

ANATOMOPATHOLOGIE

CHAPITRE OBJECTIFS ET MOYENS DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE EN MÉDECINE

Étude des altérations morphologiques = lésions des tissus/cellules → diagnostique, pronostique et thérapeutique.

- 1) Étape macroscopique : observation des modifications visibles à l'œil + palpation + dissection.
- 2) Étape microscopique :
 - Si atteinte tissulaire : histopathologie.
 - Si atteinte cellulaire isolée : cytopathologie.

Inventaire des lésions → nosologie = classement rationnel des maladies.

Anatomopathologie : diagnostic formel de certaines maladies, évolution sur prélèvements successifs et pronostic, intervention également sur les choix thérapeutiques.

Différents prélèvements effectués par le médecin.

- Sur les cellules uniquement : examen cytologique.
- Sur les tissus (cellules et constituants du tissu conjonctif) : examen histologique.
Examen myco-parasitologique : ex. LBA
Biologie moléculaire/cytométrie en flux à partir d'une biopsie ganglionnaire.

I – **Prélèvements pour examens histologiques** : +/- *invasifs*.

Biopsie = acte de prélèvement d'un fragment tissulaire chez un patient vivant / fragment prélevé = pièce opératoire.

→ Si totalité de la lésion : biopsie-exérèse.

- Ponction-biopsie par trocart tranchant dans un organe superficiel, profond ou une cavité, paroi à l'aveugle ou sous contrôle radiologique.
- Curetage : aspiration (muqueuse utérine).
- Pinces lors d'une endoscopie (digestive, bronchique, cystoscopie).
- Chirurgie (ganglionnaire, musculaire...)

II – **Prélèvements pour examens cytologiques** : *peu ou pas invasifs, moins coûteux* = **méthode de choix pour le dépistage du cancer**.

- Par raclage de la surface d'une muqueuse : frottis.
- Par aspiration souvent lors d'une endoscopie.
- Cellules récupérées dans les liquides naturels ou écoulements : urines, crachats, écoulement mammelonnaire.
- Par ponction d'épanchement des cavités : ascite, plèvre, LCR, contenu de kyste.
- Par ponction à l'aiguille fine pour lésions superficielles (nodule du sein, thyroïde) ou profondes (imagerie/échoendoscopie) = mélange cellules et microfragments.
- Par apposition de la tranche de section d'un prélèvement tissulaire → empreinte.

Examen de dépistage et d'orientation diagnostique sans certitude, nécessité presque toujours d'une confirmation par biopsie.

III – **Autopsie médicale** = **nécropsie** :

= acte médical qui consiste à examiner l'aspect extérieur du corps et les organes d'un cadavre avec des prélèvements histologiques.

/!\ Attention, l'autolyse (destruction cellulaire et tissulaire par protéolyse post mortem) peut modifier l'aspect histologique et gêner l'interprétation.

- Autopsie sanitaire (exceptionnelle) : autopsie prescrite par le préfet si suspicion d'affection transmissible préjudiciable à la sécurité sanitaire. Pouvoir incontestable.
- Autopsie médico-légale : suspicion de mort criminelle ou dans un lieu public.
- Autopsie médico-scientifique : déterminer les causes de la mort d'un malade en dehors d'un contexte judiciaire.

4 formulaires à remplir : certificat de décès, PV de constat de la mort, formulaire de demande de prélèvements à des fins scientifiques, lettre de demande d'autopsie à adresser au service d'anapath.

Tend à devenir exceptionnelle en France : 5% des DC à la Salpêtrière mais discordances majeures entre diagnostic ante et post mortem chez 8-25% des malades avec implication directe dans la PEC thérapeutique et pronostic dans 10% des cas.

Si refus de dons d'organes : nécessité soit d'informer ses proches, soit d'inscription au registre national des refus.

Législation → s'assurer de la non opposition.

Demande des examens anatomocytopathologiques

- Acheminement dans les plus brefs délais avec respect fixation et formulaires bien remplis.
- Prélèvements à adresser avec : identification du patient sur le contenant et formulaire de demande d'anatomopathologie (ID patient, adresse du patient ou service de consultation/hospitalisation, nom du médecin préleveur et ses coordonnées, caractère urgent éventuel, nature du prélèvement, siège des échantillons, date et heure +/- heure de fixation, renseignements cliniques pertinents et recherches particulières).

Prélèvement adressé en général fixé par immersion dans du formol à 10% (pour empêcher l'autolyse). Si pas de fixation, à adresser le plus rapidement possible.

