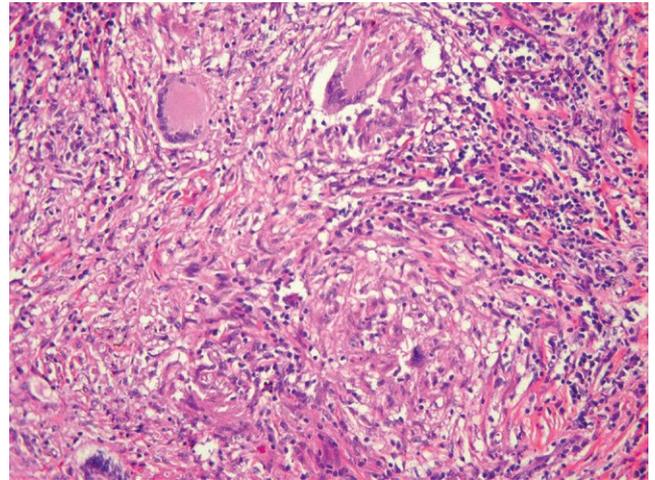


Figure 3.49

Lésion tuberculeuse 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).

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.

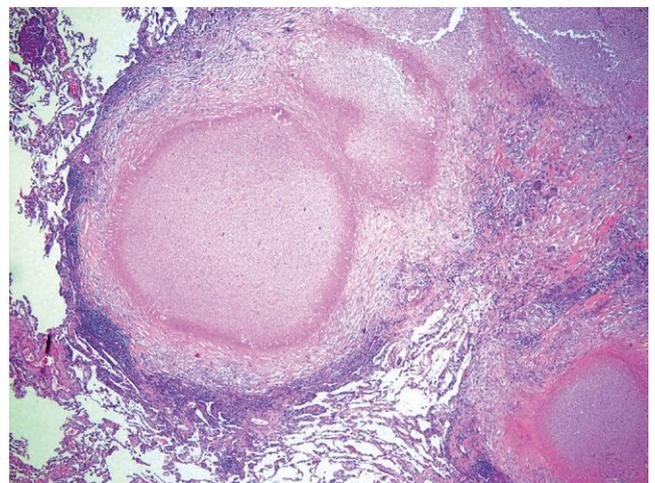


Figure 3.50

Lésions tuberculeuses caséo-folliculaires.

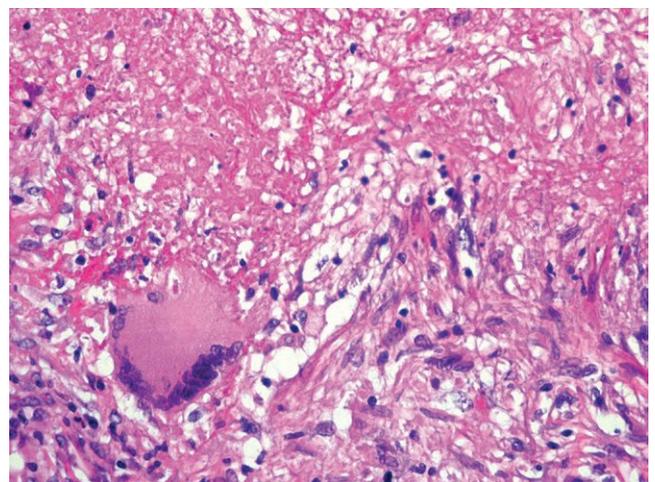


Figure 3.51

Caséum, cellules épithélioïdes – les éléments constitutifs de la lésion caséo-folliculaire (détails de la figure 3.50).

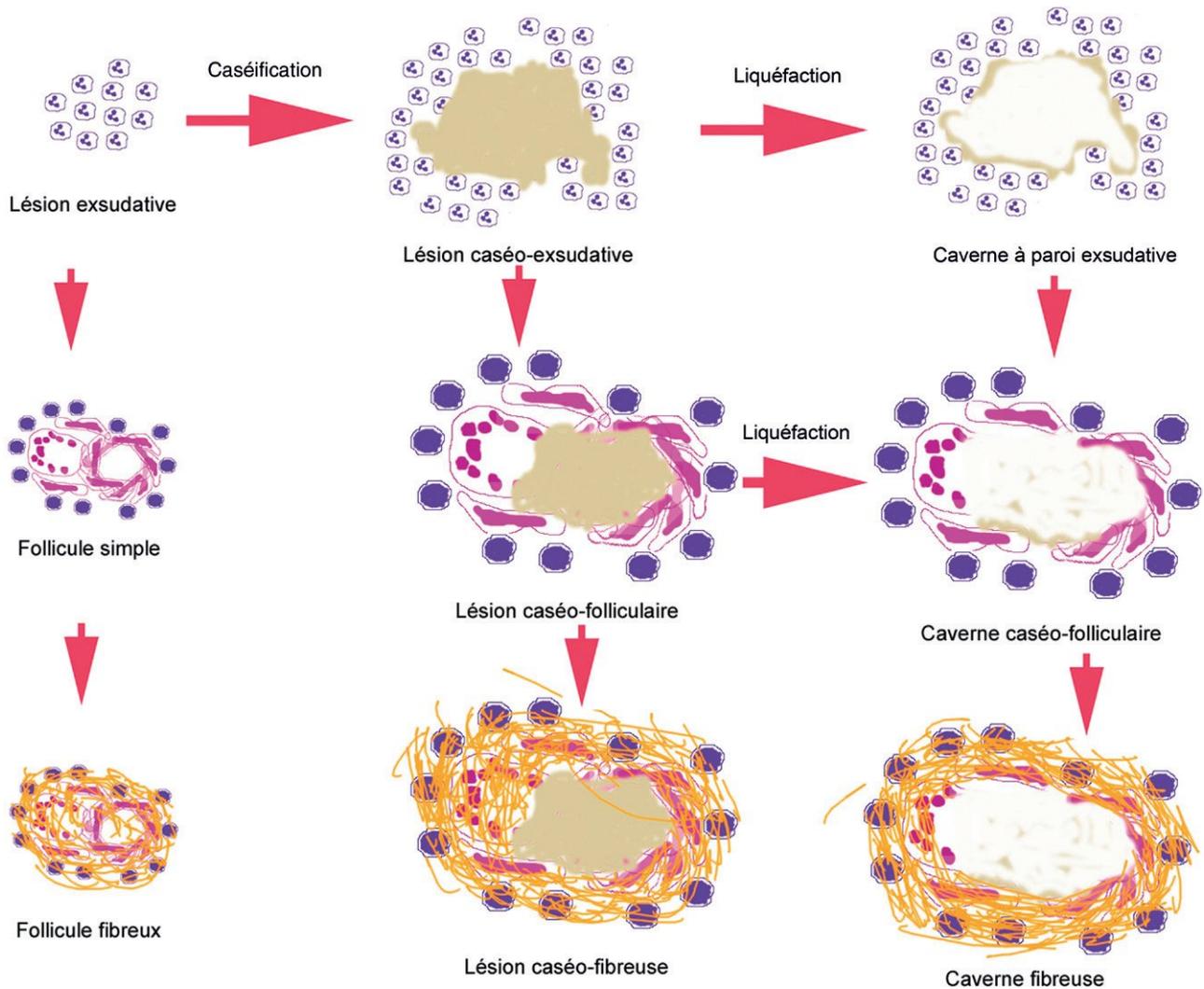


Schéma 3.2

Évolution des lésions tuberculeuses.

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 miliaires : 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 miliaires, crus plus volumineux et les tubercules enkystés (avec coque scléreuse épaisse) et crétaqués (calcifiés ou ossifiés). Le caséum est une substance blanc grisâtre, opaque, molle ;



Figure 3.52

Tuberculose pulmonaire avec multiples tubercules dans le parenchyme.

- 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 orchi-épididymites tuberculeuses. La caverne le 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.

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 vis-



Figure 3.53

Ganglion caséifié d'une primo-infection tuberculeuse.



Figure 3.54

Tuberculose osseuse (Mal de Pott).

cères 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

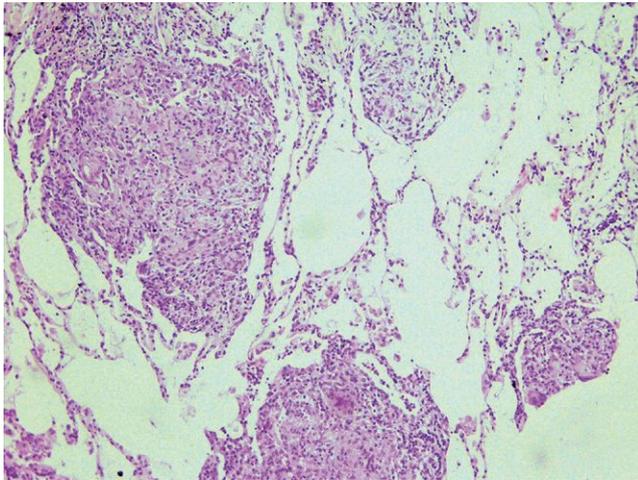


Figure 3.55

Tuberculose miliaire : multiples lésions, toutes au stade folliculaire.

s'étendre à la plèvre (figure 3.56). La diffusion broncho-gène massive des bacilles peut engendrer une broncho-pneumonie tuberculeuse.

L'antiothérapie 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 yersinioses

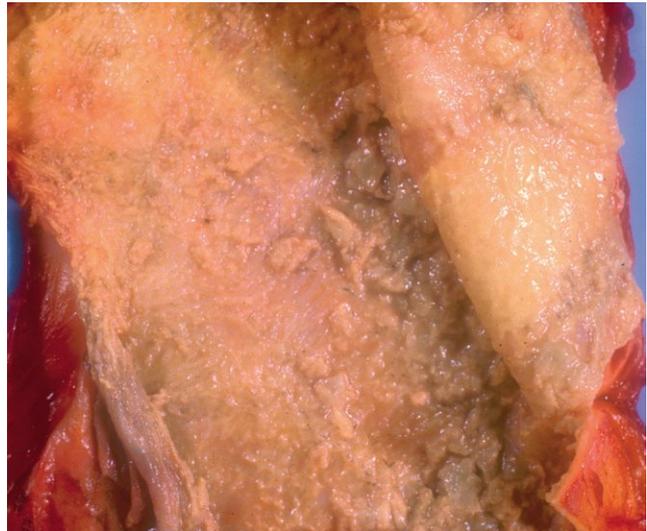


Figure 3.56

Tuberculose pleurale : la séreuse est tapissée de caséum.

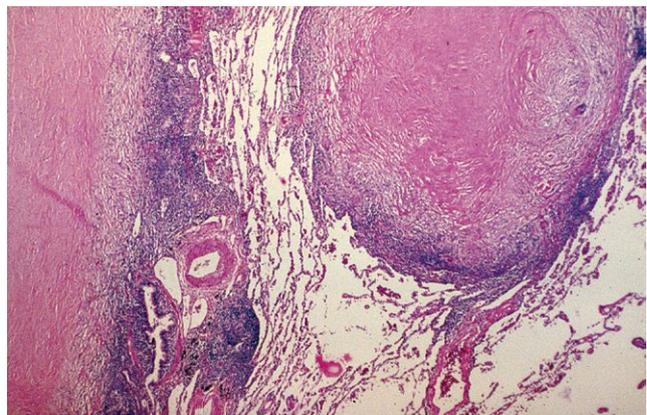


Figure 3.57

Histoplasmosse : réaction folliculaire avec cellules épithélioïdes et nécrose.

(*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 (figure 3.59) après rupture de kyste.

Granulomes à corps étrangers

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

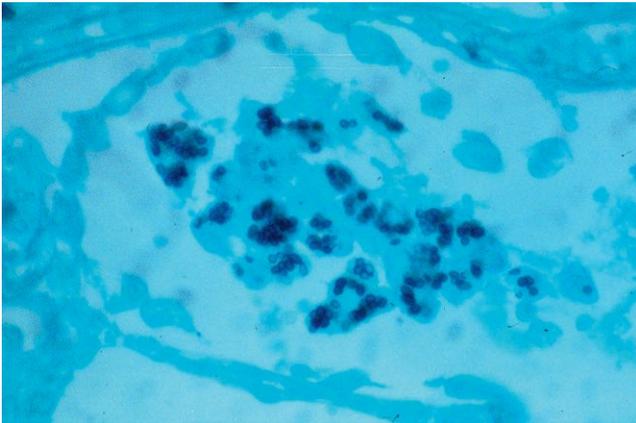


Figure 3.58

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

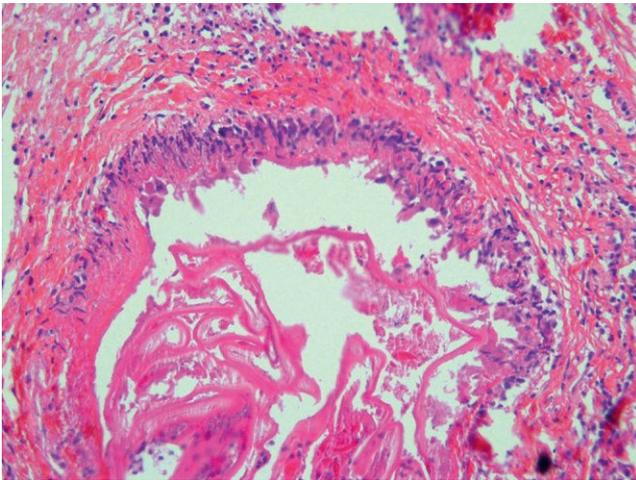


Figure 3.59

Échinococcose alvéolaire : réaction folliculaire au contact du matériel parasitaire.

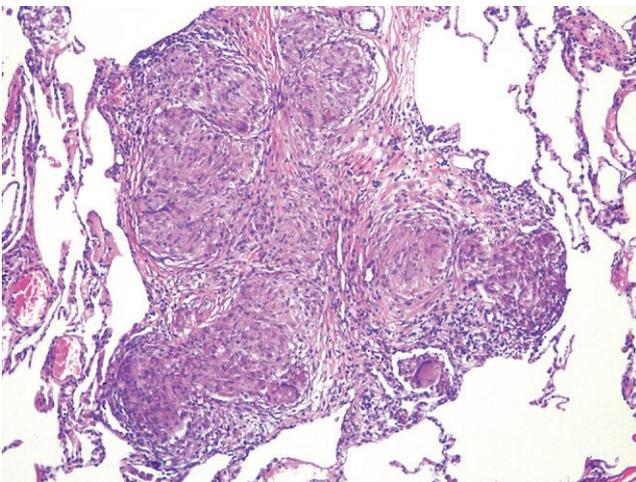


Figure 3.60

Sarcoïdose pulmonaire.

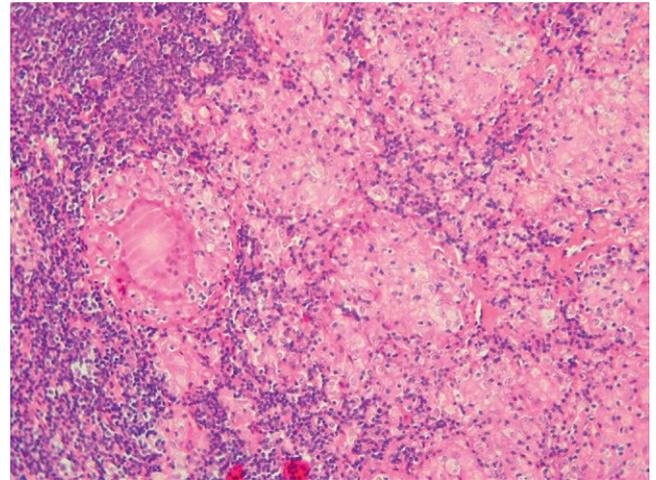


Figure 3.61

Sarcoïdose ganglionnaire : lésion folliculaire sans nécrose.

Granulomes de causes diverses ou inconnues (quelques exemples)

Sarcoïdose

C'est une maladie, de cause inconnue, anergisante, considérée comme résultante d'une réponse cellulaire immunitaire 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).

Cette lésion ne peut être morphologiquement différenciée du stade folliculaire de la tuberculose. Les granulomes souvent confluent 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.

Par ailleurs des réactions sarcéïdiques 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.

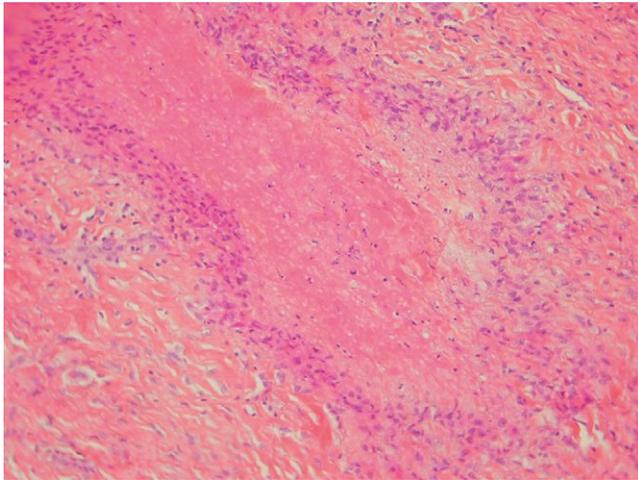


Figure 3.62

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.

Inflammation liée aux infections virales

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

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 lymph) 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.

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 1) 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 1 (neurones) 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.

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

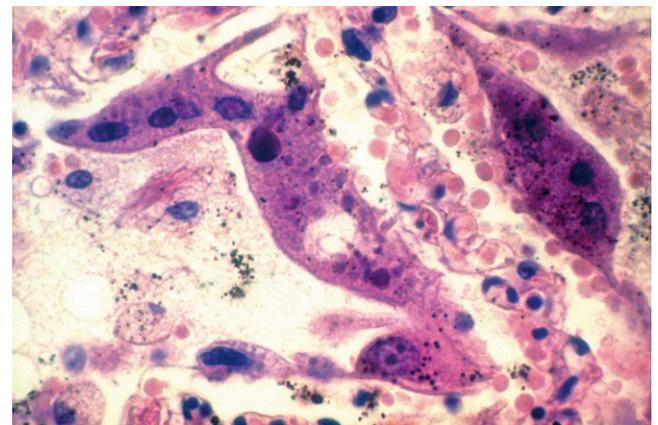


Figure 3.63

Pneumonie rougeoleuse : cellules plurinucléées de Warthin-Finkeldey.

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.

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 cytomégaloïques sont volumineuses intranucléaires et/ou intracytoplasmiques, dans des cellules de grande taille (figure 3.65).

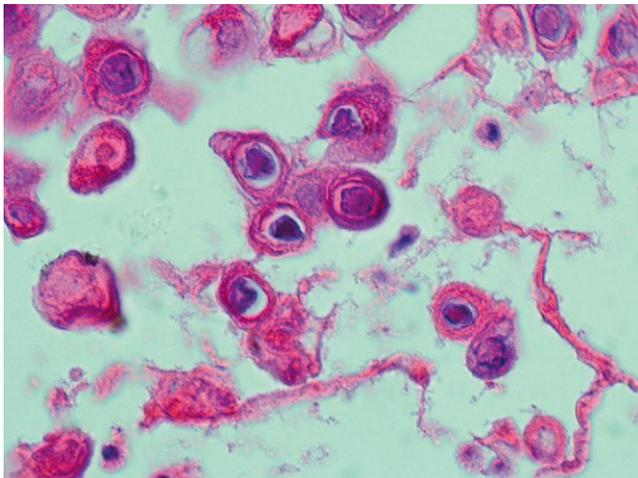


Figure 3.64
Herpes : inclusions intranucléaires dans des kératinocytes.

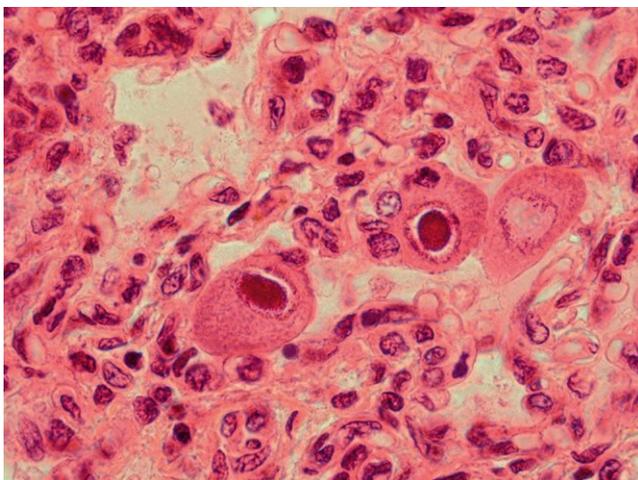


Figure 3.65
Pneumopathie à cytomégalovirus : inclusions intranucléaires dans les pneumocytes.

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).

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.

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; HPVs; HTLV). L'interaction entre l'infection virale et le cancer, est indirecte et complexe.

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).

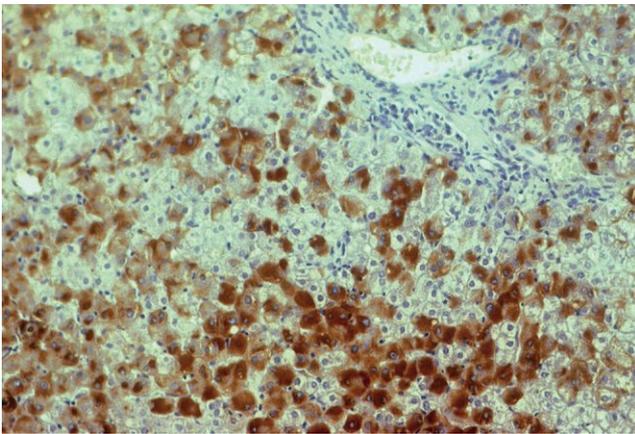


Figure 3.66

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

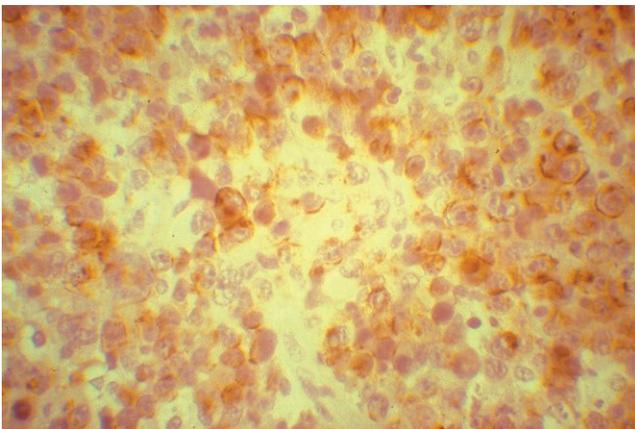


Figure 3.67

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

Exemples d'inflammations virales

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 ballonnante 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.

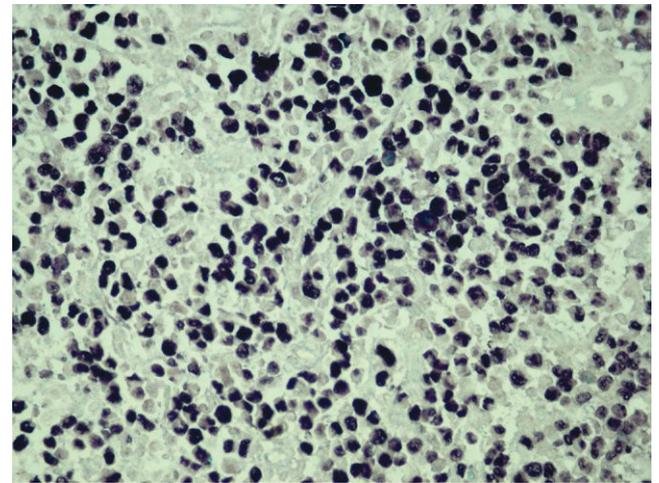


Figure 3.68

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

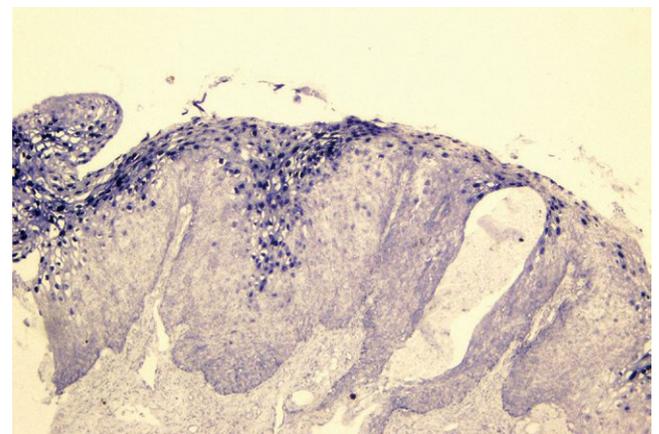


Figure 3.69

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*.

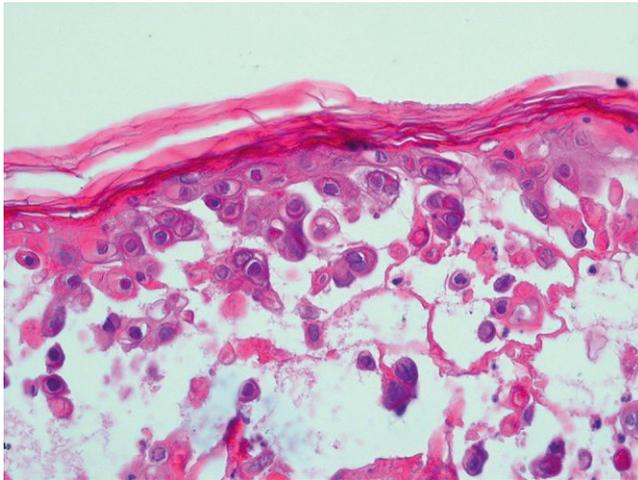


Figure 3.70
Vésicule de zona.

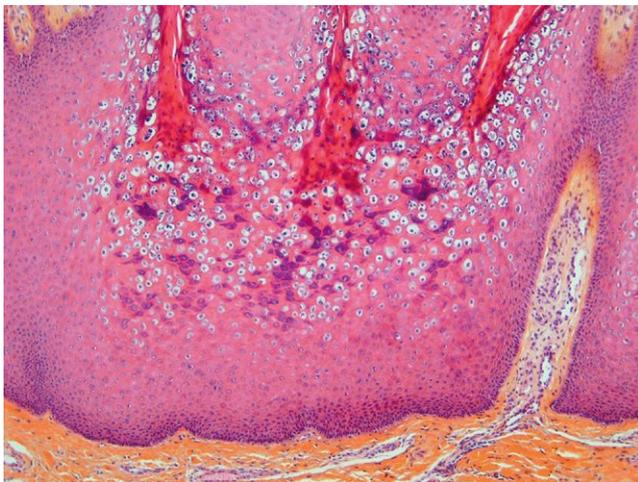


Figure 3.71
Verrue vulgaire.

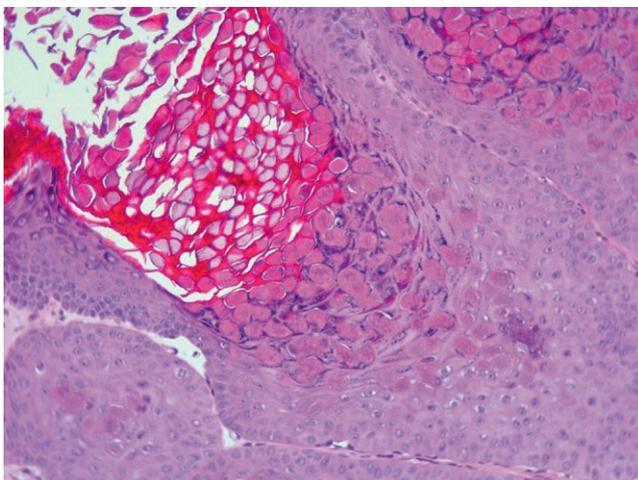


Figure 3.72
Molluscum contagiosum.

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).

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 koilocytes (figure 3.73), qui par leur présence, dans les frottis du col utérin (figure 3.74), participent au diagnostic lésionnel.

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).

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).

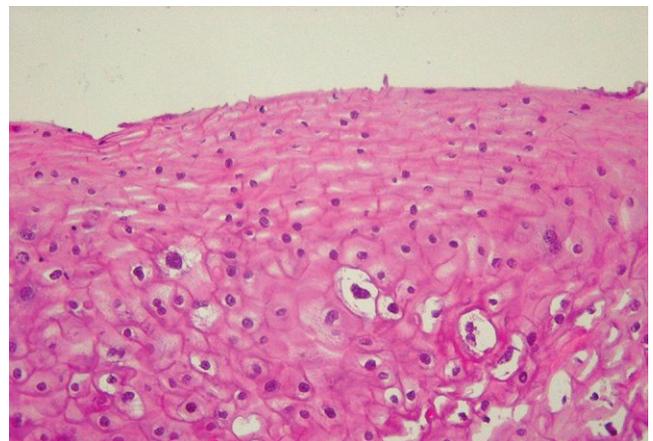


Figure 3.73
Condylome de l'exocol : koilocytes dans la partie moyenne du corps muqueux de Malpighi.

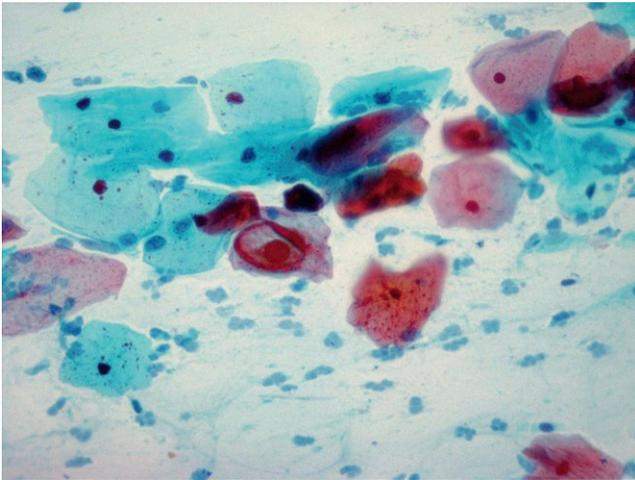


Figure 3.74

Koilocytes dans un frottis cervical.

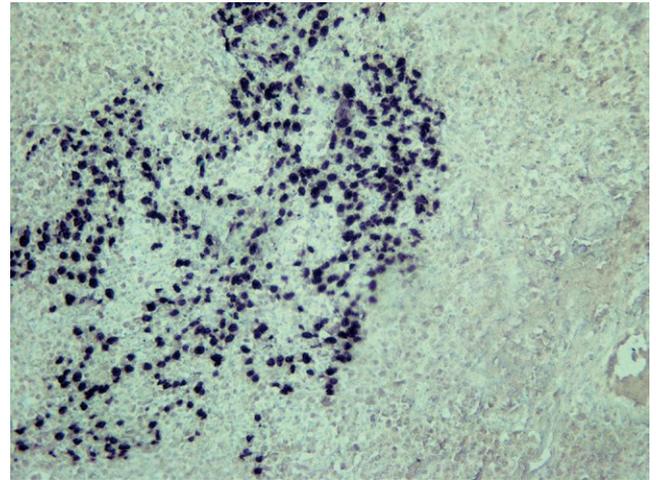


Figure 3.76

Accumulation de l'Epstein-Barr virus dans les noyaux des cellules tumorales d'un carcinome du nasopharynx : mise en évidence par hybridation *in situ*.

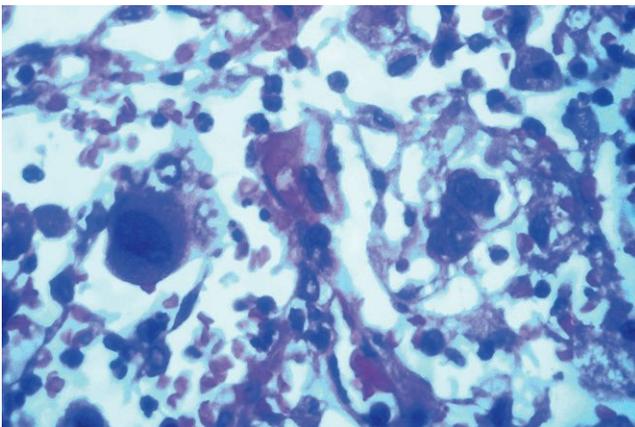


Figure 3.75

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

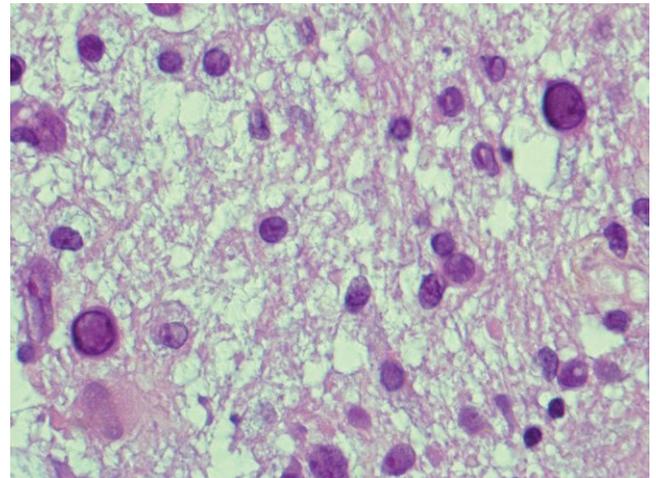


Figure 3.77

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

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.

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 correspondants traduisent les lésions de dégénérescence puis de nécrose neuronale.

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.

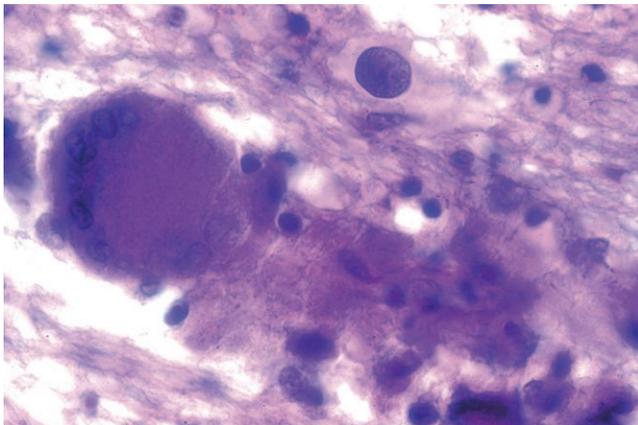


Figure 3.78
Cellules géantes dans une lésion encéphalique induite par le virus de l'immunodéficience humaine.

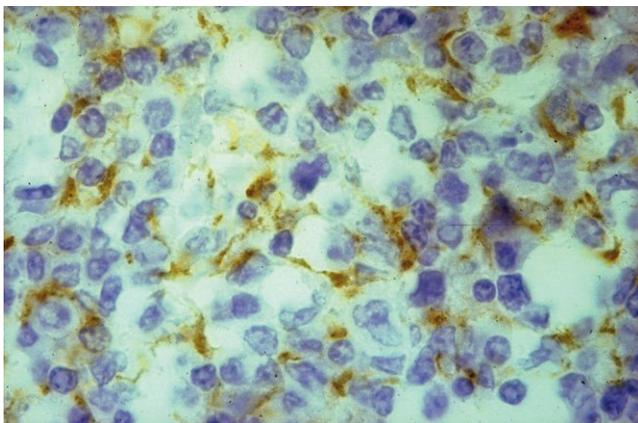


Figure 3.79
Protéine p24 de la nucléocapside du virus de l'immunodéficience humaine mise en évidence par technique immunohistochimique dans les cellules folliculaires dendritiques d'un ganglion.

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.

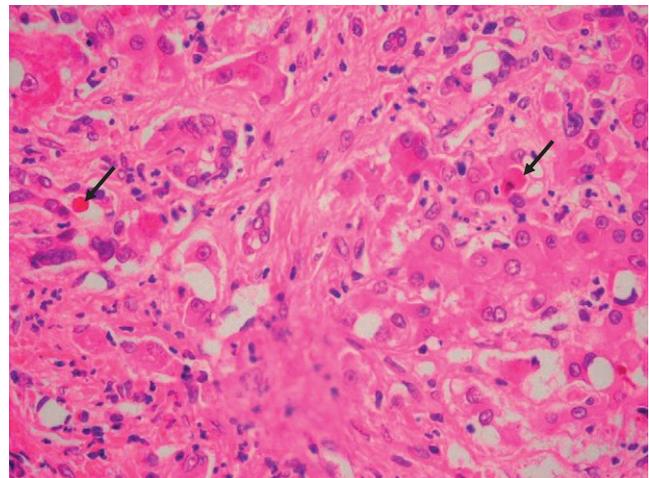


Figure 3.80
Hépatite virale : nécrose acidophile (corps de Councilman) (flèches).

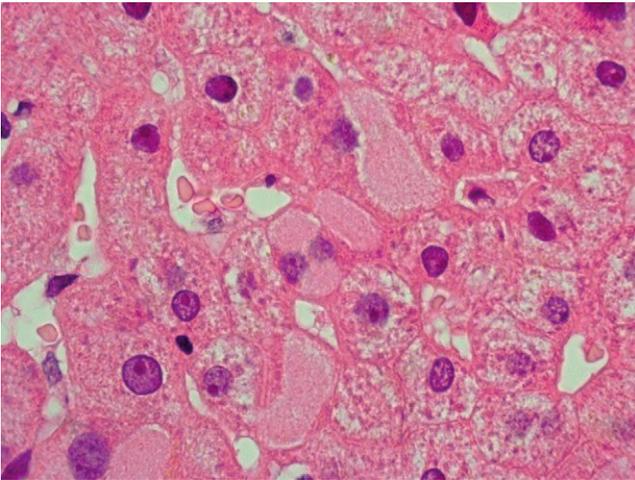


Figure 3.81

Hépatite virale B : hépatocytes en verre dépoli.

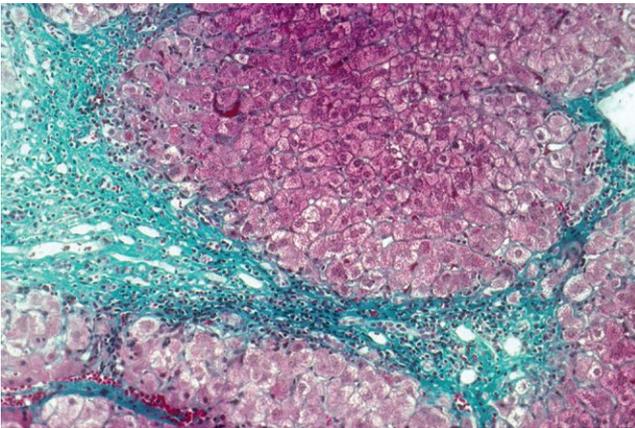


Figure 3.82

Hépatite chronique liée au virus B : fibrose porto-porte et porto-sushépatique.

Inflammations d'origine parasitaire et mycotique

Inflammation d'origine parasitaire

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).

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 3.4](#) : « 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*.

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, histoplasme, 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 les patients diabétiques.

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

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 3.5](#) : « 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 histo-chimiques (en particulier la méthode argentique de Gomori-Grocott et le PAS) sont particuliè-

rement utiles pour souligner ou bien mettre en évidence les champignons microscopiques, notamment lorsqu'ils se développent au sein de foyers nécrotiques. D'autres colorations histo-chimiques 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'infarctissement. Il s'agit, par exemple, des mucorales et des aspergillus.
- Réaction inflammatoire granulomateuse : certains champignons peuvent entraîner une réaction à immunité cellulaire riche en lymphocyte et en macrophages avec la présence de cellules géantes multinucléées, par exemple l'histoplasme.
- 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 anatomo-clinique est souvent indispensable pour permettre le diagnostic précis d'un certain nombre de mycoses (notion d'immunosuppression, de voyages, etc.). Les colorations histo-chimiques 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.

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).

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.

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 excrèses 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).

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 com-

Tableau 3.1. Tableau nosologique des maladies auto-immunes

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

plexes 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 coeliaque, 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).

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 3.6](#) : « Lésions observées dans certaines maladies auto-immunes fréquentes ».

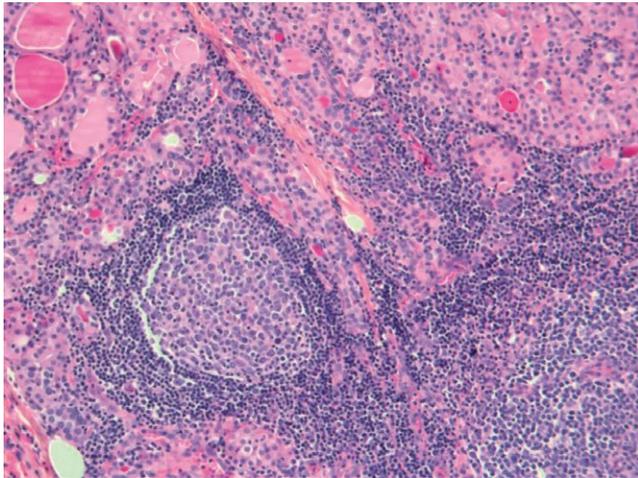


Figure 3.83

Thyroïdite chronique d'Hashimoto. Le tissu thyroïdien est en partie détruit par une inflammation lymphocytaire dense avec des centres germinatifs.

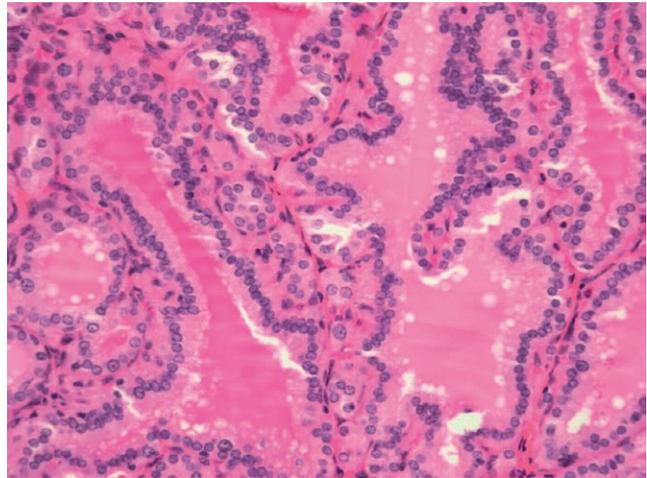


Figure 3.84

Maladie de Basedow. Hyperplasie du revêtement épithélial des vésicules thyroïdiennes.

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.

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.

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.

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 épaissement 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).

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

Avant le 100^e 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 notam-

ment de l'effet GVL (graft versus leukemia), qui diminue le risque de récurrence de la leucémie.

Après le 100^e jour

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



L'essentiel à retenir

- La réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression qui peut être de nature variée (infection, traumatisme, agent chimique, etc.). La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion puis la phase terminale de réparation et cicatrisation. La réaction vasculo-exsudative comporte une congestion active, un œdème inflammatoire (exsudat) et une diapédèse leucocytaire. La congestion active est déclenchée par un mécanisme nerveux et chimique. L'exsudat résulte du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide constitué d'eau et de protéines plasmatiques. La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et à leur accumulation dans le foyer lésionnel. La réaction cellulaire se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire dont la composition varie en fonction du temps. Les polynucléaires sont le stigmate morphologique de l'inflammation aiguë. Après quelques jours ou semaines, ils sont remplacés par des cellules mononucléées (macrophages, lymphocytes et plasmocytes) caractéristiques de l'inflammation chronique. La détersion permet d'éliminer les tissus nécrosés, les agents pathogènes et l'exsudat. Elle prépare la phase terminale de réparation-cicatrisation. 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. Cette réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu ou à la constitution d'une cicatrice.

- Il existe plusieurs variétés morphologiques d'inflammation aiguë : l'inflammation congestive et œdémateuse, l'inflammation hémorragique, l'inflammation fibrineuse, l'inflammation thrombosante, l'inflammation purulente (ou suppurée) et l'inflammation gangréneuse. L'inflammation congestive et œdémateuse est caractérisée par une vasodilatation intense et un abondant exsudat (ex : œdème de Quincke). L'inflammation hémorragique résulte d'une augmentation exagérée de la perméabilité vasculaire avec extravasation d'hématies (érythrodiapédèse) (ex : poussée aiguë de rectocolite ulcéro-hémorragique). L'inflammation fibrineuse est caractérisée par un exsudat très riche en fibrine (ex : péricardite). L'inflammation thrombosante survient quand il existe une lésion directe des parois vasculaires ou de l'endocarde (ex : endocardite infectieuse). L'inflammation purulente est caractérisée par la présence massive de pyocytes (polynucléaires altérés). Elle est le plus souvent secondaire à une infection par des bactéries dites pyogènes (ex : staphylocoque, streptocoque, pneumocoque). L'inflammation purulente peut se présenter sous la forme d'une pustule (accumulation de pus dans l'épaisseur de l'épiderme), d'un abcès (inflammation suppurée localisée creusant une cavité dans un organe plein), d'un phlegmon (suppuration non circonscrite s'étendant le long des gaines tendineuses, ou dans le tissu conjonctif entre les aponévroses et les faisceaux musculaires des membres) ou d'un empyème (suppuration collectée dans une cavité naturelle préexistante). L'inflammation gangréneuse est caractérisée par une nécrose tissulaire extensive due à des bactéries anaérobies et/ou à des thromboses.
- La fibrose est une lésion élémentaire du tissu conjonctif définie par l'augmentation des constituants fibrillaires de la matrice extra-cellulaire. Elle peut survenir au cours de pathologies inflammatoires, vasculaires, métaboliques ou tumorales. La fibrose se traduit macroscopiquement par une couleur blanche et par une consistance ferme ou dure des tissus/organes atteints. Les aspects microscopiques de la fibrose sont variables selon son ancienneté, selon sa composition biochi-

mique (fibres élastiques, fibres collagènes) et selon le respect ou non de l'architecture du tissu (fibrose systématisée ou mutilante).

- Certaines réactions inflammatoires sont déclenchées par une substance reconnue par l'organisme comme étant un corps étranger. Il existe des corps étrangers exogènes (ex : écharde de bois, matériel de suture, implants, produits d'opacification utilisés en imagerie, produits de dégradation de matériels prothétiques) et endogènes (ex : cristaux de cholestérol, cristaux d'urates au cours de la goutte, débris pilaires).

- L'inflammation granulomateuse est constituée d'une prédominance de cellules mononucléées (macrophages, cellules épithélioïdes et/ou cellules géantes multinucléées) et de lymphocytes. La forme la plus caractéristique de l'inflammation granulomateuse est représentée par le regroupement organisé et compact de cellules épithélioïdes et de cellules géantes, appelé granulome épithélioïde et géantocellulaire. Certains granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sont centrés par une nécrose caséuse (tuberculose), d'autres par une nécrose riche en polynucléaires (granulomes pyoépithélioïdes au cours de yersiniose, d'infection à chlamydia ou de la « maladie des griffes du chat »).

- La maladie tuberculeuse, maladie contagieuse interhumaine à expression essentiellement thoracique est le plus souvent le fait de mycobactérium tuberculosis. Elle comporte plusieurs tableaux cliniques principaux : la primo-infection, la dissémination hématogène et la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte. L'aspect macroscopique des lésions tuberculeuses est très polymorphe selon le stade évolutif des lésions, la durée d'évolution de la maladie, l'étendue du territoire lésionnel et l'état général du patient : granulations miliaires, tubercules, tuberculomes, infiltrations ou cavernes. L'aspect microscopique des lésions tuberculeuses est également très polymorphe : lésion inflammatoire exsudative, inflammation granulomateuse épithélioïde et géantocellulaire avec ou sans nécrose caséuse centrale, fibrose. Les bacilles tuberculeux peuvent parfois être identifiés dans les tissus par la coloration de Ziehl.

ENTRAÎNEMENT 3 QCM

QCM 1

Parmi les affections suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) liée(s) à une infection virale ?

- A Lupus érythémateux
- B Molluscum contagiosum
- C Condylome
- D Toxoplasmose
- E Aspergillose

QCM 2

Les cellules géantes à corps étranger sont dérivées des :

- A Basophiles
- B Neutrophiles
- C Lymphocytes
- D Macrophages
- E Mastocytes

QCM 3

La contraction du tissu de réparation au cours de la phase de cicatrisation d'une réaction inflammatoire est liée à l'action des :

- A Macrophages
- B Lymphocytes
- C Myofibroblastes
- D Cellules géantes multinucléées
- E Fibroblastes

QCM 4

Parmi les agents suivants, lequel (lesquels) est (sont) susceptible(s) de provoquer une réaction inflammatoire ?

- A Médicament
- B Virus
- C Champignons
- D Radiations ionisantes
- E Nécrose tumorale

QCM 5

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) s'applique(nt) à la réaction inflammatoire aiguë ?

- A Elle est toujours associée à une infection
- B Elle peut être déclenchée par la présence de complexes antigène-anticorps
- C Elle fait intervenir le système du complément
- D Elle aboutit constamment au développement d'une cicatrice fibreuse
- E Elle fait intervenir le réseau microcirculatoire

QCM 6

Dans la tuberculose, les granulomes épithélioïdes et géantocellulaires :

- A Ne sont retrouvés qu'au niveau des poumons
- B Peuvent être d'âge identique
- C Peuvent être d'âge différent
- D Peuvent être confluents
- E Sont habituellement centrés par une nécrose suppurée

QCM 7

La tuberculose :

- A Est liée à une infection par un virus
- B Peut donner des lésions disséminées
- C Peut prendre, macroscopiquement, un aspect pseudo-tumoral
- D Peut comporter du caséum
- E Est caractérisée par des follicules épithélioïdes et géantocellulaires

QCM 8

La cicatrisation :

- A Comporte une sclérose
- B Est accompagnée par une régénération épithéliale en cas d'ulcération au niveau de la peau
- C Est appelée cal dans l'os
- D Peut être anormale sur la peau (bourgeon charnu hyperplasique, botriomycome)
- E Est la phase terminale du processus inflammatoire

This page intentionally left blank

EN SAVOIR PLUS 3.1 Les médiateurs chimiques

Ces substances déclenchent l'inflammation et interviennent à tous les stades de l'inflammation. Les médiateurs d'origine plasmatique sont présents dans le plasma sous la forme de précurseurs qui doivent être activés (généralement par protéolyse) pour acquérir leurs propriétés. Les médiateurs d'origine cellulaire sont soit préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires (et le stimulus inflammatoire entraîne la dégranulation) soit synthétisés de novo en réponse à un stimulus.

La plupart des médiateurs exercent leurs actions en se fixant à des récepteurs membranaires sur des cellules cibles. Ils provoquent des réactions en cascade : un médiateur peut déclencher la libération d'autres médiateurs par les cellules cibles et qui agissent de façon synergique ou antagoniste. L'activation de divers médiateurs peut se répéter au cours du processus inflammatoire, entraînant des mécanismes d'amplification ou de résistance à l'action médiatrice initiale. Dans les conditions physiologiques, la régulation du déroulement de la réaction inflammatoire implique que les médiateurs soient rapidement inactivés par un ou plusieurs inhibiteurs ou détruits (e.tableau 3.1).

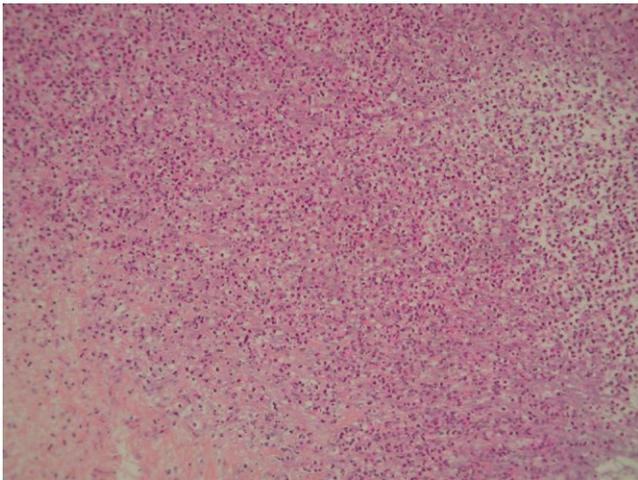
e.Tableau 3.1. Effets des principaux médiateurs chimiques

Vasodilatation	Histamine Kinines Prostaglandines
Augmentation de la perméabilité vasculaire	Histamine Bradykinine Facteurs du complément C3a et C5a Facteur d'activation plaquettaire Leucotriènes C4, D4, E4
Chimiotactisme	Leucotriène B4 Facteur du complément C5a Chimiokines Produits bactériens Produits de dégradation de la fibrine Thrombine
Fièvre	TNF (<i>tumor necrosis factor</i>) Interleukines 1 et 6 Prostaglandine E2
Douleur	Bradykinine Prostaglandines
Destruction (cellules, matrice)	Radicaux libres oxygénés Enzymes des lysosomes Monoxyde d'azote Cytokines lymphocytaires

EN SAVOIR PLUS 3.2 Morphologie et évolution d'un abcès

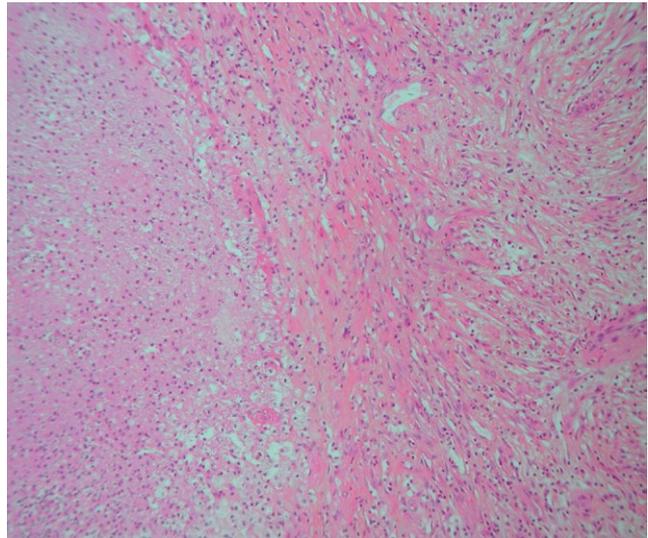
Les enzymes protéolytiques de très nombreux polynucléaires (dont des élastases et collagénases) sont responsables d'une nécrose de liquéfaction qui creuse une cavité dans un tissu. Le pus est un mélange de pyocytes, de fibrine et de nécrose tissulaire qui est collecté au centre de l'abcès (e.Figure 3.1) ; en périphérie se forme un tissu de granulation inflammatoire appelé « membrane pyogénique » circonscrivant le pus (e.Figure 3.2). L'évolution spontanée d'un abcès est variable. Si la détersion

est complète, un bourgeon charnu comble progressivement la cavité puis laisse une cicatrice. Le plus souvent la détersion spontanée est incomplète : l'abcès s'entoure d'une coque fibreuse épaisse et devient chronique : c'est l'abcès enkysté. La nécrose tissulaire peut s'étendre, ulcérer la peau ou s'ouvrir dans un conduit naturel (bronches, cavité pyélo-calicielle, etc.) : c'est l'abcès fistulisé.



e.Figure 3.1

Collection de pus : nécrose de liquéfaction riche en polynucléaires altérés.



e.Figure 3.2

Abcès cérébral : collection de pus à gauche et tissu de granulation à droite.