Cas où le prélèvement **NE DOIT PAS** être fixé : examen extemporané, en immuno directe, tumeur pédiatrique, suspicion de lymphome ou de sarcome – à congeler, en cas de demande de recherche de graisses dans le tissu.

Techniques des examens anatomocytopathologiques

I – Techniques de base :

Possibilité avant la fixation d'effectuer sur tissu frais, des empreintes et des prélèvements pour techniques particulières (congélation et conservation à -80° et mise en culture ou cytométrie). Certaines tumeurs : lymphomes, sarcomes et tumeurs pédiatriques (cryopréservation à -70°) OBLIGATOIRE.

1) Fixation sur le site de prélèvement ou au labo.

But : immobiliser constituants cellulaires et tissulaires dans un état voisin +++ à l'état vivant car sinon autolyse (processus débutant très rapidement). Fait par le médecin ou l'anatomopathologie.

Méthode : immersion dans un fixateur liquide (formol 10% → bonne conservation de l'ADN et des protéines), froid stabilise le tissu à des températures < point de congélation de l'eau, volume de fixateur 10x > à celui du prélèvement, durée de la fixation entre 6 et 48h.

2) Acheminement vers la structure.

- 3) Réception et enregistrement du prélèvement et de la demande.
- 4) Si prélèvements volumineux : dissection et échantillonnage après fixation pendant 24h.
- 5) Déshydratation et imprégnation en paraffine automatisées.
- 6) Inclusion en paraffine et obtention d'un bloc de paraffine.

Prélèvements mis dans des cassettes en plastique pour biopsies ou après dissection et échantillonnage macroscopique pour pièces opératoires.

Déshydratation par passage dans des alcools (éliminés par des solvants – xylène), puis imprégnation des tissus par la paraffine liquide à 56° qui refroidit.

Étape automatisées mais étape finale manuelle par réorientation du fragment tissulaire.

Attention à la dissolution des graisses.

- 7) Coupe du bloc, mise sur lame.

Découpe grâce à un microtome (coupes de 3-5 microns d'épaisseur).

- 8) Déparaffinage et coloration habituellement par l'hématéine-éosine.

Coloration de base : **hématéine-éosine (avec ou sans safran).**

- 9) Examen au microscope.
- 10) Si nécessaire, techniques complémentaires (immunohistochimie).
- 11) Compte-rendu, acheminement du compte rendu ou mise en réseau et envoi crypté.
- 12) Archivage des lames, des blocs de paraffine et d'un exemplaire du CR.

Délais : habituellement 1 jour (rajouter 1 jour si dissection pièces opératoires), prolongé si fragments osseux à décalcifier.

II – Examen extemporané : *réalisé lors d'une intervention chirurgicale (endoscopie ou radio aussi) pour résultat en moins de 30 mins. Justifié que si la réponse a une incidence sur la conduite de l'acte en cours.*

- Indications : nature tumorale/non, nature bénigne ou maligne en cas de tumeur, rechercher atteinte ganglionnaire (sentinelle au cours du cancer du sein), limites de résection si pathologie tumorale, s'assurer qu'un prélèvement a bien tout enlevé.
- Techniques : le plus rapidement possible sans fixateur, sur tissu durci car congelé (-20°), coupé au microtome à congélation et coloration rapide.
- Limites : pas une réponse définitive, résultats moins précis et moins fiables, TOUJOURS vérifiés par fixation et inclusion du tissu restant, congélation altère le tissu, prélèvements calcifiés pas possible, allongement des délais opératoires.

III – Examens cytopathologiques :

Directement étalées sur lames par cytocentrifugation ou étalement (frottis).

- Étalement en mono couche = recueillir les cellules dans un liquide de préservation puis cellules remises en suspension, concentrées et transférées sur lame en une couche.
- Fixation des cellules par dessiccation rapide (à l'air) ou immersion dans un alcool ou pulvérisation d'une laque.
- Coloration et examen par transparence.

Indications : dépistage du cancer, éléments d'orientation d'un examen diagnostique plus complet, complément d'un examen histologique, lésion profonde inaccessible à une ponction biopsie.

Examen le moins couteux : cytologique <<<<< histologique extemporané.

IV – **Techniques particulières :**

Colorations

Hématéine-éosine avec/sans safran → noyau bleu foncé et cytoplasme rose.

Immunohistochimie

Localisation des protéines in situ sur une préparation histologique ou cytologique grâce à ses propriétés antigéniques.

À faire sur lame non colorée après déparaffinage.