EN SAVOIR PLUS 3.3 Un exemple de fibrose mutilante : la cirrhose hépatique

Définition de la cirrhose (OMS, 1977) : processus diffus, caractérisé par une fibrose mutilante, et une transformation de l'architecture normale du foie conduisant à des nodules de structure anormale (nodules de régénération hépatocytaire). Ces 3 signes essentiels sont la conséquence de 3 processus pathologiques liés et entretenus pendant longtemps :

- une nécrose hépatocytaire ;
- une réaction mésenchymateuse inflammatoire et fibrosante ;
- et un processus de régénération visant à compenser la destruction des hépatocytes.

Les étiologies sont très variées car pratiquement toute hépatopathie chronique peut aboutir à une cirrhose. Les causes les plus fréquentes en France sont : l'intoxication alcoolique, les hépatites virales chroniques, l'hémochromatose génétique. Les conséquences : la vascularisation intra-hépatique est profondément modifiée, le flux sanguin passant essentiellement dans les bandes fibreuses par développement d'une circulation collatérale et plus difficilement dans les capillaires sinusoides (d'où une diminution de la perfusion hépatocytaire). Les complications sont une hypertension dans le système porte avec un risque d'hémorragies digestives et d'œdème et

d'ascite, une insuffisance hépatocellulaire, et un risque augmenté de carcinome hépatocellulaire.

Macroscopie : foie augmenté de volume ou atrophique, induré, dont la surface et les tranches de sections sont entièrement constituées de nodules (e.Figures 3.3, 3.4, 3.5, 3.6).



e.Figure 3.3

Cirrhose hépatique hypertrophique (vue macroscopique de la surface).

EN SAVOIR PLUS 3.3 Suite

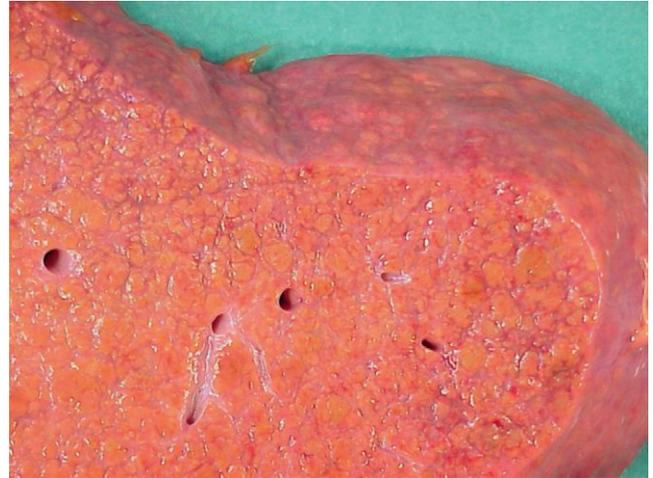
Microscopie : l'architecture lobulaire normale du foie a disparu : les espaces portes et les veines sus-hépatiques ne sont plus visibles. Des bandes de fibrose arciformes ou annulaires entourent des nodules d'hépatocytes agencés en travées désorientées, épaissies et qui ont perdu les connexions vasculaires

et biliaires normales des lobules hépatiques ([e.Figure 3.7](#)). La fibrose englobe de nombreux néo-vaisseaux et des néoductules biliaires, des résidus de structures portales et veineuses sus-hépatiques préexistantes et une quantité variable de leucocytes inflammatoires ([e.Figure 3.8](#)).



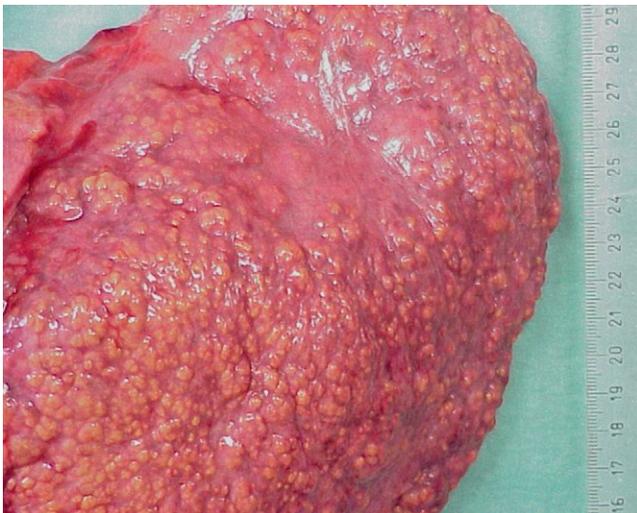
e.Figure 3.4

Cirrhose hépatique hypertrophique micro- et macronodulaire (tranche de section).



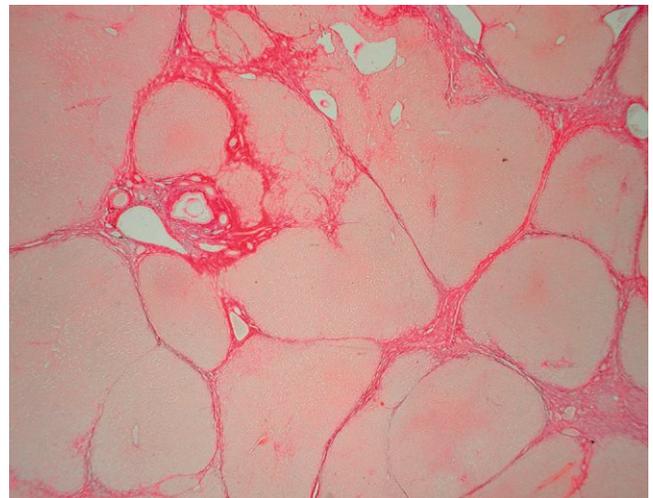
e.Figure 3.6

Cirrhose hépatique atrophique micronodulaire (tranche de section).



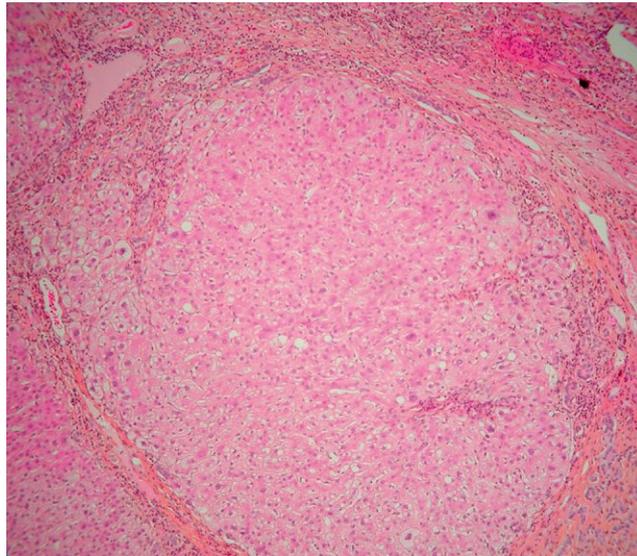
e.Figure 3.5

Cirrhose hépatique atrophique micronodulaire. La capsule de Glisson est épaissie par la fibrose.



e.Figure 3.7

Cirrhose micronodulaire à la coloration de picosirius. La fibrose mutilante annulaire est colorée en rouge.



e.Figure 3.8

Cirrhose. Un nodule de régénération hépatocytaire est entièrement entouré par de la fibrose qui contient quelques leucocytes, des néoductules biliaires et des vaisseaux (coloration hématoxyline-éosine-safran).

EN SAVOIR PLUS 3.4 Classification simplifiée des parasites

Métazoaires

Les métazoaires sont des animaux pluricellulaires. Les plus couramment rencontrés en pathologie humaine sont les arthropodes et les helminthes (néma- ou plathelminthes).

- Les arthropodes possèdent une musculature striée (PAS positive), des appareils respiratoire et circulatoire, et une cavité coelomique. Il s'agit d'insectes et d'acariens (exemples : Démodex, puce-chique, gale, myase, pentastomidés).
- Les helminthes possèdent une musculature lisse, pas d'appareil respiratoire ou circulatoire, et pas de cavité coelomique.
 - Les *némathelminthes* (vers ronds), caractérisés par une cuticule ou des téguments chitineux, une cavité viscérale vide, un tube digestif, et surtout par un corps rond. On distingue :
 - les nématodes digestifs (localisation digestive, utérus contenant des œufs ou bien vide) : ascaris, oxyure, anguillule, trichocéphale, ankylostoma et necator spp ;
 - les nématodes tissulaires (localisation tissulaire, utérus contenant des larves ou bien vide) : les filaires : loa loa, onchocerca, dirofilaria, dracuncula, angiostrongylus.
 - Les *plathelminthes* (vers plats), caractérisés par des téguments non chitineux, une cavité viscérale parenchymateuse, et un corps aplati. On distingue :

- les cestodes (œufs sphériques non operculés, corps segmenté, pas de tube digestif) : tænia, echinococcus (e.Figures 3.9, 3.10), etc. ;
- les trématodes (œufs operculés ou éperonnés, corps non segmenté, tube digestif borgne) : douves, bilharziose, etc.



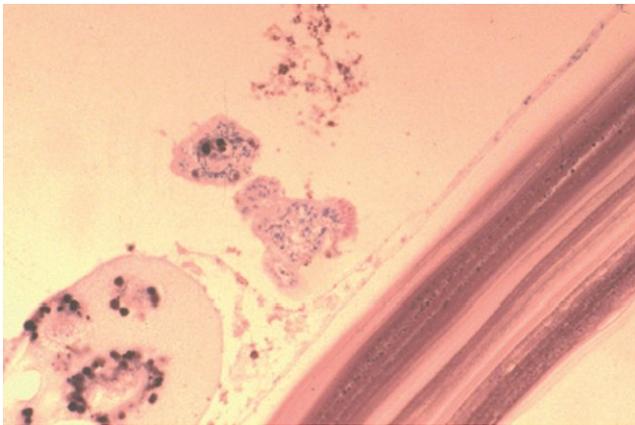
e.Figure 3.9

Aspect macroscopique d'un kyste hydatidique ouvert totalement énucléé du parenchyme hépatique, et montrant une membrane prolifère blanchâtre, d'allure gélatineuse.

EN SAVOIR PLUS 3.4 Suite

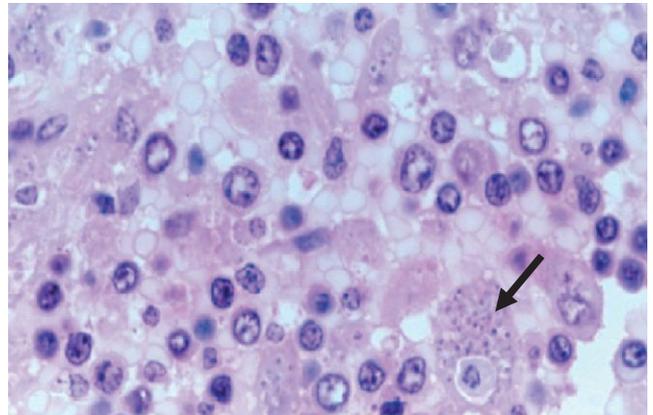
Protozoaires

- Les protozoaires flagellés :
 - flagellés digestifs : les lamblia ;
 - flagellés génito-urinaires : *Trichomonas* (e.Figure 3.11) ;
 - flagellés sanguicoles et tissulaires : *Leishmania* (e.Figures 3.12, 3.13) et *Trypanozoma* (*cruzei* et *brucei*).
- Les protozoaires de type rhizopode : les amibes.
- Les protozoaires de type coccidie :
 - coccidies digestives : *Isospora* et *Cryptosporidium* ;
 - coccidies sanguicoles : *Plasmodium* et *Babesia* ;
 - coccidies tissulaires : *Toxoplasma* (e.Figures 3.14, 3.15, 3.16).
- Les protozoaires de type microsporidie : *Enterocytozoon bienersi*, *Septata intestinalis*, *Encephalitozoon hellem* (e.Figure 3.17)
- Les protozoaires ciliés : *Balantidium coli*.



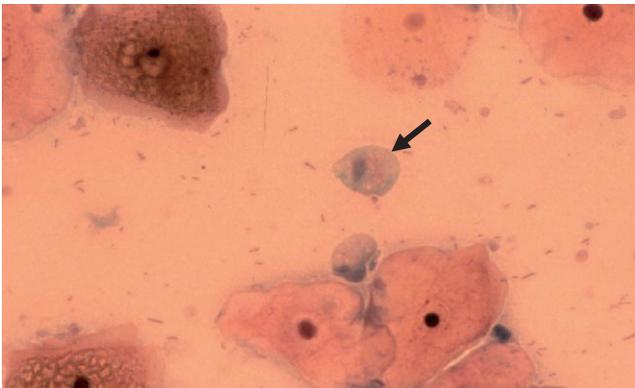
e.Figure 3.10

Aspect histologique de la paroi d'un kyste hydatique, sectionnée transversalement, avec une cuticule rectiligne et la membrane prolifère.



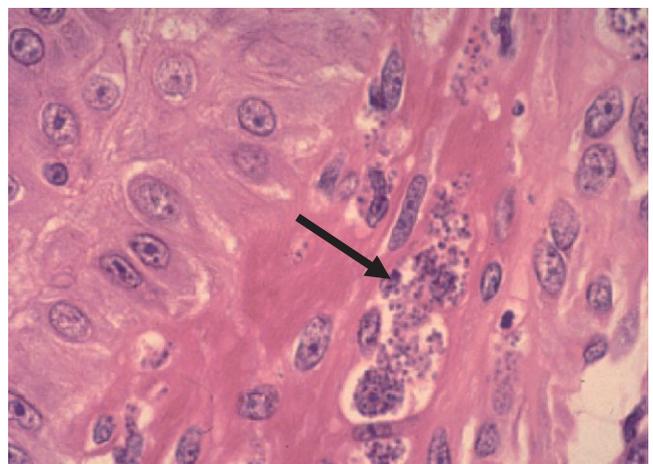
e.Figure 3.12

Leishmaniasis visibles dans le cytoplasme des macrophages (flèche).



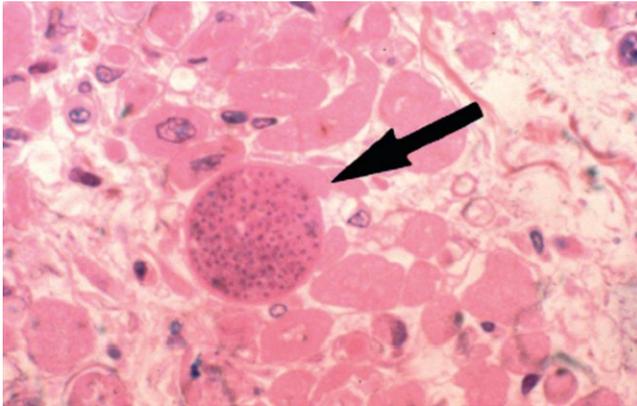
e.Figure 3.11

Trichomonas. Parasite présent sur un frottis cervicovaginal (flèche).



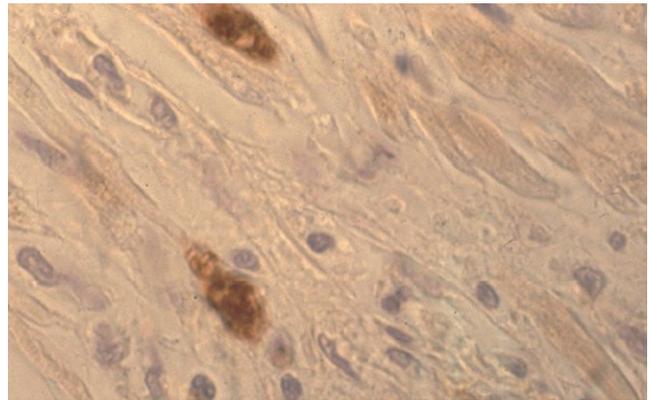
e.Figure 3.13

Leishmaniasis visibles dans le cytoplasme cellulaire. Coloration HES (flèche).



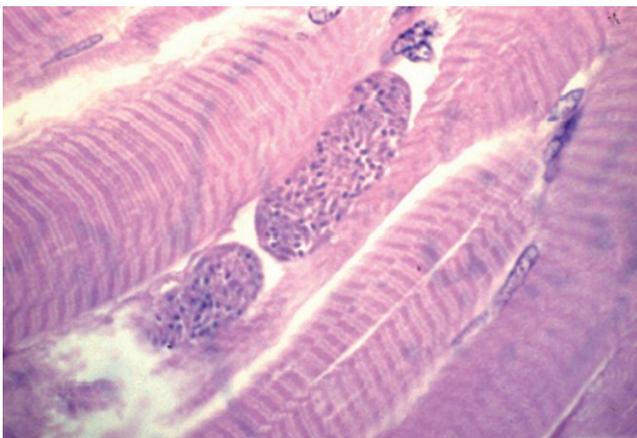
e.Figure 3.14

Toxoplasmose. Mise en évidence du parasite sur une coloration HES (flèche).



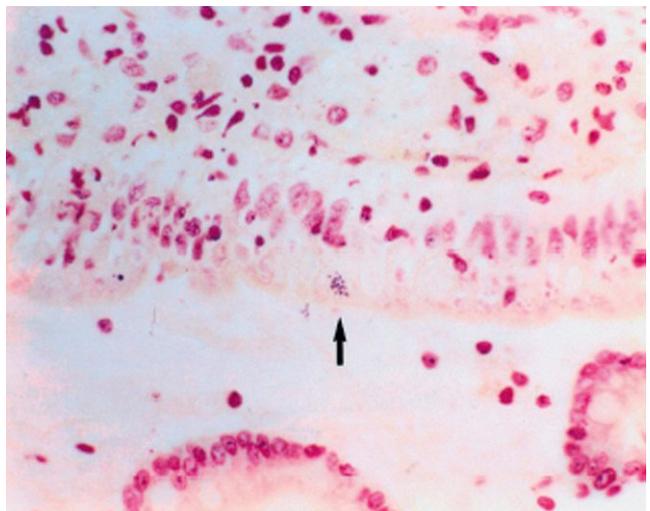
e.Figure 3.16

Toxoplasmose. Mise en évidence du parasite par immunohistochimie.



e.Figure 3.15

Toxoplasmose HES.



e.Figure 3.17

Encephalitozoon hellem. Mise en évidence intracellulaire du parasite sur une coloration HES.

EN SAVOIR PLUS 3.5 Classifications simplifiées des mycoses

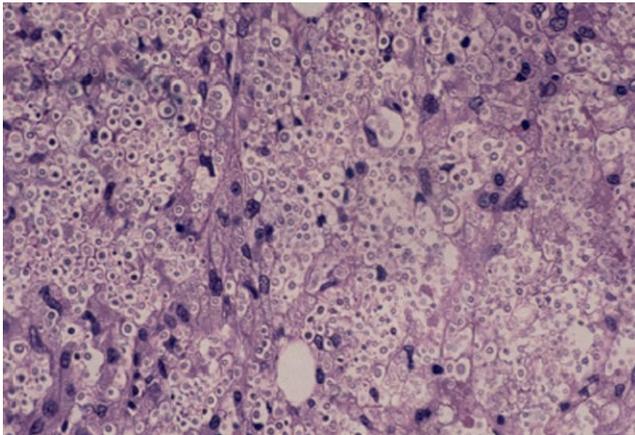
Selon la morphologie

- Mycoses à levures : cryptococcose (e.Figure 3.18), histoplas-mose, coccidioidomycose, blastomycose, paracoccidiomy-cose, sporotrichose.
- Mycoses à filaments (mycoses à hyphes) :
 - filaments hyalins : candidose, aspergillose (e.Figure 3.19), pénicilliose, mucormycose, scedosporiose ;
 - filaments pigmentés (champignons dématés) : phaeco-hyphomycoses, chromomycose, alternariose.

Les mycoses à filaments et à levures (ce sont les champignons dits « dimorphiques »).

- Mycoses à grains (mycétomes) :
 - mycétomes « vrais » :
 - grains noirs (*Madurella mycetomatis*) et grains blancs (*Pseudallesheria boydii*) ;
 - pseudo-mycétomes bactériens :
 - petits grains (*Nocardia*) et grains blancs (*Actinomadura*),
 - grains rouges : *Actinomadura pelletieri*,

EN SAVOIR PLUS 3.5 Suite



e.Figure 3.18

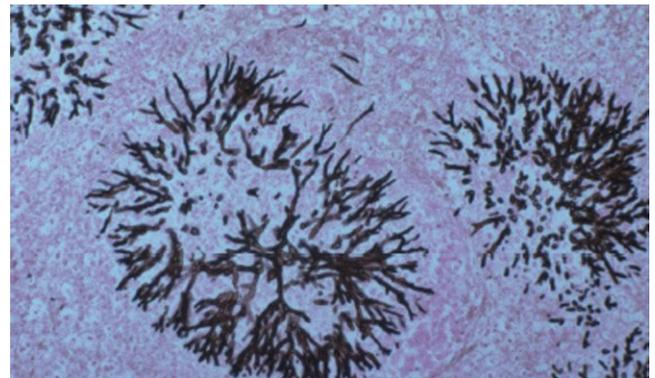
Cryptococcose. La levure apparaît ronde entourée d'un halo clair correspondant à la capsule non colorée sur HES.

- grains blancs : *Streptomyces somaliensis*
- Mycoses à sphérules.

Un champignon à part : le *Pneumocystis carinii* (++++).

Selon le siège

- Mycoses cutanées superficielles : *Pitysporium ovale*, *Tinea cruris*, *pedis* ou *versicolor*, *Trichophyton rubrum*.



e.Figure 3.19

Mise en évidence des filaments de type aspergillaire. Coloration argentique de Gomori-Grocott.

- Mycoses sous cutanées et profondes :
 - « autochtones » : sporotrichose, Phaeoconchyphomycose, Cryptococcose, Candidose, Zygomycoses, Scedosporioses ;
 - « exotiques » : Mycétome, Chromomycose, Rhinosporidiose, Lobomycose, Histoplasmose, Blastomycose, Coccidioidomycose, Paracoccidioidomycose, Protothécose.

EN SAVOIR PLUS 3.6 Lésions observées dans certaines maladies auto-immunes fréquentes

• Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique pouvant entraîner des lésions dans plusieurs organes (peau, poumons, cœur, vaisseaux) mais atteignant particulièrement les articulations.

– Synovite rhumatoïde

Épaississement de la synoviale (« pannus ») qui forme des franges recouvertes d'une prolifération des synoviocytes. Dans l'axe de ces franges synoviales, présence de nombreux capillaires sanguins, de nombreux lymphocytes et plasmocytes et d'une fibrose. Lors d'une poussée aiguë de la maladie rhumatoïde, présence d'un exsudat intra-articulaire, de dépôts de fibrine en surface de synoviocytes nécrosés et d'un afflux de polynucléaires. Le pannus adhère progressivement au cartilage et le détruit. L'évolution spontanée se fait vers l'ankylose.

– Nodule rhumatoïde

Lésion arrondie sous-cutanée, habituellement située au voisinage des articulations atteintes par la polyarthrite rhumatoïde, caractérisée par une nécrose fibrinoïde du collagène, entourée d'histiocytes, lymphocytes et plasmocytes.

• Périartérite noueuse

Variété de vascularite primitive révélée par des signes cliniques variés : fièvre, amaigrissement, myalgies, signes neurologiques mal systématisés, signes cutanés, rénaux, digestifs, etc. La lésion microscopique caractéristique est une atteinte des artérioles de petit et moyen calibre. Toute la paroi est lésée. La média est altérée par une nécrose fibrinoïde. Il existe un infiltrat inflammatoire pléomorphe, riche en polynucléaires dont des polynucléaires éosinophiles, réparti dans toute la paroi artériolaire et le tissu adventiciel. Les cellules endothéliales sont turgescents et la lumière

peut être thrombosée. Il s'agit de lésions segmentaires qui vont évoluer vers la fibrose. Ces lésions peuvent intéresser toutes les artères de l'organisme et l'affection évolue par poussées successives. Les obstructions vasculaires entraînent des lésions tissulaires ischémiques qui expliquent le polymorphisme des signes cliniques. De nombreuses biopsies (cutanées, musculaires, nerveuse, rénales) sont parfois nécessaires pour affirmer le diagnostic qui repose sur les lésions histologiques des vaisseaux atteints.

- **Maladie de Horton** ou artérite giganto-cellulaire

Il s'agit de la plus fréquente des vascularites, qui atteint surtout, parmi les artères de moyen et petit calibre, les artères temporales et ophtalmiques. Elle est aussi appelée « artérite temporale à cellules géantes ». Elle touche des patients âgés qui présentent des céphalées temporales, une asthénie, un syndrome inflammatoire biologique qui peut parfois être isolé. Elle peut se compliquer d'une cécité irréversible, ce qui justifie un traitement urgent par corticoïdes. Le diagnostic est affirmé par l'examen anatomopathologique d'une biopsie chirurgicale suffisamment longue d'une artère temporale (idéalement d'au moins 2 cm de long) car les lésions sont segmentaires et focales. L'aspect microscopique caractéristique est celui d'une pan-artérite touchant les trois tuniques de l'artère et associant un épaississement sténosant fibro-œdémateux de l'intima, une destruction focale ou étendue de la limitante élastique interne au contact de laquelle se développe un infiltrat inflammatoire mononucléé (lymphocytes, histiocytes) et des cellules macrophagiques géantes multinucléées. L'infiltrat inflammatoire s'étend dans la média et l'adventice.

- **Thyroïdite d'Hashimoto**

Maladie auto-immune touchant exclusivement la thyroïde comportant des auto-anticorps spécifiques du tissu thyroïdien et des troubles de la fonction thyroïdienne (hyper ou hypothyroïdie). La thyroïde, qui peut être augmentée de volume ou atrophique, est le siège d'un infiltrat inflammatoire très dense de lymphocytes, en plages diffuses, avec des follicules lymphoïdes à centre clair et de plasmocytes. Cette inflammation s'accompagne d'une destruction plus ou moins sévère de l'épithélium bordant les vésicules thyroïdiennes, d'une modification des cellules vésiculaires (cellules oxyphiles riches en mitochondries) et d'une fibrose d'intensité variable.

- **Maladie de Basedow**

La maladie de Basedow est la plus commune des causes d'hyperthyroïdie. Il s'agit d'une maladie auto-immune mettant en jeu des auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH, responsables d'une activation de ce récepteur et d'un hyperfonctionnement thyroïdien. La thyroïde est en règle générale augmentée de volume de façon symétrique, sans nodule (goitre diffus). En microscopie, les cellules thyroïdiennes sont plus hautes et plus nombreuses que normalement, la bordure épithéliale des vésicules forme des petites projections ressemblant à des papilles, donnant aux vésicules des contours festonnés. Le colloïde contient de nombreuses vacuoles de résorption. Une discrète augmentation de la lobulation fibreuse de la glande et un discret infiltrat inflammatoire lymphocytaire peuvent être observés.

Pathologie vasculaire et troubles circulatoires

PLAN DU CHAPITRE

Stase sanguine/pathologie hémodynamique	86
Thrombose et maladie thrombo-embolique	90
Ischémie, infarctus, infarctus hémorragique	95
Athérosclérose	98
Vascularites	105



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 anatomocliniques de la maladie de Horton.

Stase sanguine/pathologie hémodynamique

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](#).

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);

Tableau 4.1. Variétés physiopathologiques des œdèmes.

Augmentation de la pression hydrostatique
Anomalies du retour veineux <ul style="list-style-type: none"> – 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 <ul style="list-style-type: none"> – 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-radiothérapiques
Rétention sodée
Apport excessif de sel en cas d'insuffisance rénale
Excès de réabsorption tubulaire de sodium <ul style="list-style-type: none"> – Diminution de perfusion artérielle rénale – Sécrétion excessive de rénine, angiotensine, aldostérone
Inflammation
Inflammation aiguë
Inflammation chronique
Angiogénèse

Modifié d'après Leaf A, Cotran RS : Renal Pathophysiology, 3 rd ed. New York, Oxford University Press, 1985, p 146

- diminution de la pression oncotique des protéines plasmatiques, dans les états d'hypoprotéidémie (malnutrition sévère, protéinurie massive, insuffisance hépatique grave);
- rétention hydro-sodée (insuffisance rénale);
- obstacle au drainage lymphatique (éléphantiasis).

Les œdèmes lésionnels ou exsudats sont riches en protéines plasmatiques.

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

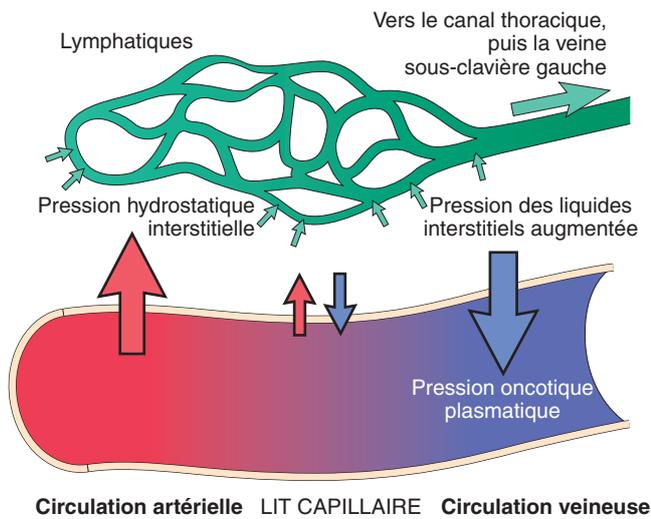


Figure 4.1

Facteurs affectant l'équilibre et le passage des fluides de part et d'autre de la paroi capillaire. Normalement, les pressions oncotiques et hydrostatiques s'équilibrent, si bien qu'il n'y a pas d'entrée ou de fuite notable de liquide le long du lit capillaire. Une augmentation de la pression hydrostatique, ou une diminution de la pression oncotique des protéines plasmatiques entraînent une augmentation des liquides dans le secteur extra-vasculaire (œdème). Tandis que la pression des liquides interstitiels augmente, le réseau lymphatique ramène la majeure partie de cet excès de liquide vers la circulation veineuse générale, via le canal thoracique. Si la capacité du système lymphatique à drainer cet excès de liquides interstitiels est débordée, un œdème tissulaire chronique en résulte.

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 hydro-péricarde (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.

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.

Congestion active

La congestion active est la conséquence d'une augmentation de l'apport de sang artériel (hyperhémie) par

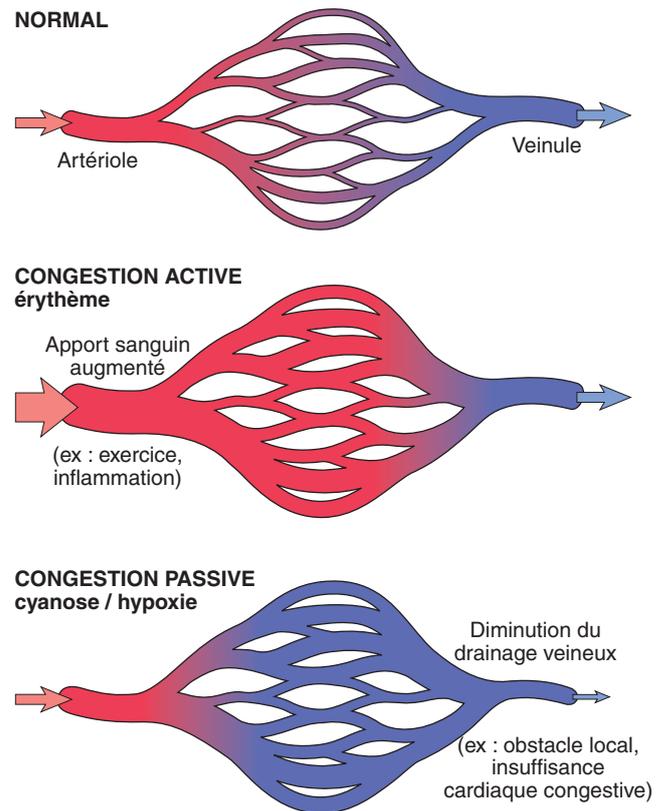


Figure 4.2

Congestions active et passive. Dans les deux cas, il existe une augmentation de la quantité et de la pression du sang dans les vaisseaux d'un territoire tissulaire, avec dilatation des capillaires et possibilité d'extravasation de liquide. Dans la congestion active, l'apport sanguin artériel est augmenté, entraînant un engorgement par du sang oxygéné. Dans la congestion passive, c'est la diminution du drainage sanguin veineux qui est responsable de la stase de sang désaturé en oxygène dans les capillaires (cyanose).

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.

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.

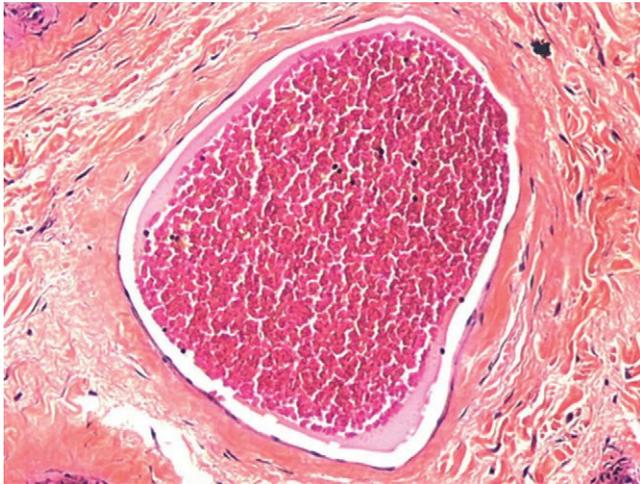


Figure 4.3

Congestion.

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'hémossidérine 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.

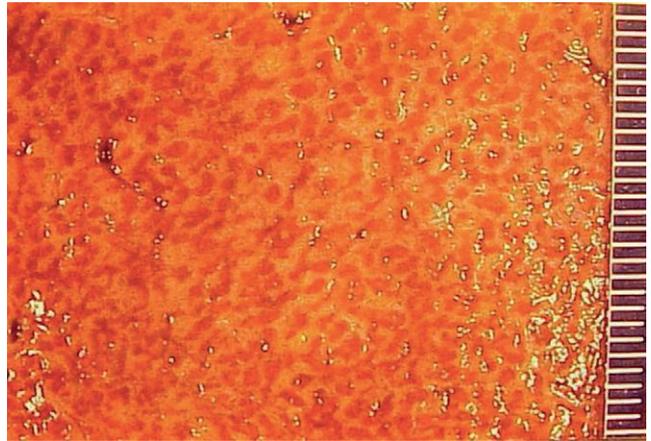


Figure 4.4

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

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 hépatocyttaire (division des hépatocytes sains).

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 hépatocyttaire et englobant des dépôts d'hémossidérine. 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).

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

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.

État de choc

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

Mécanismes des états de choc

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

- *choc hypovolémique*, par diminution du volume sanguin : hémorragie, pertes plasmatiques des grands brûlés, pertes hydro-sodées par vomissements ou diarrhée;

- *choc cardiogénique*, par diminution du débit cardiaque : insuffisance cardiaque ; arrêt de la circulation cardiaque par embolie pulmonaire ;
- *choc par vasodilatation généralisée* : choc septique, choc neurogène (accident anesthésique, traumatisme médullaire), choc anaphylactique, choc toxique.

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).

Thrombose et maladie thrombo-embolique

Thrombose

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

Le *thrombus* ainsi formé exclut par définition :

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

Pathogénie de la formation du thrombus

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

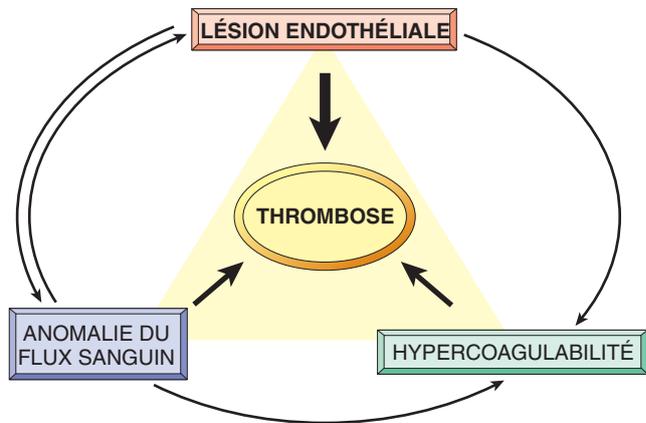


Figure 4.5

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 responsables 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.

Morphologie du thrombus

Le thrombus récent

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

Dans le cœur et les artères : il apparaît en général au niveau d'une lésion endothéliale (plaque athéroscléreuse) 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 adhérent 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.

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.

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'hémossidérine. 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 repermeabilisation, le thrombus organisé pourra éventuellement se calcifier (rare), aboutissant à la constitution de phlébolithes au niveau de varices thrombosées, par exemple.

Migration du thrombus (embolie)

Il s'agit de la rupture de tout ou partie du thrombus (surtout de la queue, non adhérente) avec migration dans le courant sanguin constituant un embolie. Ce phénomène constitue le risque évolutif principal des thromboses,

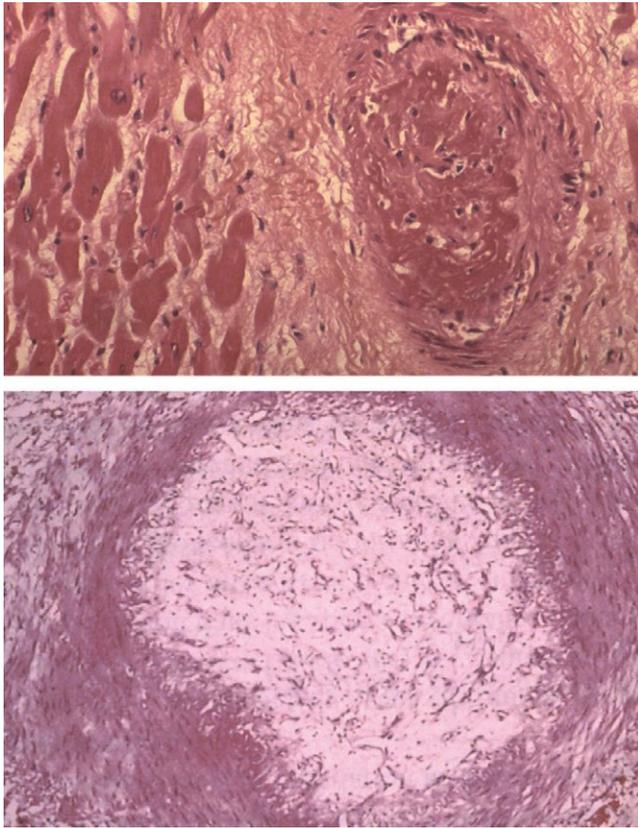


Figure 4.6

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

notamment des thromboses veineuses profondes, ainsi que des thromboses des artères de gros calibre comme l'aorte ou des thromboses intracardiaques. La rupture est surtout précoce, dans les heures suivant la formation du thrombus, avant le stade d'organisation fibreuse qui fixe plus solidement le thrombus à la paroi.

Ramollissement du thrombus

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

Formes topographiques des thromboses

Thromboses veineuses

Le principal facteur déclenchant est la stase. Le ralentissement du courant veineux s'observe dans toutes les condi-

tions 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.

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).

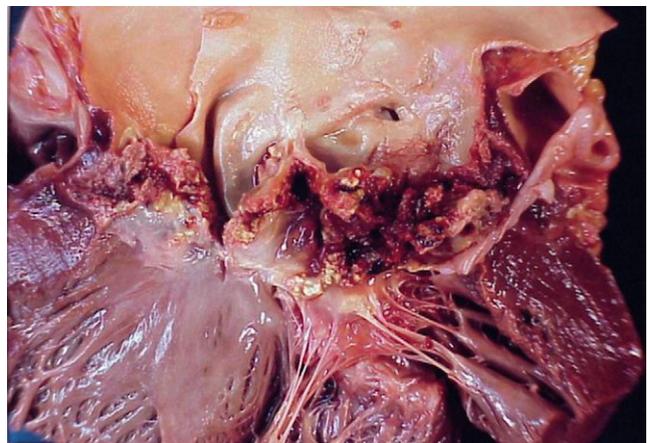


Figure 4.7

Endocardite. Présence de végétations sur les valves sigmoïdes aortiques.

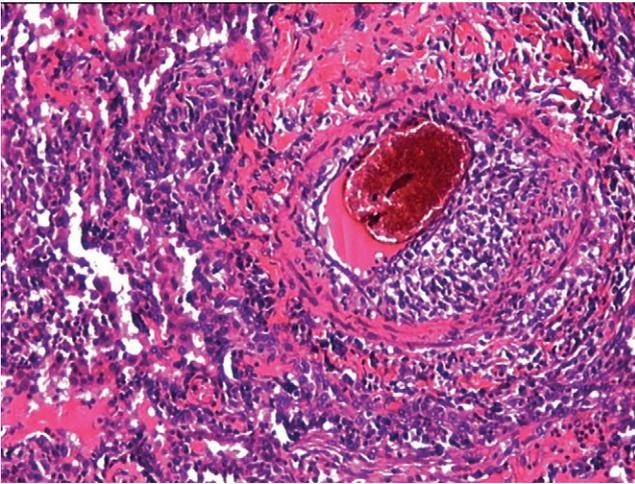


Figure 4.8

Thrombose sur vasculrite : le vaisseau thrombosé est cerné et pénétré par des cellules inflammatoires.

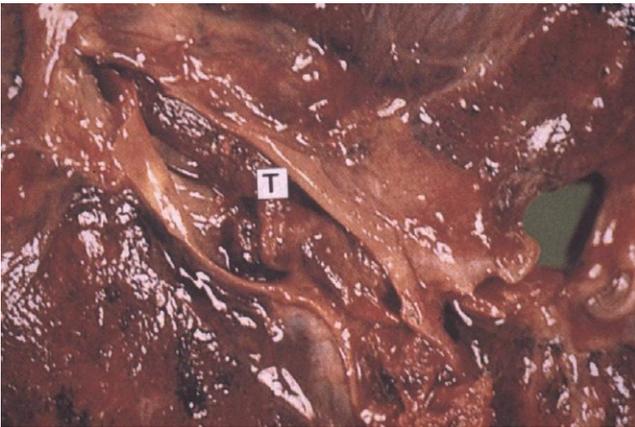


Figure 4.9

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 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.

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.

Embolie

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

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

Classification des embolies selon la nature de l'embolie

Embole cruorique (*thrombus sanguin*)

Il correspond à la 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 anévrysmes 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.
- Grasseux : il s'agit en fait souvent d'un embolie 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).

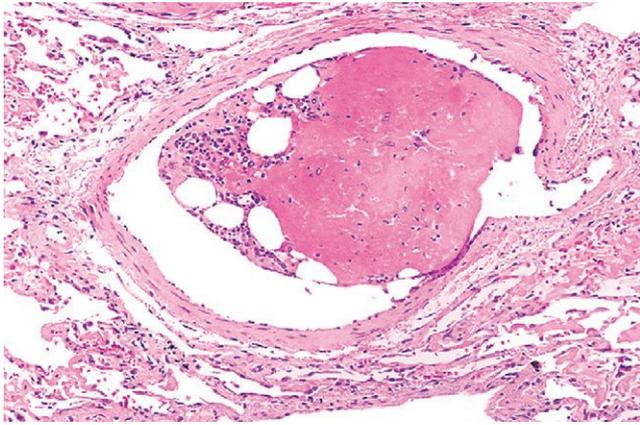


Figure 4.10

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

- Corps étranger (matériel médical, cathéter, etc.).
- Parasitaire, microbien (ex : embolie septique à partir d'une endocardite), amniotique.

Trajet des embolies

Trajet normal

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

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

Trajet anormal

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

- L'embolie court-circuite le système artériel pulmonaire et passe du système veineux (cœur droit) vers le système artériel (cœur gauche) en empruntant une communication anormale entre les cavités cardiaques (communica-



Figure 4.11

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

tion 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 embolies néoplasiques).

Conséquences des embolies

Elles sont avant tout déterminées par le siège de l'embolie et par la taille de l'embolie. Dans les embolies non crochiques, la nature de l'embolie 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.

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.

Ischémie, infarctus, infarctissement hémorragique

Ischémie

Définition

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

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

Causes des ischémies

Ce sont toutes les causes d'oblitération partielle ou totale d'une lumière artérielle, parfois intriquées : athérosclérose, 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.

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.

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).

Infarctus

Définition

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

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

Variétés morphologiques d'infarctus

Infarctus blanc

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

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

Aspects macroscopiques

On peut distinguer plusieurs phases :

- de 6 (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).

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 entou-

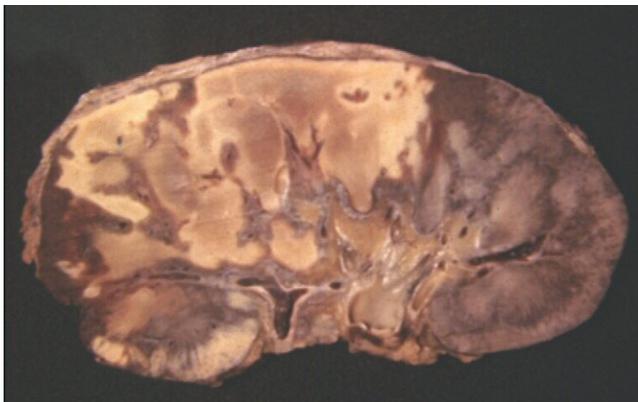


Figure 4.12

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.

rée et pénétrée par une réaction inflammatoire aiguë, riche en polynucléaires.

- Pendant le reste de la 1^{re} 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.

Exemple : le cœur

L'infarctus du myocarde présente une importance particulière du fait de sa grande fréquence et de sa gravité. Sa cause principale est l'athérosclérose coronaire. 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.



Figure 4.13

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

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-



Figure 4.14

Infarctus rouge pulmonaire : zone hémorragique cunéiforme, bien délimitée.

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.

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).

Évolution

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

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.



Figure 4.15

Infarctus mésentérique : les anses intestinales lésées sont de couleur rouge sombre.

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

Athérosclérose

L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, le tout s'accompagnant de modifications de la média (définition de l'OMS de 1957).

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

N.B. : étymologie de l'athérosclérose = athérome + sclérose. L'athérome (du grec *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).

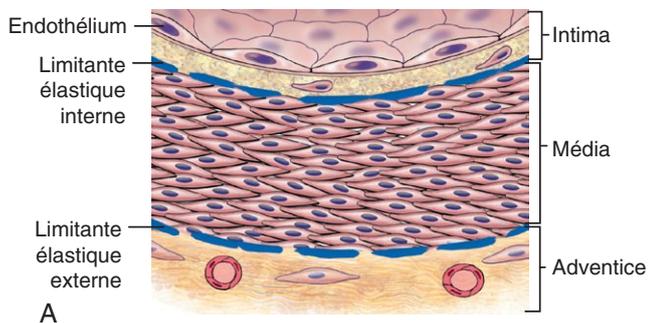


Figure 4.16

La paroi vasculaire. A. Coupe transversale d'une artère musculaire (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.

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 (myxoédème), 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.

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.



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.

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.



Figure 4.18

Sténose athéroscléreuse coronarienne.

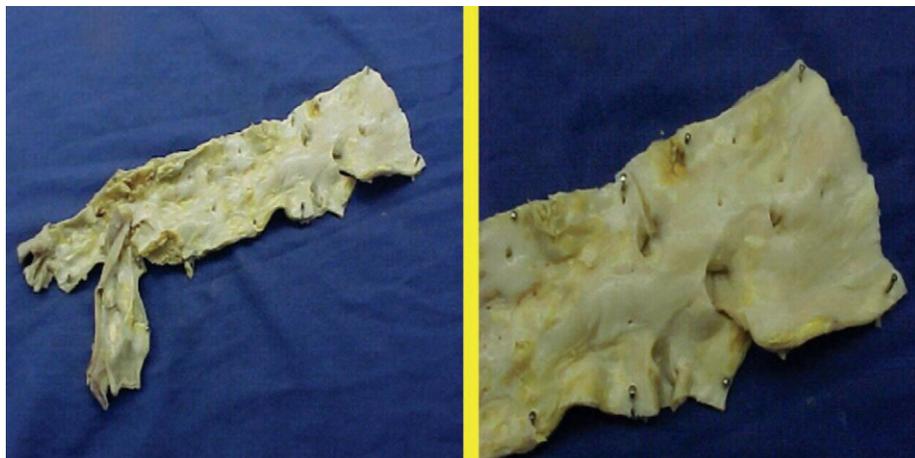


Figure 4.17

Athérosclérose aortique constituée : prédominance des lésions sur l'aorte abdominale et sur le carrefour aorto-iliaque.

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.

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 dédif-

férenciés 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).

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

Cette lésion peut régresser, se transformer en plaque fibreuse ou bien se charger en lipides et se transformer en plaque d'athérosclérose.

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

Macroscopie : lésion lenticulaire de 0,5 à 3 cm de diamètre, à surface lisse, jaunâtre, devenant à surface irrégulière et grisâtre lorsque la taille augmente (figure 4.20).

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

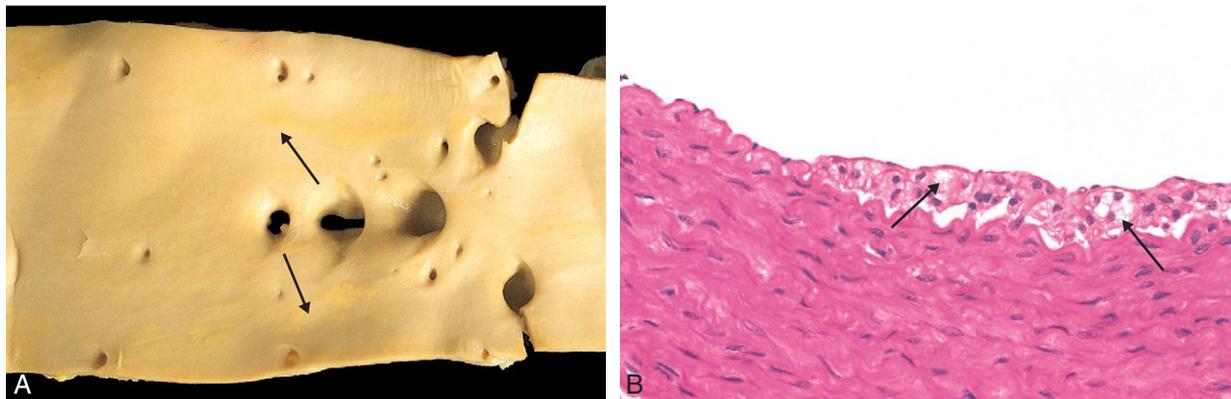


Figure 4.19

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).



Figure 4.20

Plaques athéroscléreuseuses simples.

centrale de l'endothélium et en dissociant la média dans les zones profondes (figure 4.22).

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).

Lésions compliquées de la maladie

Ulcération de la plaque

L'ulcération correspond à une destruction partielle du revêtement de la plaque (endothélium + tissu fibreux),

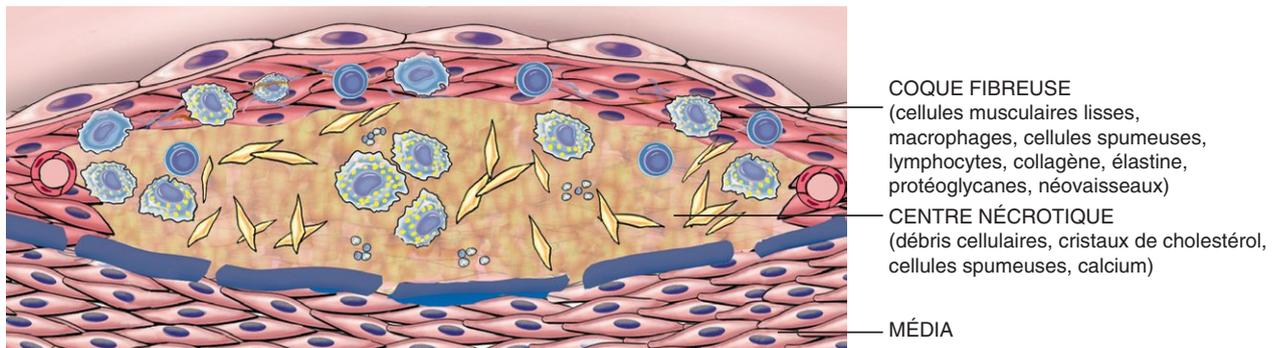


Figure 4.21

Principaux constituants d'une plaque athéroscléreuse constituée. La plaque se développe dans l'intima et refoule la média en profondeur.

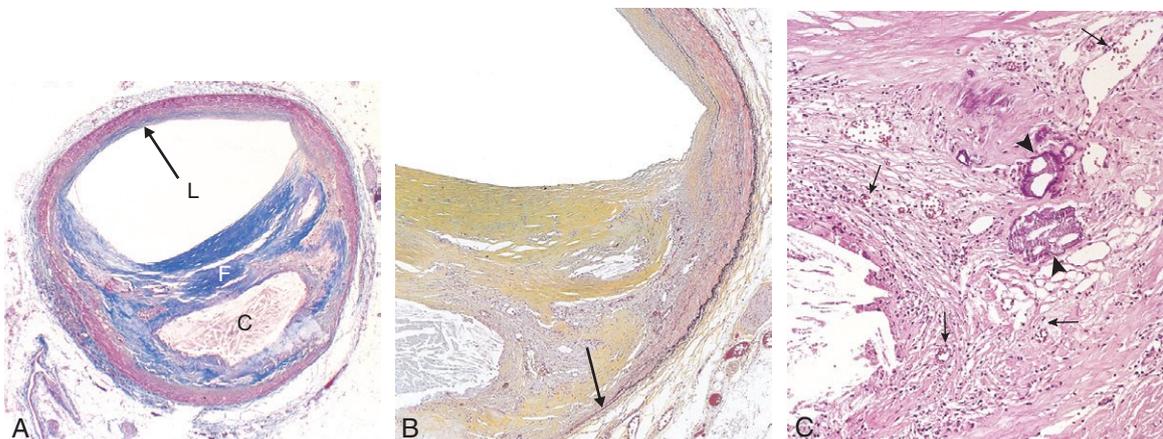


Figure 4.22

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 la zone où la plaque est d'épaisseur maximale (flèche). C. Photographie à un plus fort grossissement de la jonction entre la coque fibreuse et le centre nécrotique, montrant des cellules inflammatoires éparses, des calcifications (pointes de flèches) et des néovaisseaux (flèches).

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).

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.

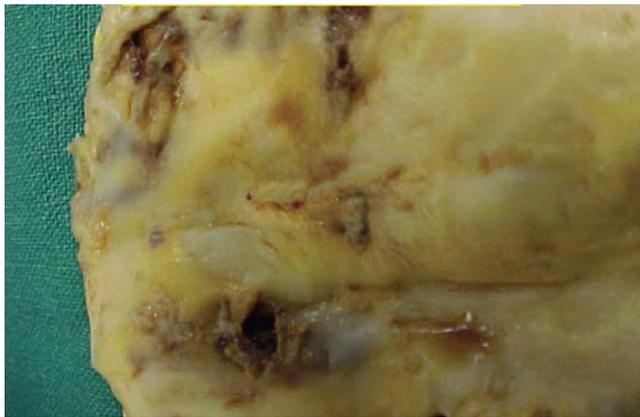


Figure 4.23

Plaques athérosclérotiques ulcérées (aorte).

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).

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'embolie, de fissure et risque de rupture (figure 4.25).



Figure 4.24

Plaques athérosclérotiques de l'aorte abdominale et du carrefour aortique ulcérées et thrombosées.

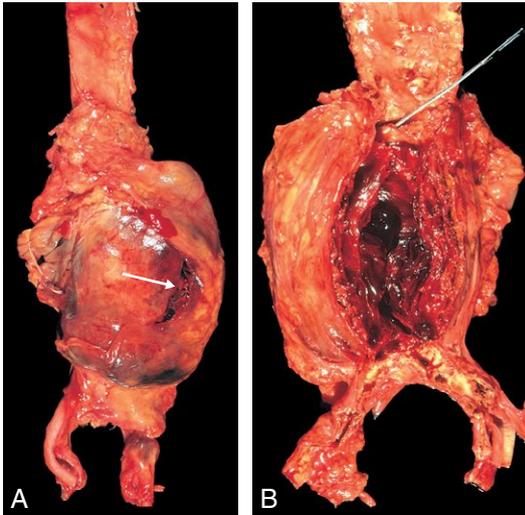


Figure 4.25

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 ($\geq 70\%$ 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.

Formes anatomocliniques

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.

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.

Histogenèse

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 produit 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.

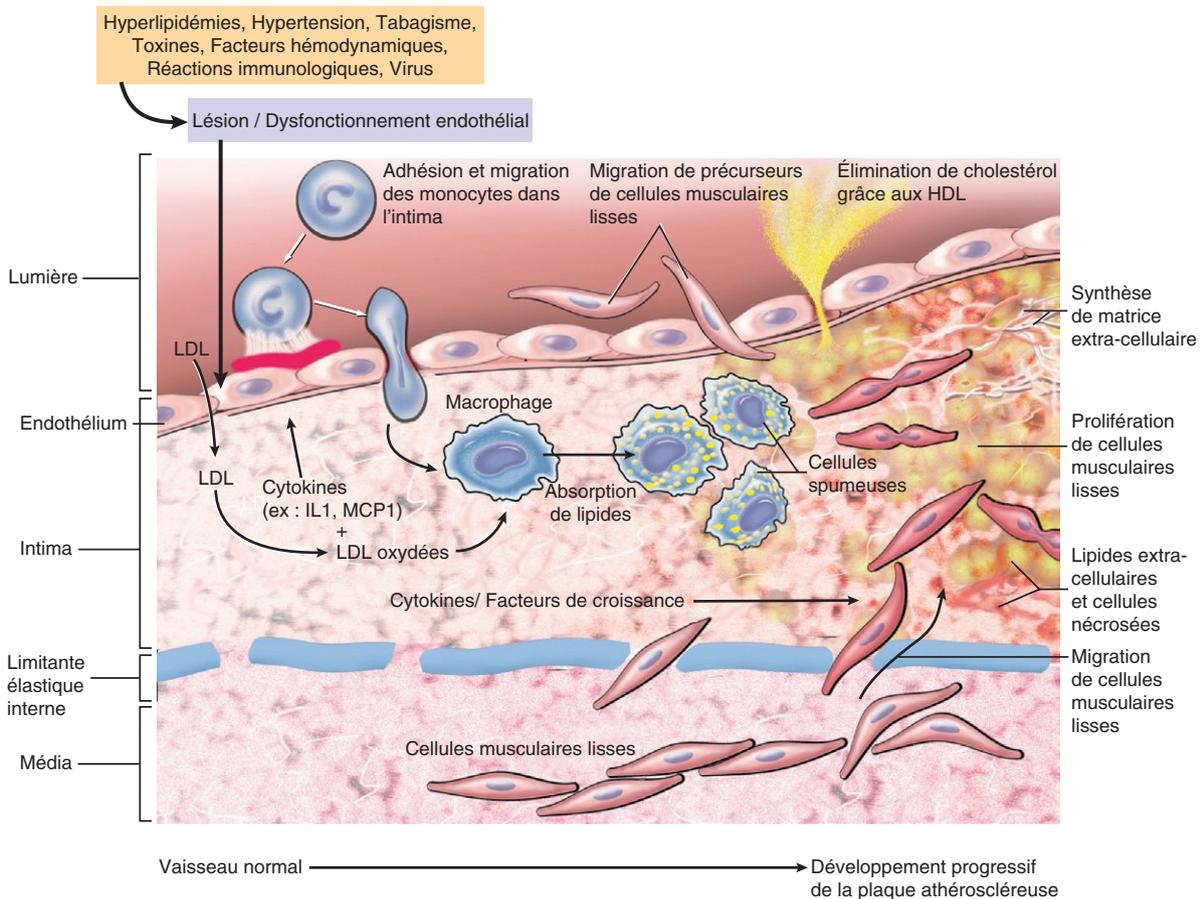


Figure 4.26

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 PDGF), ce qui conduit à la migration et à la prolifération des cellules musculaires lisses. Les cellules spumeuses des plaques athéroscléroseuses dérivent à la fois des macrophages et des cellules musculaires lisses : (1) des macrophages par l'intermédiaire des récepteurs des VLDL (lipoprotéines de très basse densité), et des récepteurs éboueurs reconnaissant des LDL (lipoprotéines de basse densité) modifiées (ex : des LDL oxydées); (2) des cellules musculaires lisses grâce à des mécanismes plus mal connus. Les lipides extra-cellulaires 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.

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.

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, \pm 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.

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.

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](#)).

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 

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 prédominance 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.

Tableau 4.2. Classification et caractéristiques des principales vascularites à médiation immunitaire.

Type de vascularite*	Exemples	Description
Vascularite des gros vaisseaux (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
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre (artères viscérales principales et leurs branches)	Périartérite noueuse	Vascularite nécrosante qui touche typiquement les artères rénales et respecte les vaisseaux pulmonaires.
	Maladie de Kawasaki	Artérite associée à un syndrome lymphe-cutanéomuqueux, survenant habituellement chez l'enfant. Les artères coronaires sont souvent atteintes, avec formation de micro-anévrysmes et/ou de thromboses.
Vascularites des petits vaisseaux (artéριοles, 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.
c-ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires, de localisation cytoplasmique (antiprotéinase 3) p-ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires, de localisation péri-nucléaire (antimyéloperoxydase)		
* 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		

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 géantocellulaire inconstante. Il s'y associe constamment une tendance thrombosante avec occlusion complète ou incomplète de la lumière artérielle (figures 4.27 et 4.28).

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 4.1](#) : « 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).

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 4.2](#) : « Maladie de Takayasu ».

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

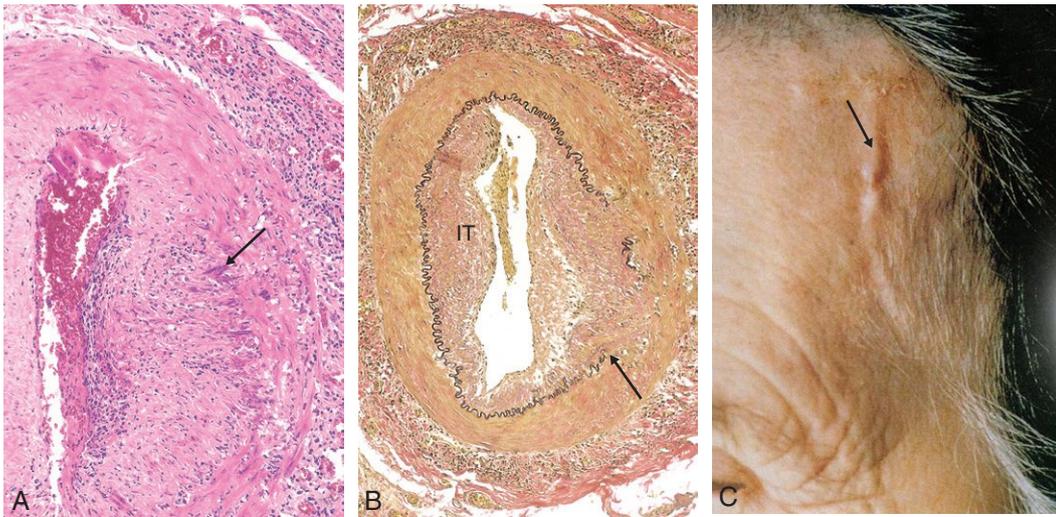


Figure 4.27

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.

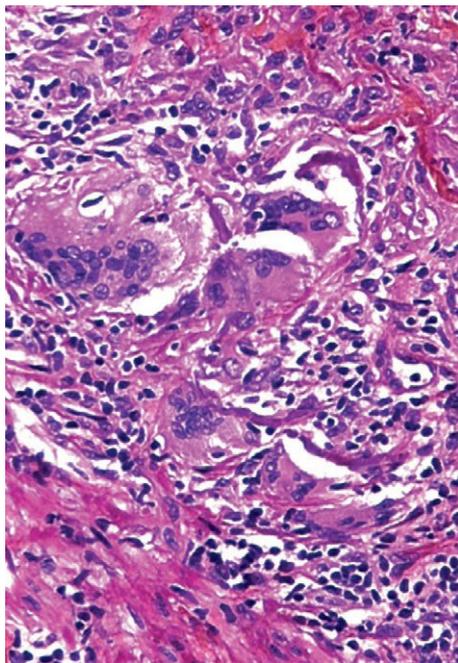


Figure 4.28

Maladie de Horton. Infiltration de la paroi artérielle par des cellules géantes pluri-nucléées associées à des lymphocytes (HES, fort grossissement).

vascularite des artérols, 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 pariétal et éventuelle thrombose de la lumière.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 4.3](#) : « Périartérite noueuse ».

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.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 4.4](#) : « Maladie de Buerger ».

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 lympheo-cutanéomuqueux. L'atteinte des coronaires est fréquente et peut être responsable d'anévrismes coronaires.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 4.5](#) : « Maladie de Kawasaki ».

Vascularites intéressant les vaisseaux de petit calibre

C'est un groupe vaste et hétérogène de vascularites.

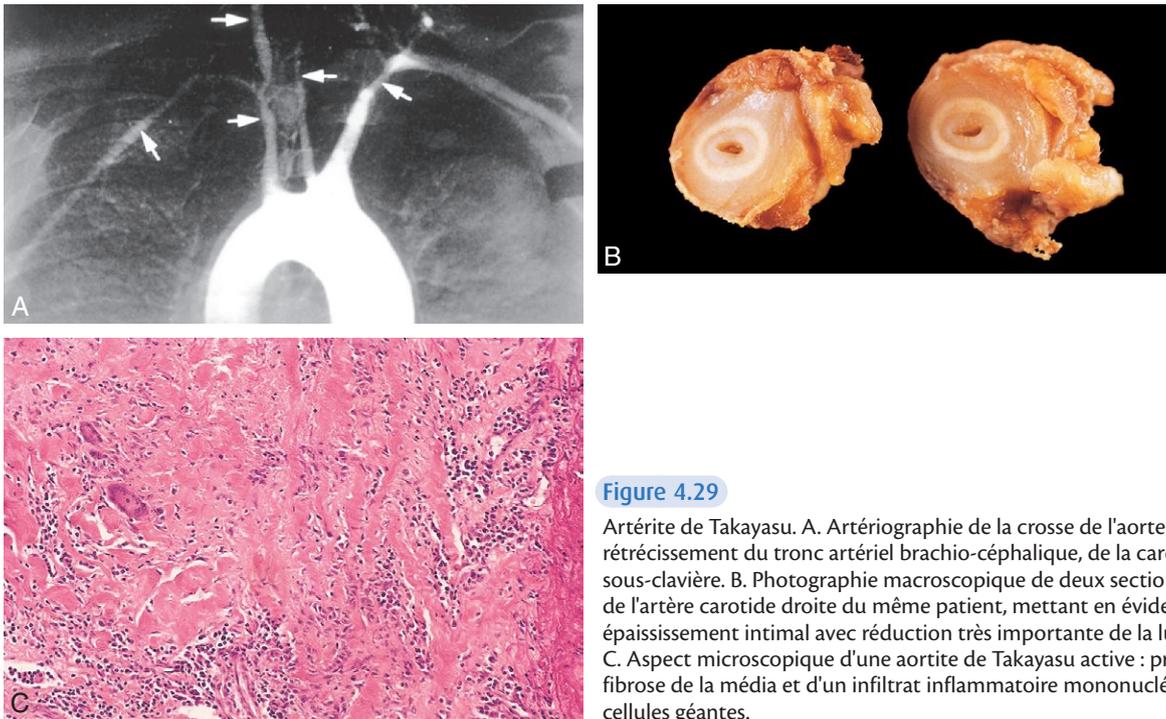


Figure 4.29

Artérite de Takayasu. A. Artériographie de la crosse de l'aorte montrant un rétrécissement du tronc artériel brachio-céphalique, de la carotide et de la sous-clavière. B. Photographie macroscopique de deux sections transversales de l'artère carotide droite du même patient, mettant en évidence un net épaissement intimal avec réduction très importante de la lumière artérielle. C. Aspect microscopique d'une aortite de Takayasu active : présence d'une fibrose de la média et d'un infiltrat inflammatoire mononucléé contenant des cellules géantes.

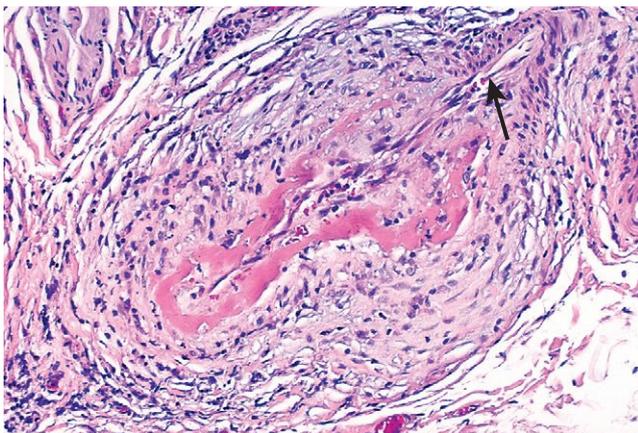


Figure 4.30

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).

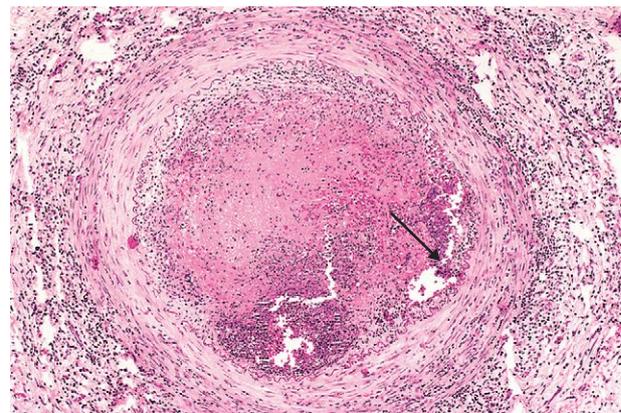


Figure 4.31

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.

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.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 4.6](#) : « 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).

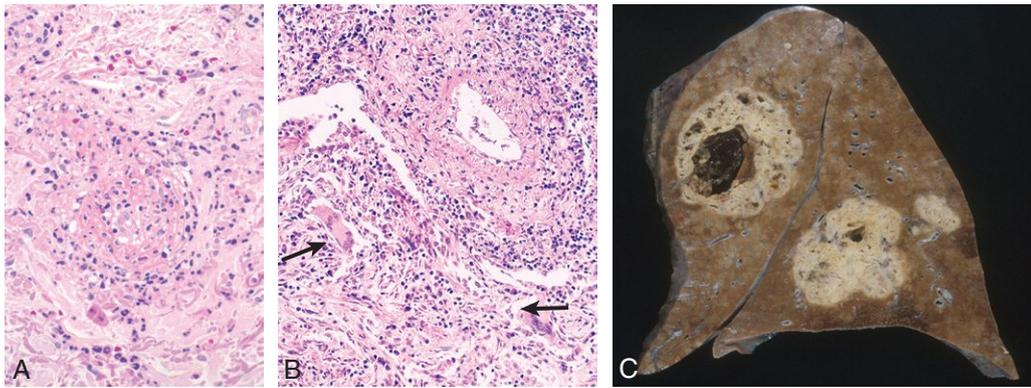


Figure 4.32

Aspects représentatifs des vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA. A. Polyangéite microscopique (vascularite leucocytoclasique) avec fragmentation des polynucléaires neutrophiles dans et autour des parois vasculaires. B. et C. Granulomatose de Wegener. B. Vascularite touchant une petite artère avec inflammation granulomateuse adjacente contenant des cellules épithélioïdes et des cellules géantes (flèches). C. Photographie macroscopique du poumon d'un patient ayant présenté une granulomatose de Wegener d'évolution fatale, montrant de volumineuses lésions nodulaires avec cavitation centrale.

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 artéioles 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-anévrismes ou sténoses).

Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein

Il s'agit d'une vascularite nécrosante avec dépôts d'IgA au niveau des capillaires, veinules et artéioles, atteignant typi-

quement 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 artéioles, 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.

Conclusion

Les vascularites constituent un groupe de maladies hétérogènes dont les manifestations cliniques, biologiques et histologiques sont très variables. Le diagnostic repose souvent sur une confrontation anatomoclinique rigoureuse.



L'essentiel à retenir

Stase sanguine/pathologie hémodynamique

L'œdème est une augmentation de la quantité d'eau dans les espaces extra-vasculaires. On distingue des œdèmes d'origine hémodynamique (transsudats, pauvres en protéines plasmatiques) et des œdèmes d'origine inflammatoire (exsudats, riches en protéines).

La congestion est une augmentation de la quantité de sang dans les espaces vasculaires. On distingue la congestion active, par augmentation de l'apport sanguin artériel, et la congestion passive, par diminution du drainage veineux (stase). Dans l'insuffisance cardiaque gauche, la congestion passive retentit sur le poumon : « poumon cardiaque » et s'accompagne de manifestations aiguës (OAP) ou chroniques. Dans l'insuffisance cardiaque droite ou globale, la stase a des conséquences qui prédominent sur le foie : « foie cardiaque », avec des manifestations aiguës et chroniques également.

Thrombose et maladie thrombo-embolique

La thrombose est la coagulation du sang dans une cavité vasculaire. Sa pathogénie repose sur une agression endothéliale initiale, souvent accompagnée par des anomalies du flux sanguin et parfois favorisée par des anomalies de la coagulation. Un thrombus évolue rarement spontanément vers la thrombolysse, plus souvent vers l'organisation. Les deux principaux risques évolutifs sont la migra-

tion 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 fibrinocruoriques (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 fré-

quente 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.

ENTRAÎNEMENT 4 QCM

QCM 1

Parmi les propositions suivantes concernant l'athérosclérose, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Les stries lipidiques correspondent à des lésions évoluées
- B** Les lésions débutent dans la média des artères
- C** Les lésions intéressent surtout l'intima des grosses veines
- D** Les artères et les veines sont atteintes
- E** Les lésions prédominent au niveau de l'intima des artères de gros et moyen calibre

QCM 2

Parmi les lésions suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) compliquer l'athérosclérose ?

- A** Infarctus pulmonaire
- B** Infarctus cérébral
- C** Ischémie d'un membre inférieur
- D** Infarctus rénal
- E** Thrombose de la veine cave

QCM 3

Parmi les lésions suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être observée(s) dans un infarctus entre la 24^e et la 48^e heure ?

- A** Nécrose cellulaire
- B** Infiltrat à polynucléaires
- C** Infiltrat lymphocytaire exclusif
- D** Cicatrice fibreuse
- E** Inondation hémorragique

QCM 4

L'infarctus rouge :

- A** Est un territoire de nécrose ischémique par oblitération d'une artère terminale
- B** Est un territoire de nécrose ischémique par oblitération d'une artère terminale avec inondation hémorragique secondaire

C Touche les organes présentant, soit une double circulation afférente, soit une circulation collatérale

D Touche avec prédilection le myocarde et le rein

E Touche avec prédilection les poumons et l'intestin grêle

QCM 5

L'infarctus rénal :

A Est une lésion ischémique

B Est un infarctus rouge

C Est la conséquence d'une obstruction de l'artère rénale ou d'une de ses branches

D Est irréversible

E Entraîne une réaction inflammatoire

QCM 6

La congestion passive :

A Est rencontrée dans l'inflammation aiguë

B Est caractérisée par une dilatation du système veineux

C Peut être d'origine cardiaque

D Peut être secondaire à une compression veineuse

E Au niveau du foie est responsable d'une dilatation sinusoidale centro-lobulaire

QCM 7

L'embolie est :

A La migration d'un corps dans le réseau vasculaire et son arrêt dans un vaisseau de calibre insuffisant pour le laisser circuler

B Souvent d'origine thrombotique

C Toujours artérielle pulmonaire

D Une cause d'ischémie tissulaire

E Parfois une cause d'accident vasculaire cérébral

This page intentionally left blank

EN SAVOIR PLUS 4.1 Maladie de Horton

- Aspects cliniques

C'est la plus fréquente des vascularites primitives systémiques. Son incidence annuelle est estimée entre 15 et 35/100 000 habitants de plus de 50 ans dans les pays du Nord de l'Europe et de 10/100 000 habitants de plus de 50 ans en Europe du Sud. Les allèles HLA-DRb04 et DRb01 fréquents dans les populations nordiques sont étroitement associés à la maladie de Horton.

En dehors de l'artérite temporale, la maladie de Horton peut s'exprimer par une localisation occipitale, faciale ou ophthalmique. L'atteinte des gros vaisseaux, notamment l'atteinte de l'aorte est possible, avec risque d'anévrisme et de dissection. D'autres artères sont plus exceptionnellement intéressées, comme les artères sous-clavières, les artères des jambes, les artères hépatiques ou coronaires. Cliniquement, les signes cervico-céphaliques sont évocateurs : cordon temporal douloureux (induration nodulaire, avec artère peu ou non battante, associée à un placard érythémateux inflammatoire), souffle systolique à l'auscultation de l'artère, céphalées à type de paresthésie permanente du cuir chevelu

et crises douloureuses paroxystiques intenses. Il peut exister une fièvre, une altération de l'état général, des douleurs musculaires et articulaires. En règle générale, la vitesse de sédimentation est très élevée. Une cécité d'apparition brutale, une paralysie oculomotrice peuvent être révélatrices.

- Aspects anatomopathologiques

Dans les formes cliniquement évocatrices, la biopsie d'artère temporale ne montre des lésions que dans 60 % des cas. Cette biopsie doit être suffisamment longue pour limiter les risques de faux négatifs (2 à 3 cm). En effet, il existe un caractère focal (« segmentaire ») des lésions sur le trajet artériel, ménageant des territoires histologiquement normaux. À l'examen macroscopique le segment artériel est souvent réduit à un cordon rigide, épaissi, parfois nodulaire. Trois critères microscopiques sont essentiels pour le diagnostic :

- l'atteinte prédominante de la jonction intima média ;
- la composante inflammatoire macrophagique avec cellules géantes multinucléées ;
- les signes d'élastolyse et l'élastophagie.

EN SAVOIR PLUS 4.2 Maladie de Takayasu

- Aspects cliniques

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 30 ans. Cette vascularite intéresse essentiellement l'aorte et ses branches (troncs supra-aortiques, artères viscérales). La prédominance féminine est de 80 % (« maladie des femmes sans pouls »). Ainsi l'absence de pouls aux membres supérieurs et au cou s'accompagne de la perception d'un souffle systolique à l'auscultation des trajets artériels. Des syncopes par ischémie cérébrale et des troubles visuels sont courants. La corticothérapie et le pontage chirurgical des zones sténosées peuvent améliorer le pronostic.

- Aspects anatomopathologiques

Cette vascularite se caractérise par des lésions segmentaires, souvent multifocales, avec un épaississement macroscopique

considérable de l'adventice, réalisant un véritable feuillage périvasculaire, qui fait adhérer le vaisseau aux organes de voisinage. La sclérose adventicielle englobe les ganglions régionaux hypertrophiés. Les limites entre zones macroscopiquement pathologiques et zones saines sont nettement visibles. La caractéristique macroscopique est l'évolution sténosante avec conservation du diamètre externe du vaisseau. Sur le plan histologique, il s'agit d'une panartérite inflammatoire évoluant de dehors en dedans. Les modifications les plus marquées se trouvent à la jonction média adventice. La fibrose dissocie la partie externe de la média. Il s'y associe une composante inflammatoire variable constituée de nappes de lymphocytes et d'histiocytes avec parfois des cellules multinucléées.

EN SAVOIR PLUS 4.3 Périartérite noueuse

- Aspects cliniques

Cette vascularite survient à tous les âges, sans prédominance liée au sexe. Il peut exister une fièvre et un amaigrissement, des myalgies, des arthralgies, une multinévrite, des signes cutanés, des signes respiratoires, une hyperéosinophilie, des signes rénaux, une hypertension artérielle. Le diagnostic repose sur les prélèvements biopsiques et l'angiographie. Sur cette dernière, la découverte d'anévrismes intraparenchymateux est caractéristique de l'atteinte des artères de moyen calibre. Les prélèvements biopsiques doivent être si possible orientés : ce sont les biopsies cutanées (en particulier d'un nodule hypodermique) et neuromusculaires dirigées qui ont la meilleure rentabilité diagnostique. L'évolution de la périartérite noueuse peut être mortelle : complications ischémiques digestives ou cérébrales, infarctus du myocarde, hypertension artérielle maligne.

- Aspects anatomopathologiques

Les artères de moyen et de petit calibre sont infiltrées par des cellules inflammatoires associées à une nécrose. Les lésions portent sur les trois tuniques : nécrose fibrinoïde

de la zone la plus interne de la média avec dislocation de la limitante élastique interne ; turgescence et prolifération des cellules endothéliales avec thrombose de la lumière ; granulome pan-périétal composé de plasmocytes, histiocytes, polynucléaires neutrophiles, et parfois éosinophiles. Ce granulome s'étend dans le tissu périvasculaire. Il existe de grandes variations dans l'intensité de ces altérations, notamment dans celle de la nécrose qui peut diffuser à toute la paroi. Au stade de cicatrisation, la densité de la sclérose est marquée. Il existe alors une possibilité de rupture ou d'apparition de micro-anévrismes. Les lésions ont une nette topographie segmentaire et se disposent en micronodules multiples disposés le long des vaisseaux, mesurant quelques millimètres. Ces nodules peuvent être perçus macroscopiquement sous la forme de véritables nouues en chapelet se succédant sur les vaisseaux hypodermiques ou sous séreux (d'où le nom de la maladie). Les principales atteintes sont par ordre décroissant, le rein, les muscles striés, le foie, le tube digestif, le mésentère, les téguments, le pancréas et le système nerveux central.

EN SAVOIR PLUS 4.4 Maladie de Buerger

- Aspects cliniques

Cette maladie, encore appelée thrombo-angéite oblitérante, touche classiquement des hommes jeunes, tabagiques, plus fréquemment des patients juifs originaires d'Europe centrale. L'atteinte est segmentaire, plurifocale. L'affection commence par les artères distales, notamment celles des jambes, avec des phlébites. Puis elle se poursuit par poussées aiguës douloureuses, s'étendant aux gros troncs des membres inférieurs et supérieurs. Il se produit des accidents circulatoires successifs depuis

la nécrose ischémique de segments de membre avec ses mutilations consécutives, jusqu'aux infarctus de localisations variées.

- Aspects histologiques

Initialement il s'agit d'une thrombose fibrinocruorique avec ulcération de l'endothélium et apparition en périphérie du thrombus, d'un granulome avec lymphocytes, polynucléaires, macrophages, cellules géantes. Puis la thrombose s'organise et il se forme une forte néogenèse capillaire au contact de l'intima.

EN SAVOIR PLUS 4.5 Maladie de Kawasaki

- Aspects cliniques

Cette maladie a été initialement décrite au Japon mais des milliers de cas ont été rapportés dans le monde. La fréquence de cette vascularite reste élevée chez les Asiatiques. C'est une maladie du nourrisson et du sujet jeune (moyenne d'âge de 1 an) pouvant exceptionnellement atteindre l'adulte. L'étiologie est inconnue et le pronostic global est bon (moins de 2 % de mortalité).

Les signes cliniques associent une fièvre, une conjonctivite, une angine, une pharyngite, un exanthème du tronc, un œdème des mains et des pieds, avec érythème de la paume des mains et de la plante des pieds, et des adénopathies cervicales. La coronarographie peut montrer des anévrismes parfois multiples. Ces complications cardiaques bien que

rare peuvent entraîner le décès au cours des premiers mois de la maladie.

- Aspects histologiques

Les aspects morphologiques des anévrismes sont représentés par des dilatations moniliformes. La média est remplacée par de la fibrose ou par un tissu de granulation à un stade plus précoce. L'intima est épaissie, parfois inflammatoire. La lumière est souvent thrombosée. À côté des anévrismes, on retrouve plus rarement des aspects d'artérite nécrosante avec nécrose fibrinoïde de la média et infiltration inflammatoire polymorphe. Une vascularite des petits vaisseaux cardiaques à un stade très précoce de la maladie a été signalée.

EN SAVOIR PLUS 4.6 Maladie de Wegener

- Aspects cliniques

L'atteinte intéresse classiquement les voies aériennes supérieures et inférieures, le parenchyme pulmonaire et les reins. Les manifestations rénales sont rarement initiales et plus souvent suivent l'atteinte extra-rénale. La maladie de Wegener peut éroder les sinus, les fosses nasales ou l'oreille moyenne, mais n'intéresse pas les plans cutanés. Ainsi l'affection peut débiter par une otite ou par une rhinite chronique ou bien par une toux avec des crachats hémoptoïques. La radiographie pulmonaire montre des opacités nodulaires multiples, habituellement bilatérales, souvent avec cavitation. Parfois il n'existe qu'un seul nodule.

On retrouve des anticorps anti-polynucléaires neutrophiles (ANCA) dans plus de 80 % des cas, avec une fluorescence cytoplasmique diffuse (c-ANCA) correspondant en ELISA à la présence d'anticorps dirigés contre la protéinase 3 (anti-pr3).

NB : au cours de la polyangéite microscopique et du syndrome de Churg et Strauss, la fluorescence des ANCA est périmucléaire (p-ANCA), et l'ELISA montre des anticorps dirigés contre la myéloperoxydase.

- Aspects anatomopathologiques

Macroscopiquement les poumons comportent une ou plusieurs lésions, souvent en voie de cavitation, aux limites irrégulières, associées à une infiltration du parenchyme voisin. En microscopie les lésions essentielles sont la destruction parenchymateuse, l'inflammation granulomateuse et la vascularite nécrosante. La nécrose a une bordure irrégulière, à contours géographiques souvent cernée par des histiocytes en palissade, associés à des cellules géantes, une infiltration cellulaire polymorphe contenant des lymphocytes, des plasmocytes et des fibroblastes. Les lésions sont angiocentriques touchant à la fois les artères et les veines. L'inflammation est transmurale, intéressant toutes les tuniques et il y a nécrose de la média et des lames élastiques. La présence de lésions de vascularite nécrosante à distance de la nécrose peut être utile pour différencier la maladie de Wegener des granulomatoses infectieuses. Dans les voies respiratoires supérieures, le fait caractéristique est représenté par la vascularite granulomateuse. La lésion rénale caractéristique est une glomérulonéphrite nécrotique focale et segmentaire avec croissants (prolifération extra-capillaire).

Pathologie du développement : malformations congénitales

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	114
Causes des malformations	115
Étude analytique des malformations	119



Objectifs

- Maîtriser le vocabulaire particulier à la pathologie malformative et aux polymalformations.
- Connaître les principales causes des malformations primaires et secondaires.

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 reproduisent pas, d'autres, au contraire, ont un caractère génétique dont il conviendra de préciser la nature pour évaluer les risques de récurrence.

Généralités

Définitions

Une malformation (dysgénèse, 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).

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*.

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).

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.

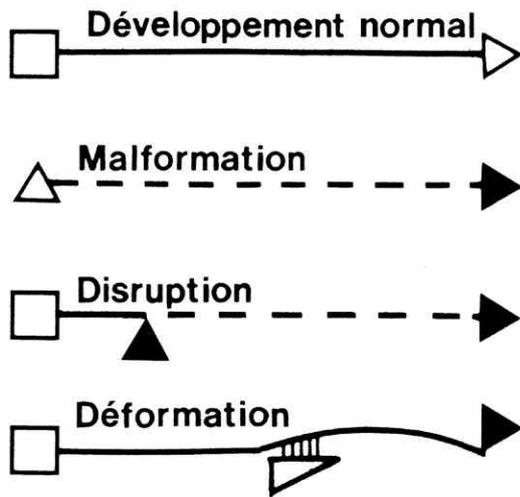


Figure 5.1

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).

- 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 anatomo-clinique, le problème essentiel sera de différencier les associations polymalformatives héréditaires de celles qui ne le sont pas.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 5.1](#) : « Exemples de syndromes malformatifs ».

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 génétiques, 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 génétiques 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).

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).

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](#)).

Causes intrinsèques (constitutionnelles)

Malformations d'origine génétique

Les malformations peuvent avoir une origine *génétique mendélienne*, avec une transmission autosomique dominante

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

(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.

Causes extrinsèques

Ces causes extrinsèques peuvent être d'origine maternelle ou extérieure à la mère. Lorsqu'une agression survient

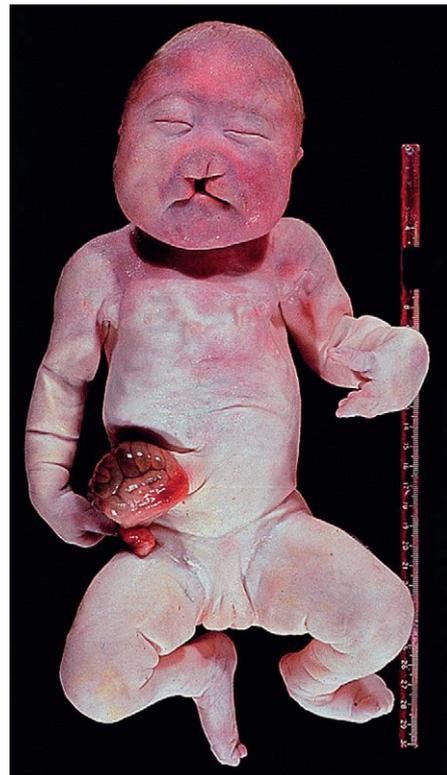


Figure 5.2

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.

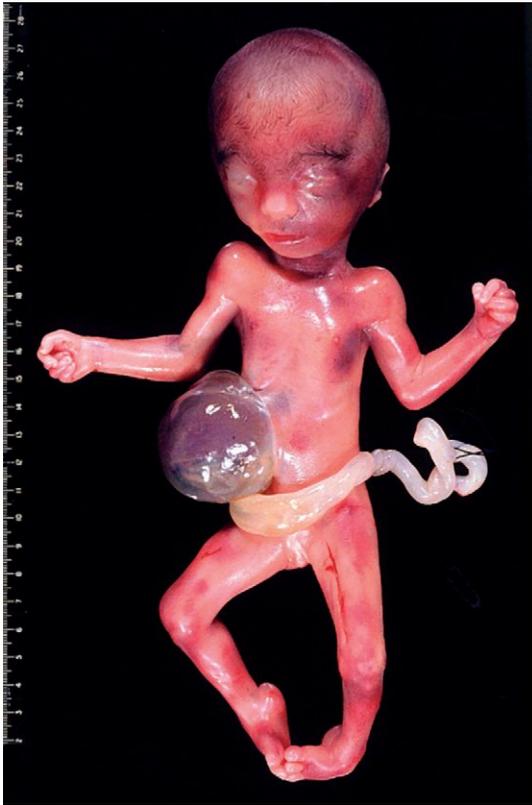


Figure 5.3

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.

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'embryofoetopathie 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 pauci-symptomatiques.

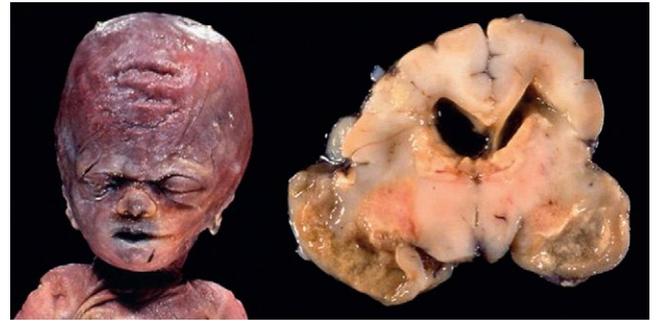


Figure 5.4

Toxoplasmose congénitale : hydrocéphalie, nécrose cérébrale étendue à prédominance périventriculaire.

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 $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) 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 phocomélie survenues en Allemagne après sa prescription à des femmes enceintes pour le traitement symptomatique des nausées du 1^{er} 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.

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



Figure 5.5

Nouveau-né de mère diabétique : diabète maternel mal équilibré ayant entraîné une mort périnatale. Les anomalies externes comportent une macrosomie, un œdème 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.

régression caudale, aplasie radiale, malformations rénales et au maximum association VATER.

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.

Facteurs mécaniques

Dans la *séquence de rupture amniotique* (ou maladie des brides amniotiques) (figure 5.6), le *primum 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, fœtus macéré.

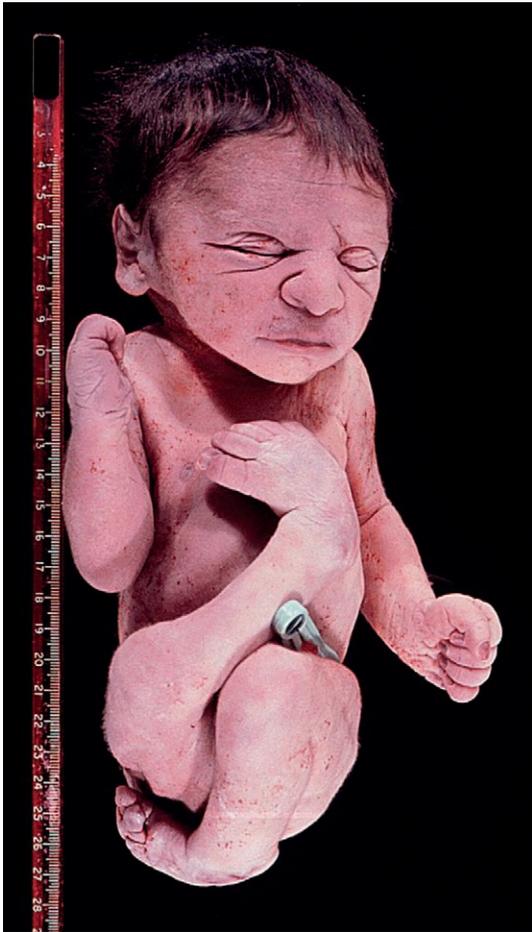


Figure 5.7

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 luxa-

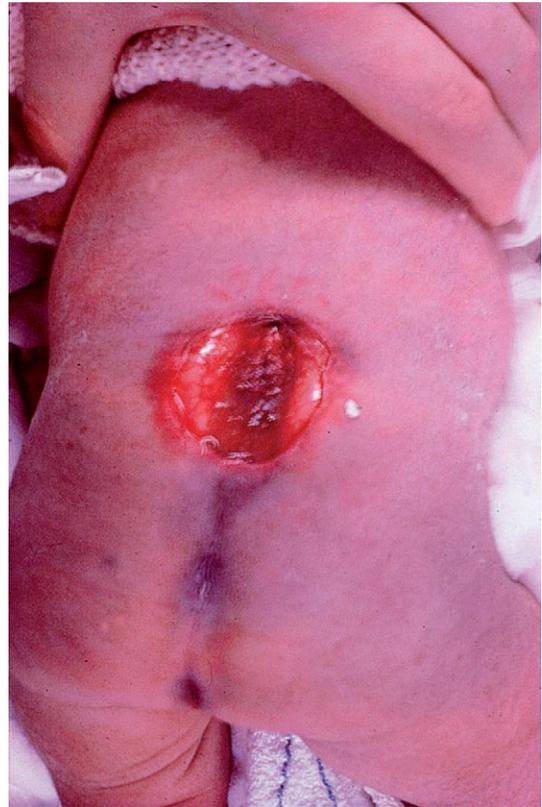


Figure 5.8

Spina-bifida aperta lombo-sacrée : défaut de fermeture localisé et complet, mettant en communication le canal rachidien (visible à la partie supérieure du defect) avec l'extérieur.

tion congénitale de hanche, associant un déterminisme génétique (profondeur acétabulaire, degré de laxité ligamentaire) et des facteurs environnementaux (position intra-utérine).

Étude analytique des malformations

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-cléido-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).

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.

Hamartum

Un hamartum est un assemblage désordonné de tissus identiques à ceux de l'organe ou du territoire dans lequel

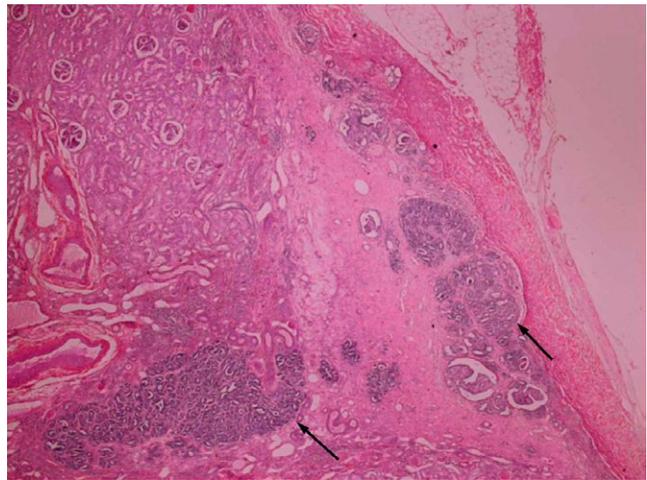


Figure 5.9

Reliquat (reste) néphrogénique péri-lobaire (flèches) dans un rein enlevé après traitement pour néphroblastome chez un enfant porteur d'un syndrome de Wiedemann-Beckwith.

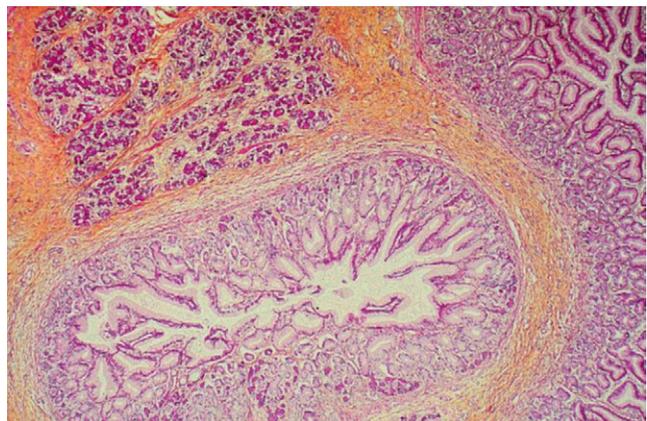


Figure 5.10

Foyer d'hétérotopie pancréatique gastrique (en haut et à gauche).

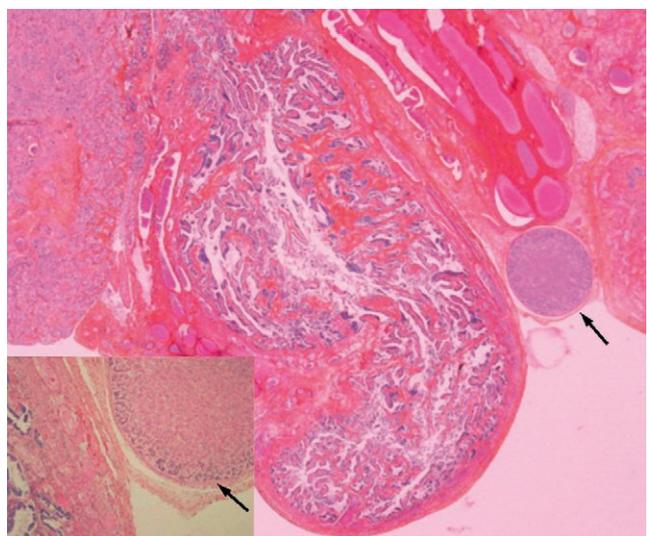


Figure 5.11

Hétérotopie surrénalienne (flèches : nodule à droite partie moyenne et cartouche) pelvienne; en haut à gauche ovaire fœtal.

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 nævocellulaire), etc.

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).

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.

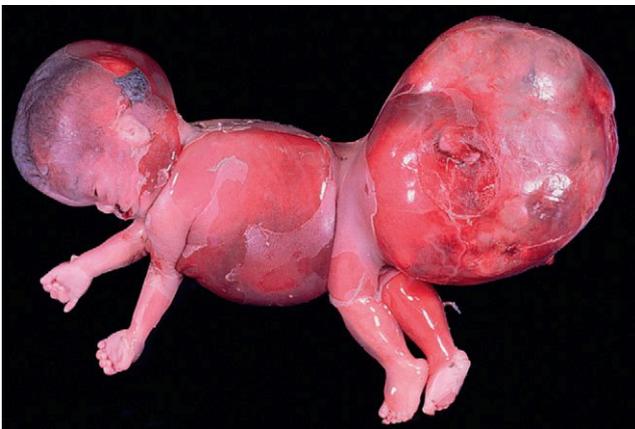


Figure 5.12

Tératome sacro-coccygien : diagnostic anté-natal, mort fœtale in utero : le volume du tératome dépasse largement celui de la tête et peut poser problème à l'accouchement.

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.

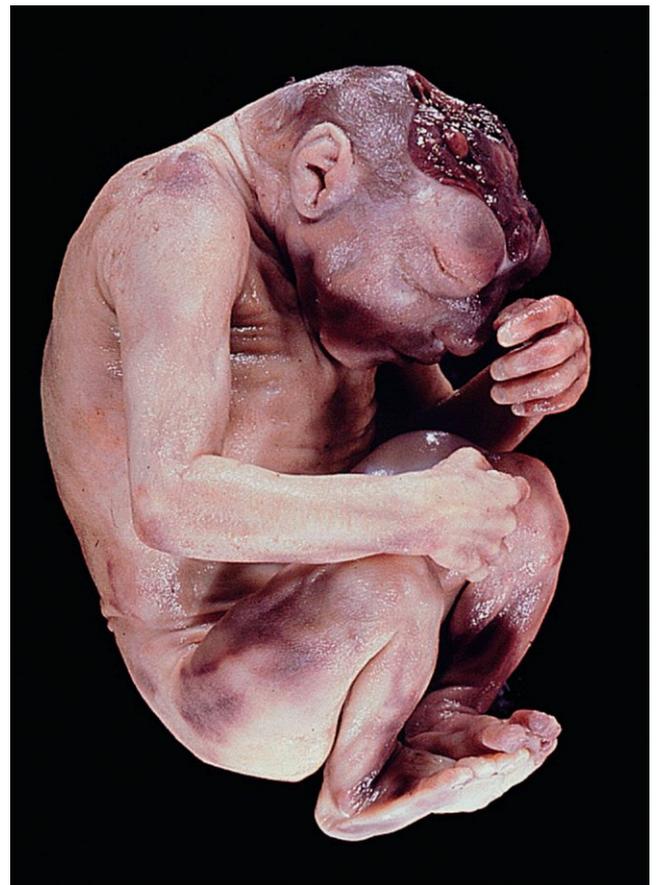


Figure 5.13

Anencéphalie : défaut de fermeture du neuropore antérieur ne permettant pas le développement des hémisphères cérébraux.

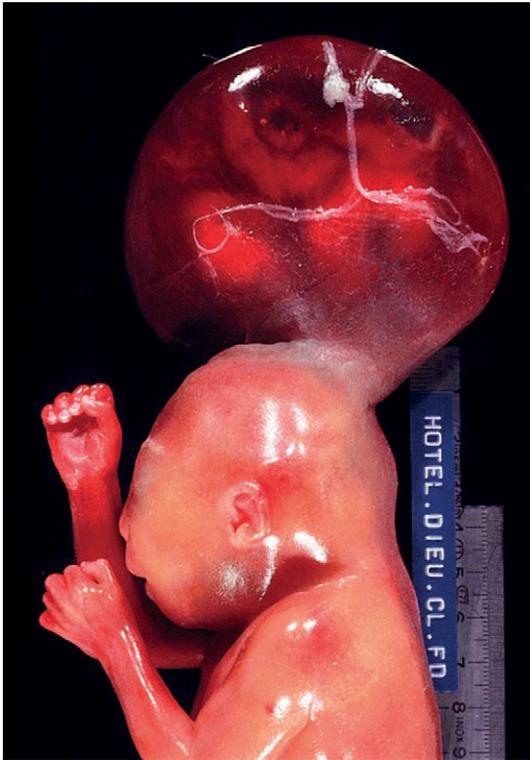


Figure 5.14

Encéphalocèle volumineuse, de siège un peu inhabituel, l'implantation est plus fréquemment occipitale.

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.

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]);



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.

- **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).