- ID : réaction de la lame avec un anticorps purifié couplé à une molécule de fluorochrome, surtout utilisée pour dépôts d'Ig et de compléments dans biopsies cutanées et rénales congelées.
- Méthodes immunoenzymatiques indirectes : anticorps spécifique primaire déposé sur le tissu puis révélé par un 2^{ème} anticorps couplé à une enzyme à laquelle on fournit un substrat. Réaction enzymatique au niveau du site des complexes Ag-Ac.

Hybridation in situ

Identification séquence ADN ou ARN dans les cellules d'une préparation. Sondes nucléiques couplées à des traceurs, fluorochrome (FISH) ou enzyme (CISH).

Biologie moléculaire non morphologique

Cryopréservation à -80° nécessaire au préalable, donc pas de fixation ou alors prélèvements fixés par le formol tamponné (mais plus difficile).

PCR : mutations EGFR, amplification N-myc...

V – **LE COMPTE-RENDU-ARCHIVAGE-DOUBLE-LECTURE :**

Compte-rendu

Lames examinées par un médecin anatomopathologiste qui peut faire des techniques complémentaires nécessaires au diagnostic.

Transmis au médecin du patient +/- patient, mis dans le dossier médical, couvert par le secret médical.

Archivage

Conservation des blocs, des lames et des CR dans le labo : obligation légale.

Double lecture

Certaines patho diagnostic difficile → 2^{ème} avis.

Double lecture nécessaire pour lymphomes, sarcomes, mésothéliomes, tumeurs neuroendocrines rares.

CHAPITRE 2 : PATHOLOGIE TUMORALE

I – INTRODUCTION :

Classification des tumeurs fondée sur l'organe, le type histo et le degré de malignité.

Diagnostic fondé sur l'histo, souvent appel à des techniques complémentaires.

Rôle de l'anatomopathologie dans le dépistage, le diagnostic, l'évaluation pronostique et les indications thérapeutiques des tumeurs.

II – DÉFINITION :

Anomalies de l'homéostasie tissulaire, par augmentation de la prolifération ou diminution de la mort cellulaire, sont à l'origine d'une accumulation de cellules aboutissant à la formation d'une tumeur macroscopiquement visible :

- Tumeur = néoplasme ou néoplasie = prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ayant tendance à persister et à croître, témoignant de son autonomie biologique. Bénigne ou maligne.

III – PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES D'UNE TUMEUR :

- 1) Prolifération cellulaire excessive : multiplication des descendants d'une ou plusieurs cellulaires anormales (**clonalité**). Tumeur polyclonale, oligoclonale ou monoclonale. Anomalies génétiques (oncogènes, gènes suppresseurs de tumeur, gènes codant l'intégrité de l'ADN) : **affranchissement des signaux de croissance, insensibilité aux signaux anti-prolifératifs, résistance à l'apoptose, prolifération illimitée** (perte de la sénescence), **capacité à induire une néovascularisation** (angiogénèse), **capacité d'invasion tissulaire locale et diffusion métastatique** (bénigne vs maligne).
- 2) Masse tissulaire ressemblant +/- à un tissu normal : caractères cyto et architecturaux respectent l'aspect +/- proche de celui du tissu normal.
Plus la fonction et la structure de la tumeur se rapprochent de la fonction de la structure du tissu normal, plus la tumeur est différenciée.
- 3) Tendance à persister et à croître : prolifération même après disparition du stimulus qui lui a donné naissance, biologiquement autonome (tumeurs véritables vs pseudo-tumorales).

IV – COMPOSITION DU TISSU TUMORAL :

Cellules tumorales + stroma tumoral (tissu de soutien) fait de cellules sans les anomalies génétiques des cellules tumorales et de substance extracellulaire qui contient la vascularisation tumorale.

V – POLYPE ET KYSTE :

Polype = toute formation en saillie plus ou moins pédiculée à la surface d'une muqueuse, ne préjugant pas de sa nature histologique ni de sa physiopatho.

Polypes non néoplasiques ou néoplasiques.

Ex. polypose adénomateuse colorectale.

Kyste = cavité anormale possédant un revêtement épithélial par opposition au pseudo-kyste.

Définition ne préjugant pas de sa nature : kyste dystrophique, kyste malformatif et kyste néoplasique.

VI – PRINCIPES DE NOMENCLATURE ET DE CLASSIFICATION DES TUMEURS :

- Classement en fonction de l'organisation histologique de la tumeur, c'est-à-dire en fonction de l'aspect microscopique.
- Classement en fonction du pronostic de la tumeur, distinguant tumeur bénigne et maligne.

Principe des classifications histologiques

OMS.

Traitements adaptés en fonction du type histologique de chaque tumeur.