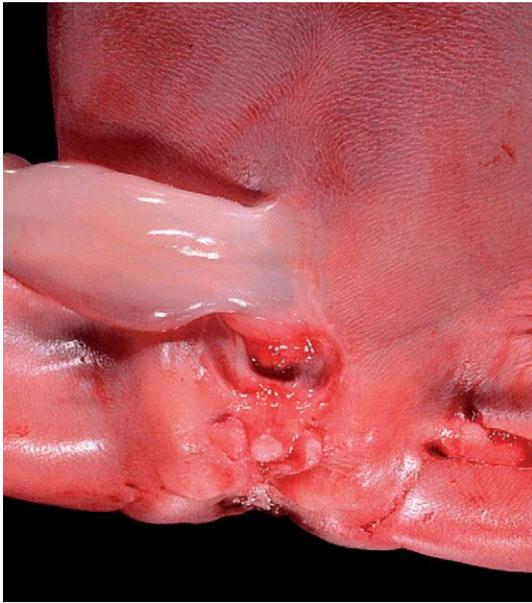


Figure 5.16

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.

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

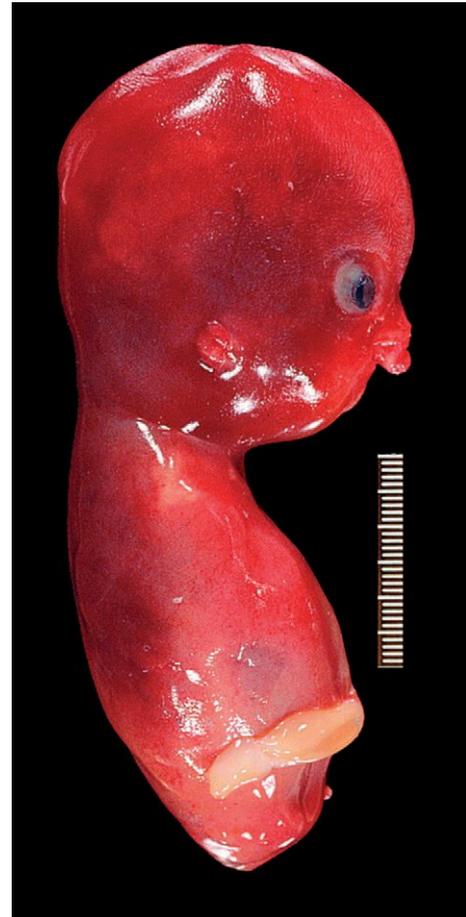


Figure 5.18

Tétra-phocomélie complète (absence des 4 membres).

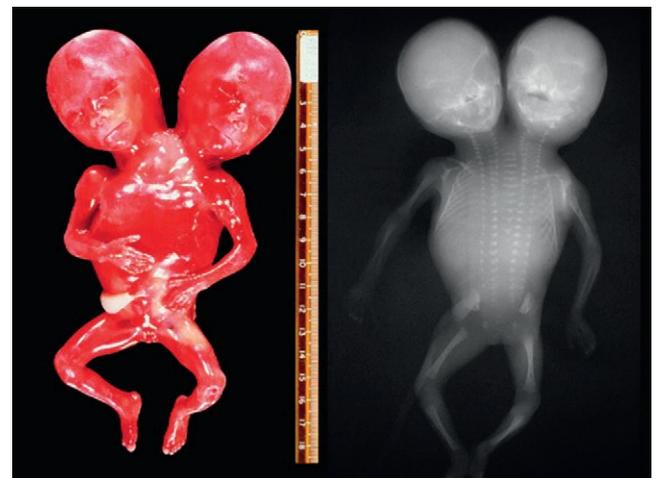


Figure 5.19

Siamesis isopages en Y.

différenciation et de la prolifération cellulaire qui sont des lésions pré-cancéreuses (cf. chapitre 9, « Histoire naturelle du cancer »).



Figure 5.20

Siamesis isopages en lambda (Janus asymétrique).

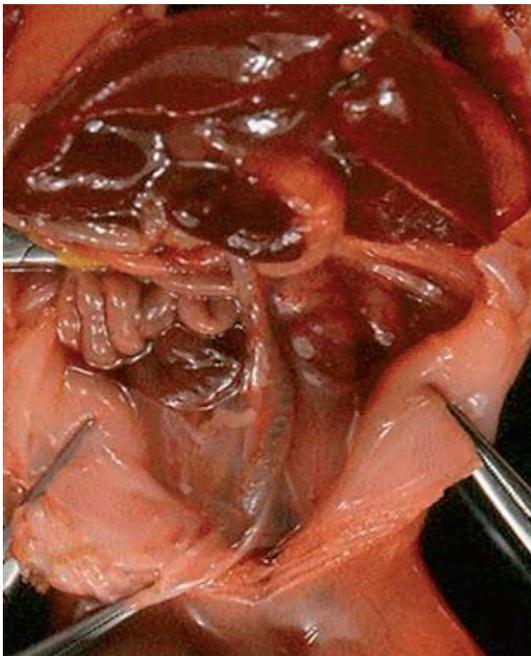


Figure 5.21

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.

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 :**

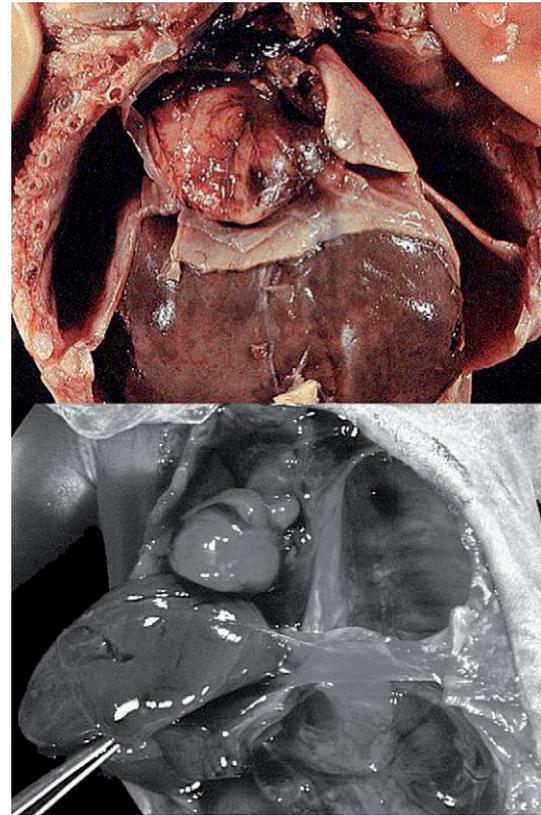


Figure 5.22

Agénésie pulmonaire unilatérale droite (en haut), gauche (en bas).

- 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 =



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.

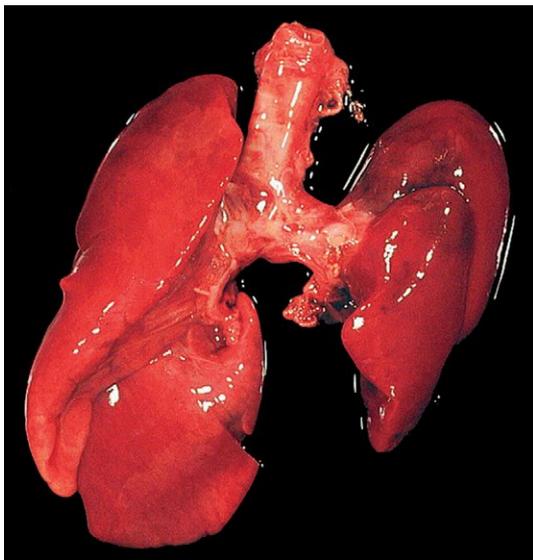


Figure 5.24

Hypoplasie pulmonaire gauche (au cours d'une hernie diaphragmatique par agénésie de coupole gauche).

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, hymé-



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).

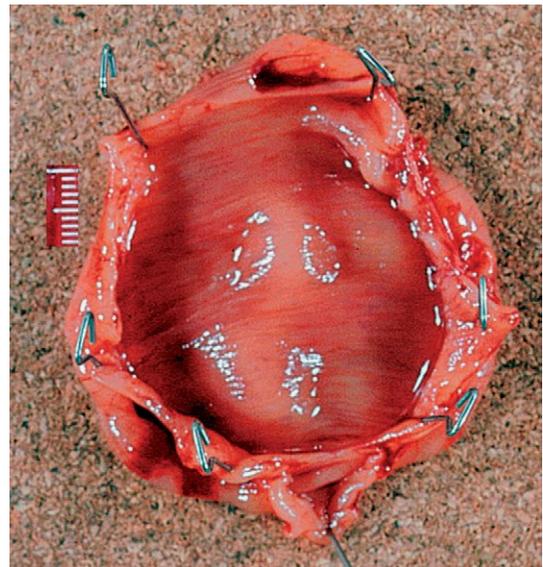


Figure 5.27

Diaphragme intestinal : l'obstacle est constitué par un diaphragme muqueux (défaut de tunnellation).

néale...) 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).



L'essentiel à retenir

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 omphalomesentérique), 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 (nævus nœvocellulaire).

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).

ENTRAÎNEMENT 5 QCM

QCM 1

Un hamartome :

- A** Est un assemblage de tissus étrangers à ceux de l'organe dans lequel il se développe
- B** Est synonyme d'hétérotopie
- C** Est constitué de tissus matures
- D** Peut se voir dans n'importe quel organe
- E** Résulte d'une anomalie de fusion

EN SAVOIR PLUS 5.1 Exemples de syndromes malformatifs

1. Dysplasies non métaboliques

Elles ont été évoquées plus haut. Elles peuvent être associées à des anomalies chromosomiques, à des empreintes parentales ou à des anomalies géniques.

2. Dysplasies géniques d'origine métabolique

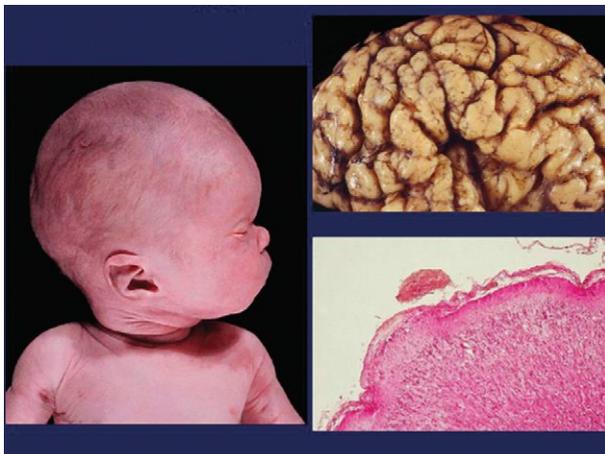
Il s'agit d'un chapitre vaste et hétérogène, qui devrait être appelé à un grand développement dans l'avenir. De nombreuses voies métaboliques sont concernées. Leur perturbation est à l'origine de maladies métaboliques avec ou sans surcharge, dont seules certaines sont associées à des malformations. Sont exclues les maladies lysosomales peu ou pas malformatives.

- *Maladies péroxysomales* : le syndrome de Zellweger (hépatocérébro-rénal) (e.figure 5.1), autosomique récessif, dû à l'absence de péroxysomes, est léthal dans l'enfance. Il associe une dysmorphie faciale, un dysfonctionnement sévère du SNC par anomalies de la giration cérébrale (et de la migration neuronale), un dysfonctionnement hépatique et des kystes corticaux rénaux.

- *Maladies mitochondriales* : de nombreuses chaînes métaboliques peuvent être perturbées, avec sous sans malformations associées. Exemple : déficit de l'oxydation mitochondriale des acides gras : dysmorphie céphalique, anomalies cérébrales, génitales, maladie kystique rénale.

- *Déficit de synthèse du cholestérol* : le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (e.figure 5.2) : agénésie partielle du corps calleux, dysmorphie faciale, anomalies génitales et des extrémités.

- *Déficits de la glycosylation des protéines* : hypoplasie olivoponto-cérébelleuse, dysmorphie faciale, mamelons inversés, fibrose et stéatose hépatiques.



e.Figure 5.1

Syndrome de Zellweger : dysmorphie faciale (à gauche) ; anomalies de la giration (en haut à droite) par trouble de la migration neuronale (en bas à droite).

- *Maladie métabolique à retentissement fœtal* : phénylcétonurie maternelle (RCIU, microcéphalie, dysmorphie).

3. Syndromes malformatifs géniques

- Syndrome de Meckel-Grüber, récessif autosomique (e.figure 5.3) : triade polydactylie (hexadactylie), encéphalocèle occipitale et reins kystiques (dysplasie kystique rénale) (e.figure 5.4).



e.Figure 5.2

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) : dysmorphie faciale, ambiguïté sexuelle, polydactylie et syndactylies.



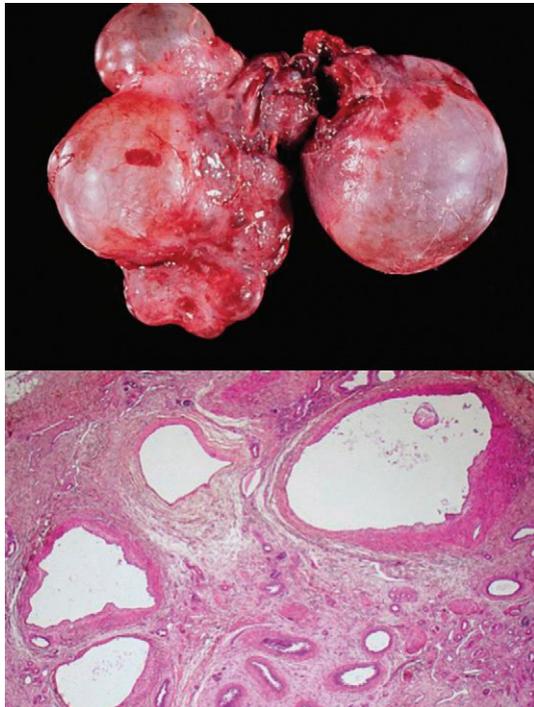
e.Figure 5.3

Syndrome de Meckel-Grüber : encéphalocèle occipitale postérieure, polydactylie (hexadactylie post-axiale) bien visible sur le pied, dysmorphie liée à l'oligo-amnios, dû à la dysplasie rénale bilatérale.

EN SAVOIR PLUS 3.5 Suite

4. Séquences

- La *séquence de Pierre Robin* est liée à un trouble initial correspondant à un défaut de motricité faciale, ayant pour conséquences : hypoplasie mandibulaire, micrognathie, glossoptose et fente palatine postérieure (palais mou) : la langue, en situation postérieure, empêche la fermeture du palais.
- La *séquence de Prune Belly* (e.figure 5.5) a pour trouble initial une obstruction urétrale ou du col vésical, avec pour conséquence la triade : atrophie des muscles de la paroi abdominale, malformation de l'appareil urinaire (dilatation urinaire et dysplasie rénale) et cryptorchidie.



e.Figure 5.4

Dysplasie rénale : forme kystique, en haut aspect macroscopique et en bas lésion histologique élémentaire caractéristique : tubes primitifs (anomalie de différenciation), désorganisation et kystes.

- Dans la *séquence de Potter*, le trouble initial est un oligoamnios ou un anamnios dû à des reins non fonctionnels ou à une fuite de liquide amniotique (voir dans l'ouvrage figure 5.7 et figure 5.21). La conséquence est une *séquence* déformante : compression foetale avec déformations positionnelles des membres, ankylose, dysmorphie faciale d'oligo-amnios (front haut et fuyant, épicanthus, micro-rétrognathisme, oreilles bas implantées), hypoplasie pulmonaire bilatérale.

5. Associations (poly-malformations)

- À mi-chemin des syndromes génétiques et polymalformations sans étiquette, l'identification de ces associations malformatives sera plus ou moins difficile en raison de leur caractère parfois exceptionnel ou de leur expression très variable.
Exemple : Association VATER ou VACTERL V = défaut vertébral ; A = atrésie anale ; C = cardiopathie ; T = atrésie trachéo-œsophagienne (E) ; R = aplasie radiale et/ou malformations rénales ; L = *limb* (membres).



e.Figure 5.5

Séquence de Prune-Belly : à gauche, distension abdominale par une ascite urineuse (aboutissant à une atrophie de la musculature abdominale) ; à droite retentissement de l'obstacle (siégeant sur le col vésical ou l'urètre postérieur) sur tout l'appareil urinaire : distension vésicale (souvent majeure), urétérale et pyélique.

Pathologies liées à l'environnement

PLAN DU CHAPITRE

Introduction	128
Lésions secondaires à la pollution atmosphérique	128
Lésions secondaires aux agents physiques	139
Lésions secondaires aux agents chimiques	142
Pathologie iatrogène et médicamenteuse	142
Conclusion	143



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.

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.

Lésions secondaires à la pollution atmosphérique

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.

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'hypermensibilité, 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 berylloses 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](#)).**

Pneumopathies aiguës

Certains polluants (monoxyde de carbone, dioxyde d'azote, formaldéhydes, fumées, gaz ou produits aérosolisés :

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 Athlètes, travailleurs à l'air libre Asthmatiques	Diminution de la fonction respiratoire. Augmentation de la réactivité des voies aériennes. Inflammation pulmonaire Diminution de la capacité respiratoire Hospitalisations plus fréquentes
Dioxyde d'azote	Adultes en bonne santé Asthmatiques Enfants	Augmentation de la réactivité des voies aériennes Diminution de la fonction respiratoire Augmentation de l'incidence des infections respiratoires
Dioxyde de soufre	Adultes en bonne santé Bronchopneumopathes Asthmatiques	Symptômes respiratoires plus fréquents Augmentation de la mortalité et des hospitalisations Diminution de la fonction respiratoire
Aérosols acides	Adultes en bonne santé Enfants Asthmatiques	Altération du système mucociliaire Augmentation de l'incidence des infections respiratoires Diminution de la fonction respiratoire Augmentation des hospitalisations
Particules	Enfants Bronchopathes ou cardiopathes Asthmatiques	Augmentation de l'incidence des infections respiratoires Diminution de la fonction respiratoire Surmortalité 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

Tableau 6.2. Maladies humaines et expositions professionnelles.

Organe	Effet	Toxique
Système cardiovasculaire	Maladie cardiaque	Monoxyde de carbone, plomb, solvant, cobalt, cadmium
Appareil respiratoire	Cancer nasal Cancer pulmonaire Bronchopneumopathie chronique obstructive Hypersensibilité Irritation Fibrose	Alcool isopropylique, poussière de bois Radon; asbeste, silice, bis (chlorométhyle) éther, nickel, arsenic, chrome, gaz moutarde Poussière de grain, poussière de charbon, cadmium Béryllium, isocyanates Ammoniaque, oxydes de soufre, formaldéhyde Silice, asbestose, cobalt
Système nerveux	Neuropathie périphérique Démarche ataxique Dépression du système nerveux central Cataracte	Solvants, acrylamide, chlorure de méthyle, mercure, plomb, arsenic, DDT Chlordane, toluène, acrylamide, mercure Alcool, cétone, aldéhyde, solvants Irradiation aux ultraviolets
Appareil urinaire	Toxicité Cancer de vessie	Mercure, plomb, éther de glycol, solvants Naphthylamines, 4-aminobiphényl-benzidine, dérivés du caoutchouc
Appareil reproducteur	Infertilité masculine Infertilité féminine Tératogénèse	Plomb, plastifiants (phtalate) Cadmium, plomb Mercure, biphényles polychlorés
Système hématopoïétique	Leucémie	Benzène, radon, uranium
Peau	Folliculite et dermatose acnéiforme Cancer	Biphényles polychlorés, dioxine, herbicides Irradiation aux ultraviolets
Tractus gastro-intestinal	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 6.3. 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

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).

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

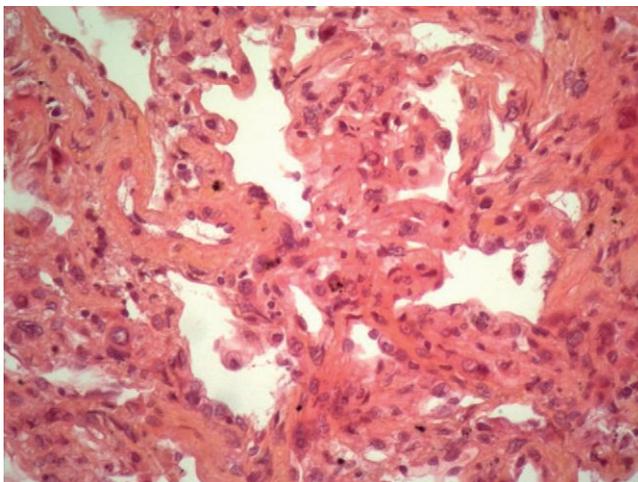


Figure 6.1

Dommage alvéolaire diffus, aspect histologique.

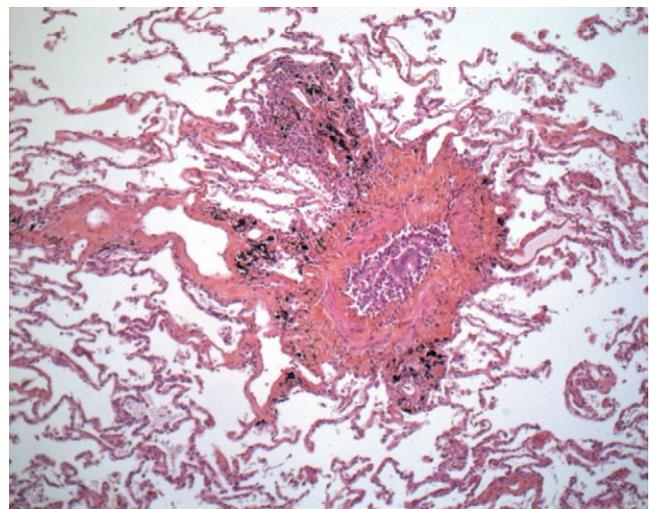


Figure 6.2

Empoussiérage et sténose bronchiolaire, aspect histologique.

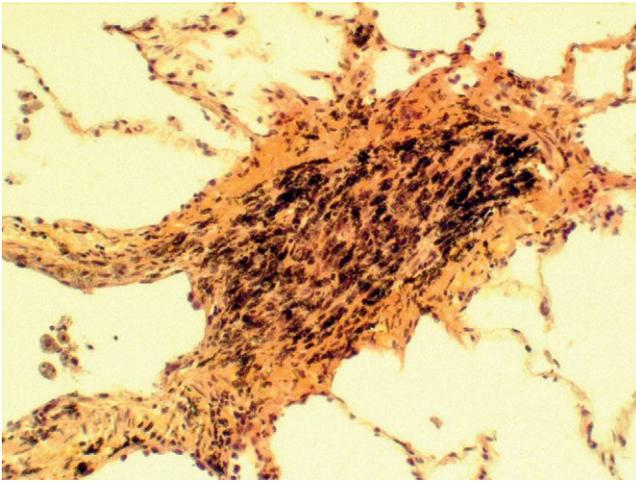


Figure 6.3
Bronchiolite sténosante, aspect histologique.

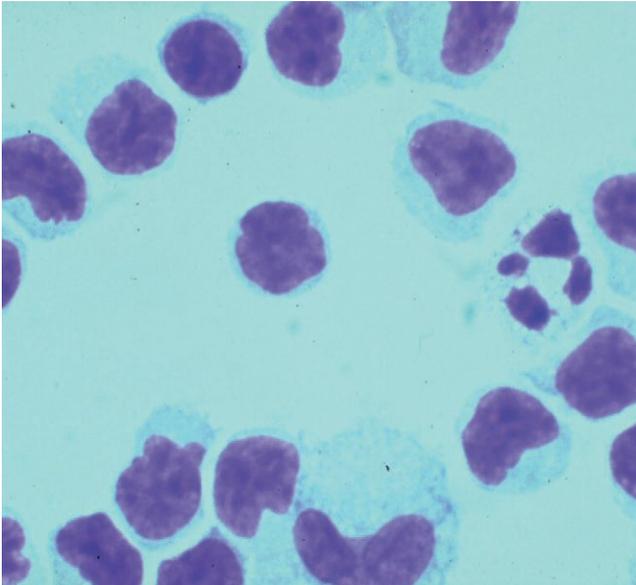


Figure 6.4
Lavage bronchoalvéolaire, hyperlymphocytose (MGG).

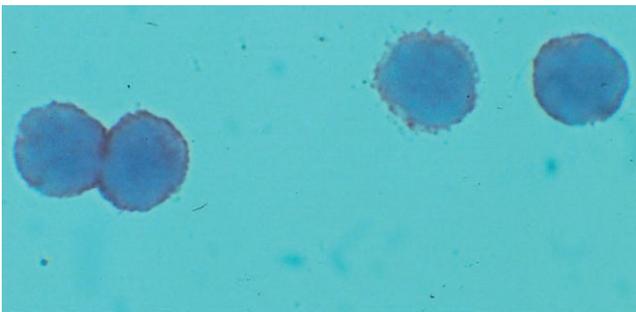


Figure 6.5
Lavage bronchoalvéolaire, hyperlymphocytose CD8 (immunohistochimie).

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).

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

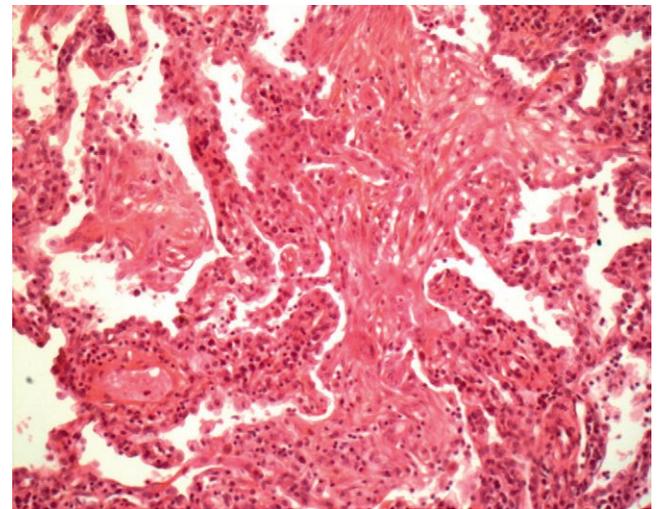


Figure 6.6
Pneumopathie obstructive (BOOP), aspect histologique.



Figure 6.7
Scanner, pneumopathie d'hypersensibilité. Alvéolite allergique extrinsèque (oiseaux), scanner sans injection, micronodules flous peu denses centrolobulaires.

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'empoussiérement, 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.

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).

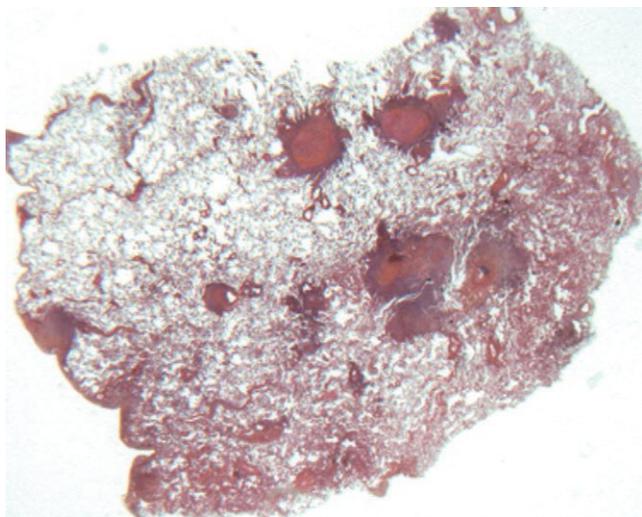


Figure 6.8

Nodule silicotique, lame montée.

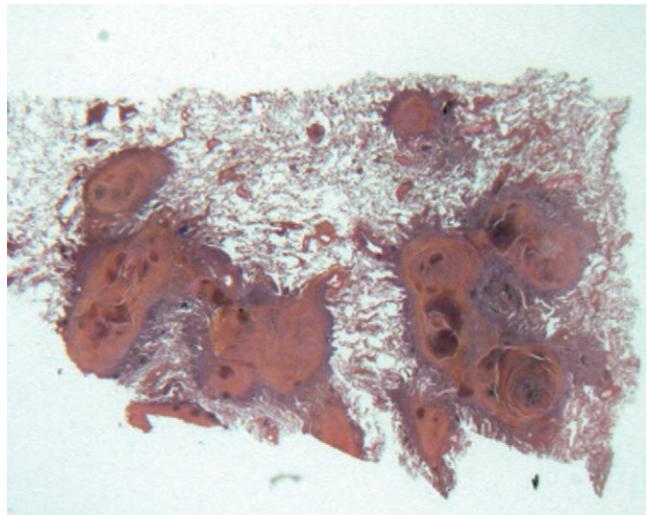


Figure 6.9

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

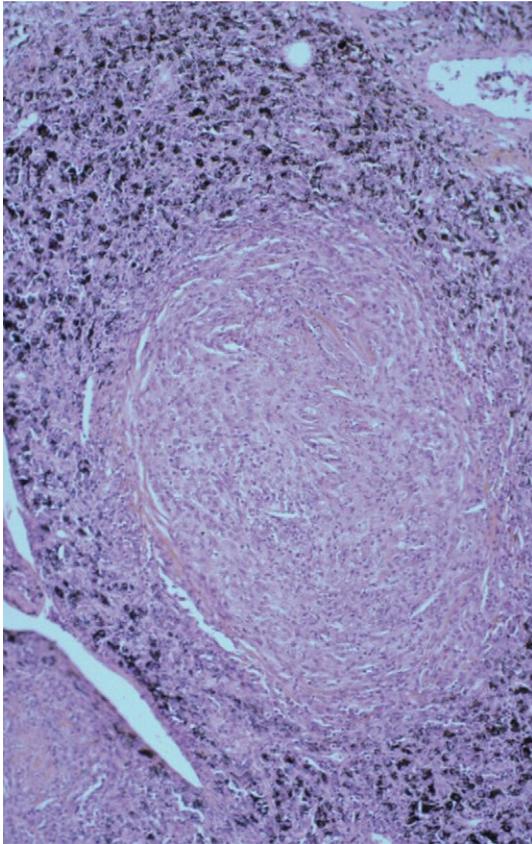


Figure 6.11

Nodule silicotique, aspect histologique.

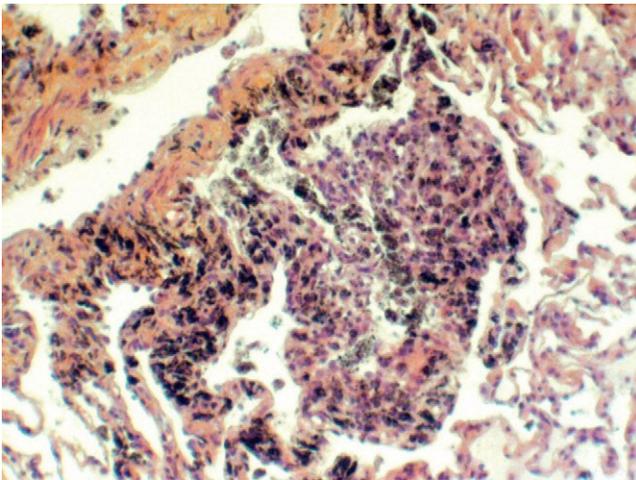


Figure 6.12

Dépôts d'anthracose et de poussières mixtes dans le parenchyme pulmonaire.

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'ensilage de poudres abrasives, percement de tunnels, etc.), la tuberculose et le cancer (figures 6.12–6.14).

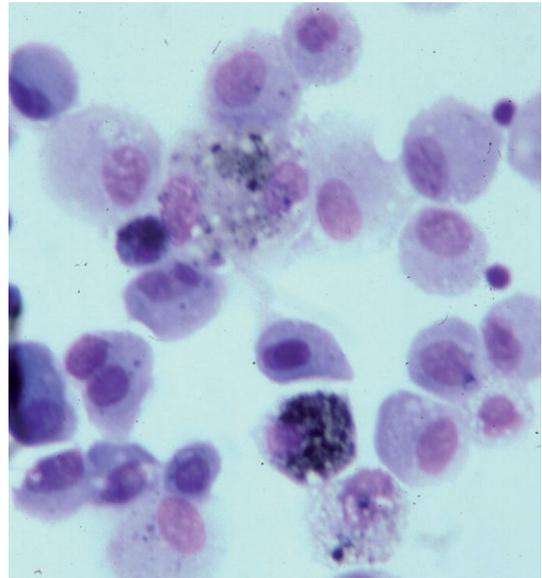


Figure 6.13

LBA Prothésiste dentaire exposition professionnelle.

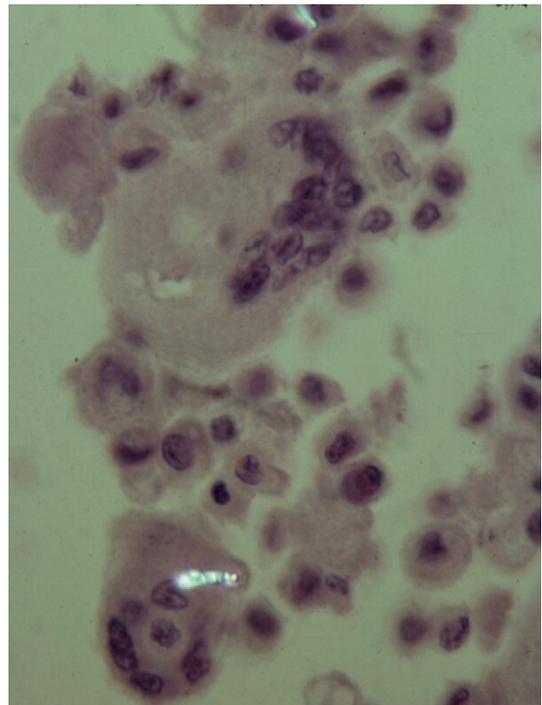


Figure 6.14

LBA lumière polarisée; prothésiste dentaire, exposition professionnelle.

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 nom-



Figure 6.15

Bloc d'amiante (chrysotile) montrant la nature fibreuse de ce minéral (d'après Corrin).

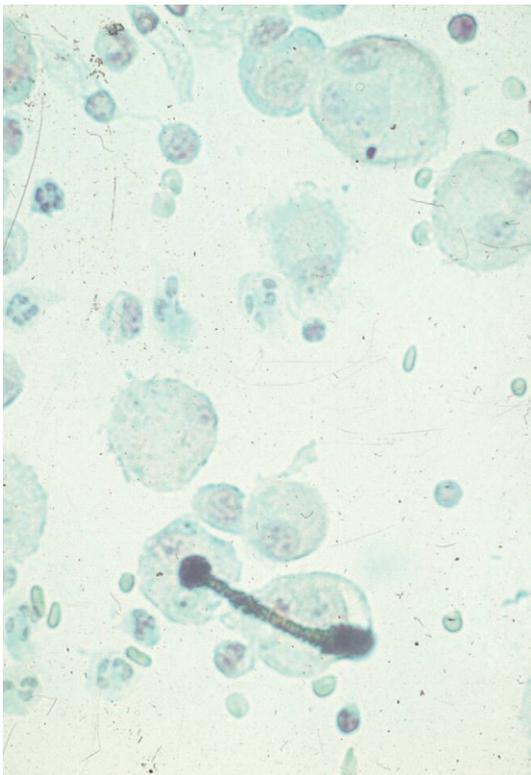


Figure 6.16

LBA + corps asbestosique, RAL.

breuses 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 1^{er} janvier 1997 (figures 6.15–6.18).

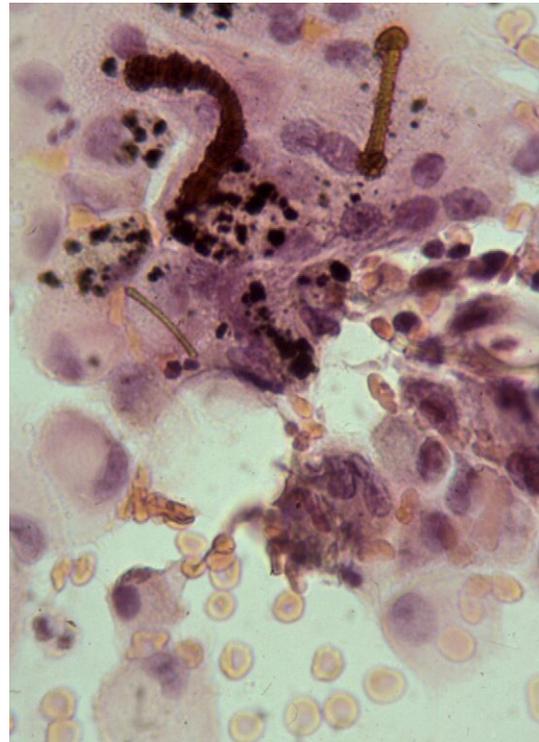


Figure 6.17

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.

Bérylliose

L'atteinte pulmonaire de la bérylliose 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).

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 cancérigène que la fumée de cigarette mais une exposition conjointe potentialise leur

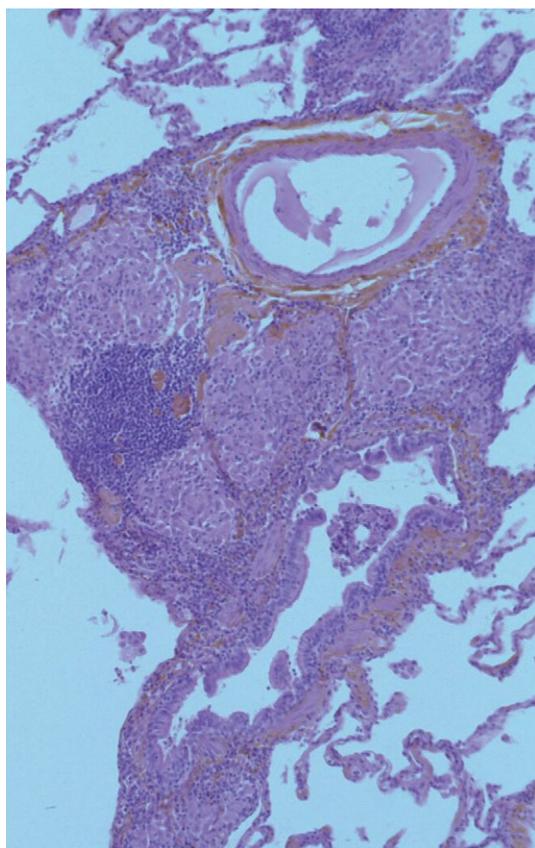


Figure 6.19

Bérylliose, aspect histologique.

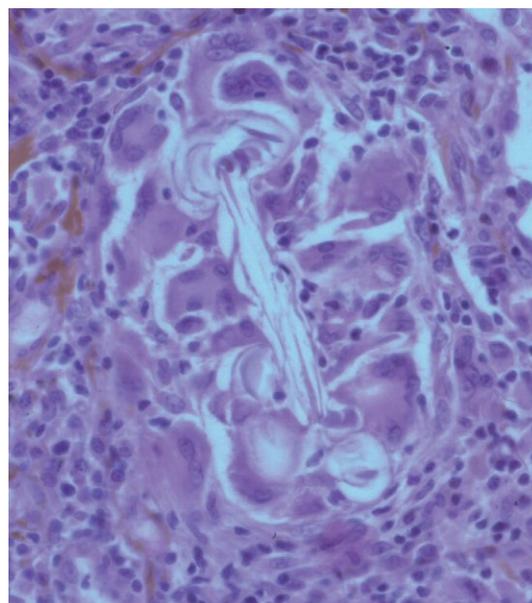


Figure 6.20

Bérylliose, aspect histologique.

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.

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).

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).

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



Figure 6.21

Mésothéliome malin pleural, aspect macroscopique.

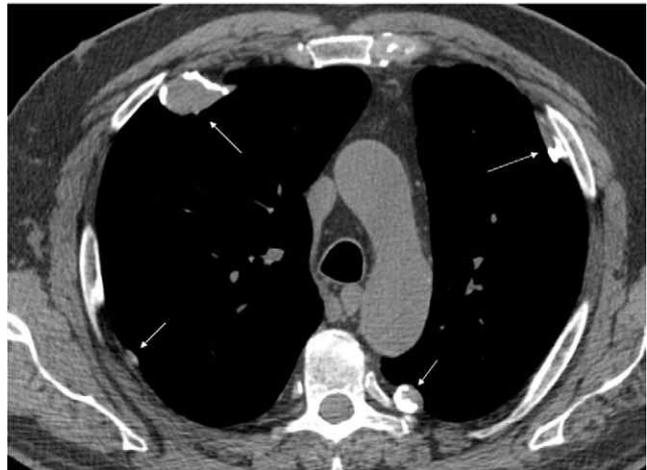


Figure 6.23

Scanner, plaques fibrohyalines témoignant d'une exposition à l'amiante.

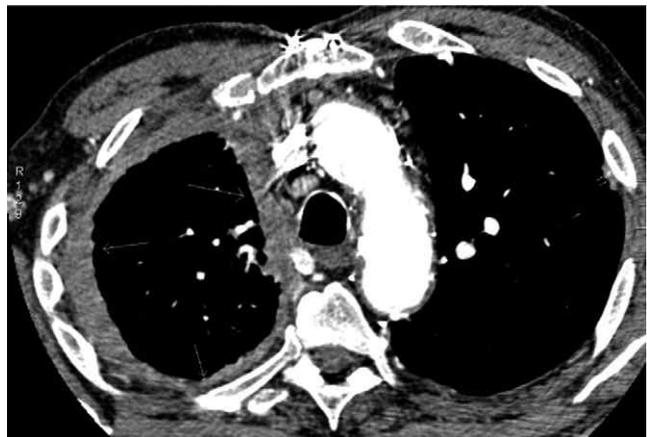


Figure 6.24

Mésothéliome pleural droit. Scanner avec injection. Rétraction de l'hémithorax droit, et épaississement pleural droit circonférentiel, touchant notamment la plèvre médiastine. Petite plaque pleurale controlatérale.

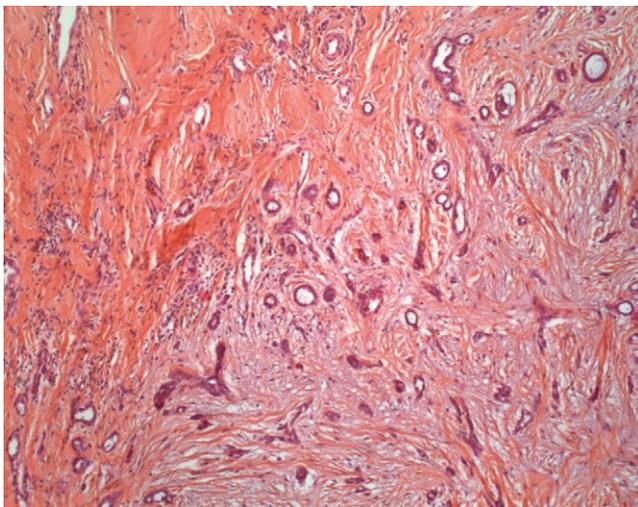


Figure 6.22

Mésothéliome malin pleural type épithélioïde, aspect histologique.

peuvent être observés avec une prédominance des adénocarcinomes et des localisations dans les lobes pulmonaires inférieurs.

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.

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 coronaire (voir chapitre 4).

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).

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.



Figure 6.26

Emphysème, aspect macroscopique.



Figure 6.25

Emphysème, aspect macroscopique.

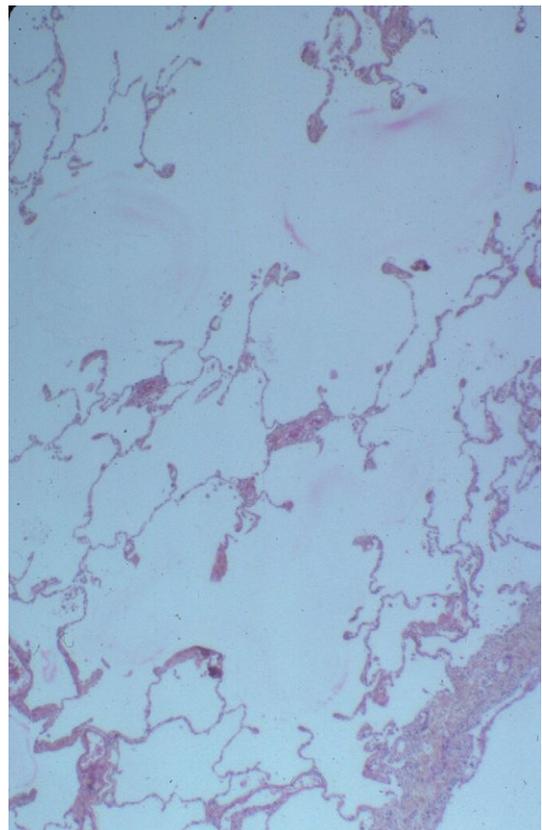


Figure 6.27

Emphysème, aspect histologique.

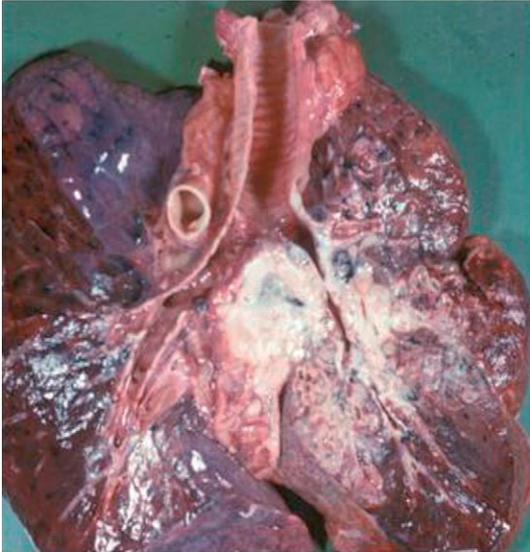


Figure 6.28

Cancer broncho-pulmonaire, tumeur proximale, aspect macroscopique.



Figure 6.29

Cancer broncho-pulmonaire, tumeur périphérique, aspect macroscopique.

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 6.30

Cancer broncho-pulmonaire, forme pneumonique d'un carcinome bronchiolo-alvéolaire.

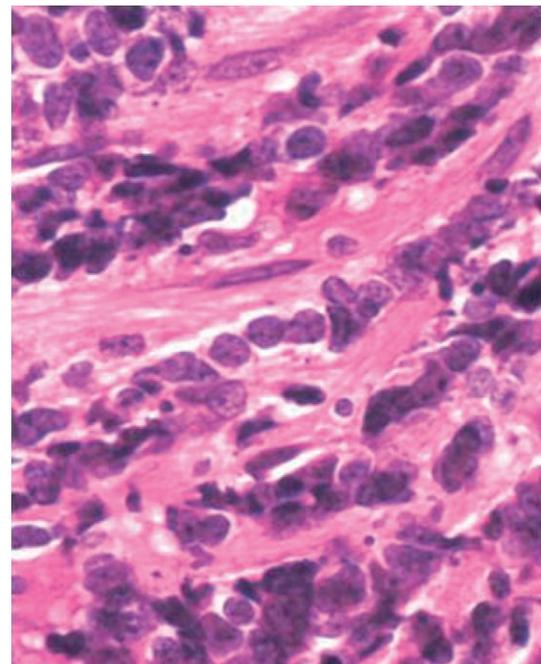


Figure 6.31

Carcinome à petites cellules, aspect histologique.

Autres cancers

Le tabagisme est également un facteur de risque de nombreux autres cancers, en particulier des carcinomes épidermoïdes

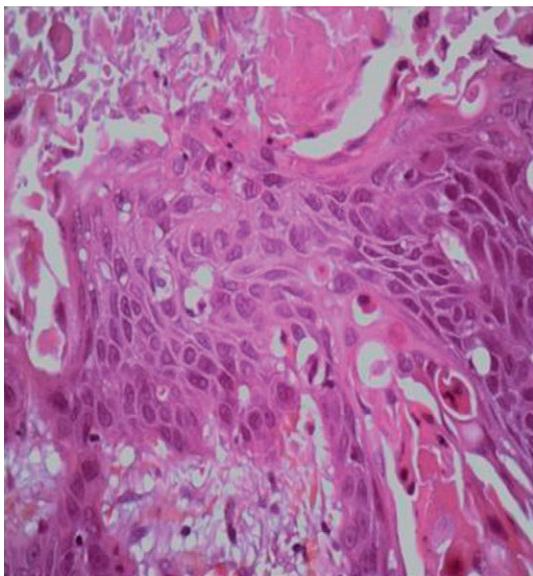


Figure 6.32

Carcinome épidermoïde, aspect histologique.

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.

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).

Lésions induites par les radiations

Radiations non ionisantes

Les ultraviolets ou les infrarouges n'entraînent en général que des lésions cutanées du fait de leur faible pénétration.

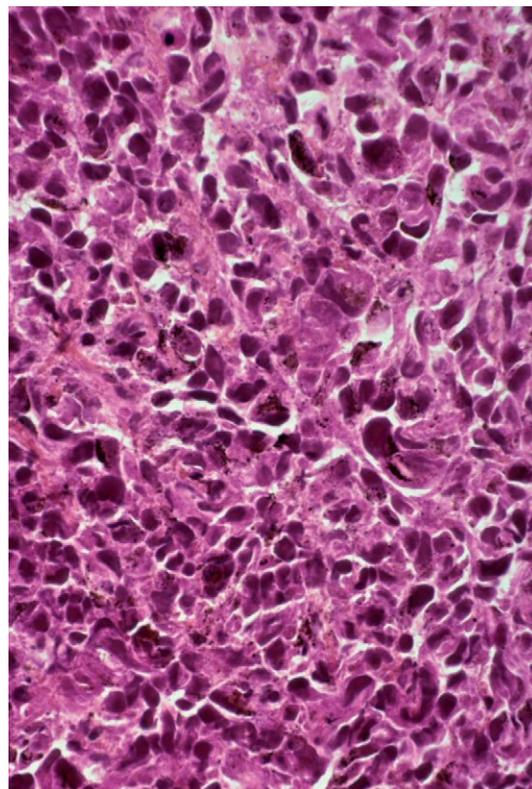


Figure 6.33

Mélanome aspect histologique.

Elles peuvent provoquer des « coups de soleil » ou des insolation. 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).

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). 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 6.4. Aspects cliniques de l'irradiation aiguë.

Catégorie	Dose corporelle totale (rem)	Symptômes	Pronostic
Infraclinique	< 200	Nausée et vomissement peu intenses Lymphocytes < 1 500/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 < 1 000/mm ³	Infections Peut nécessiter une greffe de moelle osseuse
Gastro-intestinale	600–1 000	Nausée, vomissements, diarrhée Hémorragie et infection pendant les 3 premières semaines Leuconéutropénie et thrombopénie sévère Lymphocytes < 500/mm ³	Choc et décès en 10 à 14 jours même après traitement substitutif
Système nerveux central	> 1 000	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

Tableau 6.5. 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	Œdème, mort cellulaire endothéliale et épithéliale	Fibrose interstitielle et intra-alvéolaire; cancer
Tractus gastro-intestinal	Œdème, 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	Œdème, 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

Lésions barométriques

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.

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).

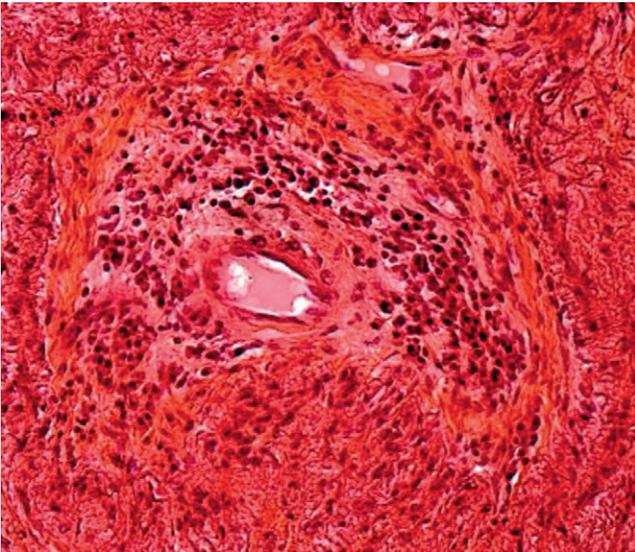


Figure 6.34

Lésion vasculaire radique chronique, aspect histologique.

Élévation brutale de la pression atmosphérique (blast)

Le blast lié à des explosions transmises par l'air (« soufflé ») 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.

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.

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.

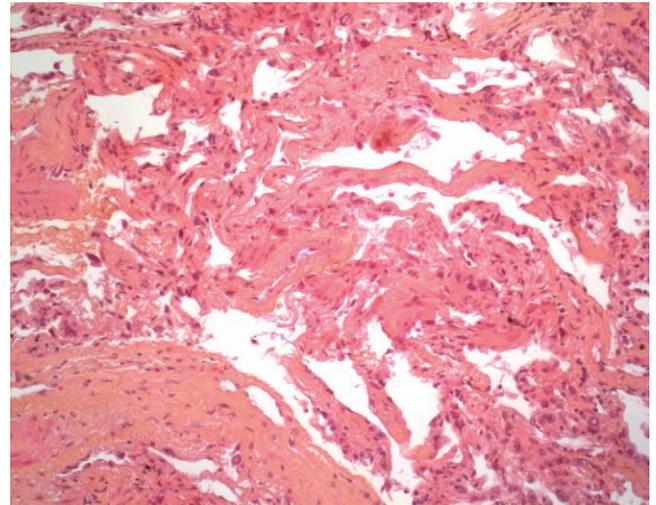


Figure 6.35

Poumon radique, fibrose, aspect histologique.

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.

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.

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.

Lésions 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 immunitaire 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](#)).

Pathologie iatrogène et médicamenteuse

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.

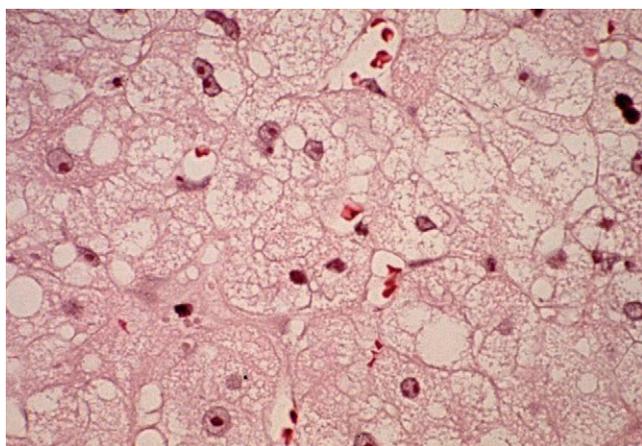
Le diagnostic s'appuie principalement sur une anamnèse rigoureuse. L'interrogatoire du patient sur ses conditions de vie professionnelle, familiale ou géographique, ses antécédents pathologiques et surtout ses traitements, leur mode d'administration et leur durée est un prérequis. Plusieurs facteurs 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>).

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
Mercuré	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

**Figure 6.36**

Hépatopathie iatrogène aux anti-rétroviraux, aspect histologique.

Conclusion

Ce chapitre montre l'extrême complexité que peuvent revêtir la pathologie environnementale et iatrogène et la

**Figure 6.37**

Pneumopathie aiguë radique, scanner.

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

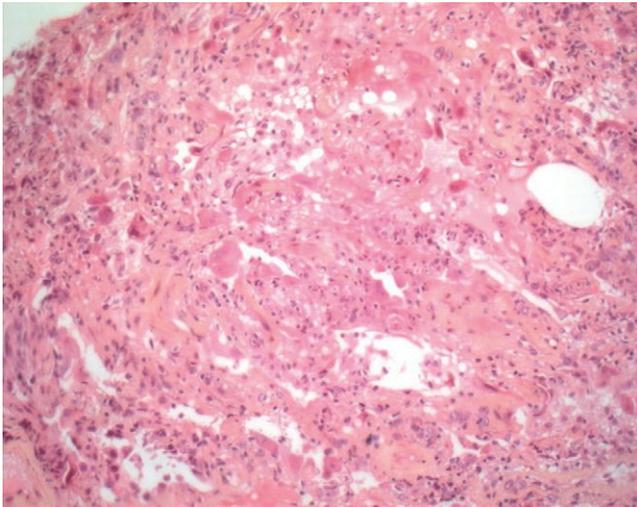


Figure 6.38

Pneumopathie par oxygénothérapie.

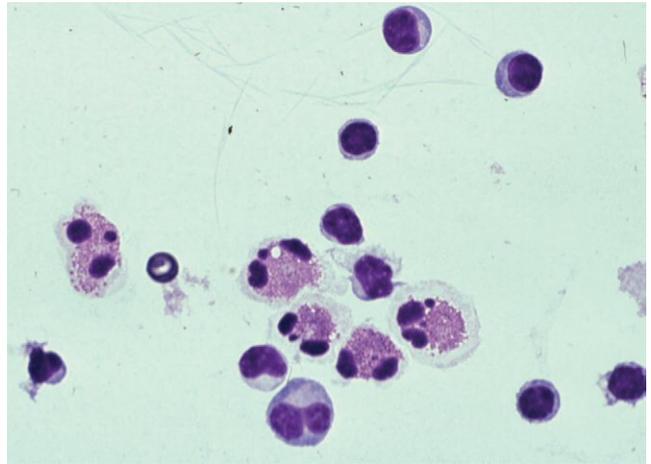


Figure 6.40

Fibrose pulmonaire + bléomycine, LBA.

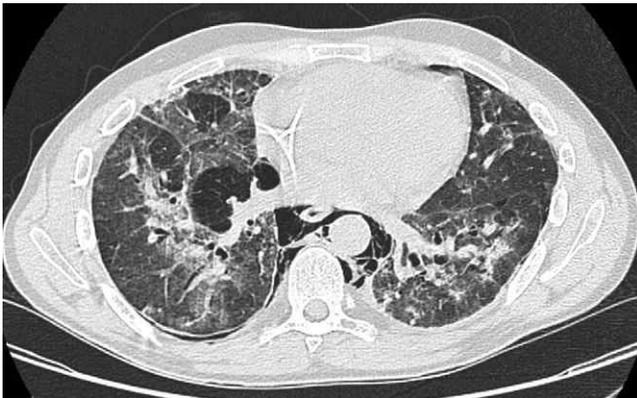


Figure 6.39

Fibrose pulmonaire + bléomycine, scanner.

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.



L'essentiel à retenir

- Le poumon est l'organe le plus exposé aux agressions liées à l'environnement.
- Les manifestations respiratoires sont liées soit à des micro-organismes infectants, soit à des aérocontaminants professionnels ou non professionnels (comme le tabac).
- Elles se traduisent soit par des pneumopathies dont les aspects cyto/histologiques peuvent amener au diagnostic, soit à des tumeurs.
- Les effets d'agents physiques ou chimiques peuvent affecter la peau mais également le poumon ou d'autres systèmes (cardiovasculaire, hématopoïétique, nerveux).
- Il existe un large groupe de pathologies iatrogènes et médicamenteuses (par cytotoxicité directe ou par réaction allergique) dont le diagnostic dépend d'une anamnèse rigoureuse et d'un interrogatoire détaillé.

ENTRAÎNEMENT 6 QCM

QCM 1

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Le mésothéliome pleural est dans la majorité des cas lié à une exposition à l'amiante
- B** Une pneumopathie interstitielle peut être d'origine médicamenteuse
- C** Les pneumoconioses sont des affections pulmonaires en réponse à un agent infectieux
- D** L'asbestose est une fibrose pulmonaire secondaire à une exposition à l'amiante
- E** Une plaque pleurale fibrohyaline est le témoin d'une exposition à l'amiante

QCM 2

Le mésothéliome :

- A** Est une tumeur bénigne des séreuses
- B** Peut concerner le péritoine

C Est lié à l'exposition à la silice

D Est principalement lié à l'exposition tabagique

E Peut se révéler par un épanchement pleural douloureux

QCM 3

Parmi les propositions suivantes concernant les cancers bronchopulmonaires, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Ils sont dans la grande majorité des cas des carcinomes

B Ils peuvent donner des métastases osseuses

C Les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes sont dans la grande majorité des cas liés à une intoxication tabagique

D Le diagnostic de carcinome infiltrant peut être fait sur biopsie bronchique réalisée par voie endoscopique

E Les cancers endobronchiques peuvent donner des pneumopathies à répétition

This page intentionally left blank

Généralités sur les tumeurs

PLAN DU CHAPITRE

Définition d'une tumeur	148
Composition d'une tumeur	149
Tumeurs bénignes et malignes	150
Nomenclature des tumeurs	151
Évaluation du pronostic des cancers	153
Méthodes diagnostiques des tumeurs	154



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.

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.

Définition d'une tumeur

Le terme « tumeur » désignait autrefois toute augmentation localisée de volume 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.

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- 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).

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

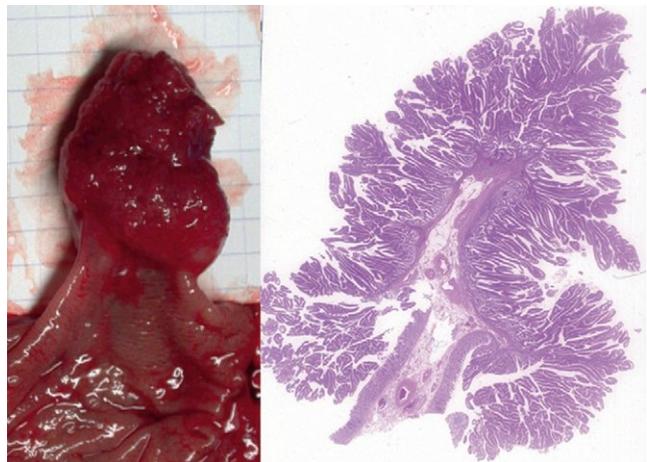


Figure 7.1

Tumeur bénigne : polype pédiculé du côlon correspondant à un adénome en dysplasie de bas grade. Macroscopie à Gauche et histologie à droite.

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).

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.**

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

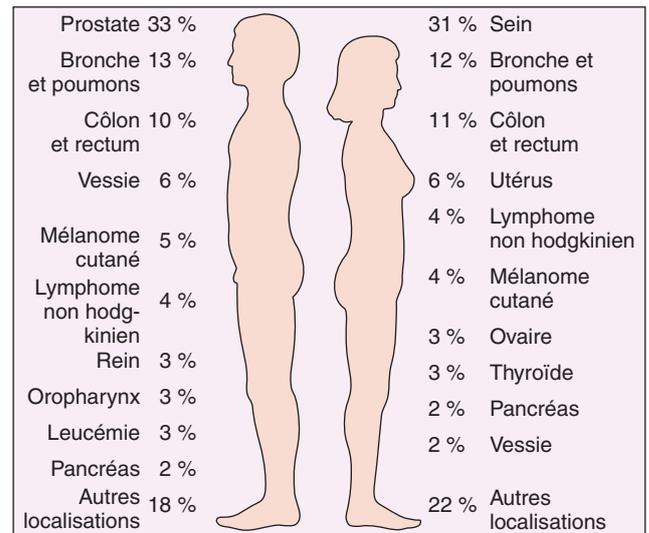


Figure 7.2

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)

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.

Différenciation tumorale

Le tissu tumoral tend à reproduire la structure et la fonction d'un tissu normal :

- soit le plus souvent, l'aspect du tissu dont les cellules tumorales sont originaires;
- soit plus rarement un tissu différent : la tumeur est dite métaplasique.

Exemple : l'épithélium bronchique est bordé d'un épithélium cylindrique cilié. Les tumeurs bronchiques peuvent être des tumeurs à différenciation glandulaire ou des tumeurs à différenciation malpighienne lorsqu'elles surviennent sur une métaplasie malpighienne de l'épithélium bronchique.

La différenciation d'une tumeur est sa tendance à ressembler à un tissu normal ou embryonnaire. La tumeur est dite :

- **bien différenciée, lorsqu'elle ressemble nettement et de façon homogène au tissu normal;**
- **peu 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).**

Tumeurs bénignes et malignes

Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes aboutissent spontanément à la mort du patient. Cette distinction importante sur le plan évolutif est fortement corrélée à des critères macroscopiques et histologiques.

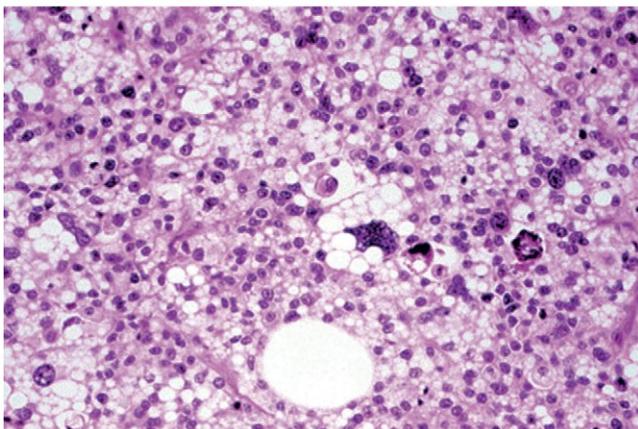
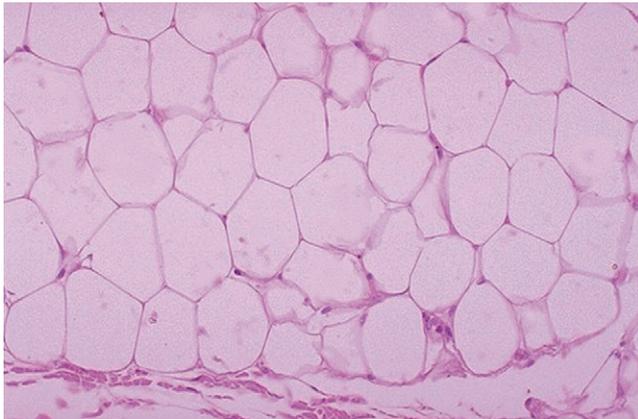


Figure 7.3

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.

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).

Il n'y a pas d'invasion des tissus voisins. Les tumeurs bénignes refoulent sans les détruire les tissus sains de voisinage : elles sont expansives (ex : adénome du foie).

Tumeurs malignes

Les caractères des tumeurs malignes ou cancers s'opposent point par point à ceux des tumeurs bénignes (tableau 7.1).

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

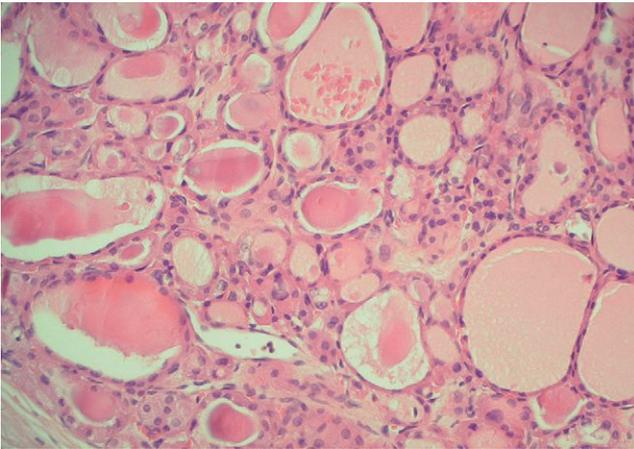


Figure 7.4

Tumeur bénigne : adénome de la thyroïde. L'histologie est très proche de celle observée dans le parenchyme thyroïdien normal.

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)	Différenciation variable (de bien à peu ou pas semblable au tissu d'origine)
Cellules régulières	Cellules cancéreuses (anomalies du cytoplasme et du noyau)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après exérèse complète	Exérèse complète difficile. Récurrence possible après exérèse supposée complète
Pas de métastase	Métastases

dans d'autres viscères : les métastases. Les tumeurs malignes ont tendance à récidiver après éradication locale. L'évolution, en l'absence de traitement, se fait spontanément vers la mort.

Caractères macroscopiques

Les tumeurs malignes sont mal limitées, non encapsulées; elles détruisent et envahissent l'organe dans lequel elles ont pris naissance, ainsi que les organes de voisinage. Leurs contours sont irréguliers. Les foyers de nécrose et d'hémorragie sont habituels.

Caractères histologiques

Les cellules tumorales malignes présentent habituellement des caractères anormaux (caractères cytologiques de malignité). Le tissu tumoral est plus ou moins différencié. Il « caricature » le tissu normal orthologue.

Limites de la distinction bénin/malin

Les caractères opposant les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes constituent un schéma valable dans la plupart des cas. Toutefois, il est des cas où les critères morphologiques ne correspondent pas à l'évolution.

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).

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.

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 tumeur est de très bon pronostic, peu agressive : on utilise alors le terme de tumeur urothéliale de faible potentiel de malignité.

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		Lymphomes Leucémies aiguës lymphoblastiques
Myéloïdes		Syndromes myéloprolifératifs chroniques Leucémies aiguës myéloïdes

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).

Tableau 7.5. Classification de quelques tumeurs dérivées d'autres tissus.

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Mélanocyte	Nævus nœvocellulaire	Mélanome
Mésothélium	Mésothéliome bénin	Mésothéliome malin
Tissu méningé	Méningiome	Méningiome malin
Nerf périphérique	Schwannome	Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques
Cellules gliales	Astrocytome*	Glioblastome

* Les astrocytomes véritablement bénins sont rares ; la plupart des tumeurs gliales astrocytaires ou oligodendrocytaires sont des tumeurs malignes mais avec des degrés variables d'agressivité. Le glioblastome, toujours malin, correspond au plus haut grade de malignité des tumeurs gliales.

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		tumeur vitelline
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).

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.

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).

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

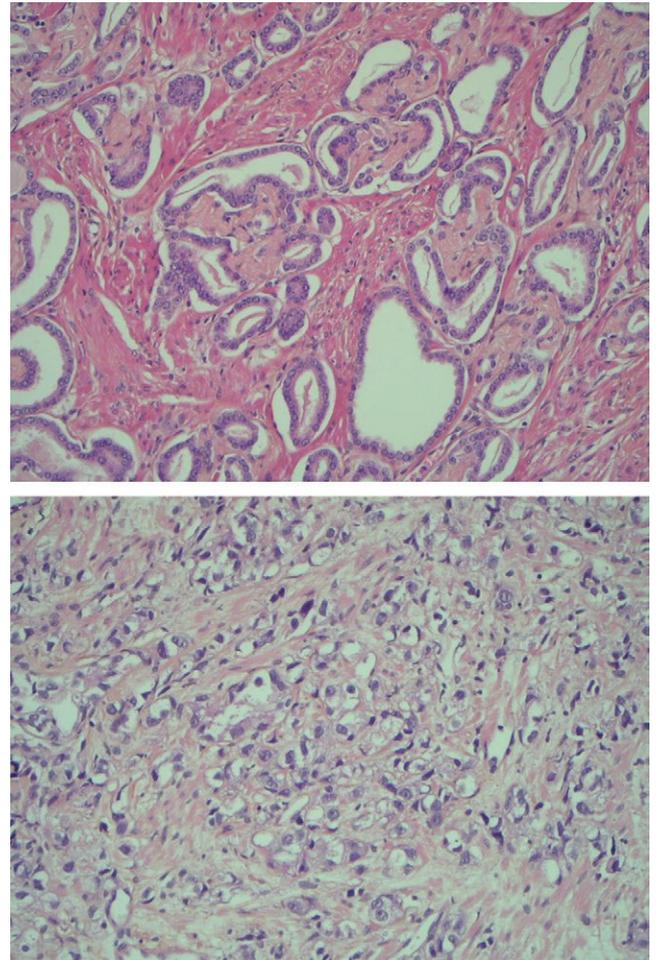


Figure 7.5

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.

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 7^e 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 6^e édition, alors qu'il est maintenant classé « T3 » selon la 7^e édition.

➤ Pour plus d'informations, voir les compléments en ligne [En savoir plus 7.1](#) : « Stade TNM », [En savoir plus 7.2](#) : « La classification TNM des cancers du côlon » et [En savoir plus 7.3](#) : « Exemples de marqueurs pronostiques ».

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.

Méthodes 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.

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](#)).

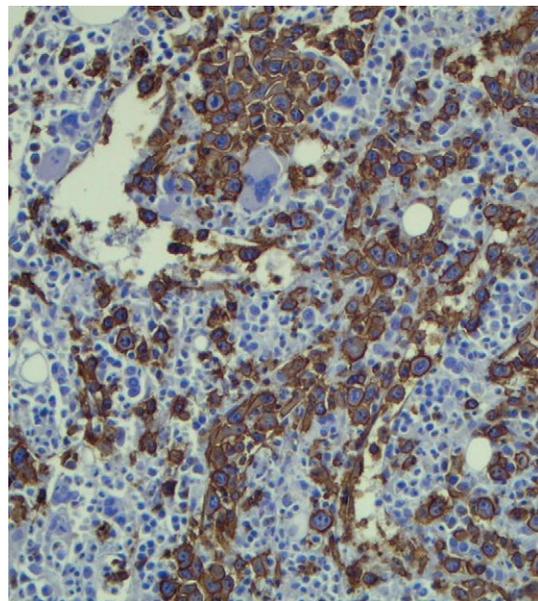


Figure 7.6

Détection de marqueurs de différenciation tumorale par immunohistochimie. Expression du CD20 par les cellules de ce lymphome B à grandes cellules intravasculaire.

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).

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.

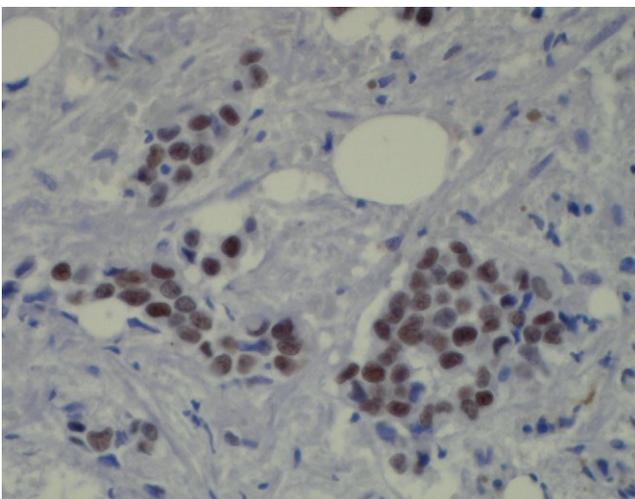


Figure 7.7

Dans cette métastase osseuse d'adénocarcinome mammaire, les cellules tumorales expriment des récepteurs aux œstrogènes, ce qui permet d'envisager un traitement de la patiente par modulation hormonale.

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).

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).

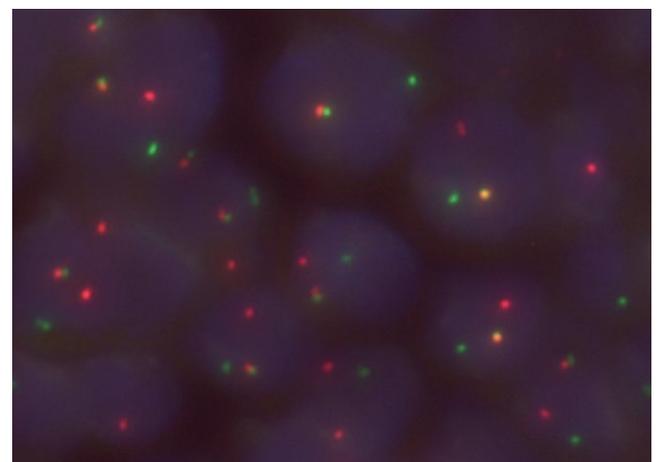


Figure 7.8

Détection par FISH sur noyau interphasique d'une translocation impliquant le proto-oncogène *c-myc* dans les cellules de ce lymphome. Dans les cellules normales, les signaux vert et rouge sont toujours étroitement associés, alors qu'on observe ici une dissociation, pour un des deux chromosomes, dans la plupart des cellules.

Mutations d'un gène

Elles peuvent être assez spécifiques d'une tumeur (ex : gène *KIT* pour les tumeurs stromales digestives).

Clonalité d'une tumeur

Elle peut être établie par la mise en évidence du réarrangement clonal des gènes codant pour les immunoglobulines ou pour le récepteur de cellules T (pour les lymphomes) ou par la mise en évidence d'une inactivation clonale du chromosome X (chez les femmes).

Stratégie diagnostique

L'objectif de la prise en charge médicale d'un patient cancéreux est de le traiter le mieux possible, et au moindre coût. Dans la grande majorité des cas, un diagnostic anatomopathologique, avec au minimum un typage de la tumeur, est nécessaire avant le traitement. Toutefois, ceci nécessite le plus souvent un geste invasif qu'il faut mettre en balance avec les risques et l'intérêt pour le patient. Ainsi, chez un patient cirrhotique présentant de volumineux nodules hépatiques et une élévation importante du taux sérique d'alphafoetoprotéine, le diagnostic de carcinome hépatocellulaire est pratiquement certain, et le désagrément et le risque d'une biopsie de confirmation histologique ne sont pas compensés par le bénéfice escompté pour le patient.

Types de prélèvements

Le choix du type de prélèvement est discuté en fonction notamment du patient (état général, antécédents, urgence, souhaits), des hypothèses diagnostiques et des possibilités thérapeutiques.

Prélèvements cytologiques

Par exemple : frottis de lésions cutanéomuqueuses, aspirations bronchiques, cytoponction d'organes profonds. Ils sont les moins invasifs.

Bien que les informations qu'ils apportent soient souvent incomplètes, elles peuvent être rapidement obtenues, et sont souvent utiles pour déterminer le geste le plus approprié pour la suite de la démarche diagnostique (biopsie, chirurgie, chimiothérapie première). Elles sont parfois suffisantes pour décider de la thérapeutique.

Biopsies par voies endoscopiques

Elles sont assez peu invasives et permettent souvent un diagnostic (ex : typage d'une tumeur bronchique, gastrique ou colique). Le résultat est fiable et l'ensemble du traitement

peut être fondé dessus (ex : lymphome gastrique, carcinome bronchique à petites cellules, adénocarcinome colique).

Biopsies d'organes profonds

Elles constituent une alternative pour les organes pleins (ex : nodule hépatique ou pancréatique).

Prélèvements chirurgicaux

Ils sont les plus invasifs. Il faut toutefois encore distinguer les prélèvements à visée uniquement diagnostique qui peuvent être de petite taille, (ex : biopsie ganglionnaire ou médiastinale) et les résections à but thérapeutique. Ce sont ces derniers prélèvements qui fourniront le plus d'informations (ex : le stade d'un adénocarcinome colique dans une iléo-colectomie).

Collaboration au sein de l'équipe médicale

Le médecin qui prescrit ou effectue un prélèvement en vue d'un examen anatomopathologique doit toujours garder à l'esprit que celui-ci doit permettre de faire un diagnostic. Ce prélèvement doit donc être :

- aussi représentatif que possible de la tumeur ;
- acheminé dans les conditions appropriées, c'est-à-dire soit dans du 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.



L'essentiel à retenir

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.

Pour les entraînements du chapitre 7, cf. p.182.

This page intentionally left blank

EN SAVOIR PLUS 7.1 Stade TNM

N0 indique l'absence et un autre chiffre signifie la présence d'un envahissement ganglionnaire régional. En fonction des organes, la signification de ce chiffre peut varier :

- pancréas : N1 = envahissement ganglionnaire régional ;
- estomac : N1 à N3 idem, mais le chiffre augmente en fonction du nombre de ganglions envahis ;
- canal anal : N1 à N3 idem, mais le chiffre change en fonction de la localisation des ganglions envahis.

M0 signifie l'absence de métastases à distance tandis que M1 (et parfois M2) traduisent la présence de métastases à distance (avec parfois une appréciation de leur nombre).

EN SAVOIR PLUS 7.2 La classification TNM des cancers du côlon

Le niveau d'infiltration de la tumeur dans la paroi colique détermine le T.

- Tis : l'infiltration, si elle existe, ne dépasse pas la musculaire muqueuse.
- T1 : infiltration de la sous-muqueuse.
- T2 : infiltration de la musculuse.
- T3 : infiltration de la sous-séreuse.
- T4 : infiltration de la séreuse ou d'un organe de voisinage.

Le nombre de ganglions régionaux envahis détermine le N.

- N0 : pas de ganglion envahi.
- N1 : de 1 à 3 ganglions régionaux envahis.
- N2 : plus de 3 ganglions régionaux envahis.

La présence de métastases à distance détermine le M.

- M0 : pas de métastase à distance.
- M1 : présence de métastase (s) à distance quel qu'en soit le nombre.

EN SAVOIR PLUS 7.3 Exemples de marqueurs pronostiques

- Immunohistochimie : l'expression de Bcl2 a été corrélée à un mauvais pronostic des lymphomes B diffus à grandes cellules. L'expression de ALK a été corrélée à un bon pronostic des lymphomes T anaplasiques.

- Cytométrie en flux : l'aneuploïdie a été associée à un mauvais pronostic dans beaucoup de tumeurs

Exemple de marqueurs de sensibilité à un traitement :

- Immunohistochimie : l'expression des récepteurs à l'œstradiol et à la progestérone dans les adénocarcinomes du sein (traitement anti-œstrogène).

- FISH : l'absence d'amplification de Her2 est corrélée à une absence de réponse au traitement par l'herceptine dans les adénocarcinomes du sein.

- Biologie moléculaire : la présence d'une mutation de KIT est corrélée à une bonne réponse au traitement par l'imatinib dans les tumeurs stromales digestives.

Cellule cancéreuse et tissu cancéreux

PLAN DU CHAPITRE

Bases moléculaires du cancer	160
Modifications fonctionnelles et morphologiques	165
Stroma tumoral	167
Cancer et angiogenèse	168
Immunité anti-tumorale	169



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 immunitaire anti-tumorale.

La maladie cancéreuse se caractérise par l'invasion progressive 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.

Bases moléculaires 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).

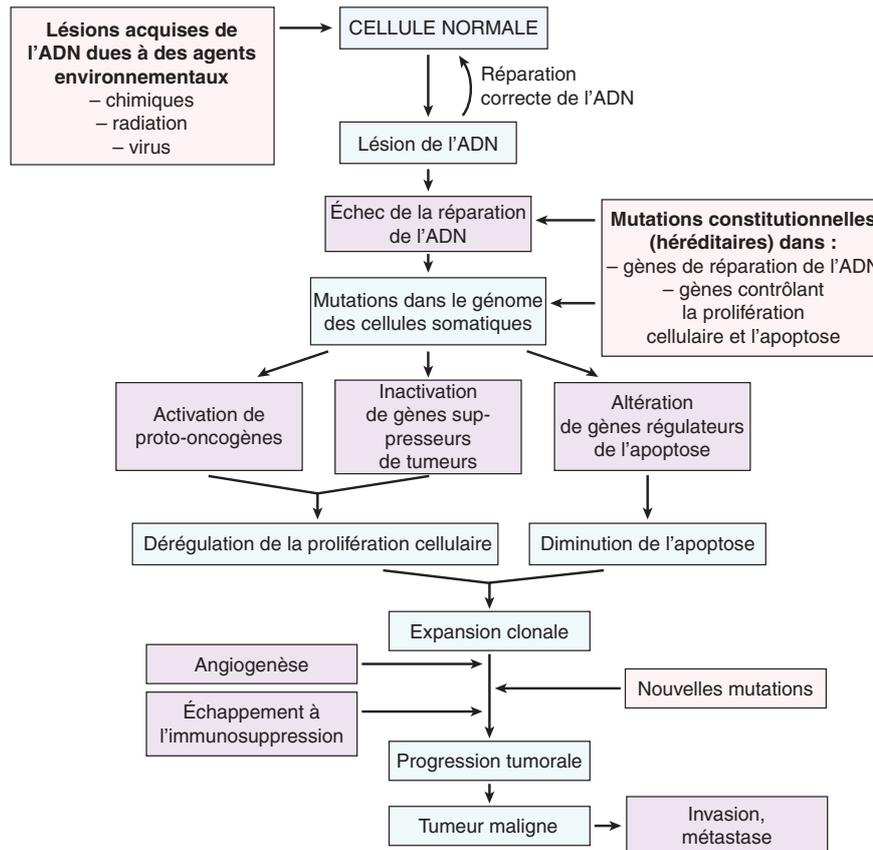


Figure 8.1

Bases moléculaires de la cancérogenèse.

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.

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.

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 répllication.

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 8.1. Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines.

Proto-oncogènes	Type d'anomalie	Exemples de tumeurs impliquées
ERBB1 (EGFR)	sur-expression ou mutation activatrice	nombreux carcinomes
ERBB2 (HER2)	amplification	carcinomes mammaires et ovariens
FLT3	mutation activatrice	leucémies aiguës myéloïdes
RET	mutation activatrice	carcinomes thyroïdiens
PDGFR	mutation activatrice	sarcomes, gliomes
KIT	mutation activatrice	tumeurs stromales gastro-intestinales
KRAS	mutation activatrice	carcinomes coliques, bronchiques, pancréatiques
NRAS	mutation activatrice	leucémies, mélanomes
BRAF	mutation activatrice	mélanomes
ABL	translocation	leucémie myéloïde chronique
CMYC	translocation	lymphome de Burkitt
NMYC	amplification	neuroblastomes
cycline D	translocation	lymphomes du manteau
CDK4	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).

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

Tableau 8.2. Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs humaines.

Gènes suppresseurs	Exemples de tumeurs impliquées
TP53	nombreux cancers
NF1	tumeurs des nerfs périphériques
NF2	méningiomes
APC	carcinomes digestifs
WT1	néphroblastome (tumeur de Wilms)

de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multifonctionnel 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.

Contrôle de l'expression et/ou de l'activation

Des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes de maintien de l'intégrité du génome.

Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de l'expression et/ou de l'activation des gènes impliqués dans la tumorigenèse. 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).

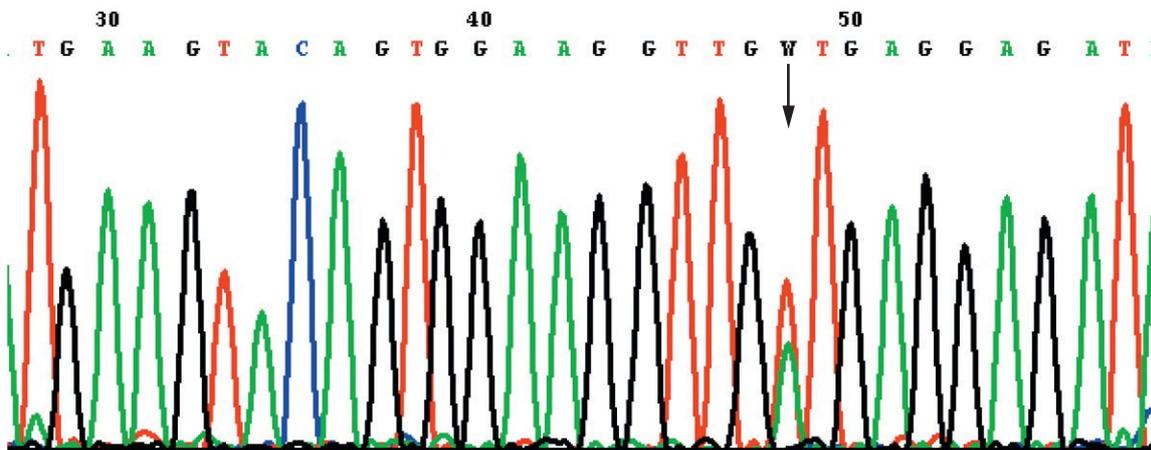


Figure 8.2

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 substitution d'une base (en position 48 sur ce graphe), correspondant à la mutation c.1679 T > A p.V560D. 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).

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).

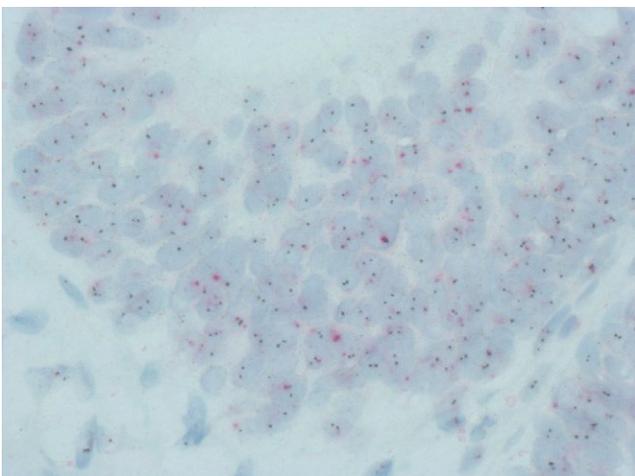


Figure 8.3

Détection d'une amplification de HER2 par CISH (hybridation *in situ* révélée par un chromogène) dans un adénocarcinome gastrique. Les points rouges correspondent à l'hybridation de la sonde HER2 et les noirs à l'hybridation de la sonde centromérique.

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.

Facteurs favorisant les altérations

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.

Gènes	Tumeurs ou prédisposition familiale
Proto-oncogènes	
<i>MEN1, RET, KIT, PDGFRA, CDK4</i>	néoplasies endocriniennes multiples tumeurs stromales gastro-intestinales mélanomes
Gènes suppresseurs de tumeur	
<i>RB, TP53, NF1</i>	rétinoblastome syndrome de Li Fraumeni tumeurs nerveuses (neurofibromatose)
Gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de l'ADN	
<i>XPA, BRCA1, MLH1, MSH2</i>	xeroderma pigmentosum de type A, tumeurs cutanées carcinomes mammaires et ovariens 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 transactivation de gènes cellulaires (mutagénèse insertionnelle).
- D'autres virus agissent de façon plus indirecte.

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

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 8.1](#) : « Rappel sur le cycle cellulaire normal » .



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.

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 répllication de l'ADN. Leur disparition induit un arrêt de la prolifération (G0).

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

Modifications fonctionnelles et morphologiques

Fiche signalétique de la cellule cancéreuse

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

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

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

Il faut cependant faire deux remarques :

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

Modifications du noyau

Noyau en mitose

- Augmentation du nombre de cellules en mitoses.
- Mitoses anormales (figure 8.4).

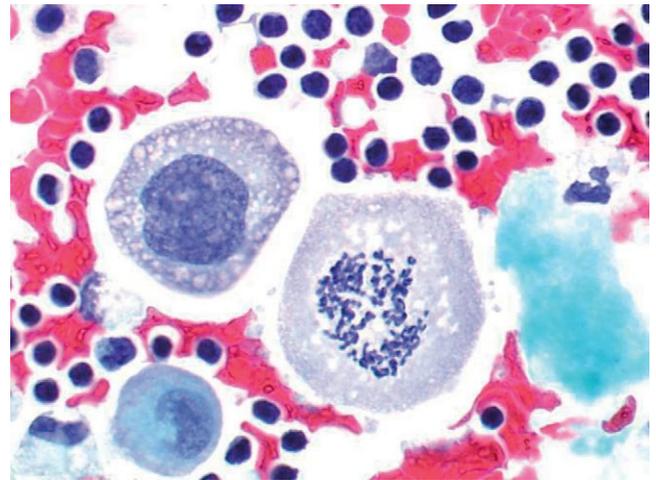


Figure 8.4

Une mitose anormale et une cellule à noyau irrégulier.

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).

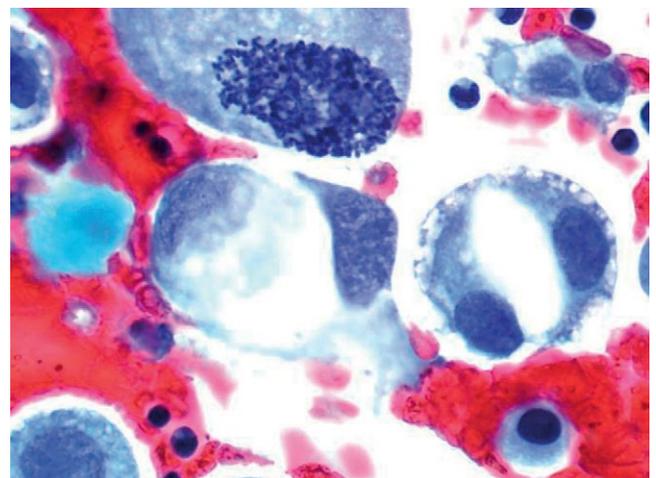


Figure 8.5

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.

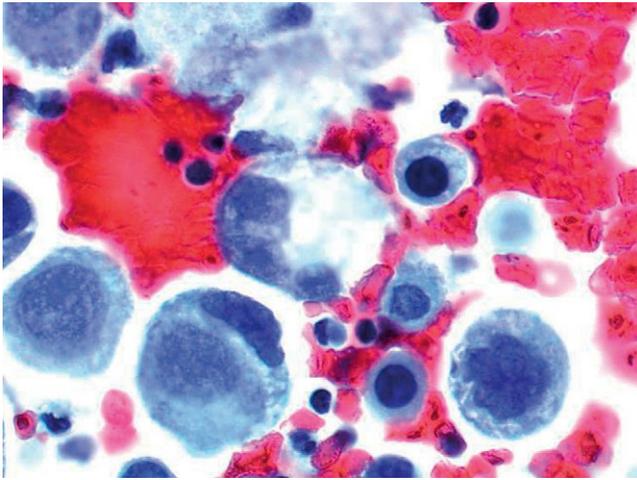


Figure 8.6

Cellules cancéreuses avec noyaux hyperchromatiques et augmentation du rapport nucléocytoplasmique. À noter la présence de deux cellules en apoptose.

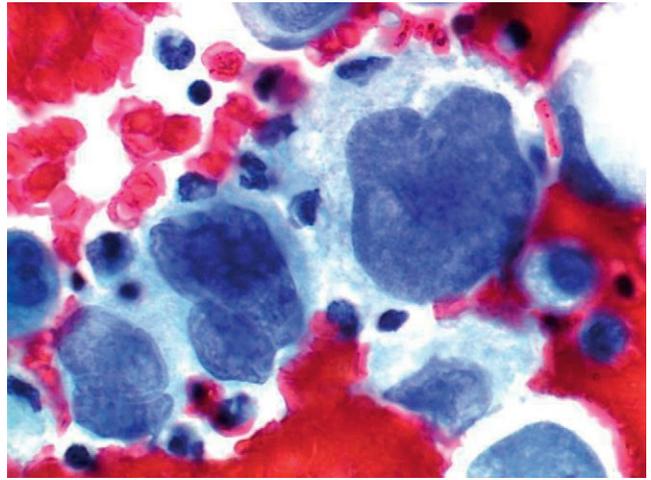


Figure 8.8

Noyaux hyperchromatiques avec contours irréguliers.

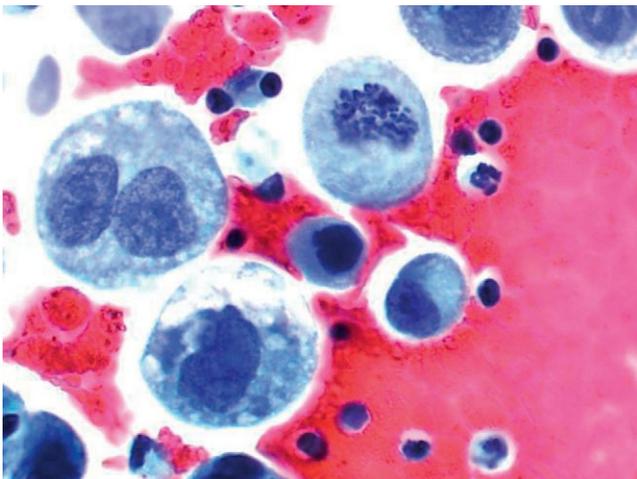


Figure 8.7

Cellule binucléée avec noyaux hyperchromatiques, volumineux nucléoles et augmentation du rapport nucléocytoplasmique. Une mitose anormale. Au centre : une cellule en apoptose.

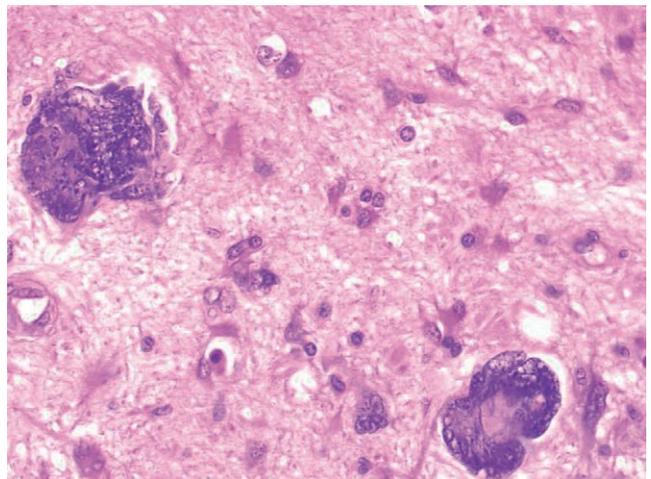


Figure 8.9

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.

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 cytokeratine (présents dans les cellules épi-

théliales 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 pou-

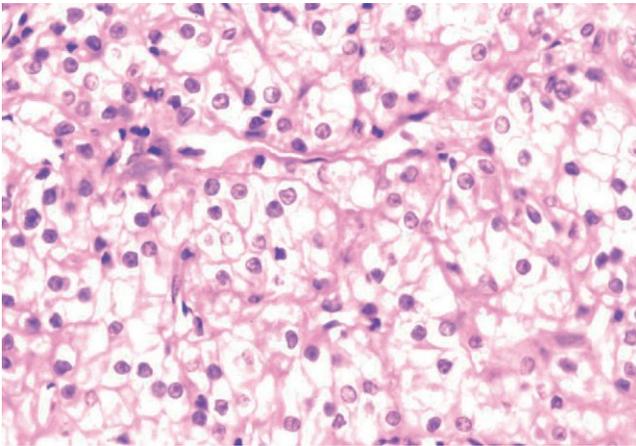


Figure 8.10

Adénocarcinome à cellules claires du rein : les cytoplasmes des cellules tumorales sont chargés de glycogène ce qui leur donne cet aspect clair.

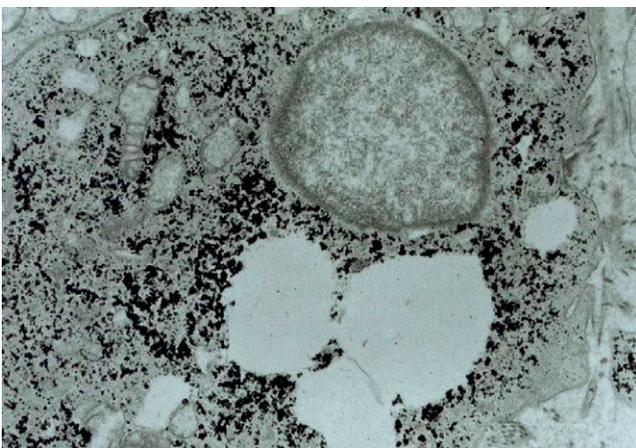


Figure 8.11

Vacuoles cytoplasmiques dans le cytoplasme d'une cellule d'adénocarcinome à cellules claires du rein visibles en microscopie électronique.

mon). Ces substances, considérées comme des marqueurs tumoraux, peuvent être dosées dans le sérum lorsqu'elles sont sécrétées ou identifiées *in situ* par immuno-histochimie.

Membrane

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

Aspects morphologiques

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

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

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 8.2](#) : « 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.

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).

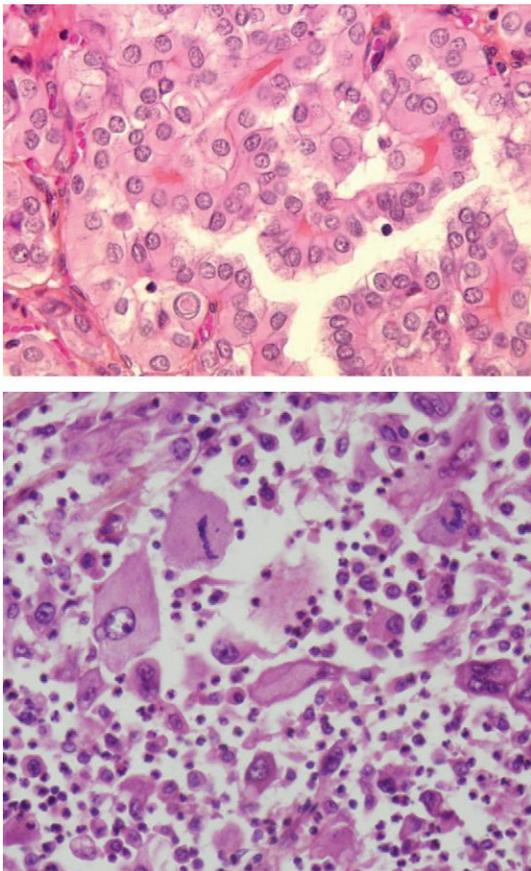


Figure 8.12

Stroma tumoral : dans ces 2 carcinomes thyroïdiens, le stroma est pratiquement absent, réduit à quelques capillaires, dans une variante bien différenciée (en haut), ou particulièrement abondant et riche en polynucléaires dans une variante anaplasique (en bas).

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 squirrhé. Cette rétraction, comparable à celle de certaines cicatrices pathologiques, est liée à la présence de nombreux myofibroblastes.

Variations qualitatives

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

Quelques tumeurs ont un stroma riche en cellules lymphocytaires ou plasmocytaires, ce qui peut être la manifestation d'une réaction immunitaire. Cet aspect va parfois de pair avec un pronostic meilleur.

Cancer et angiogenèse

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

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

La vasculogenèse est une prolifération vasculaire due à la différenciation de cellules précurseurs, communes

aux lignées sanguines, en cellules endothéliales qui se répandent, s'associent et établissent un réseau vasculaire. Ce terme est très majoritairement réservé aux étapes correspondantes de l'embryogenèse.

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

Vascularisation en périphérie des tumeurs

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

Les vaisseaux créés au sein de la tumeur sont anormaux. Ce sont des canaux à paroi mince plutôt de type veineux, irrégulièrement anastomosés avec de nombreux cul-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.

Vascularisation au centre des tumeurs

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

Immunité anti-tumorale

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.

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'angiogenèse, tels l'interféron gamma.

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

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.**

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 8.3](#) : « Exemples de mécanismes impliqués dans l'immuno-sélection ».

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.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 8.4](#) : « Exemples d'anticorps monoclonaux anti-tumoraux ».



L'essentiel à retenir

- La très grande majorité des cancers résulte des effets cumulés d'altérations survenues successivement sur l'ADN des cellules tumorales. Ces altérations sont responsables de la prolifération et l'accumulation de cellules d'origine monoclonale ou oligoclonale, puis du développement de sous-clones.
- Les trois principales familles de gènes impliqués dans la cancérogenèse sont les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur et les gènes responsables du maintien de l'intégrité du matériel génétique.
- Les altérations responsables de la dérégulation de l'expression ou de la fonction de ces trois grandes familles de gènes peuvent être des anomalies chromosomiques, génétiques ou épigénétiques.
- Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur sont le plus souvent impliqués dans la régulation des grandes fonctions cellulaires, et notamment le cycle cellulaire, l'apoptose et la signalisation intracellulaire.
- Les facteurs de risque de développement des cancers sont héréditaires (monogéniques ou familiaux) ou environnementaux (virus, radiation, toxique).
- Les interactions entre la tumeur et son hôte (le patient), en particulier l'angiogenèse et la réponse immune, constituent des modes de régulation majeurs de la croissance tumorale.

Pour les entraînements du chapitre 8, cf. p.182.

EN SAVOIR PLUS 8.1 Rappel sur le cycle cellulaire normal

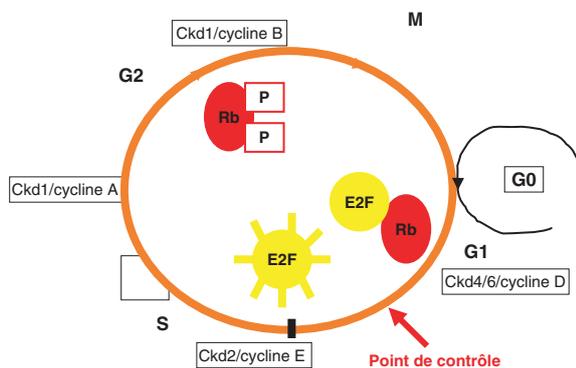
- G1 : post-mitotique. La cellule exerce ses fonctions physiologiques. Durée variable.
- S : duplication de l'ADN durée fixe : 1/3 du cycle.
- G2 : prémitotique, diminution de la synthèse d'ADN, synthèse du fuseau. Durée fixe.
- M : mitose, durée fixe.
- G0 : réserve. Retour au cycle ou mort cellulaire.

La cellule n'a le choix qu'entre 3 états :

- la prolifération ;
- la quiescence (G0) ;
- la différenciation fonctionnelle ou la mort (apoptose).

Les régulateurs de cycle cellulaire, en particulier ceux qui contrôlent le passage de la phase G1 à la phase S, sont à l'origine d'événements oncogéniques dans de nombreux cancers.

Un des régulateurs essentiels de ce contrôle est la protéine Rb dont le gène est situé en 13q14. Rb est considéré comme le verrou du cycle cellulaire. La forme active (hypo-phosphorylée) de Rb est capable de bloquer le passage de la phase G0 vers la phase S. La phosphorylation de Rb entraîne la dissociation de Rb du facteur de transcription E2F et l'initiation de la réplication. Cette phosphorylation est sous la dépendance de kinases cycline - dépendantes (cdk) dont l'activation est sous le contrôle de cyclines : couples ckd/cyclines (e.figure 8.1).



e.Figure 8.1

Régulateurs du cycle cellulaire.

EN SAVOIR PLUS 8.2 Anomalies des molécules d'adhésion

Il existe 4 familles de molécules responsables de l'adhésion cellulaire :

- les cadhérines : reconnaissance intercellulaire ;
- des molécules apparentées aux immunoglobulines ;
- les intégrines : reconnaissance de la matrice extracellulaire ;
- les sélectines.

Ces molécules d'adhésion ou CAM (*Cell adhesion molecules*) ont plusieurs rôles :

- adhérence spécifique des cellules entre elles ;
- inhibition de contact ;
- adressage cellulaire au cours du développement, de l'inflammation ou de la dissémination métastatique ;
- récepteur cellulaire.