Ex. différence entre adénocarcinomes et lymphome ou sarcome.

Notion de différenciation

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.

Ex. muqueuse de l'œsophage est revêtue par un épithélium malpighien – tumeurs œsophagiennes à différenciation malpighienne ou à différenciation glandulaire si sur métaplasie glandulaire.

Métaplasie = transformation d'un tissu normal en un autre tissu normal de structure et de fonction différente. Adjectif = résultat de la transformation : métaplasie glandulaire (épithélium malpighien → glandulaire) de l'œsophage = endobrachyoesophage.

Tumeur bien différenciée si ressemblance, peu différenciée si lointaine ou focale, indifférenciée ou anaplasique (épithéliale mais sans savoir si c'est glandulaire ou malpighien).

Tumeurs bénignes et malignes

- Tumeurs bénignes = évolution spontanée sans conséquences graves pour l'individu. Possibles complications graves ou mortelles en raison de leur siège ou de désordres métaboliques (méniège du trou occipital → engagement TC ; adénome parathyroïdien).
- Tumeurs malignes → mort du patient.

Tableau récapitulatif opposant tumeurs bénignes et tumeurs malignes

	Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes (cancers)
Caractères macroscopiques	Bien limitées	Mal limitées
Caractères microscopiques	Encapsulées	Non encapsulées
	Très proches du tissu d'origine (bien différenciées)	Plus ou moins proche du tissu d'origine (différenciation variable)
	Cellules régulières	Cellules irrégulières (critères cytologiques de malignité)
Caractères évolutifs	Croissance lente	Croissance rapide
	Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
	Pas de récurrence locale après exérèse complète	Exérèse difficile, récurrence possible
	Pas de métastase	Métastase possible

Limites des critères distinctifs entre tumeur bénigne et maligne

- Continuum entre certaines tumeurs bénignes et tumeurs malignes : « progression tumorale » : acquisition progressive par une tumeur initialement bénigne d'un phénotype de malignité, d'anomalies K et géniques = lésions précancéreuses (tumeurs épithéliales bénignes, adénomes colorectaux, tumeurs urothéliales papillaires).

- Tumeurs d'agressivité locale : tumeurs histologiquement bénignes avec infiltration des tissus avoisinants et une tendance à la récurrence en raison des difficultés de l'exérèse (exemple : fibromatoses).
- Tumeurs de malignité locale : tumeurs malignes avec agressivité strictement locale sans extension métastatique, ex. carcinome basocellulaire de la peau.
- Tumeur dont la bénignité/malignité ne peut être établie : bénigne/maligne (tumeurs endocrines bien différenciées), parfois nature maligne seulement affirmée par la survenue de métastases (phéochromocytome).

Nomenclature des tumeurs

Terminologie précise :

- Racine : adéno- = une tumeur glandulaire ; rhabdomyo- = tumeur musculaire striée ; léiomyo- = tumeur musculaire lisse.
- Suffixe : -ome = tumeurs bénignes (adénome, rhabdomyome, léiomyome) MAIS
EXCEPTIONS : lymphomes, mélanomes = tumeurs malignes.
-matose = présence de tumeurs multiples ou diffuses.
- Carcinome = tumeur maligne épithéliale.
- Sarcome = tumeur maligne conjonctive.
- Blastome = tumeur embryonnaire.

Cellules ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Epithéliums		CARCINOME
malpighien	Papillome	Carcinome épidermoïde
urothélial	Papillome	Carcinome urothélial
glandulaire	Adénome	Adénocarcinome
Tissu conjonctif		SARCOME
fibroblastes	Fibrome	Fibrosarcome
cellules musculaires lisses	Léiomyome	Léiomyosarcome
cellules musculaires striées	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
adipocytes	Lipome	Liposarcome
cellules endothéliales	Angiome	Angiosarcome
cellules cartilagineuses	Chondrome	Chondrosarcome
cellules osseuses	Ostéome	Ostéosarcome
Tissu hématopoïétique		
cellules lymphoïdes		Syndrome lymphoprolifératif Lymphomes
cellules myéloïdes		Syndromes myéloprolifératifs
Mésothélium		Mésothéliome malin
Mélanocytes	Naevus naevocellulaire	Mélanome
Tissu méningé	Méningiome	
Tissu glial	Astrocytome	Glioblastome
Nerf périphérique	Schwannome	Tumeur maligne des gaines nerveuses

VII – PRINCIPALES TUMEURS BÉNIGNES ET MALIGNES :