EN SAVOIR PLUS 8.3 Exemples de mécanismes impliqués dans l'immuno-sélection

Diminution de l'expression de :

- complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH1) et/ou des transporteurs de peptides (TAP1), qui sont nécessaires pour l'activation des lymphocytes T CD8 ;
- MICA, qui est un ligand du récepteur NKG2D activant les lymphocytes NK ;
- récepteurs de mort Fas, TNFR1 et TRAIL1 et TRAIL2, ou de la caspase 8 qui sont des voies effectrices de l'apoptose des cellules tumorales.

Augmentation de l'expression de :

- PI9 (inhibiteur de perforine) ou de FLIP (inhibiteur de caspase).

EN SAVOIR PLUS 8.4 Exemples d'anticorps monoclonaux anti-tumoraux

- L'anticorps monoclonal Trastuzumab (Herceptin) est dirigé contre un des corécepteurs de la famille des récepteurs de type I des facteurs de croissance, la protéine HER2. La détection sur coupe histologique de la surexpression de la protéine ou de l'amplification du gène correspondant dans les cellules tumorales de carcinome du sein est retrouvée dans 15 % des patientes et rend ces dernières éligibles pour le traitement.
- D'autres anticorps monoclonaux bénéficient aussi actuellement d'une AMM, tels les anti-CD20 dans des lymphomes CD20+ et leucémies B, et les anti-récepteur de l'EGF dans des carcinomes colorectaux avancés.

Ces anticorps, utilisés comme traitements anti-tumoraux, posent de redoutables problèmes techniques, donc économiques. Ces anticorps sont au départ murins, ce qui induit leur neutralisation dans les deux semaines suivant le début du traitement, temps requis pour l'induction d'une réponse anti-souris à anticorps de haute affinité chez le patient. Il y a donc nécessité d'« humaniser » ces anticorps, ce qui en fait actuellement des médicaments extrêmement coûteux. Ces stratégies thérapeutiques sont parallèles mais non identiques à celles qui visent à inhiber la fonction des récepteurs membranaires des cellules tumorales par des drogues.

Histoire naturelle du cancer

PLAN DU CHAPITRE

États précancéreux et phase initiale du cancer	172
Phase locale du cancer : l'invasion	174
Phase générale du cancer : la métastase	176



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.

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, anti-géniques, et métastatiques hétérogènes, ou encore une sensibilité inégale à la chimiothérapie.

États précancéreux 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 chorion. Les étapes du développement d'un carcinome (cancer d'origine épithéliale) avant la phase d'invasion correspondent aux étapes strictement intra-épithéliales de la carcinogénèse.

On distingue deux étapes : les dysplasies et le carcinome *in situ*.

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.

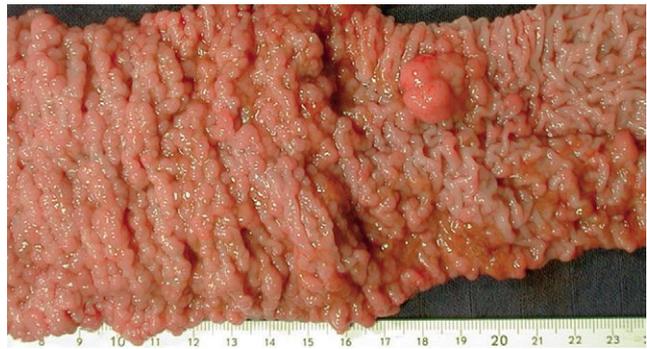


Figure 9.1

La polypose colique familiale est une condition précancéreuse, car cette maladie entraîne un risque important de cancer du côlon. Elle se traduit en particulier par la survenue de nombreux adénomes coliques (photo macroscopique d'une colectomie).

Les lésions précancéreuses sont des anomalies histopathologiques détectables avant l'apparition d'un cancer.

Certains cancers apparaissent aussi sur des lésions préexistantes, 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).

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; *plastein*/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 *helicobacter*; endobrachyœsophage 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).

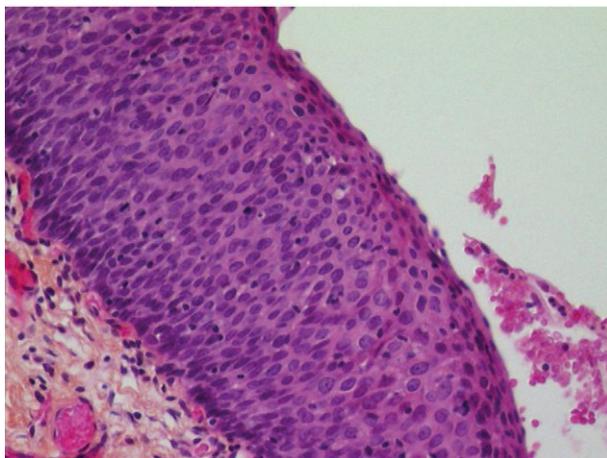
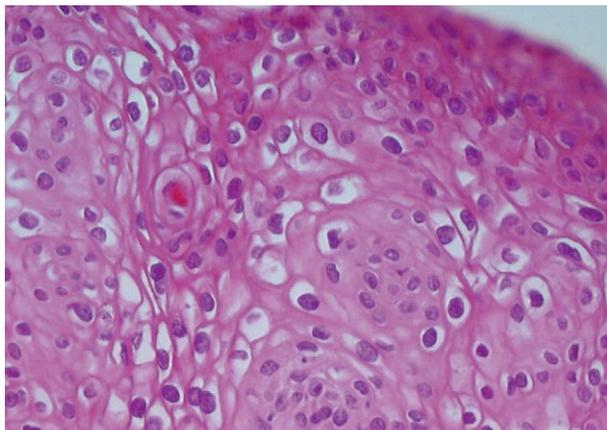


Figure 9.2

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 détectables 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.

Carcinome *in situ* (CIS)

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.

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 intracanalair dans les canaux excréteurs galactophores.

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.

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.

Phase locale du cancer : l'invasion

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.

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 inter-cellulaires 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.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 9.1](#) : « Les intégrines ».

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.

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.

Aspects pratiques/conséquences loco-régionales

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).

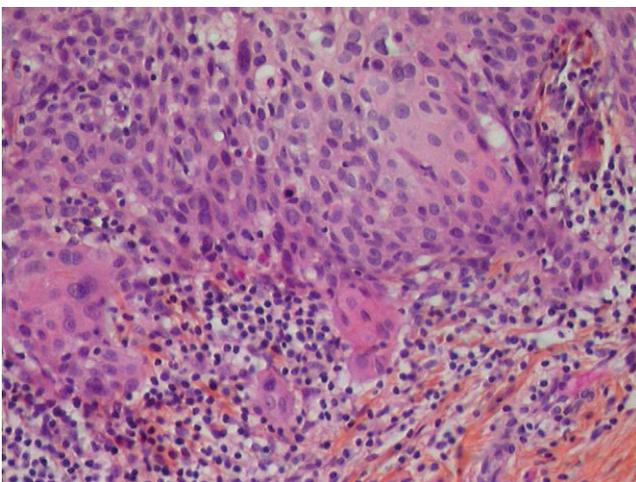


Figure 9.3

Carcinome épidermoïde micro-invasif du col utérin. Quelques amas de cellules tumorales infiltrant le chorion superficiel.

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 exérèses larges de certaines tumeurs malignes) et être à l'origine des récidives locales (figure 9.4).

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).

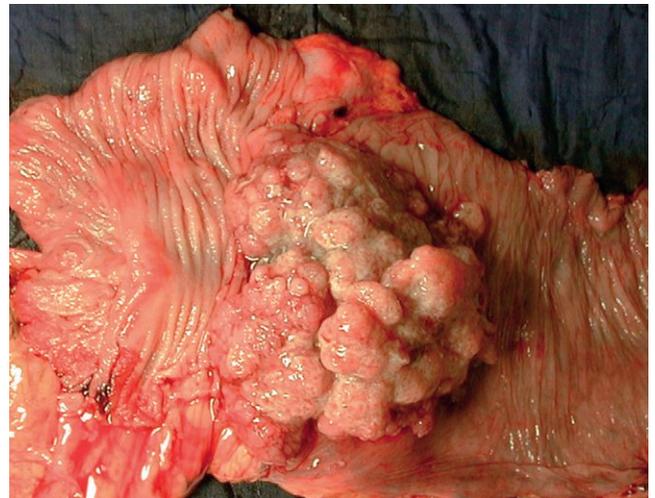


Figure 9.4

Adénocarcinome du côlon. Présence sur cette photographie macroscopique d'une tumeur bourgeonnante, polypôïde.

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...

Phase générale du cancer : la métastase

Définitions

La progression tumorale dépend du pouvoir prolifératif et du pouvoir métastasant.

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 jusqu'à asymptotique 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 échappe au système de défense de l'organisme et fonde 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 métastasiante.

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;

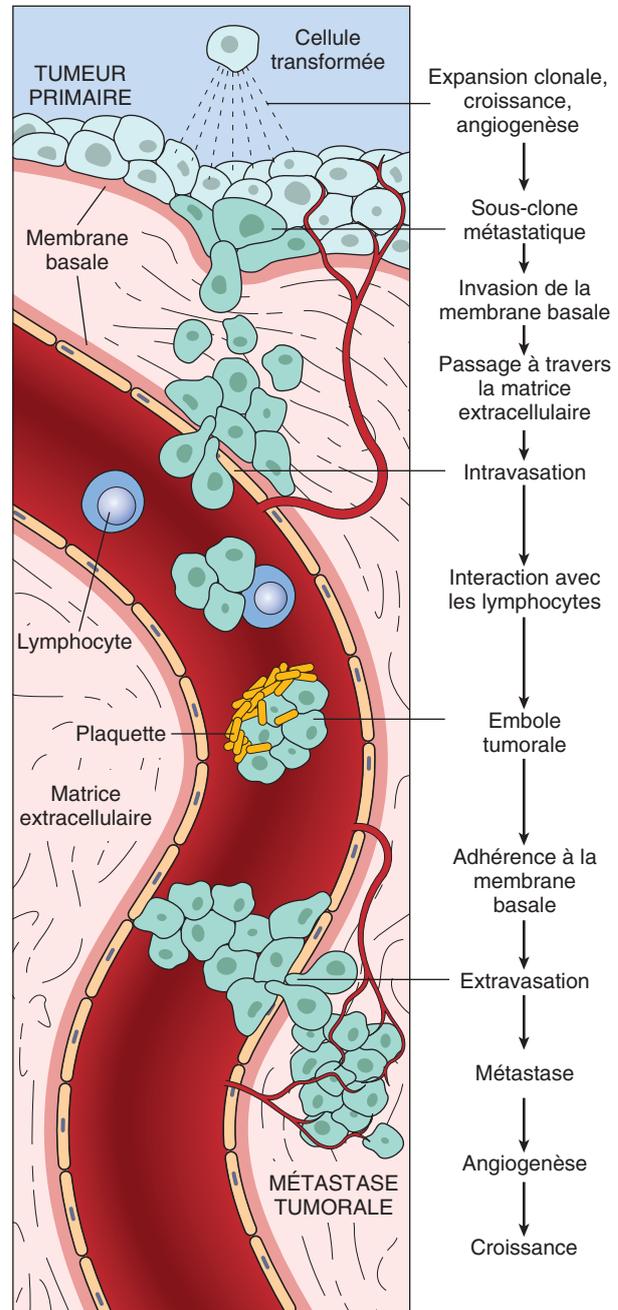


Figure 9.5

Les étapes de la métastase par voie hémato-gène.

- survie dans la circulation;
- extravasation;
- survie et prolifération dans un site étranger.

Mécanismes moléculaires impliqués dans ces différentes étapes

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.

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).

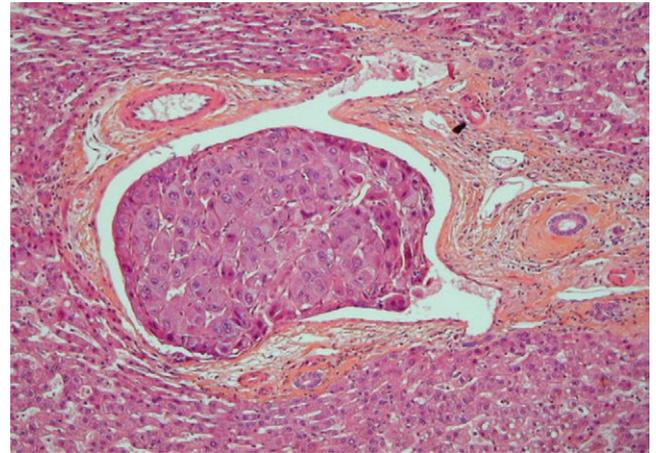


Figure 9.6

Embole vasculaire d'un carcinome hépatocellulaire dans une veine portale.

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 reconnus 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.

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;

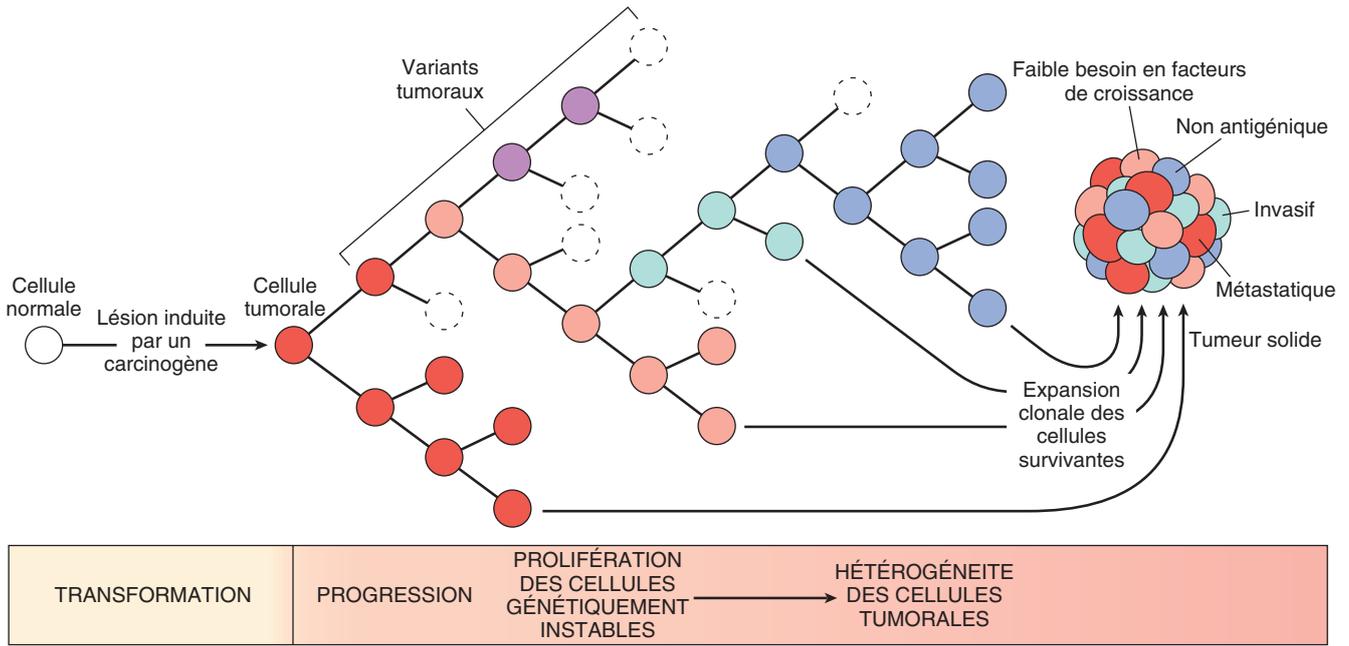


Figure 9.7

Progression tumorale et génération d'hétérogénéité.

- 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).

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.

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.

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 étranger (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 : TGFβ (transforming growth factor).

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).

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...).

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).

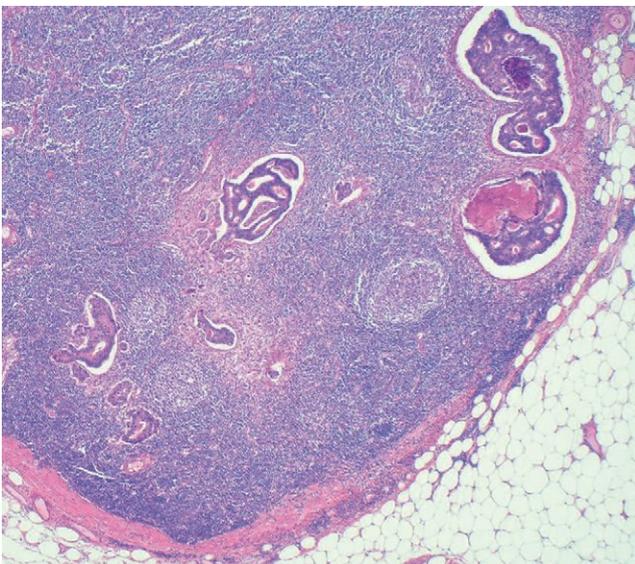


Figure 9.8

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. complément en ligne [En savoir plus 9.2](#) : «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.

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 :

1. 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;

2. 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;

3. 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.

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).

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.

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
Côlon, estomac	Foie, péritoine
Prostate	Os
Thyroïde	Os, poumons
Rein	Os, poumons

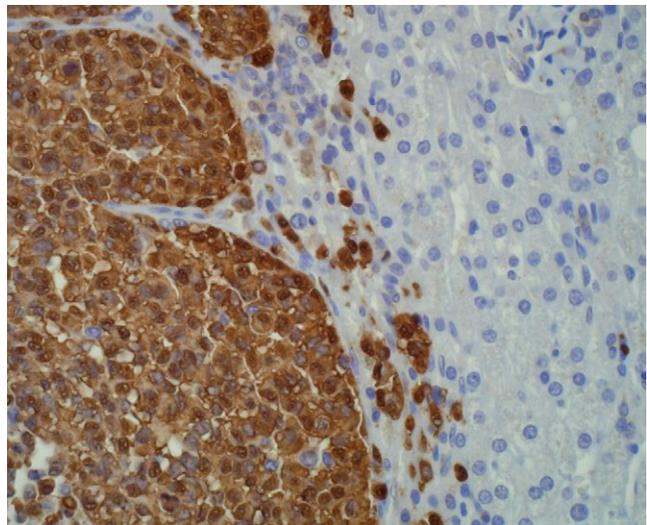


Figure 9.9

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.

- 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).

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.

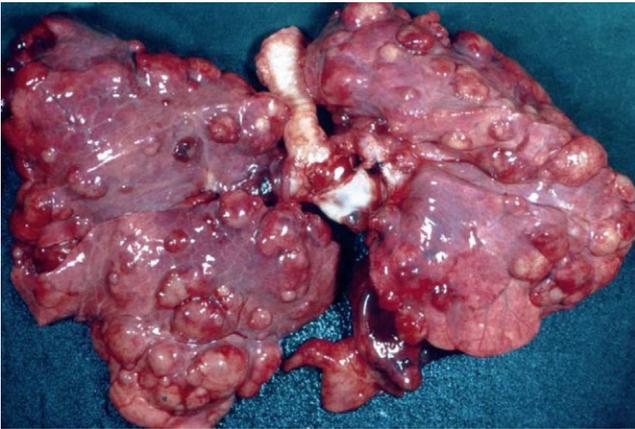


Figure 9.10

Multiplés métastases pulmonaires d'un adénocarcinome de prostate (prélèvement autopsique).

Os

- Les métastases osseuses se développent à partir de l'envahissement des capillaires sanguins de la moelle hémato-poïétique. 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.

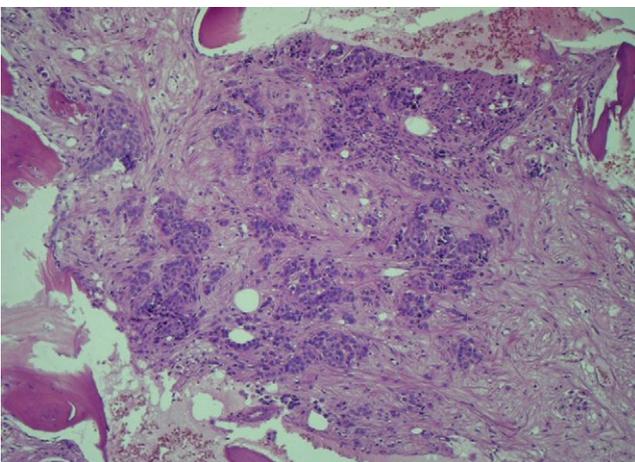


Figure 9.11

Métastases osseuses 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).

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.



L'essentiel à retenir

- L'histoire naturelle d'un cancer peut être schématiquement divisée en trois phases : précancéreuse, extension loco-régionale et métastatique.
- Les lésions précancéreuses sont des anomalies histopathologiques qui peuvent aboutir à l'apparition d'un cancer. Certaines de ces lésions sont appelées dysplasies. Les dysplasies peuvent être classées morphologiquement d'un faible grade jusqu'à un grade élevé et à l'extrême un carcinome *in situ*.
- Les lésions dysplasiques peuvent involuer spontanément ou aboutir à un cancer. Leur évolution sur plusieurs années (en général) permet, au niveau du col utérin et du côlon, le dépistage et la prévention du cancer par traitement de ces lésions dysplasiques.

- L'extension loco-régionale est une diffusion des cellules tumorales dans les tissus avoisinants. Pour les tumeurs épithéliales, elle consiste initialement en un dépassement de la lame basale. Le degré d'extension est un marqueur pronostique (= « T » du stade TMM).
- L'extension loco-régionale est liée notamment à une dérégulation de l'expression de molécules d'adhérence et de protéase active sur la matrice extra-cellulaire.
- Les deux principales voies de dissémination métastatique sont l'extension lymphatique et hématogène, mais il existe de nombreuses autres voies de dissémination (séreuse, voies urinaires, voies biliaires, liquide céphalo-rachidien...). Chaque type de tumeur peut avoir des voies de dissémination préférentielles, ce qui influe sur les modalités de traitement.

ENTRAÎNEMENT 7 QCM (chapitres 7, 8 et 9)

QCM 1

L'adénocarcinome colique est une tumeur :

- A Souvent mucosécrétante
- B Rare
- C Mésenchymateuse
- D Qui peut se développer dans un adénome colique
- E Produisant de la kératine

QCM 2

Un sarcome peut avoir le phénotype d'un ou de plusieurs des types tissulaires suivants : lequel ou lesquels ?

- A Épithélium bronchique
- B Tissu adipeux
- C Tissu musculaire strié
- D Tissu musculaire lisse
- E Épithélium colique

QCM 3

Un carcinome intra-épithélial :

- A Présente une intégrité de la membrane basale de l'épithélium
- B Peut être à l'origine de métastases
- C Comporte des anomalies cytologiques et architecturales
- D Est une lésion bénigne
- E Ne comporte pas d'anomalie architecturale

QCM 4

Parmi les tumeurs suivantes, laquelle (lesquelles) ne donne(nt) pas de métastase ?

- A Carcinome épidermoïde infiltrant
- B Adénome tubuleux ou vilieux
- C Lipome
- D Ostéosarcome
- E Mélanome

QCM 5

Les métastases des carcinomes :

- A Caractérisent le cancer *in situ*
- B Peuvent survenir au cours de la phase de dissémination loco-régionale
- C Sont fréquentes dans les ganglions lymphatiques
- D Sont fréquentes dans le foie
- E Peuvent être révélatrices

QCM 6

Dans les cancers :

- A Le diagnostic anatomopathologique est habituellement effectué sur coupes de tissus et colorations par l'hématéine-éosine-safran
- B La nature d'une tumeur et son phénotype peuvent être précisés par les études immunohistochimiques
- C Des cibles thérapeutiques peuvent être détectées par les études immunohistochimiques
- D Des amplifications géniques peuvent être détectées sur coupes de tissus par hybridation chromosomique *in situ*
- E L'examen histopathologique est toujours précédé par un examen cytologique après ponction

QCM 7

L'histopronostic du carcinome mammaire (classification de Scarff, Bloom et Richardson) fait entrer en ligne de compte :

- A** La taille de la tumeur
- B** Le nombre de ganglions envahis
- C** La différenciation canalaire
- D** L'index mitotique
- E** L'anisonucléose

QCM 8

Les carcinomes :

- A** Se développent uniquement dans les muqueuses
- B** Sont des tumeurs malignes épithéliales
- C** Métastasent préférentiellement par voie sanguine
- D** Sont parfois précédés de lésions dysplasiques
- E** Sont les tumeurs malignes les plus fréquentes

QCM 9

Quel est le préfixe utilisé pour définir la classification TNM des pièces opératoires étudiées après traitement néo-adjuvant ?

- A** adj
- B** us
- C** r
- D** y
- E** neo

QCM 10

Une tumeur bénigne :

- A** Est une néoplasie
- B** Ne donne jamais de métastase
- C** Peut être multiple
- D** Récidive après exérèse totale
- E** Ressemble à un tissu normal de référence

QCM 11

Un neuroblastome est une :

- A** Tumeur bénigne
- B** Tumeur maligne
- C** Tumeur à malignité atténuée

D Malformation

E Inflammation

QCM 12

Le grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (prenant en compte l'architecture de la tumeur, les atypies nucléaires et l'activité mitotique des cellules tumorales) est réalisé par le pathologiste lors de l'étude anatomo-pathologique :

- A** D'un adénocarcinome de la prostate
- B** D'un carcinome à cellules claires du rein
- C** D'un adénocarcinome mammaire
- D** D'un carcinome épidermoïde laryngé
- E** D'un mélanome cutané

QCM 13

Parmi les caractéristiques suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) utilisée(s) pour la classification TNM d'une tumeur ?

- A** Taille de la tumeur
- B** Présence de métastases
- C** Différenciation de la tumeur
- D** Index mitotique
- E** Anomalies cytonucléaires

QCM 14

Parmi les critères suivants, quel est celui qui définit le carcinome *in situ* (intra-épithélial) ?

- A** Anisocaryose
- B** Désorganisation architecturale
- C** Absence de franchissement de la membrane basale
- D** Présence de mitoses atypiques
- E** Anisocytose

QCM 15

Parmi les propositions suivantes concernant le stroma des cancers, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Il est de nature conjonctive
- B** Il est dépourvu de vascularisation
- C** C'est un tissu néo-formé
- D** Il assure la nutrition du cancer
- E** Il peut contenir une infiltration lymphocytaire

This page intentionally left blank

EN SAVOIR PLUS 9.1 Les intégrines

Les intégrines sont des glycoprotéines transmembranaires capables de connecter le cytosquelette avec des composants de la matrice extra-cellulaire. Elles favorisent donc l'adhérence des cellules entre elles.

Chaque type de cellules malignes exprime un répertoire particulier d'intégrines. Les cellules cancéreuses douées de capacité d'invasion des tissus sains présentent souvent une modification de l'affinité des intégrines pour leurs ligands, par rapport à des cellules non cancéreuses ou à des cellules cancéreuses non invasives.

La distribution des intégrines à la surface des cellules cancéreuses est liée à l'état de différenciation cellulaire : en position basale et baso-latérale dans des cellules épithéliales polarisées différenciées, elles sont entièrement péri-cellulaires dans des cellules non polarisées ou indifférenciées.

Sauf exception, l'appauvrissement en intégrines fonctionnelles à la surface des cellules cancéreuses s'accompagne d'une augmentation de la motilité cellulaire et d'un accroissement des propriétés invasives, alors qu'une forte expression d'intégrines tend à immobiliser les cellules cancéreuses.

EN SAVOIR PLUS 9.2 Métastase ganglionnaire

L'arrivée des cellules cancéreuses dans un ganglion de drainage peut donner suite à plusieurs scénarios :

- induction d'une réaction inflammatoire et destruction des cellules cancéreuses. La migration dans les ganglions de drainage d'antigènes ou de débris tumoraux peut induire dans le ganglion plusieurs réactions inflammatoires : hyperplasie lymphoïde folliculaire (cellules B) ou paracorticale (cellules T), prolifération histiocytaire dans les sinus (histiocytose sinusale), réaction tuberculoïde. La présence d'un gros ganglion lymphatique dans la zone de drainage d'un cancer n'est donc pas synonyme d'une métastase ganglionnaire ;
- elles peuvent rester latentes (simple survie sans réaction) ;
- passage des cellules cancéreuses vers les ganglions suivants ;
- prolifération des cellules cancéreuses qui envahissent le ganglion en s'y multipliant.

Tumeurs épithéliales

PLAN DU CHAPITRE

Tumeurs malpighiennes	186
Tumeurs glandulaires	191
Tumeurs urothéliales	198
Tumeurs neuroendocrines	200
Carcinomes indifférenciés	201



Objectifs

- 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.

Les tumeurs épithéliales peuvent être bénignes ou malignes, alors dénommées *carcinomes*. Elles sont développées à partir des épithéliums des revêtements (épiderme et muqueuses) ou à partir des épithéliums des organes pleins (parenchymes). Ces épithéliums peuvent être de trois types :

- **malpighien**;
- **glandulaire**;
- **urothélial (ou paramalpighien)**.

N.B. : nous traiterons à part le chapitre des tumeurs endocrines en raison des problèmes nosologiques qui leur sont propres.

Tumeurs malpighiennes

Les tumeurs malpighiennes, bénignes et malignes, sont très fréquentes et se développent surtout à partir des épithéliums malpighiens :

- cutané : épiderme;
- muqueux : muqueuses malpighiennes du tube digestif (cavité buccale, pharynx, œsophage, canal anal) ou de l'appareil génital (figure 10.1).

Plus rarement, elles peuvent siéger sur :

- les muqueuses paramalpighiennes (urothéliales) : voies excrétrices du rein, vessie, urètre;
- les épithéliums glandulaires : elles constituent alors des tumeurs métaplasiques (qui ressemblent histologiquement à un épithélium différent de leur épithélium d'origine); l'exemple le plus courant est celui du carcinome épidermoïde des bronches.

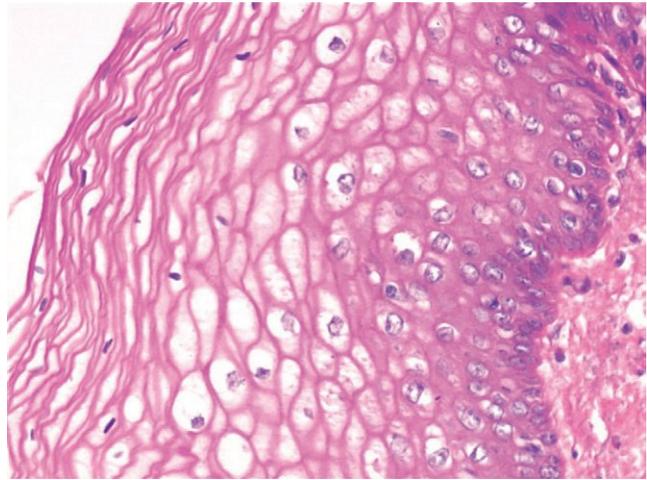


Figure 10.1

Épithélium malpighien normal : épithélium pavimenteux pluristratifié, ici non kératinisé (HES x20).

Tumeurs bénignes malpighiennes

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. Il peut siéger sur la peau (ex : verrue vulgaire) ou sur les muqueuses. Il est fréquemment d'origine virale, lié à un virus du groupe HPV (Human Papilloma Virus) (figures 10.2, 10.3).

Sur le plan histologique, trois critères sont requis pour le diagnostic :

- 1. la papillomatose** : 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 anuclées (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'atypie cytonucléaire franche, 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.

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



Figure 10.2

Papillome : aspect macroscopique.



Figure 10.3

Papillome (aspect microscopique) : hyperplasie épithéliale, hyperacanthose, papillomatose, hyperkératose (HES x20).

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).

Évolution

Ces tumeurs sont bénignes et ne récidivent pas après excision. Certaines cependant constituent des *états précancéreux* et peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde (avec souvent une phase de carcinome *in situ* préalable) : c'est en particulier le cas des condylomes plans génitaux, qui sont à l'origine de la presque totalité des cancers du col utérin, et beaucoup plus rarement de certaines papillomatoses des voies aériennes supérieures.

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 :

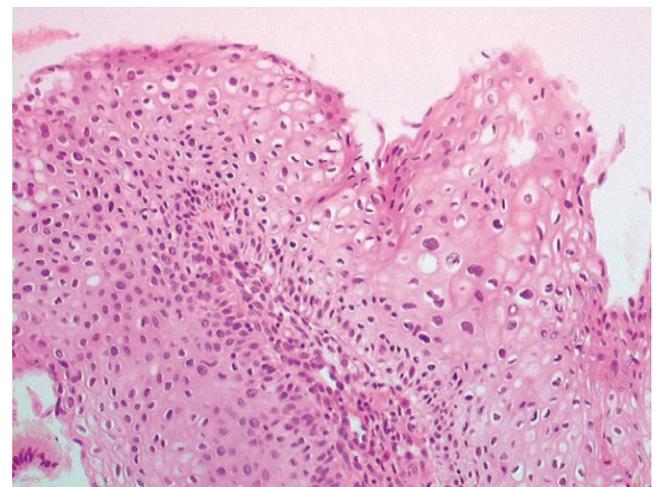


Figure 10.4

Condylome (aspect microscopique) : hyperkératose, papillomatose, aspects cytopathogènes d'une infection HPV : halos clairs périnucléaires, cellules multi-nucléées.

- la présence de signes architecturaux et cytologiques classiques de malignité;
- une différenciation malpighienne variable, permettant de distinguer :
 - des carcinomes épidermoïdes bien ou moyennement différenciés : la différenciation épidermoïde est aisément reconnue (figure 10.5) :

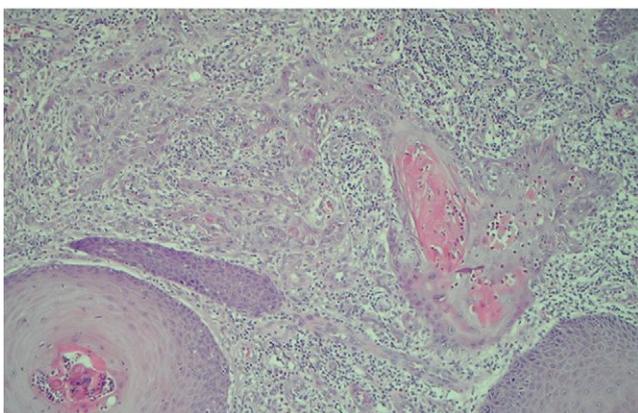
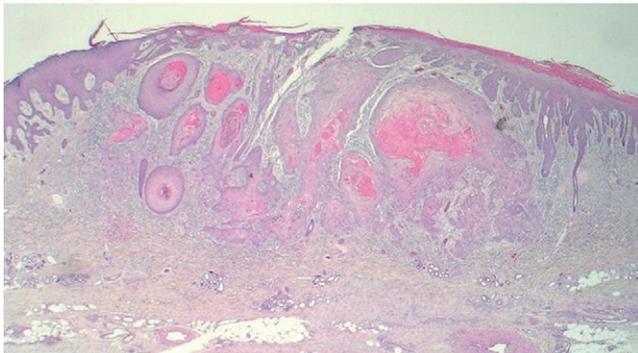


Figure 10.5

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).

- 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 spinocellulaire (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);
- des 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.

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 spinocellulaires);
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.

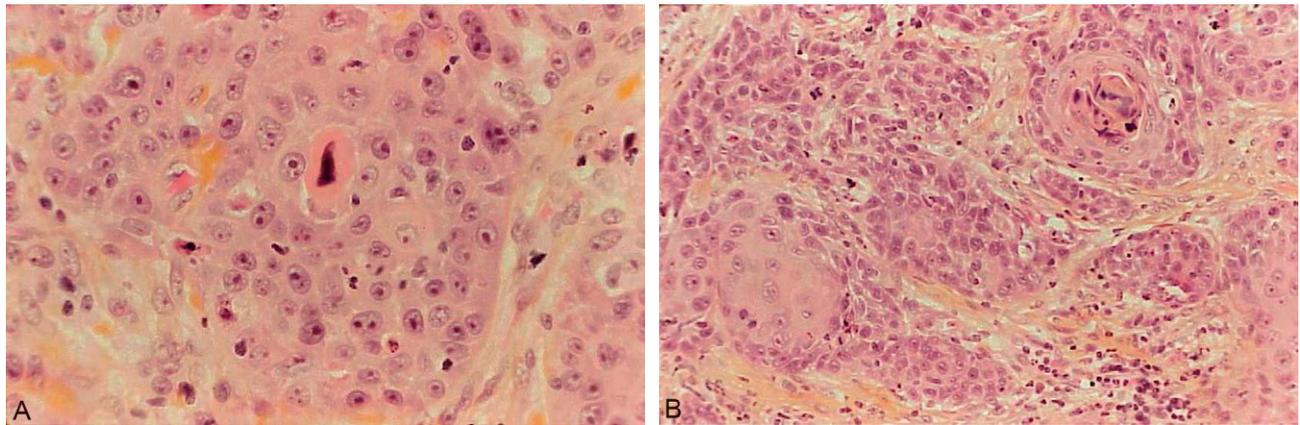


Figure 10.6

La kératinisation au sein d'un carcinome épidermoïde peut se produire : A. Au sein de cellules isolées dont le cytoplasme devient très acidophile et le noyau pycnotique (kératinisation monocellulaire); B. Au centre d'un massif tumoral, formant un amas éosinophile appelé « globe corné », contenant ou non des noyaux pycnotiques.



Figure 10.7

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).

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 (« malignité

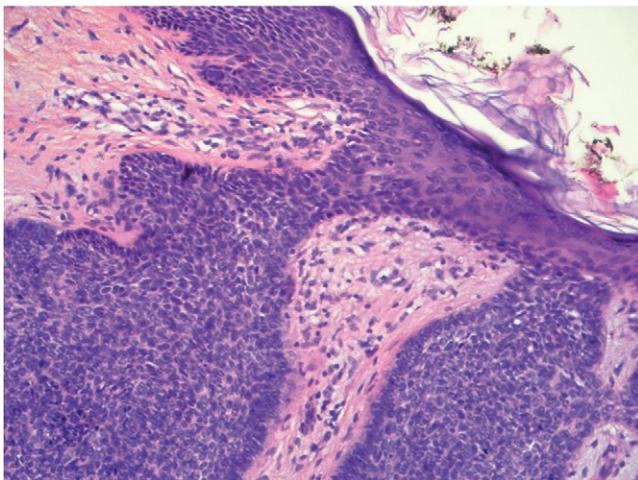
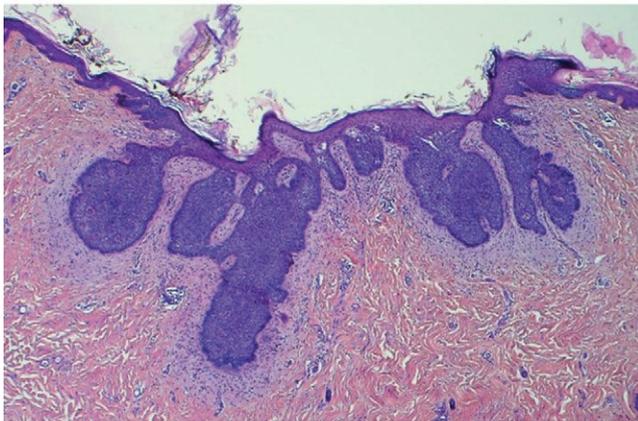
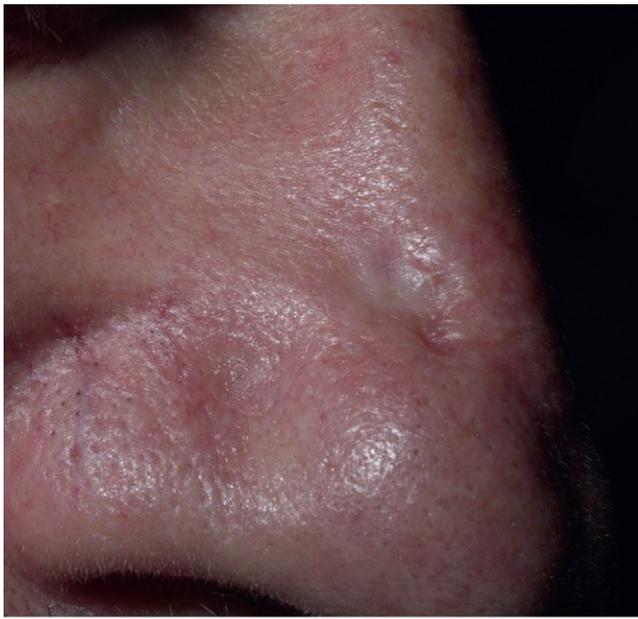


Figure 10.8

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.

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.

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 ganglionnaires puis viscérales. Association possible à un carcinome épidermoïde bronchique (à rechercher systématiquement).

Bronches

Il s'agit d'un carcinome métaplasique : en effet, ce carcinome épidermoïde 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 majeur/intérêt de la vaccination), 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.

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.

Tumeurs glandulaires

Ce sont des tumeurs fréquentes, bénignes (adénomes) ou malignes (adénocarcinomes). Elles intéressent les organes creux ou les parenchymes glandulaires. Leurs aspects macroscopiques et histologiques varient selon le type d'organe qu'elles touchent. Elles reproduisent morphologiquement des structures glandulaires, avec un degré de différenciation plus ou moins important (figure 10.11).

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 : un adénocarcinome peut être : bien différencié, 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.

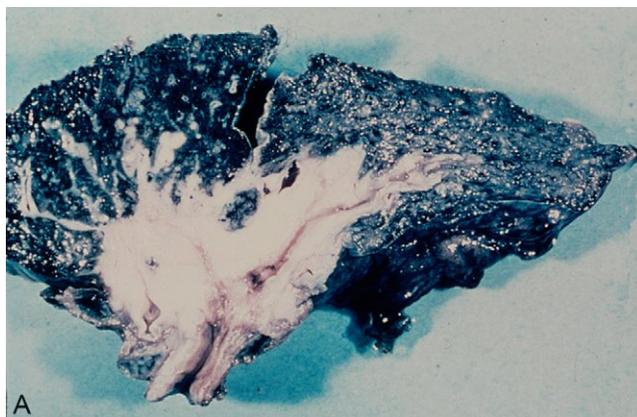


Figure 10.10

Carcinome épidermoïde bronchopulmonaire. A. Macroscopie. B. Microscopie : noter ici la présence de nombreux globes cornés (carcinome épidermoïde bien différencié et kératinisant).

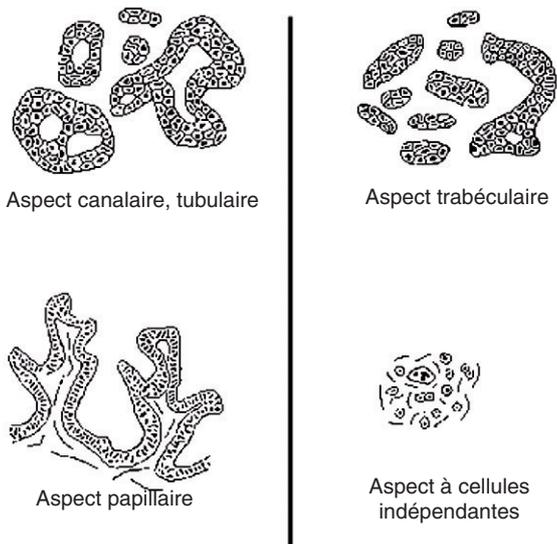
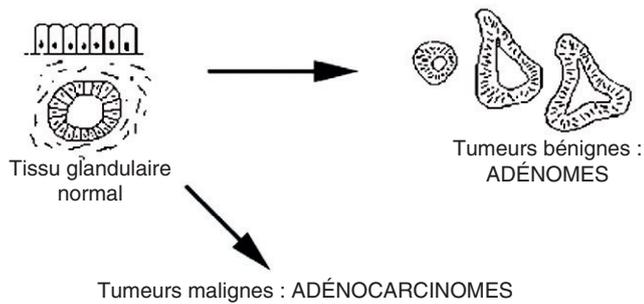


Figure 10.11

Schéma de la différenciation des tumeurs glandulaires bénignes (adénomes) et malignes (adénocarcinomes).

N.B. : on ne parle pas de maturation pour les adénocarcinomes (ne s'applique qu'à la formation de kératine, dans les carcinomes épidermoïdes).

• **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 endobranchyœsophage).

Nous prendrons dans les différentes catégories d'adénocarcinomes, des exemples particuliers, afin d'illustrer des cadres pathologiques différents.

Tumeurs des organes creux

Ce sont les tumeurs des muqueuses digestives (estomac, côlon et rectum [figure 10.13], beaucoup plus rarement grêle), des muqueuses utérines (endomètre, plus rarement endocol), des voies biliaires et pancréatiques, des bronches...

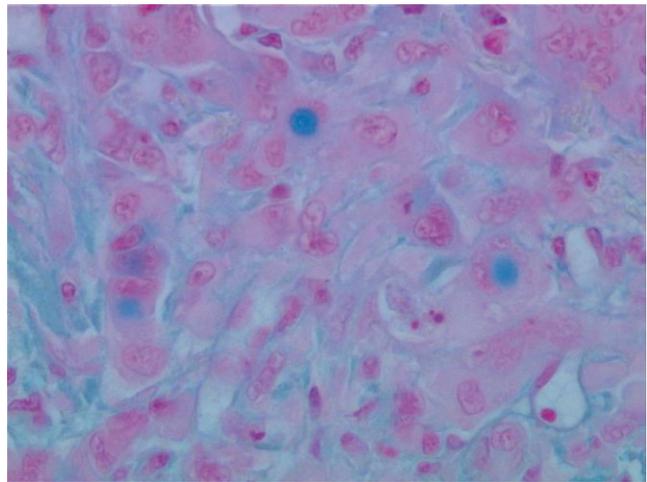


Figure 10.12

Adénocarcinome peu différencié mucosécrétant : la coloration par le bleu Alcian met en évidence des vacuoles de mucus intracellulaires.

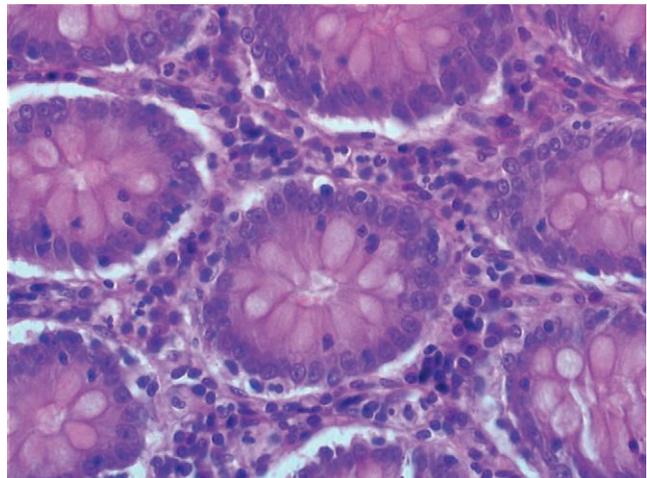


Figure 10.13

Glandes coliques normales.

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.

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);



Figure 10.14

Polype pédiculé du côlon : aspect macroscopique.



Figure 10.15

Adénocarcinome du bas œsophage.

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.

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 intramuqueuse 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 du cancer »). 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), pédiculé (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).

Adénocarcinomes colorectaux

L'adénocarcinome du côlon 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 côlon gauche, le *caecum* ou le côlon transverse. Il se traduit cliniquement par des troubles du transit et des hémorragies.

Macroscopie : la tumeur est le plus souvent ulcérée à sa partie centrale, avec un bourgeonnement plus ou moins marqué en périphérie et une infiltration pariétale qui s'étend vers la séreuse. 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 mucosécrétion très abondante, dissociant les formations

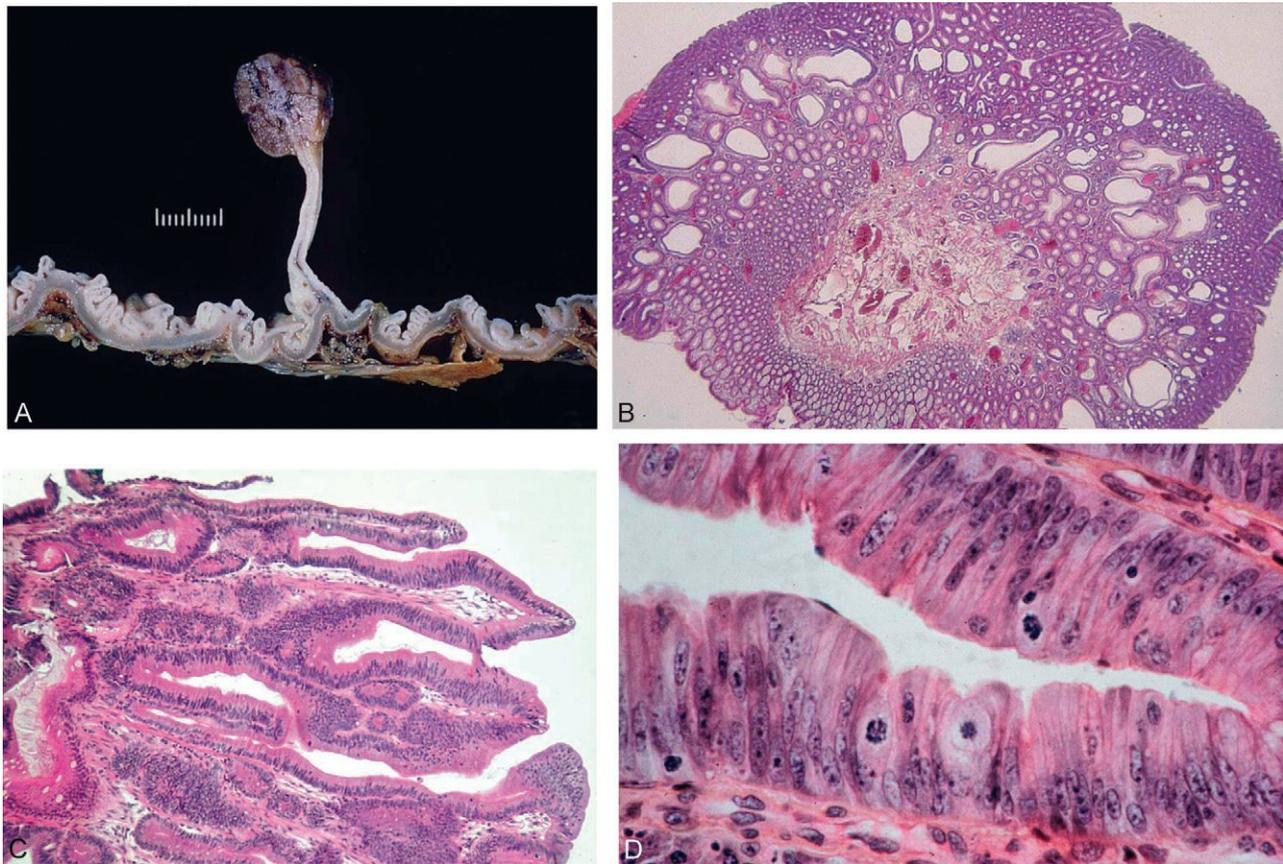


Figure 10.16

A. Aspect macroscopique d'un polype adénomateux du côlon (pédiculé). B. Adénome tubuleux aspect microscopique. C. Adénome villosité aspect microscopique. D. Dysplasie dans un adénome : aspect dédifférencié (perte de la polarisation cellulaire, anisocaryose, basophilie).

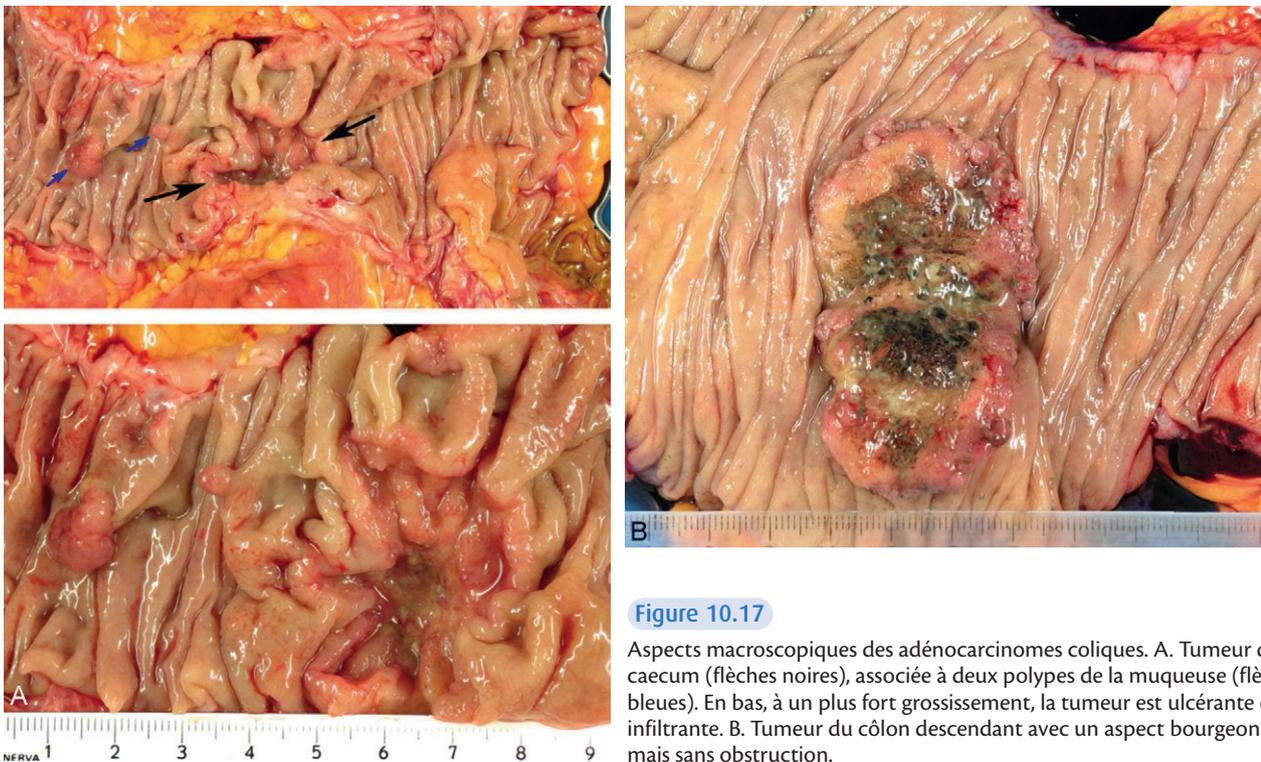


Figure 10.17

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 ulcéreuse et infiltrante. B. Tumeur du côlon descendant avec un aspect bourgeonnant, mais sans obstruction.