Tumeurs bénignes épithéliales

- **Tumeurs des épithéliums malpighiens et para-malpighiens (urothelial) :**
= tumeurs avec prolifération épithéliale à la surface d'une excroissance du tissu conjonctif sous-jacent.
 - Papillomes : au niveau de la peau et des muqueuses malpighiennes ou de l'épithélium excréto-urinaire (vessie, uretère, bassin), possiblement multiples (papillomatose), le plus souvent d'origine virale (HPV).
 - Condylomes : acuminés ou plans, au niveau des muqueuses malpighiennes aussi dus à l'HPV – transmission essentiellement sexuelle → exocol utérin, vagin, vulve, zone ano-rectale et du pénis.
Peuvent être **lésions précancéreuses** et évoluer vers un carcinome épidermoïde avec phase de carcinome in situ, notamment les **condylomes plans génitaux**.
- **Tumeurs des épithéliums glandulaires :**
 - Tumeurs bénignes glandulaires = adénomes :
Adénome des muqueuses glandulaires exocrines à caractère excréteur dominant (colorectaux, **précancéreux** – évolution cancéreuse fréquente dans la muqueuse colique) : adénomes tubuleux (tubes glandulaires), villos (fines papilles), tubulo-villos, festonnés.
Adénome des parenchymes exocrines : prolifération de la composante épithéliale de l'organe plein (foie, rein, ovaire).
Adénome des glandes endocrines : thyroïde, parathyroïde, tube digestif, bronches, pancréas.
 - Adénomatoses = association de plusieurs adénomes de différents organes ou dans un même organe.

Tumeurs bénignes conjonctives

+++ Fréquentes (100/1) que les tumeurs malignes conjonctives, pas de métastase mais récurrence locale possible.

Suffixe – ome

- Ostéome : tumeur formant du tissu osseux.
- Chondrome : formant du tissu cartilagineux.
- Ostéochondrome : prolifération osseuse et cartilagineuse associées (saillie osseuse et coiffe cartilagineuse).
- Léiomyome : à différenciation musculaire lisse au niveau de l'appareil génital féminin surtout ; régression partielle possible à la ménopause.
- Fibrome : prolifération de fibroblastes → collagène suite à une inflammation, une irradiation, un traumatisme ; circonscrites ou envahissantes.
Ex. tumeur desmoïde = fibromatose avec prolifération infiltrante de fibroblastes et de myofibroblastes (tumeurs à malignité locale).
- Lipome : constituée d'adipocytes.
- Angiome : proliférations tumorales bénignes des vaisseaux dans leur composante endothéliale.
Hémangiome vs lymphangiome. Majorité des angiomes = hamartomes.

Tumeurs bi-tissulaires

Tissu conjonctif prolifère aussi comme le contingent épithélial : adéno-fibrome (tissu mammaire +++), adéno-myome (prostate +++).

Tumeurs bénignes du système nerveux et tumeurs bénignes mélaniques

- SNP : schwannomes (cellules de Schwann) et neurofibromes (cellules de Schwann, fibroblastes et neurites).
- Méninges : méningiomes.
- SNC : gliomes (lésions limitées curables par exérèse ou tumeurs malignes agressives localement).
- Mélanocytes : naevus naevo-cellulaires ou mélanocytaires.

Tumeurs malignes (cancers)

Lymphomes = lignée cellulaire lymphocytaire.

Mélanomes = lignée cellulaire mélanocytaire.

- **Carcinomes = lignée cellulaire épithéliale :**
 - 1) Carcinome épidermoïde +/- structure d'un épithélium malpighien.
Dans les formes différenciées, aspect des cellules modifiées de la périphérie vers le centre et présence de tonofilaments « épines ».
 - 2) Adénocarcinome (épithélium glandulaire) : revêtement cylindrique, caractère exocrine et formation de tubes ou de papilles.
 - 3) Carcinome indifférencié : cellules isolées ou regroupées en amas +/- volumineux, sans maturation des cellules tumorales, ni sécrétion.
 - Tumeurs des épithéliums de revêtement (peau ou muqueuse) :
Végétante si saillie au dessus du niveau de la surface épithéliale.
Forme pure = certains carcinomes épidermoïdes de la peau / du larynx.
Ulcérante si destruction du revêtement épithélial et tissus sous-jacents → perte de substance.
Forme pure = limite plastique de l'estomac.
Infiltrante si insidieuse dans les tissus alentour du point d'origine sans modifier le relief mais en modifiant sa consistance.
Forme pure = certains carcinomes baso-cellulaires.
 - Tumeurs des organes pleins : foie, rein, glandes endocrines, sein, poumon...
Forme souvent nodulaire, grossièrement arrondie à limites plus ou moins nettes, peuvent être rétractiles et de contours stellaires.
Forme kystique = cystadénocarcinomes.
- **Sarcomes = lignée cellulaire conjonctive : rares (environ 1% des cancers)**
Fibrosarcome, ostéosarcome, chondrosarcome, liposarcome, rhabdomyosarcome, léiomyosarcome, angiosarcome.
- **Proliférations des lignées hématopoïétiques :**
 - 4 lignées de différenciation : myéloïde et lymphoïde ++, histiocytaire/dendritique et mastocytaire → leucémie (envahissement sanguin et médullaire) ou tumeur solide (lymphome).