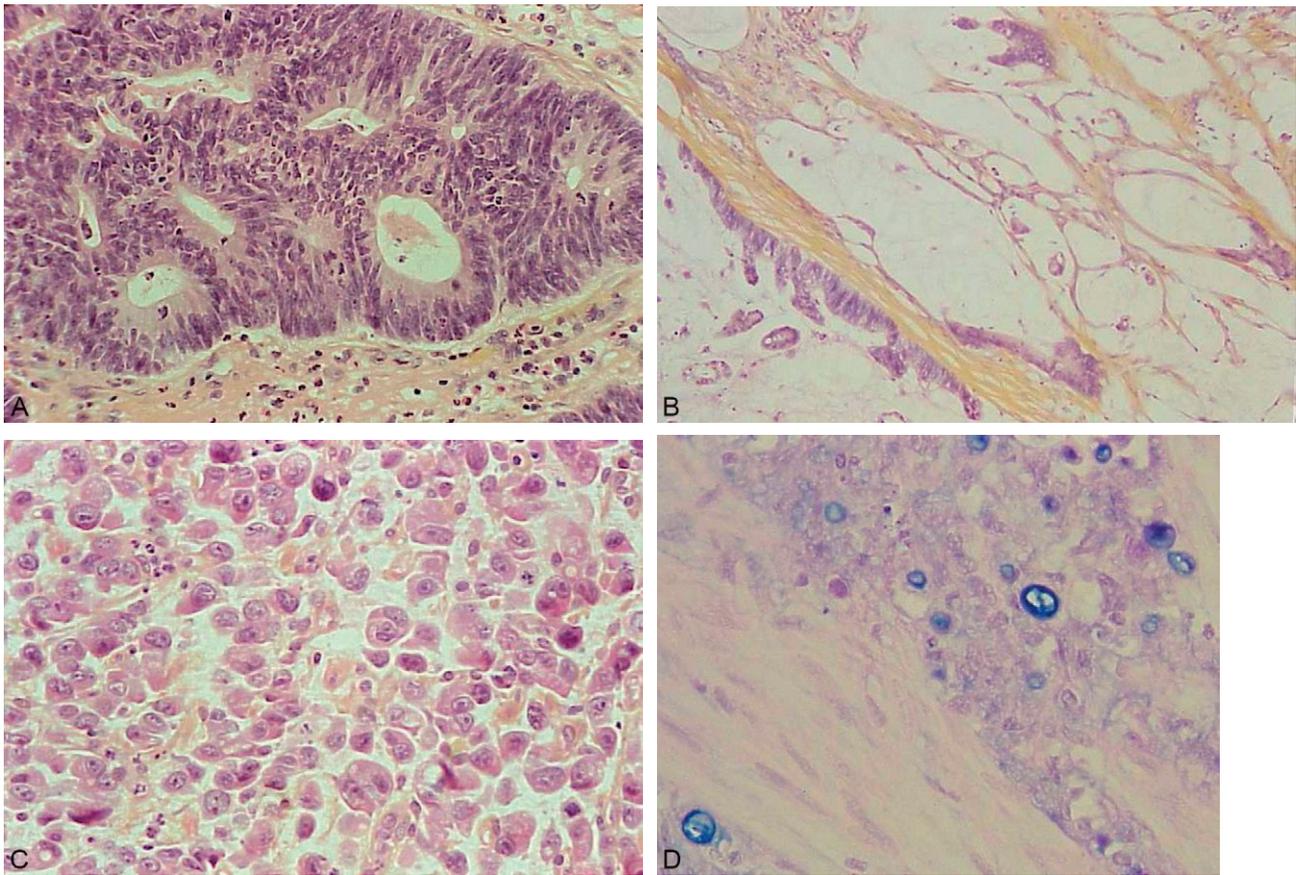


Figure 10.18

Aspects microscopiques des adénocarcinomes du côlon. A. Adénocarcinome lieberkühnien moyennement différencié : massif tumoral d'aspect polyadénoïde. B. Adénocarcinome mucineux : présence de grandes plages de mucus bordées par des cellules adénocarcinomateuses. 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).

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 mucosécrétantes 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 côlon 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.

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.

N.B. : 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 du cancer »)

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.

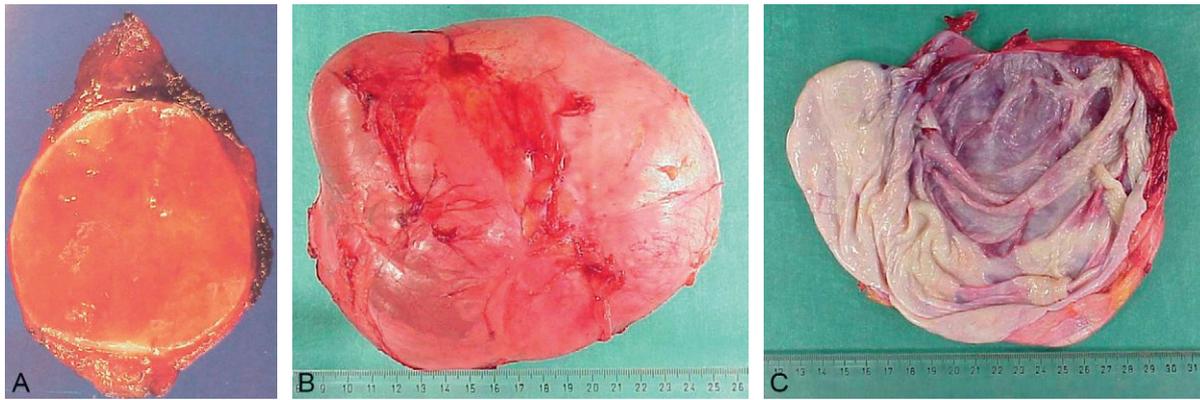


Figure 10.19

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.

Tumeurs des parenchymes glandulaires 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).

Aspects macroscopiques communs

Les adénomes (tumeurs bénignes) des parenchymes glandulaires se présentent habituellement sous la forme d'un nodule : masse unique, régulièrement arrondie, encapsulée. Ce nodule est généralement homogène, de même consistance et de même coloration que le tissu normal voisin qu'il repousse et déforme (figure 10.19A). Les adénomes peuvent être kystiques (cystadénome) (figure 10.19B et C).

Les adénocarcinomes (tumeurs malignes) des parenchymes glandulaires sont de forme irrégulière, mal limités, envoyant des prolongements dans le tissu sain (forme étoilée), de consistance souvent dure. Ils peuvent être nodulaires, uniques 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 10.20

Cystadénocarcinome ovarien bilatéral.

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 : l'adénofibrome survient chez la femme jeune. Il s'agit d'une tumeur arrondie, ferme et mobile.
- Macroscopiquement, il forme 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.

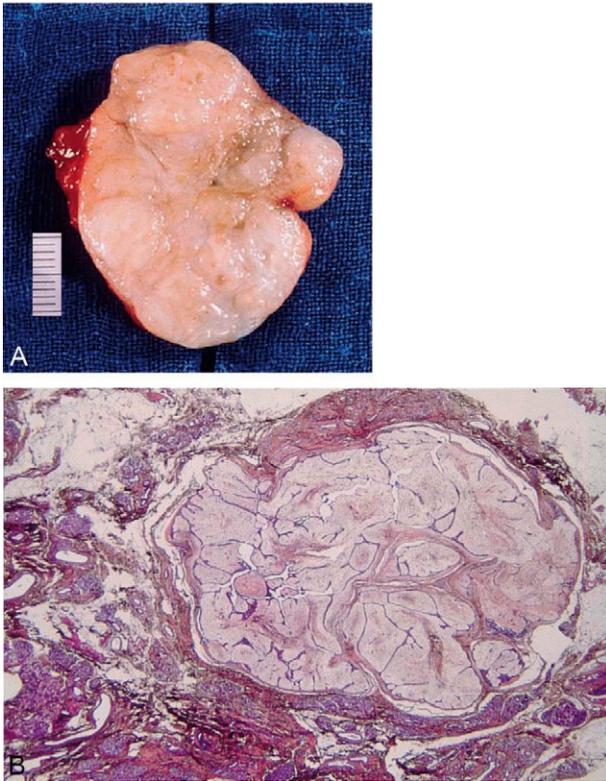


Figure 10.21

Fibroadénome du sein. A. Aspect macroscopique : nodule rond, encapsulé. B. Aspect microscopique : canaux mammaires étirés par le stroma conjonctif mammaire hyperplasique.

Tumeurs malignes : adénocarcinomes

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.

N.B. : il n'y pas de filiation entre adénofibrome et cancer du sein. Les lésions précancéreuses du sein sont des lésions épithéliales de type hyperplasique et dysplasique.

- Présentation clinique : les adénocarcinomes du sein surviennent avec un maximum de fréquence chez la femme



Figure 10.22

Adénocarcinome mammaire. A. Aspect macroscopique : tumeur stellaire avec de rétraction cutanée. B. Aspect microscopique : glandes mammaires tumorales irrégulières.

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, 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 adénocarcinomeuse est plus ou moins bien différenciée (figure 10.22B). Il faudra rechercher la présence d'embolies vasculaires sanguines ou lymphatiques. La prolifération carcinomeuse 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* (pTNM).

- 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 hémotogène au poumon, à la plèvre, à l'os.

 Voir aussi le complément en ligne [En savoir plus 10.1](#) : « Tumeurs kystiques ovariennes ».

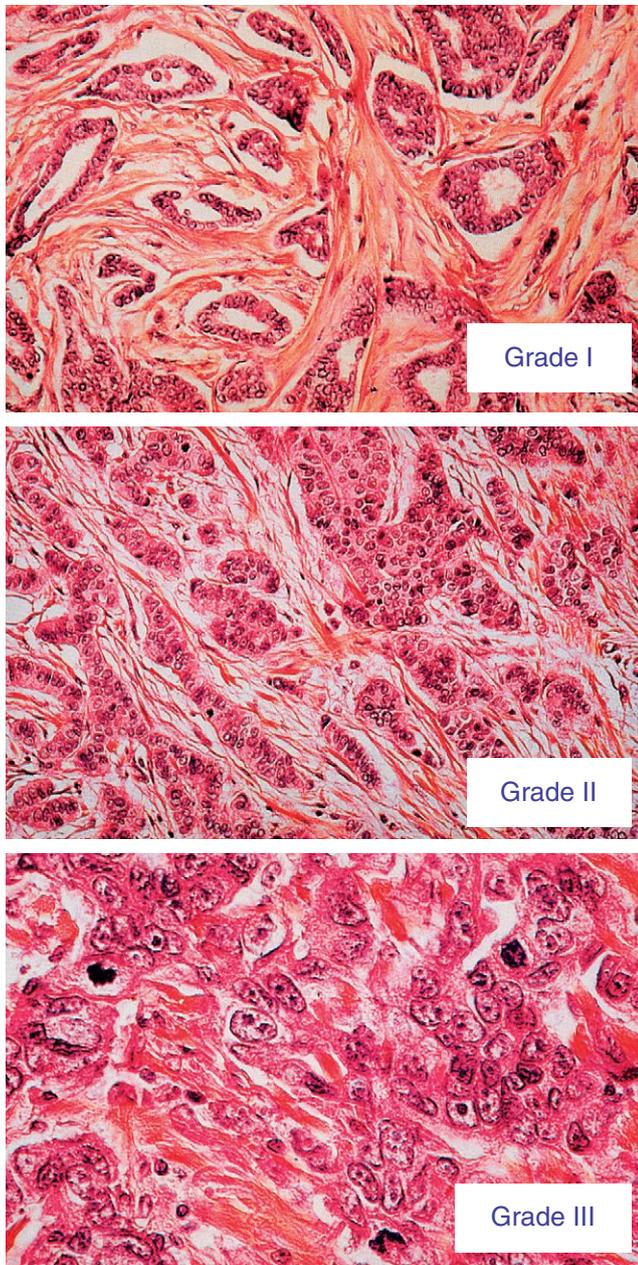


Figure 10.23

Grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR).

Tumeurs des glandes endocrines

Il s'agit des tumeurs développées dans les glandes endocrines individualisées (formant des organes) : hypophyse, thyroïde, parathyroïdes, surrénales, etc. Les tumeurs du système endocrinien diffus, qui sont de nature neuroendocrine, sont traitées plus loin.

Comme dans les autres parenchymes glandulaires, on identifie dans les glandes endocrines des tumeurs bénignes (**adénomes**) et des tumeurs malignes (**adénocarcinomes**). Les caractéristiques macroscopiques et microscopiques générales exposées ci-dessus à propos des tumeurs des glandes exocrines restent valables.

Les tumeurs bénignes sont de loin les plus fréquentes. Dans la thyroïde, qui est la glande endocrine le plus souvent atteinte, l'adénome se présente comme un nodule plein (ou parfois kystique), bien délimité et encapsulé, refoulant le tissu thyroïdien normal en périphérie. Microscopiquement, la tumeur est très bien différenciée, reproduisant un tissu morphologiquement très proche du tissu thyroïdien normal : l'adénome est formé par des vésicules contenant de la colloïde et bordées par des cellules cubiques ressemblant à des thyrocytes (figure 10.24).

Concernant les **adénocarcinomes** des glandes endocrines, la glande le plus souvent atteinte est la thyroïde (adénocarcinome papillaire), tandis que les tumeurs malignes de la corticosurrénale (corticosurrénalome malin), de la parathyroïde ou de l'hypophyse restent exceptionnelles.

Une particularité des tumeurs des glandes endocrines est leur capacité à produire des hormones. Ainsi, certains adénomes, dits hyperfonctionnels, peuvent être révélés par des troubles endocriniens : hypercalcémie par hyper-sécrétion de parathormone dans un adénome parathyroïdien, hyperthyroïdie due à un adénome thyroïdien hyperfonctionnel (nodule « chaud » à la scintigraphie). Ceci n'est pas constant et d'autres adénomes sont *non fonctionnels* : c'est d'ailleurs le cas le plus fréquent pour les adénomes thyroïdiens, qui ne secrètent pas (ou peu) d'hormones thyroïdiennes, ne captant pas l'iode (nodule « froid » à la scintigraphie).

Tumeurs urothéliales

Ce sont les tumeurs qui se développent à partir de l'épithélium transitionnel (ou urothélium) revêtant les voies excréto-urinaires : bassinets, uretères et surtout vessie.

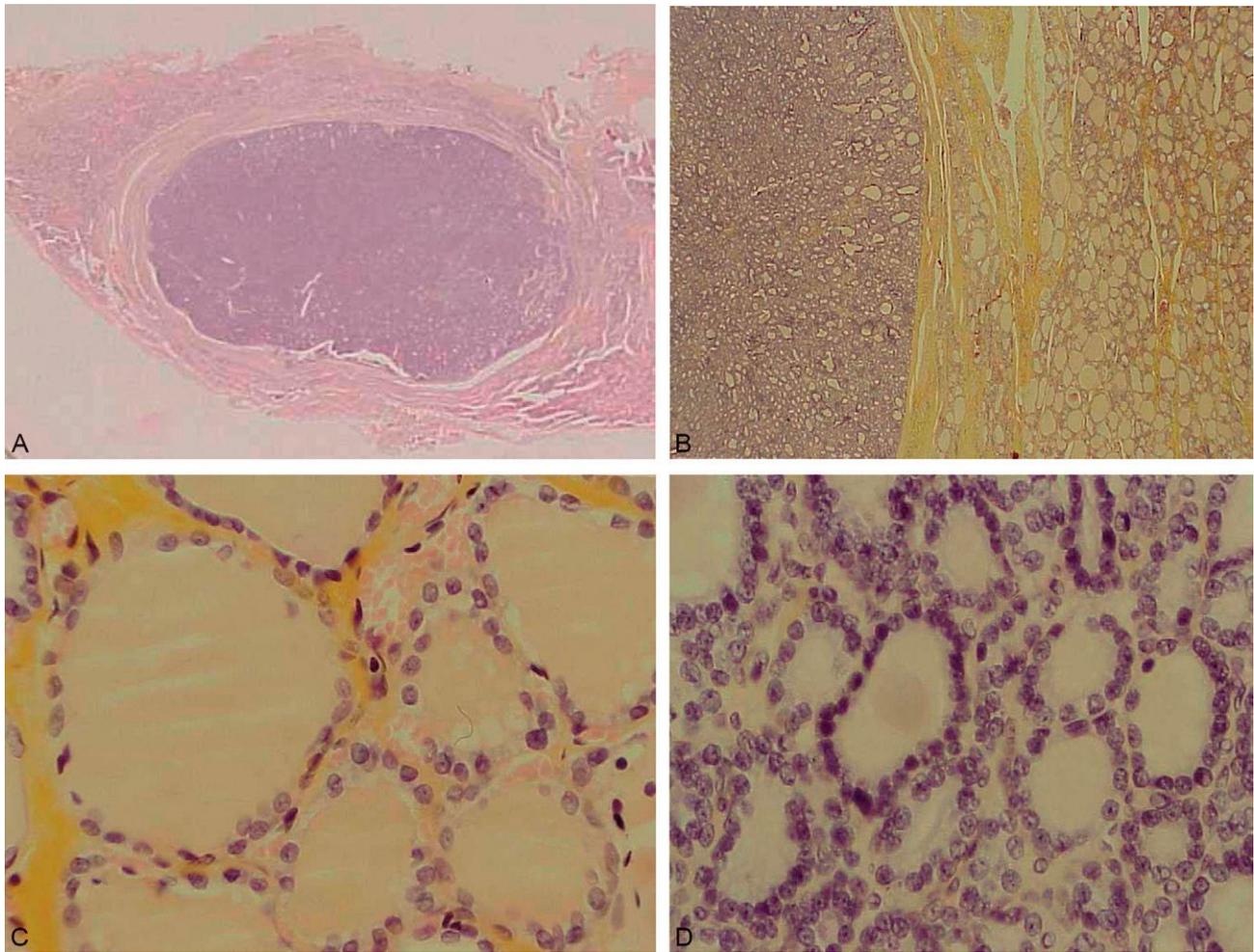


Figure 10.24

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 grossissements 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.

- 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 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 résecter par voie endoscopique. 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 10.25).

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.

Tumeurs neuroendocrines

Elles sont développées à partir des cellules neuroendocrines (système endocrinien diffus). On les observe essentiellement dans le tube digestif et les bronches, dans le pancréas et beaucoup plus rarement dans d'autres localisations (thymus, thyroïde [à partir des cellules à calcitonine], peau...).

Les cellules appartenant au système endocrinien diffus partagent, outre leur disposition particulière dans les organes (cellules isolées ou en petits nids) des caractéris-

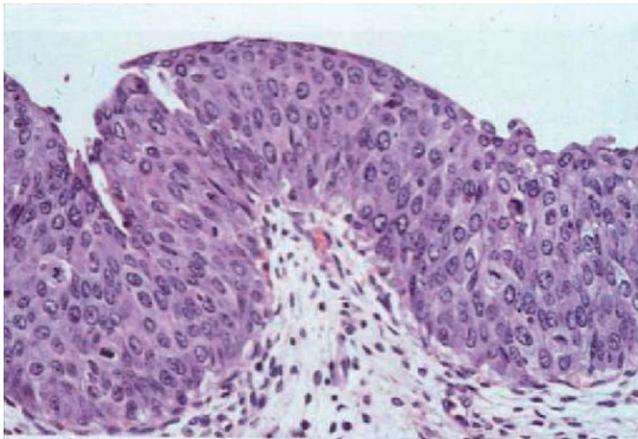


Figure 10.25

Aspect de carcinome urothélial *in situ*.

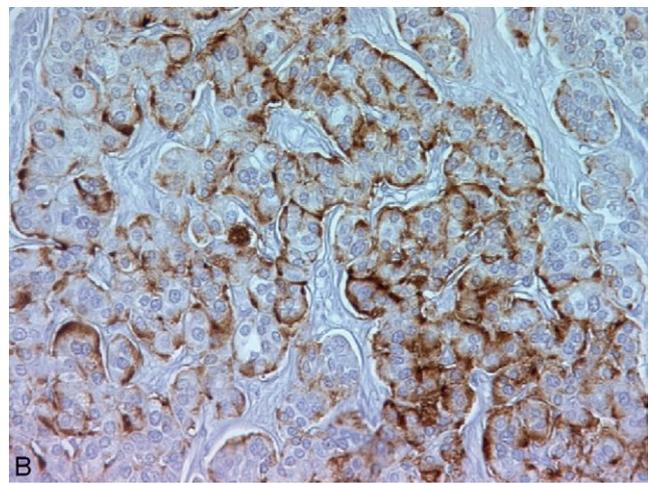
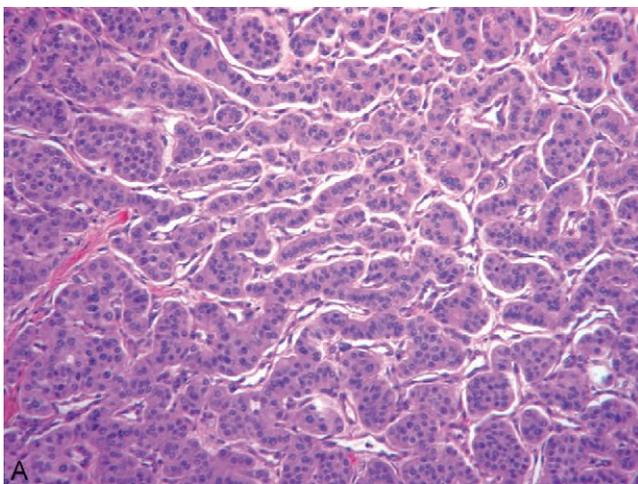


Figure 10.26

Tumeur neuroendocrine bien différenciée. A. HES : tumeur faite de cellules régulières agencées en cordons séparés par des capillaires sanguins. B. Immunohistochimie avec un anticorps anti-chromogranine : marquage des cellules tumorales.

tiques fonctionnelles communes telles que la sécrétion d'hormones peptidiques par l'intermédiaire de grains sécrétoires cytoplasmiques et l'expression de protéines communes avec le système nerveux (synaptophysine, N-CAM [*Neural-cell adhesion molecule*]). Pour cette raison, elles sont désignées sous le terme de cellules neuroendocrines, et les tumeurs sont appelées tumeurs neuroendocrines.

Ces caractéristiques fonctionnelles communes sont largement utilisées pour le diagnostic anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines, dont elles constituent des marqueurs de différenciation : en immunohistochimie, les grains neurosécrétoires peuvent être mis en évidence par des anticorps anti-chromogranine (figure 10.26) ; 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...

Actuellement, on considère qu'il n'existe pas de tumeurs neuroendocrines véritablement bénignes. Toutes les tumeurs neuroendocrines ont un certain potentiel de malignité, mais celui-ci varie de façon très importante selon le degré de différenciation de la tumeur. La distinction entre les tumeurs neuroendocrines bien différenciées et peu différenciées revêt donc une grande importance pour l'évaluation du pronostic.

Tumeurs neuroendocrines bien différenciées

Ce sont les plus fréquentes, notamment dans le tube digestif et le pancréas. Elles sont parfois appelées « tumeurs carcinoïdes », mais cette appellation n'est pas admise dans

tous les organes, et n'est actuellement utilisée que dans l'appareil broncho-pulmonaire et éventuellement pour l'appendice (pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 10.2](#) : « Carcinoïdes »).



Aspect macroscopique : masse arrondie, bien limitée, de coloration souvent jaune ou beige, pouvant former un polype plus ou moins enchâssé dans la paroi lorsque la tumeur touche un organe creux.

Aspect microscopique : la tumeur est constituée d'îlots ou de travées cellulaires séparés les uns des autres par un riche réseau capillaire (architecture endocrinienne – [figure 10.26](#)). Les cellules sont régulières et l'activité mitotique souvent très faible. Il existe parfois une sécrétion hormonale (insuline, gastrine...), responsable d'un syndrome endocrinien clinique caractéristique.

Pronostic : les tumeurs neuroendocrines bien différenciées ont une évolution lente, longtemps locale. Le risque d'extension ganglionnaire lymphatique et de métastase viscérale est plus important lorsque la tumeur est volumineuse (ou envahit profondément la paroi du viscère [tube digestif]) et lorsque l'activité mitotique est plus importante. Même lorsqu'il existe des métastases viscérales (habituellement hépatiques), une survie prolongée est souvent observée.

Tumeurs neuroendocrines peu différenciées

Leur agressivité est beaucoup plus importante que celle des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, et ces tumeurs manifestement malignes sont souvent appelées « carcinomes neuroendocrines (peu différenciés) ». Il s'agit principalement du carcinome à petites cellules. Les autres variétés, plus rares, ne sont pas décrites ici.

Bien que son nom ne l'indique pas explicitement, le carcinome à petites cellules est une tumeur neuroendocrine de haut degré de malignité dont la localisation la plus fréquente est broncho-pulmonaire, beaucoup plus rare dans les autres organes (ovaire, col utérin, larynx, tube digestif, vessie...). Dans le poumon, où elle représente environ 20 % des cancers, cette tumeur survient presque exclusivement chez le fumeur. Histologiquement, la tumeur est faite de nappes de petites cellules (au noyau parfois décrit « en grain d'avoine »), comportant une très forte activité mitotique, sans signe de différenciation ([figure 10.27](#)). C'est seulement l'immunohistochimie qui permet d'identifier une différenciation neuroendocrine (expression de chromogranine, synaptophysine et/ou N-CAM). Ce carcinome est d'évolution très rapide et s'accompagne précocement de

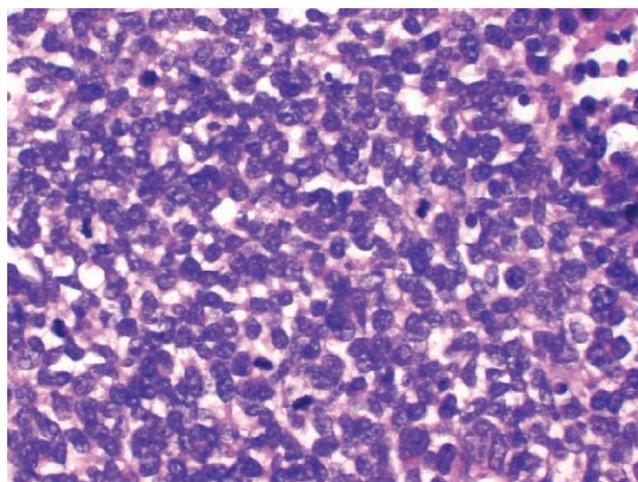


Figure 10.27

Carcinome à petites cellules (aspect microscopique au fort grossissement) : petites cellules indifférenciées « en grain d'avoine », comportant de nombreuses mitoses.

métastases (ganglions médiastinaux, foie, cerveau, moelle osseuse), rendant la chirurgie inutile. Il est initialement chimiosensible, mais le pronostic à moyen terme est très sombre.

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.



L'essentiel à retenir

Tumeurs malpighiennes

Les tumeurs malpighiennes bénignes (papillome, condylome) et malignes se développent le plus souvent aux dépens des épithéliums malpighiens

(épiderme et muqueuses malpighiennes). Il faut toutefois connaître la possibilité de carcinomes épidermoïdes métaplasiques, développés au niveau d'une muqueuse glandulaire (cas des carcinomes épidermoïdes bronchiques). Les tumeurs malignes malpighiennes sont dénommées carcinomes épidermoïdes et doivent être classées en fonction de leur degré de différenciation.

Au niveau cutané, les carcinomes épidermoïdes sont en règle générale diagnostiqués assez précocement : ils peuvent toutefois donner des métastases ganglionnaires et très rarement des métastases viscérales. Le carcinome basocellulaire est une variété particulière de carcinome qui n'existe qu'au niveau de la peau. Il s'agit d'une tumeur dont l'agressivité est uniquement locale et qui ne donne pas de métastase.

Dans les localisations extra-cutanées, l'évolution loco-régionale des carcinomes épidermoïdes est souvent plus importante au moment du diagnostic, avec un risque nettement plus élevé d'atteinte ganglionnaire et de métastases viscérales. Certains facteurs de risque sont particulièrement importants dans certaines localisations : infection à papillomavirus pour le col utérin, tabagisme (voies aéro-digestives supérieures, bronches), exposition solaire (peau).

Tumeurs glandulaires

Les tumeurs épithéliales à différenciation glandulaire peuvent être bénignes (adénomes) ou malignes (adénocarcinomes) et se développent essentiellement au niveau des muqueuses glandulaires (côlon, endomètre) et des parenchymes glandulaires ou assimilés (sein, pancréas, poumon...), en dehors du cas de certains adénocarcinomes métaplasiques, développés au niveau d'une muqueuse malpighiennes (adénocarcinome du bas œsophage).

Dans les organes creux, les adénocarcinomes se présentent sous une forme ulcérée, bourgeonnante ou infiltrante (formes souvent associées). Ils infiltrent plus ou moins profondément la paroi du viscère. Dans les organes pleins, ils forment des masses tumorales nodulaires à contour souvent irrégulier et d'aspect hétérogène (nécrose, hémorragie...).

Les adénocarcinomes sont classés en fonction de leur degré de différenciation, qui se manifeste

notamment par une organisation glandulaire ou la sécrétion de mucus (ou autre produit de sécrétion). Dans le côlon, les tumeurs bénignes (adénomes) sont des lésions précancéreuses.

Tumeurs urothéliales

Les tumeurs urothéliales sont surtout développées dans la vessie. Elles sont souvent papillaires et à développement longtemps superficiel, autorisant un traitement local par résection, mais comportent un risque important de récurrence (localement ou ailleurs dans la vessie et l'arbre urinaire). Lorsqu'elles sont plus agressives (tumeurs de haut grade, infiltrant le détrusor), elles doivent alors faire l'objet d'un traitement chirurgical plus radical.

Tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs neuroendocrines représentent principalement les tumeurs des cellules du système endocrinien diffus (muqueuses digestives et respiratoires, notamment).

Elles siègent surtout dans le tube digestif et le pancréas, où les tumeurs sont souvent bien différenciées (parfois appelées tumeurs carcinoïdes), avec une croissance lente, une évolution surtout loco-régionale et un risque métastatique faible ou modéré.

La situation est inverse dans le tractus broncho-pulmonaire où la tumeur neuroendocrine la plus fréquente est le carcinome à petites cellules (20 % environ des cancers broncho-pulmonaires). Cette tumeur est fortement associée au tabagisme, très agressive et de pronostic sombre, avec des métastases viscérales précoces.

Carcinomes indifférenciés

Après examen morphologique minutieux et utilisation de différentes techniques complémentaires (notamment immunohistochimique), un carcinome peut ne montrer aucun signe de différenciation (épidermoïde, glandulaire...) : il s'agit alors d'un carcinome indifférencié. Il est important de pouvoir au moins affirmer la nature carcinomateuse de la tumeur, de façon à exclure une tumeur maligne non carcinomateuse pouvant éventuellement bénéficier d'un traitement particulier (lymphome, mélanome, tumeur germinale, sarcome...).

ENTRAÎNEMENT 10 QCM

QCM 1

Les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs :

- A** Mucosécrétantes
- B** Toujours bénignes
- C** Uniquement localisées au niveau du poumon
- D** Caractérisées par la présence dans les cellules tumorales de grains neurosécrétoires intracytoplasmiques
- E** Parfois appelées corcinoïdes lorsqu'elles sont bien différenciées

QCM 2

Le carcinome basocellulaire est une tumeur :

- A** Bénigne
- B** Mésenchymateuse
- C** Donnant des métastases précoces
- D** Localisée à la peau
- E** Maligne

QCM 3

Le papillome est une tumeur :

- A** Épithéliale
- B** Mésenchymateuse
- C** Souvent due à une infection par un virus du groupe HPV (Human papilloma virus)
- D** Souvent due à une infection par le virus d'Epstein-Barr
- E** Due à une mycose à Candida

QCM 4

Parmi les propositions suivantes concernant un carcinome épidermoïde différencié, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** C'est une tumeur épithéliale
- B** C'est une tumeur maligne
- C** Il rappelle par son architecture un épithélium malpighien
- D** Il peut comporter de la kératine
- E** Il peut être observé au niveau de l'œsophage

QCM 5

Parmi les organes suivants, pour lequel (lesquels) les carcinomes épidermoïdes sont-ils les tumeurs malignes primitives les plus fréquentes ?

- A** Larynx
- B** Col utérin
- C** Œsophage
- D** Anus
- E** Pancréas

QCM 6

Un adénome est :

- A** Une lésion non tumorale
- B** Une tumeur bénigne
- C** Une tumeur maligne
- D** Une prolifération reproduisant un épithélium glandulaire
- E** Synonyme de polype

QCM 7

Une tumeur épithéliale :

- A** Peut être bénigne ou maligne
- B** Est un sarcome quand elle est maligne
- C** Est un adénome quand elle est bénigne et à différenciation glandulaire
- D** Est un papillome quand elle est bénigne et à différenciation malpighienne
- E** Peut être d'origine virale

QCM 8

Les néoplasies malignes du sein :

- A** Sont aussi fréquentes que celles de l'ovaire
- B** Sont le plus souvent des carcinomes épidermoïdes
- C** Sont le plus souvent des sarcomes
- D** Sont formellement diagnostiquées à la mammographie lorsqu'existent des microcalcifications
- E** Se présentent souvent macroscopiquement sous la forme d'un nodule à contour irrégulier

This page intentionally left blank

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 présente 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.

EN SAVOIR PLUS 10.2 Carcinoïdes

Le terme « carcinoïde » désigne l'architecture qu'adopte la prolifération tumorale dans de nombreuses tumeurs endocrines et neuroendocrines bien différenciées : 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 neuroendocrine 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 neuroendocrine 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) ;
- 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.

Tumeurs non épithéliales

PLAN DU CHAPITRE

Hémopathies malignes	206
Tumeurs mélanocytaires	210
Tumeurs conjonctives	211
Tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique	219
Tumeurs germinales	220
Tumeurs de blastème	223



Objectifs

- Connaître la nomenclature et les principales caractéristiques cliniques, macroscopiques, microscopiques et évolutives des tumeurs non épithéliales.

Les tumeurs non épithéliales sont très hétérogènes et peuvent être séparées en plusieurs groupes selon leur morphologie et leur origine (histogénèse) supposée.

Hémopathies 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).

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 hématocytologistes, 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).
- 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.

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).

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 ;
- *génotypiques* : avec notamment des translocations récurrentes pouvant être mises en évidence par des techniques de biologie moléculaire ou de cytogénétique.

 Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 11.1](#) : « Étude phénotypique et génotypique des lymphomes » .

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).

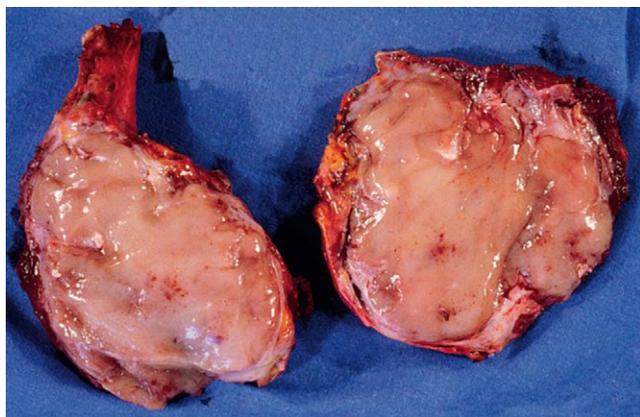


Figure 11.1

Aspect macroscopique typique de ganglion atteint par un lymphome « chair de poisson » .

- 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.

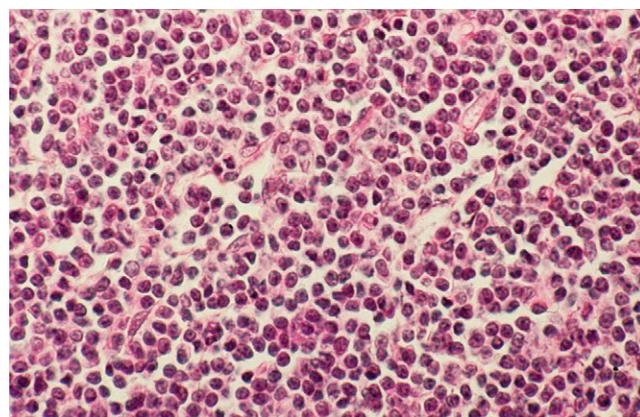


Figure 11.2

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) : prolifération médullaire faite de petits lymphocytes matures.

- 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.

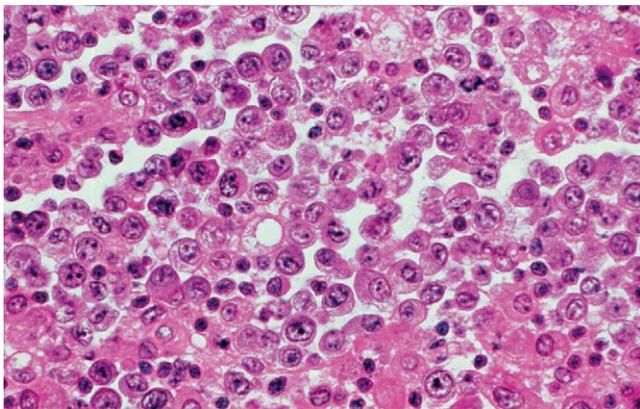


Figure 11.3

Lymphome de Burkitt : cellules à chromatine immature et présence de macrophages dispersés.

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).

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.

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).

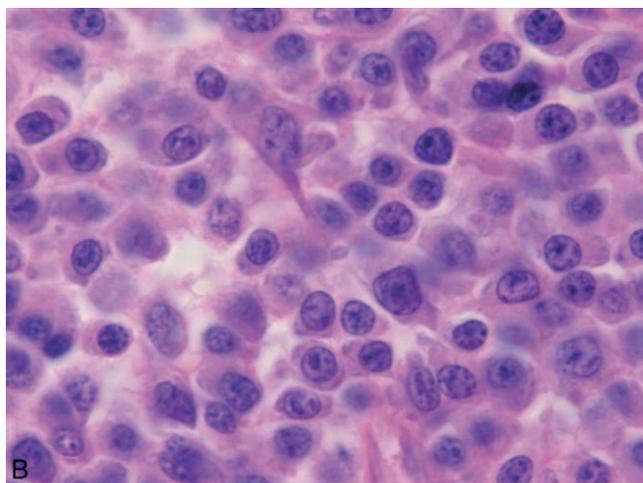
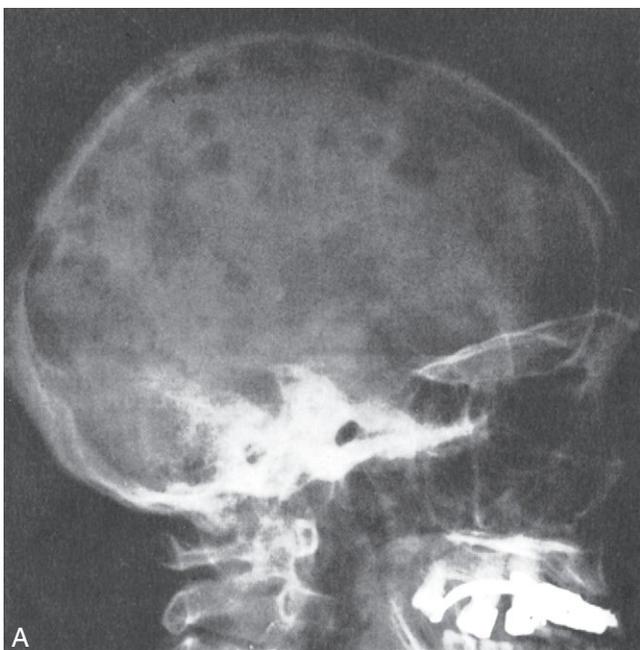


Figure 11.4

Myélome. A. Atteinte osseuse crânienne lytique par un myélome. B. Histologie : cellules malignes à différenciation plasmocyttaire (cytoplasme abondant et noyau excentré à la chromatine mottée).

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](#)).

En [savoir plus 11.2](#) : « Localisations et stades du lymphome de Hodgkin ».

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).

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.

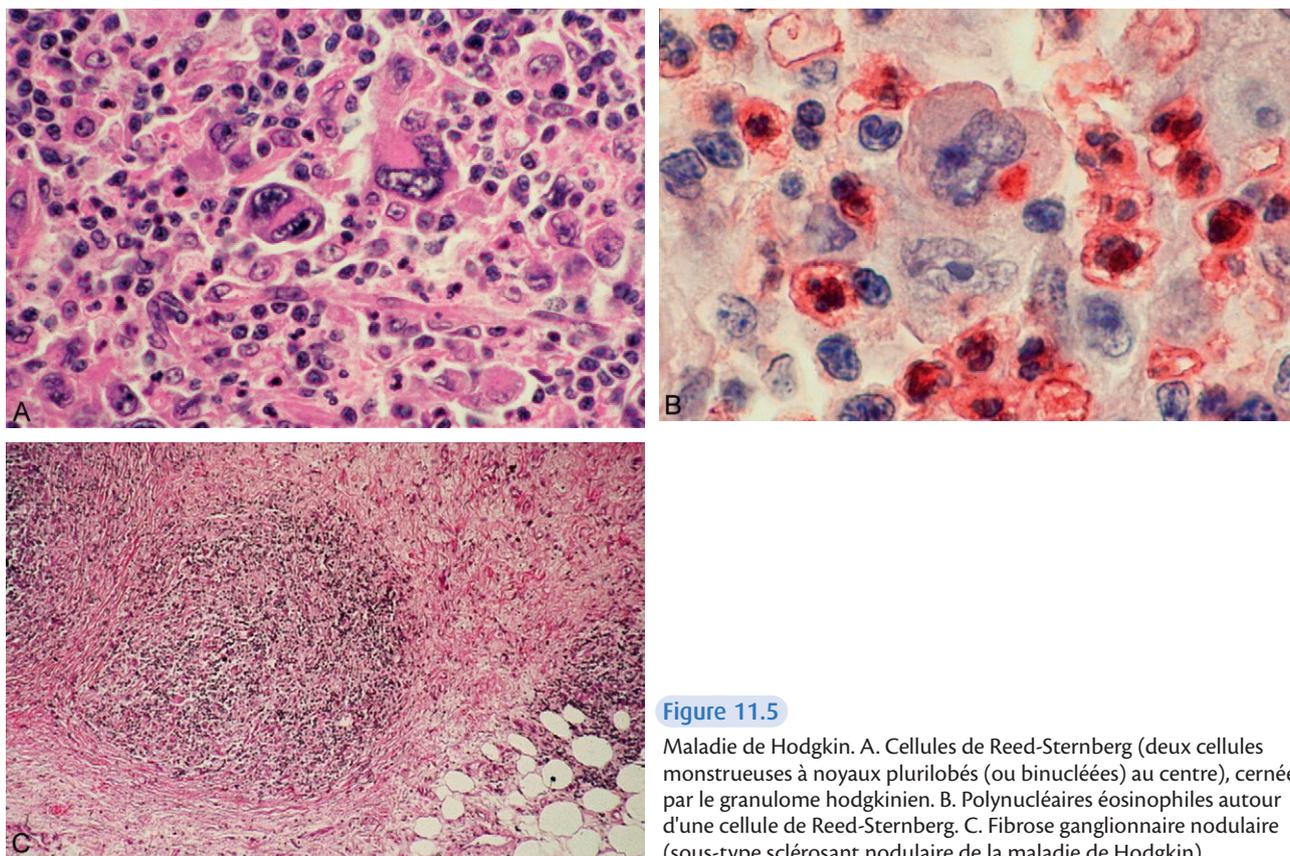


Figure 11.5

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).

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 présents 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.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 11.3](#) : « Lésions pigmentées non næviques courantes ».

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

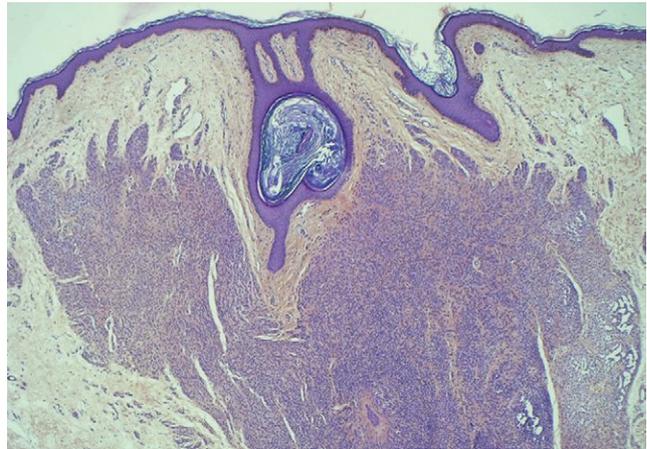


Figure 11.6

Nævus nævocellulaire dermique : coupe montée. Les cellules næviques forment des nappes de cellules bleues, monomorphes, bien visibles sous l'épiderme (topographie dermique).

(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.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 11.4](#) : « Histologie des nævus nævocellulaires ».



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.

Il est important de préciser histologiquement le niveau d'invasion du mélanome en repérant sur la coupe les cellules tumorales les plus profondément situées (voir complément en ligne [En savoir plus 11.5](#) : « 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.

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

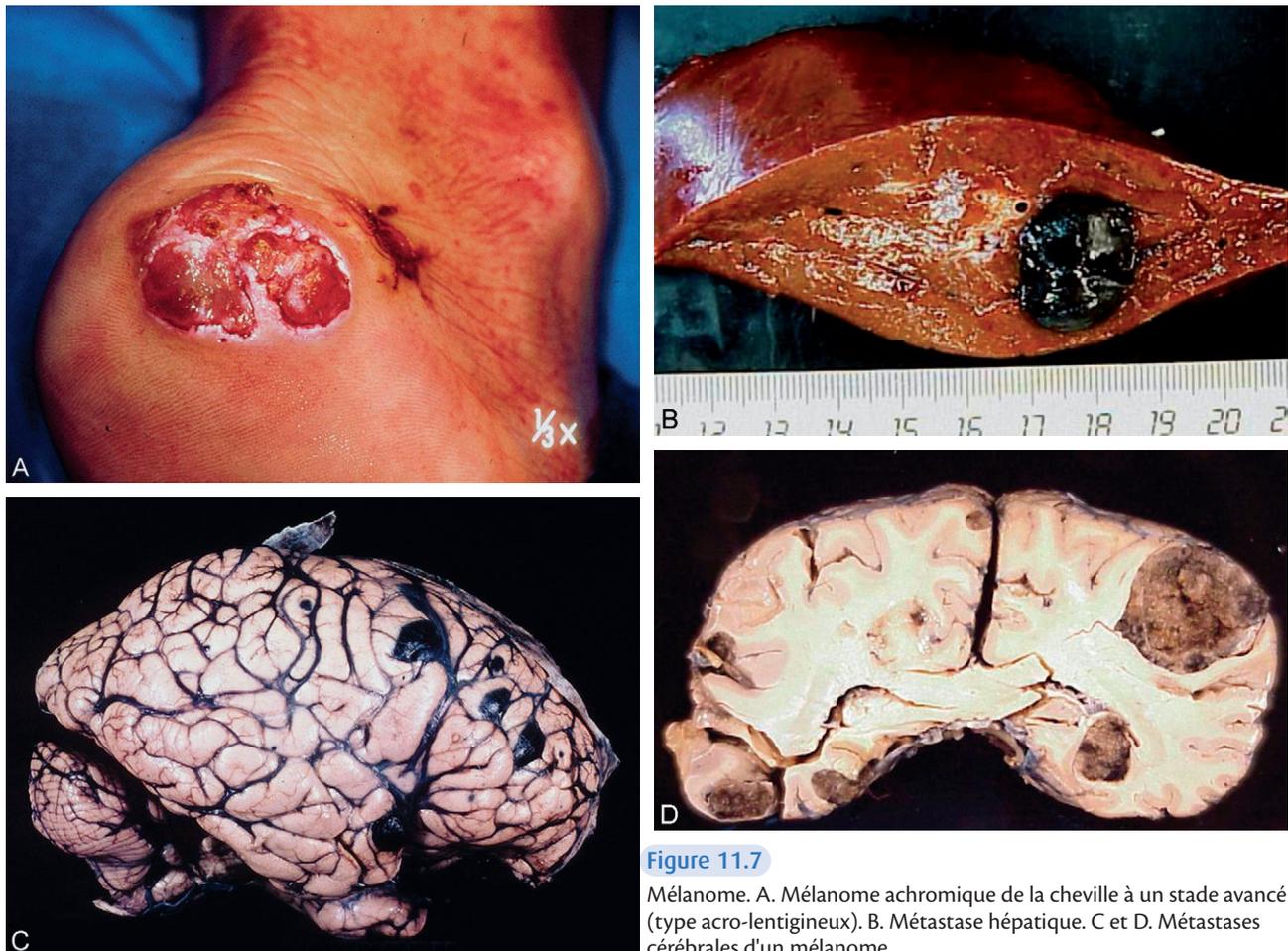


Figure 11.7

Mélanome. A. Mélanome achromique de la cheville à un stade avancé (type acro-lentiginéux). B. Métastase hépatique. C et D. Métastases cérébrales d'un mélanome.

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.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 11.6](#) : « 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.

Tumeurs des tissus fibreux (fibroblastiques ou myofibroblastiques)

Ces tumeurs ont en commun une prolifération de fibroblastes (vimentine positifs) qui peuvent prendre une différenciation fibrohistocytaire (CD68 positifs), ou myofibroblastique (actine positifs).

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.

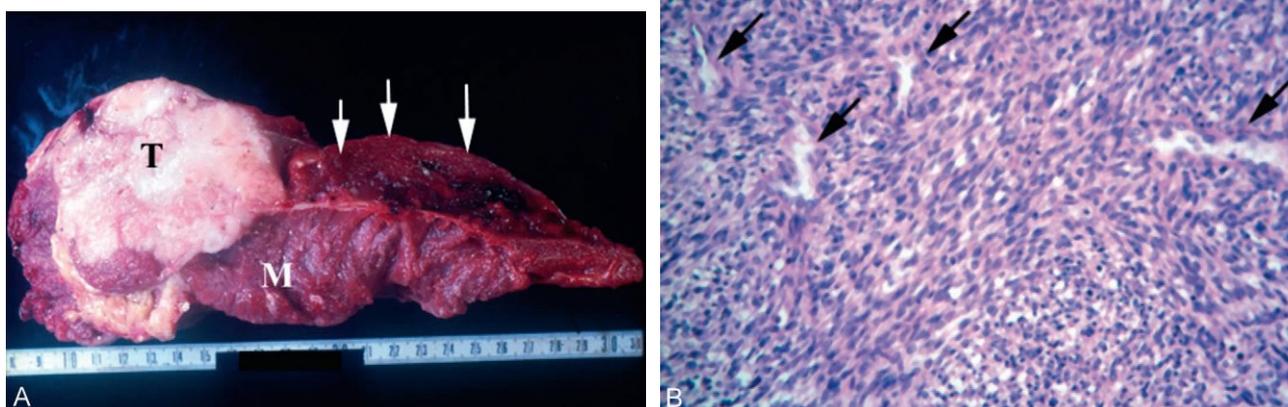


Figure 11.8

A. Aspect macroscopique de sarcome (T : tumeur, M : muscle squelettique). B. Aspect microscopique : cellules fusiformes tumorales (flèches : capillaires sanguins intratumoraux).



Figure 11.9

Lipome : aspect macroscopique. Tumeur jaune orangé « adipeuse », bien limitée, homogène, à contour légèrement polycyclique.

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.

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 de potentiel évolutif incertain.

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.

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.