Hémopathies myéloïdes : à partir de CSH précurseurs de la lignée myéloïde (érythrocytaire, granuleuse et mégacaryocytaire) : **leucémies aigues myéloblastiques, sd myéloprolifératifs** (leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, thrombocyémie essentielle, myélofibrose primitive) et **sd myélodysplasiques**.

Lymphomes malins : **lymphome de Hodgkin** = cellule tumorale monstrueuse (= cellule de Reed Sternberg = cellule lymphoïde B, dérivée du centre germinatif) ou **lymphome non hodgkinien** (classé selon phénotype lymphome B +++ ou T et leur grade bas ou haut grade).

- **Autres** :
 - Mélanomes : cutanées +++ ou extra-cutanées (atteinte choroïde, muqueuse).
 - Mésothéliomes malins : plèvre ou péritoine ← exposition +++ amiante.
 - Tumeurs nerveuses : tumeurs malignes schwanniennes = tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ; neuroblastome = tumeurs des neurones sympathiques ; glioblastome = tumeur maligne de la glie sans métastase.
 - Tumeurs germinales
 - Attention seule tumeur germinale bénigne = tératome dans l'ovaire « kyste dermoïde »**
 - Tumeurs du blastème : ébauche embryonnaire, dans l'enfance ou à la naissance (néphroblastome, neuroblastome et médulloblastome).

VIII – LA CELLULE ET LE TISSU CANCÉREUX :

- Cellules tumorales dérivent dans la majorité des cas d'1 seule cellule (monoclonale).
- Particularités des cellules tumorales liées à l'accumulation d'altérations de leur génome (génotype), d'origine le plus souvent acquises mais parfois héréditaires (prédisposition génétique).
Possible perte ou nouvelle fonction inscrite dans le noyau, le cytoplasme et sur la membrane.
- Rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires : activation de voies stimulatrices et inhibition/suppression de voies inhibitrices.

Agents de l'environnement conduisant au développement d'un cancer

- 1) Agents initiateurs : induisent une lésion définitive de l'ADN (mutation ou cassure).
Virus, radio ou agent chimique.
- 2) Agents promoteurs : favorisent l'expression d'une lésion génétique préalablement induite par un agent initiateur, pas de lésions de l'ADN, diminuent le temps entre l'initiation et l'apparition des tumeurs.
Hormones (oestrogènes), nutrition (alcool, graisses alimentaires), schistomiase et cancer de la vessie.

Familles des gènes impliqués dans la cancérogénèse

Oncogènes = proto-oncogènes, conservés dans toutes les espèces, rôle dans l'embryogenèse → apparition ou dvp d'une tumeur.

Gènes suppresseurs de tumeurs = anti-oncogènes, inhibiteurs de la croissance cellulaire → perte de fonction biallélique → absence d'un signal de non-prolifération cellulaire.

Gènes de maintien de l'intégrité : altération des 2 allèles → susceptibilité accrue aux cancers par instabilité génétique.

Principaux mécanismes responsables de l'expression ou de l'activation des gènes de la tumorigénèse

- Mutations ponctuelles, délétions, insertions.
- Amplification génique.
- Réarrangement K.
- Délétions K et remaniements K complexes.
- Mécanismes épigénétiques (donc sans altération de l'ADN) → action sur la transcription par hypo- hyper-méthylation.

Modifications fonctionnelles et morphologiques des cellules cancéreuses – critères cytologiques de malignité

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (facteurs de croissance)
- Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs
- Résistance à l'apoptose
- Prolifération illimitée (perte de la sénescence)
- Capacité à induire l'angiogenèse
- Capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique

Critères cytologiques de malignité = anomalies morphologiques :

1) **Caractères nucléocytoplasmiques anormaux :**

- Anisocaryose = inégalité de taille d'un noyau à l'autre.
- Augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique : augmentation la plus souvent due à une augmentation de la taille du noyau.
- Hyperchromatisme nucléaire : liée à une aneuploïdie.
- Irrégularités de forme et de contours du noyau.
- Multinucléation.
- Chromatine en mottes et épaississement de la membrane nucléaire.
- Nucléoles volumineux, irréguliers, multiples.
- Anisocytose = inégalité de taille des cellules.

2) **Anomalies de la division cellulaire :** augmentation du nombre de cellules en mitoses, mitoses anormales avec descendants aneuploïdies (nombre anormal de chromosomes), mitoses avortées avec mort de la cellule en cours de division.

/ ! \ Attention : critères relatifs car possibilité d'existence de ces lésions malgré lésions non létales de l'ADN donc non cancéreuses (virus, radiomimétiques, radiations ionisantes) → faux positifs et faux négatifs. Ce sont les critères histologiques et évolutifs (infiltration des organes de voisinage, extension à distance) → conclure à la malignité. **D'où l'importance de la confirmation histologique.**

Atteinte de la membrane visible SEULEMENT en ME : irrégularités, microvillosités, bulles, projections, modifications des systèmes de jonction. Pas prise en compte en routine pour le diagnostic de cancer.

- Sur le plan moléculaire : modifications des molécules d'adhérence.

Modifications fonctionnelles : **modifications fonctionnelles sécrétoires des cellules cancéreuses → valeur diagnostique :**

- Vacuole de mucus intracytoplasmique refoulant le noyau (adénocarcinomes mucosécrétants) ou clarification cytoplasmique par accumulation anormale de glycogène (cancer du rein à cellules claires).
- Apparition de substances nouvelles : par dérégulation d'une synthèse de protéine de type fœtal (AFP, ACE), par sécrétion inappropriée d'une hormone (ACTH pour carcinomes à petites cellules du poumon) = marqueurs tumoraux à doser dans le sérum.

Stroma tumoral = *tissu conjonctif, vaisseaux, leucocytes et MEC des tumeurs MALIGNES*

Rôle de charpente et apport nutritif, sous la dépendance du tissu tumoral *dont les cellules peuvent élaborer des substances pour favoriser la croissance des vaisseaux.*

Stroma le plus individualisé : carcinomes invasifs.

Variations morphologiques du stroma multiples, parfois caractéristiques d'un type tumoral donné.

Cancer et angiogenèse

Néovascularisation avec état d'activation cellulaire maximum pour **efficacité de perfusion médiocre**.
Hétérogène en densité.

Tumeur ne peut pas croître > 1-2mm sans vascularisation.

Angiogenèse = 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.

Dans la zone périphérique d'invasion tumorale : prolifération cellules endothéliales active (index de prolifération = 50-200 x plus élevé) → **nv vaisseaux anormaux** : tendance à former des shunts artério-veineux, vaisseaux non contrôlables par les mécanismes locaux habituels, drainage des fluides interstitiels déficient car excès de perméabilité et absence de drainage lymphatique fonctionnel.

Immunité anti-tumorale

Rôle majeur de la réponse immune, notamment à la phase initiale d'émergence des tumeurs mais infiltration tumorale par des lymphocytes aux stades + évolués = facteurs pronostic important.

1) **Réponse immune antitumorale :**

- Immunité innée : cellules cytotoxiques (lymphocytes NK) et facteurs solubles (interféron gamma) → effets pro-inflammatoires ou anti-angiogéniques.
- Immunité adaptative : dépendante de la reconnaissance de molécules spécifiques produites par la tumeur.

2) **Mécanismes d'échappement :**

Certaines tumeurs mobilisent les 2 immunités, en raison d'une **immunosélection** (sélection des sous clones tumoraux ayant acquis des mécanismes d'échappement) ou **immunosubversion** (induction d'une tolérance spécifique).

3) **Stratégies thérapeutiques immunologiques :**

- Tumeurs viro-induites : stratégie vaccinale parfois efficace (anti-HPV, HBV).
- Tumeurs superficielles de vessie de haut grade : instillation intravésicale du vaccin BCG.
- Mélanomes, cancers du poumon ou du colon : anti-PD1 ou anti-PDL1.
Blocage des molécules exprimées sur les lymphocytes T (PD1) ou cellules tumorales (PDL1) par ces anticorps → empêcher la liaison inductrice d'immunosuppression → destruction des cellules cancéreuses par mécanisme immunitaire.

IX – HISTOIRE NATURELLE DU CANCER :

Lésions tumorales précancéreuses et phase initiale du cancer

Épithéliums sur membrane basale séparant les cellules épithéliales du tissu conjonctivo-vasculaire sous-jacent (chorion).