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 (rétropéritone). Les récidives locales sont donc fréquentes, itératives. Les liposarcomes bien différenciés peuvent également subir un phénomène de « dédifférenciation », 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 rétropéritone. 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 pléiomorphe est une tumeur peu différenciée, de haut grade de malignité, d'emblée agressive et associée à un risque métastatique élevé.

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.

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).

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.

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 lymphocyte, 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.

Pour plus d'informations, voir le complément en ligne [En savoir plus 11.7](#) : « Angiomatoses ».



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

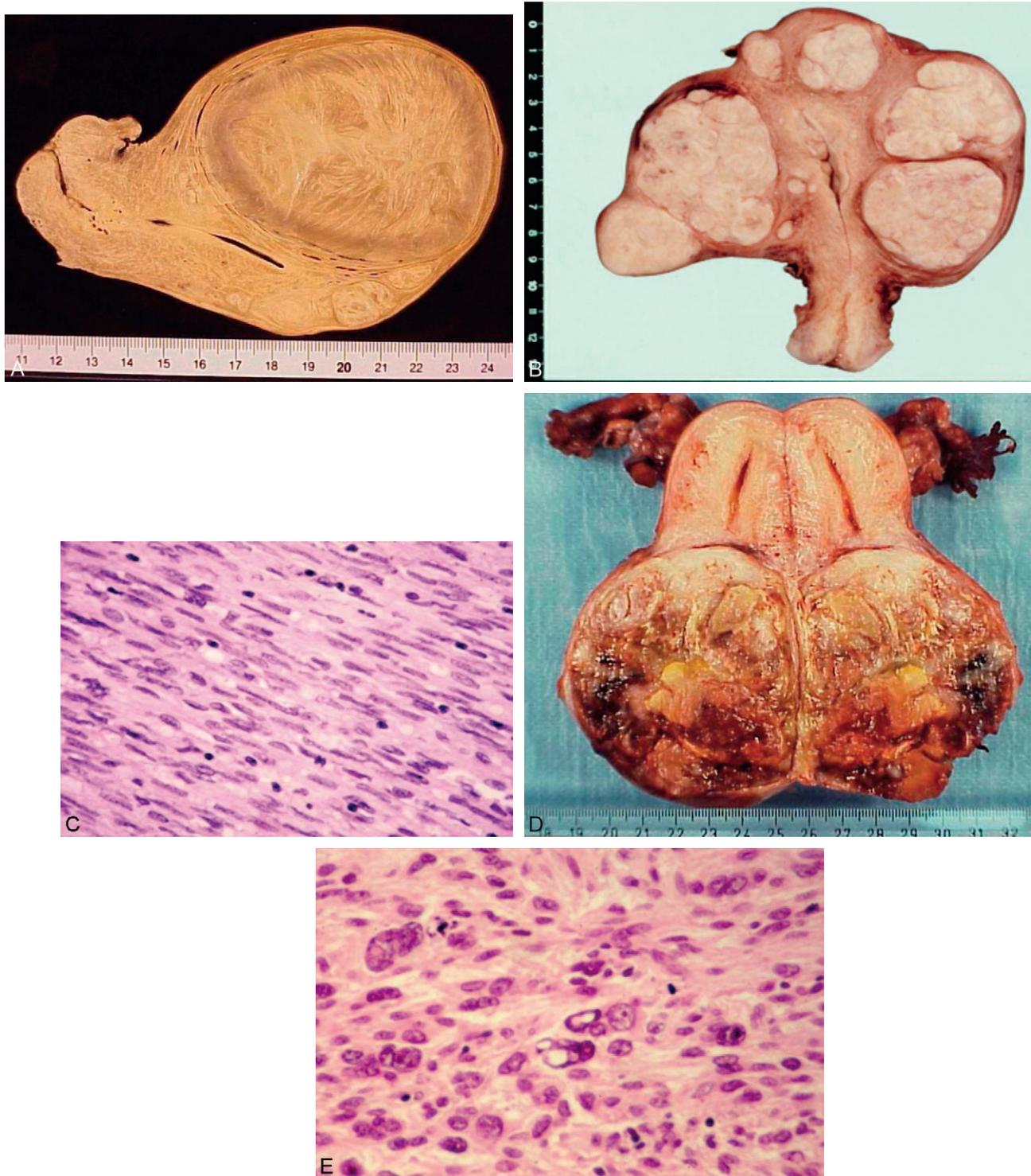


Figure 11.10

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. D. Aspect macroscopique de léiomyosarcome utérin. E. Aspect microscopique de léiomyosarcome : cellules musculaires atypiques, irrégulières.

peut parfois se développer sur un lymphoœdème 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

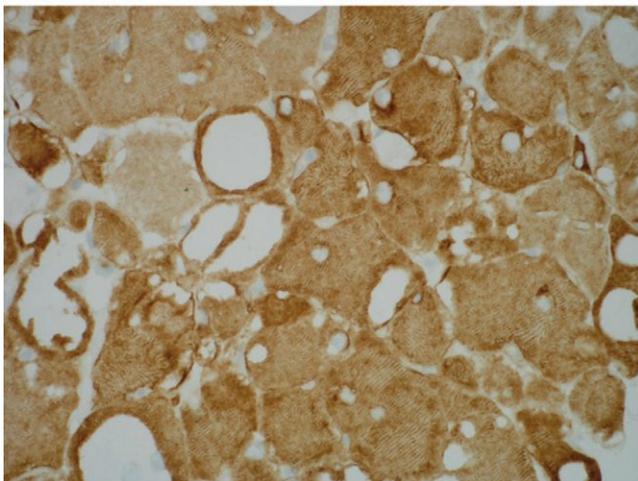
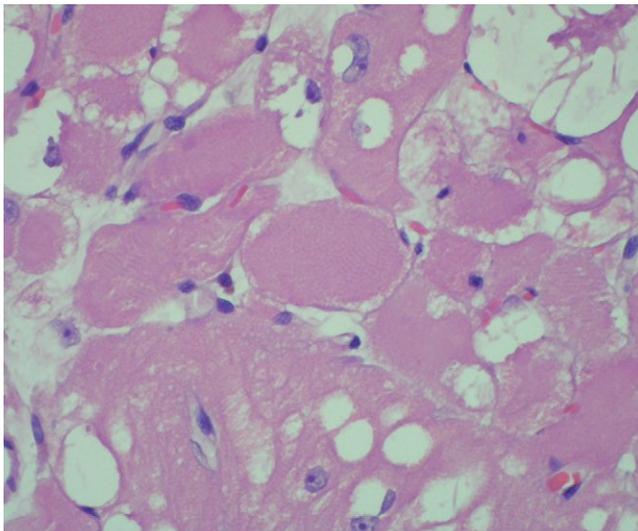


Figure 11.11

Rhabdomyome : 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).

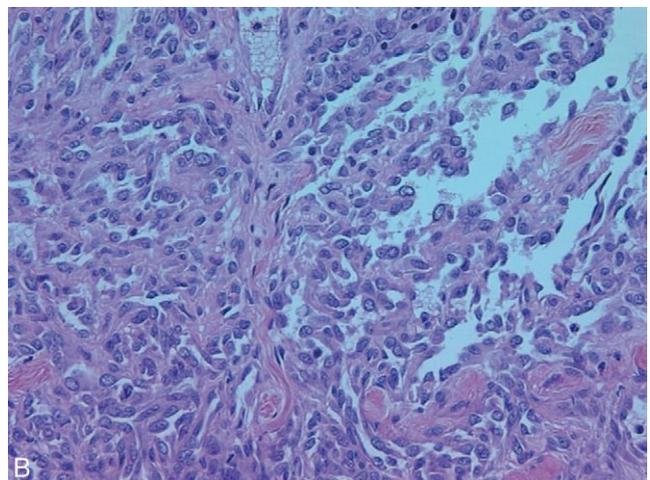


Figure 11.12

Syndrome de Stewart-Treves : angiosarcome survenant sur un lymphœdème 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.

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 herpes (HHV-8 ou *Human herpes virus 8*).

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.

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). 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

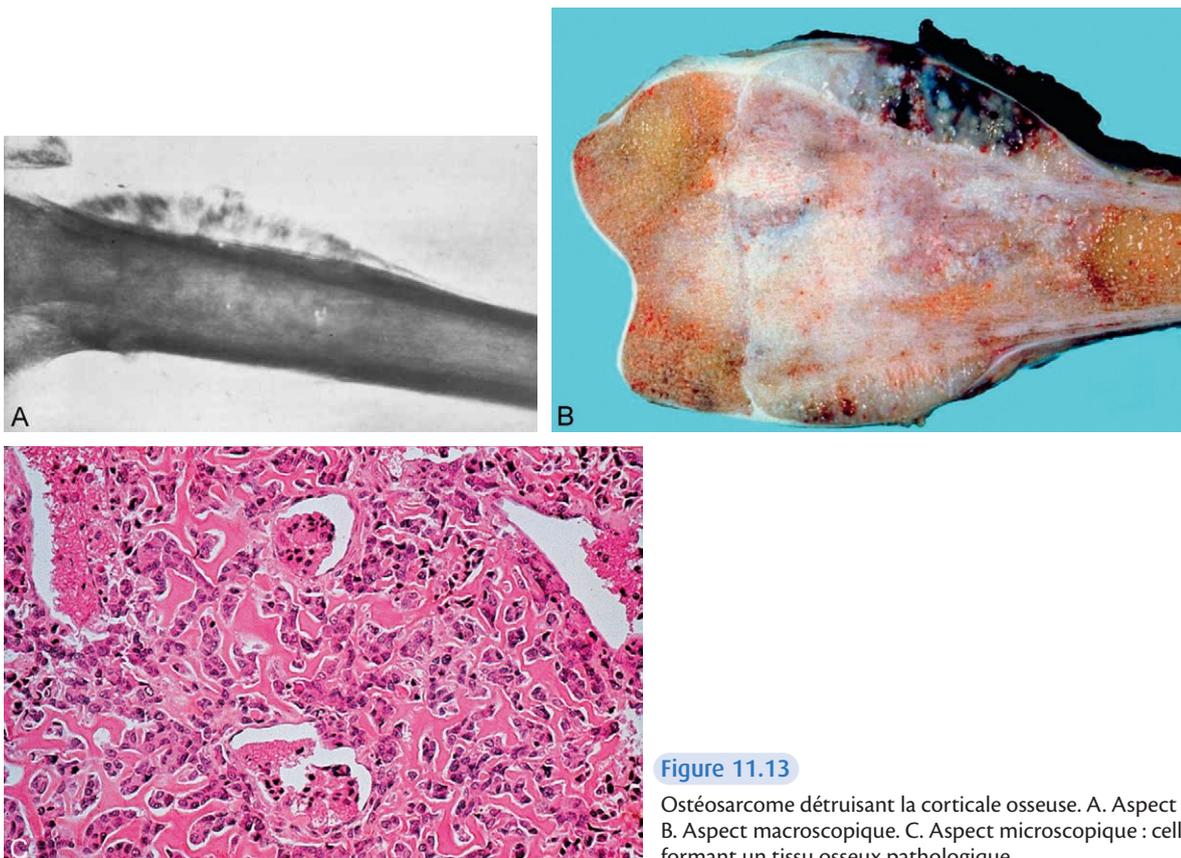


Figure 11.13

Ostéosarcome détruisant la corticale osseuse. A. Aspect radiologique. B. Aspect macroscopique. C. Aspect microscopique : cellules tumorales formant un tissu osseux pathologique.

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 ».

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).

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 : *Gastrointestinal 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* .

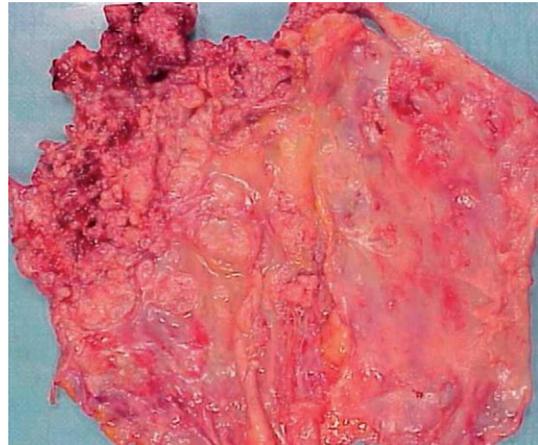


Figure 11.14

Mésotéliome pleural (macroscopie) : la plèvre est épaissie et infiltrée, plurinodulaire.



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.

Tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique

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.

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 caté-

cholamines 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 NMyC (plus favorable si cet oncogène n'est pas amplifié), et de critères histopronostiques (différenciation, taux de mitoses et de caryorrhexis).

Tumeurs neuroectodermiques périphériques

Voir précédemment le paragraphe « Sarcome d'Ewing ».

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).

Les tumeurs intraparenchymateuses sont surtout développées à partir du tissu glial de soutien (astrocytes [figure 11.18], oligodendrocytes) ou d'éléments péri- ou intraventriculaires

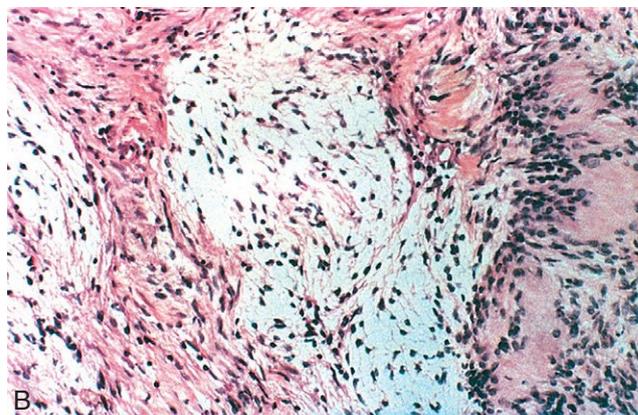


Figure 11.16

Schwannome. A. Schwannome bilatéral du VIII^e 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).

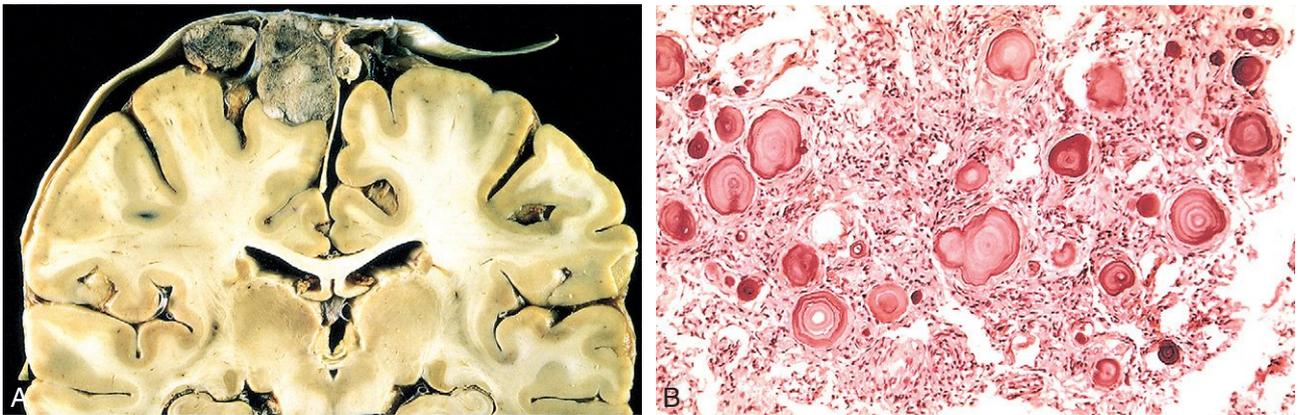


Figure 11.17

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 (calcifications lamellaires concentriques).

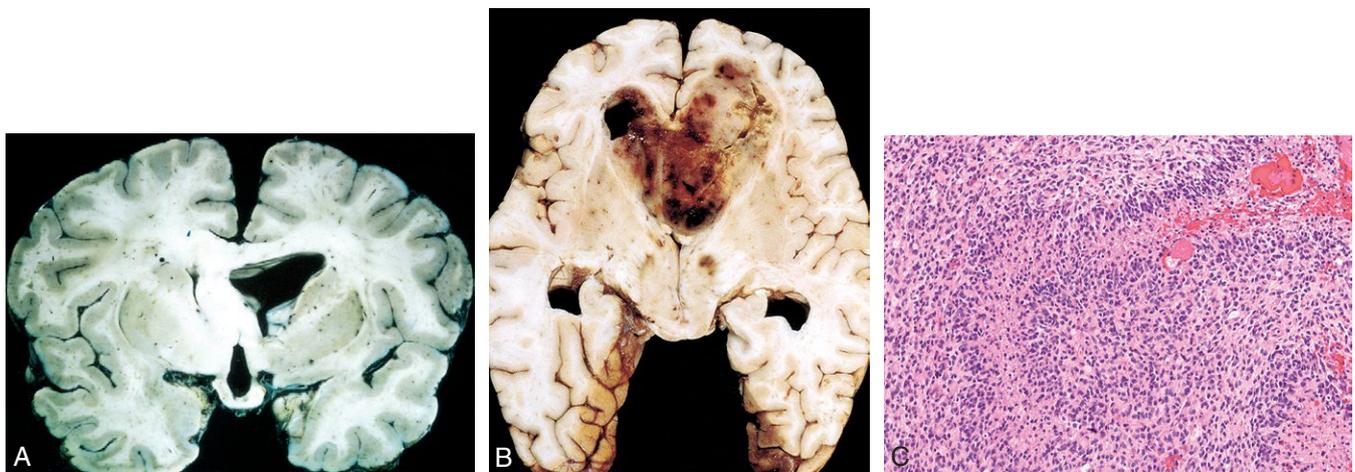


Figure 11.18

Astrocytomes. A. Astrocytome de bas grade se présentant comme une zone élargie de substance blanche dans l'hémisphère cérébral gauche. B. 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).

(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 récives ;
- d'autres enfin sont des tumeurs malignes agressives à croissance rapide, mortelles (glioblastome).

Chez l'enfant, des tumeurs blastémateuses (neuroectodermiques) peuvent également être observées dans le système nerveux central, également regroupées sous le nom de PNET (*Primitive neuroectodermal tumor*) : neuroblastome (hémisphérique), médulloblastome (cérébelleux).

Tumeurs germinales

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

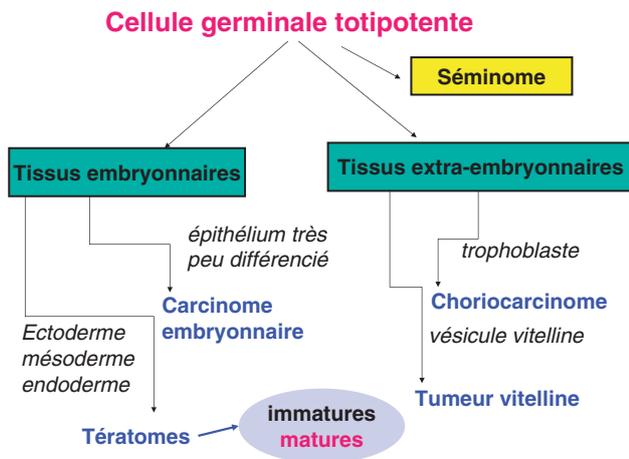


Figure 11.19

Classification des tumeurs germinales.

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).

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-fœto-protéine 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 rétropéritone et le médiastin.

Classification histopathologique

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.

Carcinome embryonnaire

Il est formé de massifs de cellules embryonnaires à un stade très peu différencié.

Tératomes

Ce sont des tumeurs germinales avec une différenciation somatique, reproduisant des tissus dérivés des 3 feuillettes 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).

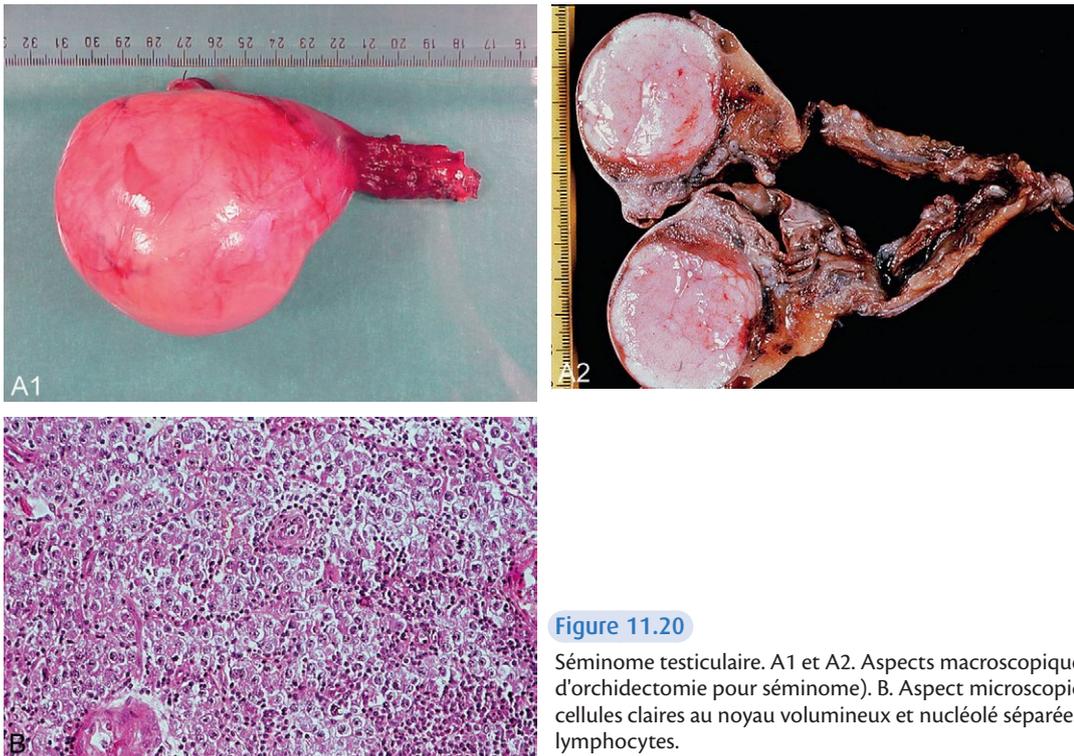


Figure 11.20

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.



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...).

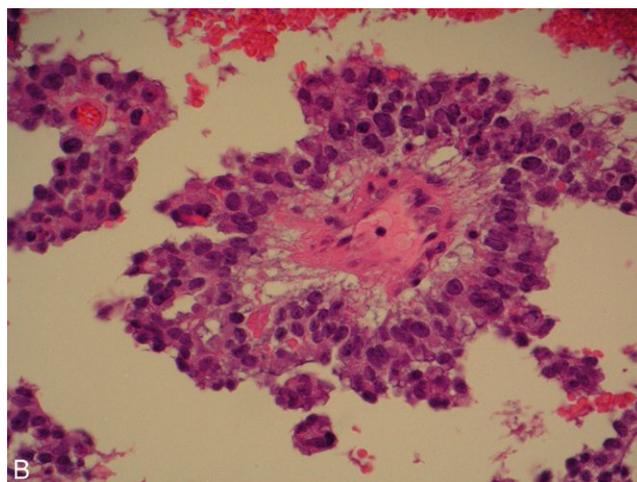
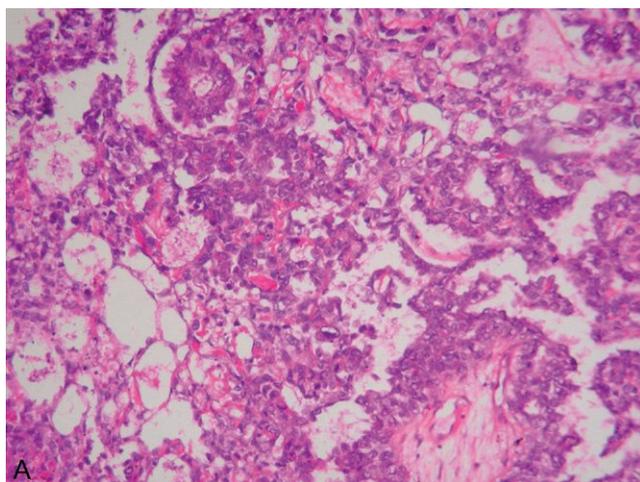


Figure 11.22

A. Aspect microscopique d'ensemble d'une tumeur vitelline B. Corps de Schiller Duval (photographie du Pr Mojgan Devouassoux).

- *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).

Tumeur vitelline

Cette tumeur maligne présente la morphologie du sinus endodermique (ou sac vitellin) (figure 11.22). Elle sécrète d'ailleurs de l'alpha-fœtoprotéine, qui peut être détectée dans le sérum (marqueur tumoral) et sur coupe histologique par immunohistochimie.

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).

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).

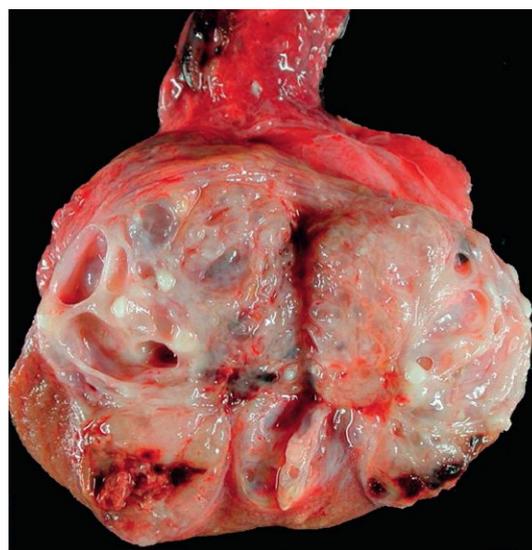


Figure 11.23

Tumeur germinale complexe du testicule : aspect macroscopique très hétérogène.

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), neuro-nale (dans un neuroblastome) ou mésenchymateuse (différenciation musculaire dans certains néphroblastomes ou médulloblastomes).

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.

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.

Tumeurs du blastème nerveux

(Voir ci-dessus)



L'essentiel à retenir

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 surrénale 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 médullosurrénale), le néphroblastome (rein), le médulloblastome (cervelet), le rétinoblastome.

ENTRAÎNEMENT 11 QCM

QCM 1

Le mélanome :

- A** Est une tumeur épithéliale
- B** Est une tumeur bénigne
- C** A un pronostic dépendant de son extension en profondeur (indice de Breslow)
- D** Est une prolifération de cellules à différenciation mélanocytaire
- E** Peut avoir une phase intra-épithéliale

QCM 2

Sur quel(s) critère(s) est basé le grade histopronostique des sarcomes ?

- A** La différenciation glandulaire
- B** Le degré de différenciation tumorale
- C** Le nombre de mitoses par champ au fort grossissement
- D** La proportion de tissu tumoral nécrosé
- E** Le nombre de métastases

QCM 3

Les tumeurs germinales :

- A** Sont dérivées des cellules germinales primordiales et de leur migration dans l'organisme
- B** Peuvent se développer dans le médiastin
- C** Peuvent contenir un contingent à différenciation trophoblastique (choriocarcinome)
- D** Peuvent contenir un contingent à différenciation vitelline (tumeur vitelline)
- E** Peuvent se manifester par la sécrétion dans le sang de substances comme la β -HCG

QCM 4

Parmi les propositions suivantes concernant les lymphomes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Ce sont des tumeurs bénignes développées à partir des cellules lymphoïdes
- B** Certains virus sont impliqués dans la pathogénie de certains lymphomes
- C** Les lymphomes T sont les plus fréquents
- D** Ils sont tous non hodgkiniens
- E** Ils peuvent être de siège ganglionnaire ou extra-ganglionnaire

QCM 5

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Le léiomyome est une prolifération de fibres musculaires lisses
- B** Le léiomyome est la tumeur conjonctive bénigne la plus fréquente de l'utérus
- C** Les léiomyomes peuvent être multiples
- D** Le léiomyosarcome est une tumeur conjonctive maligne constituée de tissu musculaire lisse
- E** Le léiomyosarcome complique habituellement un léiomyome

QCM 6

Le lymphome hodgkinien ou maladie de Hodgkin classique :

- A** Est un lymphome dérivé de lymphocytes B
- B** Est de siège toujours ganglionnaire
- C** Renferme peu de cellules tumorales et de nombreuses cellules inflammatoires
- D** Comporte plusieurs types histologiques
- E** Guérit souvent après un traitement adapté

QCM 7

Le leiomyosarcome utérin :

- A** Est 100 fois plus fréquent que le leiomyome utérin
- B** Est bien limité
- C** Est fait de cellules tumorales ayant des anomalies cytonucléaires marquées
- D** Reproduit du muscle strié
- E** Est à l'origine de métastases se faisant surtout par voie lymphatique

QCM 8

Quel est le principal facteur pronostique des mélanomes ?

- A** Le grand diamètre de la tumeur
- B** L'épaisseur maximale de la tumeur mesurée cliniquement
- C** L'épaisseur maximale de la tumeur, mesurée histologiquement
- D** Le type histologique du mélanome
- E** La localisation de la tumeur

EN SAVOIR PLUS 11.1 Étude phénotypique et génotypique des lymphomes

Étude phénotypique

Comme les cellules lymphoïdes normales, les cellules tumorales des lymphomes possèdent des molécules de différenciation, essentiellement membranaires. Ces molécules sont antigéniques et peuvent être reconnues par des anticorps monoclonaux (ex : CD20 reconnaissant les cellules lymphoïdes B et CD3 reconnaissant les cellules lymphoïdes T). Il est possible de déterminer le phénotype d'un lymphome avec ces anticorps monoclonaux grâce à une étude immunohistochimique, le plus souvent avec une technique de marquage indirecte (ex : peroxydase anti-peroxydase) sur coupes de prélèvement fixé (ou plus rarement congelé).

Dans la majorité des cas, il est ainsi possible de différencier :

- des lymphomes de phénotype B ;
- des lymphomes de phénotype T.

Études génotypiques

La différenciation physiologique des lymphocytes B et T fait intervenir des réarrangements de leur ADN dans les loci des gènes codant respectivement pour les immunoglobulines ou pour le récepteur des cellules T. La grande majorité des lymphomes étant monoclonale, il est souvent possible de mettre en évidence, au sein des tumeurs, un réarrangement clonal de l'un de ces gènes. Ceci peut être utile pour confirmer le diagnostic. Par ailleurs, certains lymphomes sont associés à des altérations génétiques récurrentes, qui sont pratiquement spécifiques d'un type de tumeur (ex : translocation t(14;18) dans les lymphomes folliculaires ou t(2; 5) dans les lymphomes anaplasiques). La mise en évidence de ces réarrangements chromosomiques peut se faire par différentes techniques : caryotype, FISH (hybridation *in situ* fluorescente) ou biologie moléculaire. Elle peut être utile pour confirmer un diagnostic ou pour détecter des cellules tumorales résiduelles ou cours du traitement.

EN SAVOIR PLUS 11.2 Localisations et stades du lymphome de Hodgkin

L'atteinte ganglionnaire est la localisation la plus fréquente. D'autres atteintes sont possibles :

- l'atteinte *splénique* est fréquente. Macroscopiquement, la rate est augmentée ou non de volume et comprend à la coupe des nodules disséminés blanchâtres, de taille très variable ;
- l'atteinte *médullaire* est recherchée systématiquement par biopsie ostéo-médullaire ;
- la recherche d'une atteinte *hépatique* peut se faire par ponction-biopsie ;
- la localisation *médiastinale* est fréquente ;
- l'atteinte *pulmonaire* est plus rare et correspond le plus souvent à une atteinte par contiguïté d'une masse médiastinale antérieure volumineuse.

L'*extension anatomique* de la maladie est précisée par l'examen clinique des aires ganglionnaires, du foie, de la rate, de la sphère ORL, par examen radiologique du thorax, par scanner

ou IRM, par biopsie médullaire et éventuellement hépatique, si le bilan hépatique biologique est perturbé.

L'*activité évolutive* de la maladie est évaluée par la recherche des signes généraux (fièvre, prurit, sueurs nocturnes) et de signes biologiques inflammatoires.

Le bilan d'extension de la maladie aboutit à la *classification d'Ann Arbor en 4 stades* :

- stade I : atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou de deux groupes contigus ;
- stade II : atteinte de plusieurs chaînes ganglionnaires, mais d'un seul côté du diaphragme ;
- stade III : atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme ;
- stade IV : forme disséminée avec atteinte viscérale.

En fonction de la présentation clinique initiale, tous ces stades se subdivisent en deux sous-groupes : (A) absence ou (B) présence de signes généraux.

EN SAVOIR PLUS 11.3 Lésions pigmentées non næviques courantes

- Le lentigo est une lésion pigmentée plane, très noire, correspond à une simple hyperplasie (augmentation de nombre) des mélanocytes de la basale épidermique, avec hyperpigmentation.
- Les hyperpigmentations mélaniques simples, telles les éphélides (ou taches de rousseur), sont dues à un hyperfonctionnement des mélanocytes, qui sont en

nombre normal mais sécrètent une plus grande quantité de mélanine.

- La pigmentation mélanique de certaines tumeurs cutanées épithéliales bénignes (verruque séborrhéique, papillome) ou malignes (carcinome basocellulaire), est due à une simple diffusion de la mélanine sécrétée par les mélanocytes adjacents, non tumoraux.

EN SAVOIR PLUS 11.4 Histologie des nævus nævocellulaires

Selon la localisation des cellules næviques dans les plans cutanés, on distingue :

- le *nævus jonctionnel*, où les thèques de cellules næviques sont localisées dans les couches épidermiques profondes au contact de la membrane basale. Cette disposition topographique particulière est appelée « activité jonctionnelle » ou « composante jonctionnelle » ;
- le *nævus dermique*, où les cellules næviques s'agencent en thèques dans le derme superficiel à distance de la membrane basale épidermique et en nappes dans le derme moyen voire profond, sans cellule nævique dans l'épiderme. Le groupement en thèques des cellules næviques prédomine toujours dans le derme superficiel, alors que dans le derme moyen et profond les cellules prennent une forme plus petite ;
- le *nævus composé* dont les thèques næviques sont situées à la fois dans la zone de jonction épidermique et dans le derme.

Quel que soit le type du *nævus*, on note parfois un infiltrat inflammatoire témoignant soit de remaniements traumatiques (*nævus irrité* par le frottement ou écorché), soit d'une folliculite, plus rarement de phénomènes d'involution spontanée (*nævus de Sutton*, ou halo *nævus*, caractérisé par une dépigmentation péri-nævique bien visible à l'examen clinique). Le pigment mélanique prédomine dans le cytoplasme des cellules næviques groupées en thèques dans le derme superficiel, et diffuse parfois alentour dans des mélanophages. Une forme particulière, le *nævus bleu* est fait de cellules næviques fusiformes (sans groupement en thèques) dispersées dans le derme moyen, profond et parfois l'hypoderme, accompagnées par un abondant pigment mélanique. La teinte bleutée clinique est due au siège profond du pigment. La « tache mongoloïde » du nouveau-né est une variété topographique de *nævus bleu* comportant beaucoup de pigment et très peu de cellules næviques, évoluant vers la régression spontanée pendant les premiers mois de la vie.

EN SAVOIR PLUS 11.5 Principaux types histologiques de mélanomes et stades locorégionaux (selon Clark)

1. Mélanomes à extension superficielle initiale. Les formes superficielles se répartissent en 3 groupes :

- **Mélanome d'extension superficielle** ou SSM (*Superficial spreading melanoma*) (70 %). Il se voit à tout âge et dans toutes les localisations. Il réalise une tache de forme irrégulière, polychrome, légèrement palpable (e.figure 11.1).

Histologiquement, la prolifération se compose de thèques mélanocytaires et de cellules dispersées sur toute la hauteur de l'épiderme. La lésion est soulignée par une réaction inflammatoire souvent intense. L'invasion dermique s'observe au bout de 2 à 4 ans d'évolution du stade épidermique. Le risque métastatique est d'autant plus élevé que le mélanome est épais.

- **Mélanome sur mélanose de Dubreuilh** (LM : *lentigo melanoma*) (5 %). Il s'observe chez des sujets plus âgés et sur les parties photo-exposées (pommettes). La tache est de forme irrégulière, de coloration bistre inégale ; généralement plane, non palpable. Histologiquement, la prolifération mélanocytaire prédomine dans les couches profondes de l'épiderme en position jonctionnelle, avec peu de thèques. L'évolution est essentiellement locale. Les métastases à distance sont très rares et tardives.

- **Mélanome acro-lentigineux** (8 %). Il atteint essentiellement les zones palmo-plantaires et la matrice unguéale. Il évolue comme un SSM avec toutefois un pronostic plus mauvais en raison du retard au diagnostic (voir dans l'ouvrage [figure 11.7B](#)).

2. Mélanome nodulaire (15 %)

Macroscopie : c'est une lésion tumorale saillante, monochrome, noire bleutée ou gris-rosé, parfois achromique, qui va s'accompagner d'un halo inflammatoire et s'ulcérer.

Histologie : il est formé par une prolifération tumorale de siège dermique, en nappe, sans thèques. Il n'y a pas de stade purement intra-épidermique.

3. Stades locorégionaux des mélanomes : niveaux de Clark

- Niveau 1 : mélanome intra-épidermique.
- Niveau 2 : envahissement du derme papillaire sans le combler.
- Niveau 3 : comblement du derme papillaire.
- Niveau 4 : envahissement du derme réticulaire.
- Niveau 5 : envahissement de l'hypoderme.



e.Figure 11.1

Mélanome. A1. Aspect macroscopique tumeur noire à contours irréguliers, polychrome. A2. Exérèse cutanée d'un mélanome (noter la présence d'un petit nævus nævocellulaire à l'extrémité gauche du fragment cutané).

EN SAVOIR PLUS 11.6 Grade histopronostique des sarcomes

Le grade histopronostique de la plupart des sarcomes est basé sur l'étude de trois paramètres principaux : différenciation, présence de nécrose, nombre de mitoses. Un score (0 à 2 ou 1 à 3) est attribué à chaque paramètre de façon indépendante et le grade est déduit de la somme de ces trois scores (système de *grading* proposé par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer [FNCLCC]).

- grade 1 (somme des scores = 2 à 3) : risque métastatique faible ;
- grade 2 (somme des scores = 4 à 5) : tumeur d'évolution difficile à prévoir, risque métastatique réel ;
- grade 3 (somme des scores = 6 à 8) : tumeur de mauvais pronostic, risque métastatique élevé.

EN SAVOIR PLUS 11.7 Angiomasoses

Parmi les angiomasoses, il faut citer :

- l'angiomasose héréditaire hémorragique ou *maladie de Rendu Osler* qui est systémique (hémangiomes multiples cutanéomuqueux localisés sur la peau, les muqueuses [buccale, nasale...], les viscères) ;
- l'angiomasose encéphalotrigémينية *de Sturge-Weber* (hémangiome plan de la face associé à un hémangiome pie-mérien voire à un hémangiome choroïdien) (métamérique) ;
- *la maladie de Von Hippel-Lindau* qui associe une angiomasose rétinienne, un hémangioblastome du cervelet et des tumeurs viscérales multiples (phéochromocytome, cancer du rein). Le gène responsable de cette maladie

héréditaire (gène VHL) a été localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p25).

Ces deux dernières maladies entrent, avec la neurofibromatose de Von Recklinghausen et la sclérose tubéreuse de Bourneville, dans le groupe des phacomatoses, entités souvent hérédofamiliales, caractérisées par la présence d'anomalies congénitales du développement d'un ou de plusieurs feuillet embryonnaires. Ces anomalies sont plus ou moins diffuses, intéressant principalement, mais non exclusivement, les formations d'origine ectodermique (peau, système nerveux, rétine), ainsi que les éléments vasculaires de ces formations. Les lésions des phacomatoses possèdent un potentiel prolifératif plus ou moins accusé.

Corrigé des entraînements

PLAN DU CHAPITRE

Entraînement 1	228
Entraînement 2	228
Entraînement 3	228
Entraînement 4	229
Entraînement 5	229
Entraînement 6	229
Entraînement 7, 8, 9	229
Entraînement 10	230
Entraînement 11	230

Entraînement 1 (cf. p. 19)

QCM 1

A, B, E

QCM 2

A, B, D, E

QCM 3

C, D

QCM 4

B, C, D

QCM 5

A, C, D, E

QCM 6

B, C, E

QCM 7

A, D

QCM 8

B, D, E

Entraînement 2 (cf. p. 41)

QCM 1

A, D, E

QCM 2

B, C, E

QCM 3

D

228

QCM 4

B

QCM 5

A

QCM 6

A, D, E

QCM 7

A, B, D, E

QCM 8

B, C

Entraînement 3 (cf. p. 83)

QCM 1

B, C

QCM 2

D

QCM 3

C

QCM 4

A, B, C, D, E

QCM 5

B, C, E

QCM 6

B, C, D

QCM 7

B, C, D, E

QCM 8

A, B, C, D, E

Entraînement 4 (cf. p. 111)

QCM 1

E

QCM 2

B, C, D

QCM 3

A, B, E

QCM 4

B, C, E

QCM 5

A, C, D, E

QCM 6

B, C, D, E

QCM 7

A, B, D, E

Entraînement 5 (cf. p. 126)

QCM 1

C, D

Entraînement 6 (cf. p. 145)

QCM 1

A, B, D, E

QCM 2

B, E

QCM 3

A, B, C, D, E

Entraînement 7, 8 et 9 (cf. p. 182)

QCM 1

A, D

QCM 2

B, C, D

QCM 3

A, C

QCM 4

B, C

QCM 5

B, C, D, E

QCM 6

A, B, C, D

QCM 7

C, D, E

QCM 8

B, D, E

QCM 9

D

QCM 10

A, B, C, E

QCM 11

B

QCM 12

C

QCM 13

A, B

QCM 14

C

QCM 15

A, C, D, E

Entraînement 10 (cf. p. 203)

QCM 1

D, E

QCM 2

D, E

QCM 3

A, C

QCM 4

A, B, C, D, E

QCM 5

A, B, C, D

QCM 6

B, D

QCM 7

A, C, D, E

QCM 8

E

Entraînement 11 (cf. p. 226)

QCM 1

C, D, E

QCM 2

B, C, D

QCM 3

A, B, C, D, E

QCM 4

B, E

QCM 5

A, B, C, D

QCM 6

A, C, D, E

QCM 7

C

QCM 8

C

Index

A

Abcès, 52
Adaptation, 23
Adénocarcinome, 191
– à cellules en bague à chaton, 195
– colorectal, 193
– métaplasique, 192
– sein, 197
Adénofibrome (sein), 196
Adénome, 191
– colorectal, 193
Aéro-contaminant, 128, 136
Agénésie, 122
Alcoolisation foétale (syndrome d'), 118
Amiante, 133
Amplification génique, 155
Amylose, 36
Anatomoclinique, 3
ANCA, 108
Anencéphalie, 121
Anévrisme, 102
Angiogenèse, 169
Angiomatoses, 214
Angiome, 214
Angiosarcome, 214
Anisocaryose, 165
Aplasie, 23, 122
Apoptose, 29
– pathologie du développement, 115
Apposition, 3
Artériosclérose, 105
Asbestose, 133
Aspiration, 3
Astrocytome, 220
Athérosclérose, 98
– complications, 101
– plaque, 100
Atrésie, 125
Atrophie, 23
Autolyse, 7
Autopsie, 4

B

Béryllose, 135
Biologie moléculaire, 12
Biopsie, 3
Blastème, 122
– tumeur de, 223
Bourgeon charnu, 48, 54
Breslow (indice de), 211
Brossage, 3
Buerger (maladie de), 107

C

Calcification, 32
Cancer broncho-pulmonaire, 137
Carcinoïde, 200
Carcinome
– à petites cellules, 201
– basocellulaire, 189
– embryonnaire, 221
– épidermoïde, 187
– glandulaire *Voir* Adénocarcinome, 191
– indifférencié, 201
– malpighien, 187
– métaplasique, 190
– mucineux, 195
– neuroendocrine, 201
– spinocellulaire, 188
Carcinome *in situ*, 173, 174
Caryolyse, 26
Caryorrhexis, 26
Caséum, 65
Cellule
– de Langhans, 63
– de Müller, 58, 63
– épithélioïde, 63
– géante, 63
– nævique, 210
– tumorale circulante, 176
Champignon, 78
Chéloïde, 54
Choc, 89

Cholestase, 32
Chondrome, 217
Chondrosarcome, 217
Chordome, 218
Choriocarcinome, 223
Choristome, 120
Chromogranine, 200
Churg et Strauss (maladie de), 108
Cicatrice, 49
Cicatrisation, 54
Clonalité, 148
Coloration, 6, 8
– bleu Alcian, 11
– giemsa, 5
– gordon-sweet, 13
– PAS, 11
– Perls, 11
– rouge Congo, 11, 36
– Ziehl, 11
Condylome, 187
Congestion
– active, 45, 87
– passive, 87
Corps étranger, 58
Coupe, 8
Cryoglobulinémie, 109
Cryopréservation, 15
Cytocentrifugation, 5
Cytométrie en flux, 16

D

Darier et Ferrand (dermatofibrosarcome de), 213
Déformation, 114
Dégénérescence cellulaire, 25
Dermatofibrosarcome, 213
Desmoïde *Voir* fibromatose, 213
Dessiccation, 7
Détersion, 48
Diapédèse, 46
Différenciation tumorale, 149
Disruption, 114
Diverticule de Meckel, 120
Dupuytren (maladie de), 213
Dysembryoplasies, 119
Dysplasie, 172, 174
– pathologie du développement, 122
Dysraphies, 121
Dystrophie, 25

E

Ecouvillonnage, 3
Embolie, 93
– artérielle, 95
– paradoxale, 94
– pulmonaire, 94

Empreinte parentale, 116
Empyème, 52
Encéphalocèle, 121
Épendymomes, 220
Étalement, 5
Ewing (sarcome d'), 218
Exstrophie (vésicale), 121
Exsudats, 86
Extemporane, 9

F

Fente labio-palatine, 121
Fibromatose, 213
Fibrome, 212
Fibrosarcome, 213
Fibrose, 54, 56
Filaments intermédiaires, 166
FISH, 12
Fixation, 5, 6
Foie cardiaque, 88
Formol, 7

G

Gangrène sèche, 96
Gènes
– de maintien de l'intégrité, 162
– suppresseurs, 162
GIST (*Gastro intestinal stromal tumor*), 218
Glioblastome, 220
Gliome, 220
Grade histopronostique, 212
– sarcomes, 212
Gradetumoral, 153
Granulome
– inflammatoire, 46, 48
– pyoépithélioïde, 68
– tuberculoïde, 64
Greffe, 80

H

Hamartome, 121
– nævus nævocellulaire, 210
Hémangiome, 214
Hématome
– enkysté, 89
Hémochromatose, 35
Hémopathie
– lymphoïde, 206
– maligne, 206
– myéloïde, 206
Hémorragie, 89
Hémosidérose, 34
Hétérotopie, 120
Histiocytose langerhansienne, 209
Histoenzymologie, 10

Histomorphométrie, 15
 Hodgkin (maladie de/lymphome de), 208
 Homéostasie, 22
 Horton (maladie de), 105
 Hyalinose, 105
 Hybridation *in situ*, 12
 Hyperchromatisme, 165
 Hyperplasie, 24
 Hyperthermie, 141
 Hypertrophie, 23
 Hypoplasie, 23, 122
 Hypothermie, 141
 Hypotrophie, 23

I

Immunité anti-tumorale, 169
 Immunofluorescence, 10
 Immunohistochimie, 10, 154
 Imprégnation, 7
 Inclusion, 6, 7
 Infarctus hémorragique, 97
 Infarctus, 95
 – blanc, 96
 – du myocarde, 96
 – rouge, 97
 Inflammation, 44
 – aiguë, 45, 49
 – chronique, 45, 52
 – congestive, 49
 – fibrineuse, 50
 – gangréneuse, 52
 – granulomateuse, 63
 – hémorragique, 50
 – purulente, 51
 – thrombosante, 51
 Instabilité génétique, 155
 Insuffisance cardiaque, 88
 Ischémie, 95

K

Kaposi (sarcome de), 215
 Kawasaki (maladie de), 107
 Kyste
 – amygdaloïde, 120
 – dermoïde, 221
 – du tractus thyroïdienne, 120

L

Lame virtuelle, 16
 Laparoscopia, 121
 Léiomyome, 214
 Léiomyosarcome, 214
 Lèpre, 68
 Lésion, 22
 Leucémie, 206

Leucocytoclase, 110
 Lipome, 213
 Liposarcome, 214
 Lymphangiome, 214
 Lymphome, 206

M

Macroscopie, 6
 Maladie
 – auto-immune, 79
 – de surcharge lysosomiale, 35
 Malformation
 – définition, 114
 – médicaments, 117
 – primaire, 114
 – secondaire, 114
 Mastocytose, 209
 Médiacalcosse, 105
 Médulloblastome, 220
 Mélanome, 210
 Méningiome, 219
 Mésothéliome malin, 135, 218
 Métaplasie, 24
 Métastase
 – ganglionnaire, 179
 – hématogène, 179
 Microdissection, 16
 Microscopie
 – confocale, 15
 – électronique, 15
 Monocouche, 6
 Mort cellulaire, 25
 Mosaïcisme, 116
 Mycose, 78

N

Nævus nævocellulaire, 210
 Nécropsie, 4
 Nécrose, 26
 – de coagulation, 27
 – de liquéfaction, 27
 – fibrinoïde, 105
 – gangréneuse, 27
 – ischémique, 95
 Néoplasie, 148
 Neuroblastome
 – central, 220
 – périphérique, 219
 Neurofibrome, 219
 Nomenclature des tumeurs, 152

O

Œdème, 86
 – inflammatoire, 46
 Oligodendrogliome, 220

Omphalocèle, 121
 Oncogènes, 161
 Ostéoblastome, 216
 Ostéochondrome, 217
 Ostéome ostéoiide, 216
 Ostéosarcome, 217

P

Papillomavirus, 186, 187
 Papillome (malpighien), 186
 Parasite, 77
 Pathologie
 – iatrogène, 142
 – moléculaire, 155
 Périartérite noueuse, 106
 Phlegmon, 52
 Phocomélie, 121
 PNET
 – peripheral neuroectodermal tumor, 218
 – primitive neuroectodermal tumor, 220
 Pneumoconiose, 60, 131
 Pneumopathies
 d'hypersensibilité, 130
 Pollution atmosphérique, 128
 Polyangéite microscopique, 109
 Polype, 192
 Ponction, 3
 Poumon cardiaque, 88
 Progression tumorale, 151
 Protéome, 16
 Purpura rhumatoïde, 109
 Pustule, 51
 Pycnose, 26

R

Raclage, 3
 Radiations ionisantes, 139
 Ramollissement
 – cérébral, 96
 – thrombus, 92
 Réaction
 – du greffon contre l'hôte, 81
 – vasculo-exsudative, 45
 Réarrangements chromosomiques, 155
 Recklinghausen (maladie de), 219
 Régénération, 49
 Registres, 16
 Rejet de greffe, 80
 Réparation et cicatrisation, 48
 Rétinoblastome, 224
 Rhabdomyome, 214
 Rhabdomyosarcome, 214
 Rubéole (malformations), 117

S

Sarcoïdose, 69
 Sarcome, 212
 – d'Ewing, 218
 Scarff, Bloom et Richardson (grade de), 197
 Schwannome, 219
 Sclérose, 55
 Séminome, 221
 Séquence malformative, 114
 Siamois, 122
 Silicose, 132
 Sirénomélie, 121
 Spina-bifida, 119
 Stadetumoral, 153
 Stadification TNM, 153
 Stase, 87
 Stéatonécrose, 28
 Stéatose, 31
 Sternberg (cellule de), 208
 Stratégie diagnostique, 156
 Strie lipidique, 100
 Stroma tumoral, 149, 167
 Synaptophysine, 200
 Syndrome malformatif, 115
 Synoviosarcome, 216

T

Takayasu (maladie de), 106
 Télomères, 165
 Tératome, 121, 221
 Thrombose, 90
 Thrombus, 91
 Tissu de granulation, 46
Tissue microarray, 16
 Transcriptome, 16
 Transplantation, 80
 Transsudats, 86
 Trisomie, 116
 Tuberculome, 67
 Tuberculose, 64
 Tumeur, 148, 149
 – adipeuse, 213
 – bénigne, 150
 – carcinoïde, 200
 – cartilagineuse, 217
 – conjonctive, 211
 – de blastème, 223
 – des glandes endocrines, 198
 – des tissus fibreux, 212
 – desmoïde, 213
 – du squelette, 216
 – du système endocrinien diffus, 200
 – du système nerveux, 219
 – germinale, 220

- glandulaire, 191
- gliale, 220
- maligne, 150
- malpighienne, 186
- mélanocytaire, 210
- mésothéliale, 218
- musculaire, 214
- neuroendocrine, 200
- stromale digestive (GIST), 218
- urothéliale, 198
- vasculaire, 214
- vitelline, 223

V

- Vascularites, 105
- Vestige, 119
- Vieillessement, 38
- Virchow (triade de), 90
- Virus, 70

W

- Wegener (maladie de), 108

Z

- Ziehl, 65

471517 – (I) – (3,6) – CSB115 - SPI

Elsevier Masson S.A.S
62, rue Camille-Desmoulins
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

Dépôt légal : septembre 2012

Imprimé en Italie par Printer Trento