Étapes de développement d'un carcinome avant l'invasion = **étapes strictement intra-épithéliales (dysplasies et carcinome in situ)**.

• **Lésions précancéreuses – notion de dysplasie :**

= anomalies histopathologiques détectables avant l'apparition d'un cancer.

- **Dysplasie épithéliale acquise = néoplasie intra-épithéliale = prolifération cellulaire épithéliale, anormale qui échappe aux mécanismes de régulation mais qui n'envahit pas les tissus (pas de franchissement de la MB).**

Dvp sur certaines conditions : **dans une muqueuse métaplasique** (gastrite chronique avec métaplasie intestinale, endobrachyoesophage, dysplasie de

l'épithélium bronchique du fumeur sur métaplasie malpighienne), sur inflammation chronique, au cours d'infections virales et au sein de tumeurs bénignes (ex. adénome du côlon et du rectum, précancéreux).

Morphologie : anomalies architecturales, cytologiques et **absence d'invasion** → entrée dans le processus de cancérisation.

Plus la dysplasie est marquée (I, II, III ; légère, modérée, sévère ; de bas grade et de haut grade), plus le risque de transformation en cancer est élevé.

- **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 (aucun risque de métastase – pas conceptuellement une tumeur maligne).

Terminologie : dysplasie sévère / carcinome in situ.

Tt : local et curatif.

Phase d'invasion locale du cancer

- **Mécanismes de l'invasion tumorale** :
 - La plupart, néoplasie intra-épithéliale puis invasif lors du franchissement de la MB.
 - Directement invasif pour les cancers non épithéliaux SAUF mélanomes (possible phase intra-épidermique et séminomes testiculaire).
 - Invasion par processus actif et complexe lié à l'acquisition de nouvelles propriétés biologiques par certaines cellules du clone tumoral.
Stroma nécessaire à la croissance de la tumeur.
 - 1) Interaction des cellules cancéreuses avec les composants de la MEC (MB) : capacité des cellules tumorales à se dissocier par diminution des jonctions et des molécules d'adhésion.
 - 2) Dégradation du tissu conjonctif (MEC et MB) par protéolyse et fibroblastes stimulés par des facteurs solubles sécrétés par les cellules cancéreuses.
 - 3) Mobilisation des cellules cancéreuses : accumulation de microfilaments sous la MP pour déplacements par pseudopodes grâce à facteurs autocrines de mobilité et chimiotactiques.
- **Aspects pratiques, conséquences loco-régionales** :

Invasion = signe de malignité +++ pour diagnostic anatomopathologique, observable seulement sur biopsie ou pièce opératoire.

 - Notion de carcinome micro-invasif : cellules carcinomateuses envahissent la partie superficielle du chorion sous-jacent.
Pendant la phase d'invasion : élaboration du stroma.
Puis carcinome invasif : dissémination de métastases.
 - Invasion locale : voie préférentielles, notion de « degré d'infiltration » :
Dans un organe plein : masse arrondie.
Dans un organe creux : envahissement +/- rapide et successif des différents plans de la paroi.
Un cancer invasif détruit les tissus normaux et utilise **les voies de moindre résistance** pour sa propagation dans les organes voisins et structures adjacentes : espaces lâches, péri-nerveux, capillaires...
Différents mécanismes : **effet de masse, obstruction d'un canal par compression.**

Phase générale du cancer : la métastase

Métastase = foyers cancéreux secondaires dvp à distance de la tumeur primitive et dont la croissance est autonome, indépendante de celle de la tumeur primitive.

Peuvent être révélatrices d'une tumeur primitive jusque-là asymptomatique et donc méconnue, contemporaines de la tumeur primitive, survenir au cours de l'évolution d'un cancer traité parfois très tardivement alors que la tumeur primitive est éradiquée par la thérapeutique (sein, rein).

Très faible proportion des cellules tumorales circulantes capable de former une métastase : < 1/10 000 cellules tumorales.

- **Étapes de la dissémination métastatique :**
Détachement cellulaire et invasion de la MEC > intravasation > survie dans la circulation > extravasation > survie et prolifération dans un site étranger.
- **Différentes voies de migration :**
Lymphes, sang et cavités naturelles de l'organisme.
 - Extension lymphatique : voie la plus fq pour la dissémination des carcinomes (**rare ++++ pour les sarcomes**), normalement métastase ganglionnaire selon le drainage ganglionnaire de la région atteinte.
Ganglion sentinelle = premier relais ganglionnaire du drainage lymphatique.
Ganglion sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier) = dernier relais avant la circulation générale.
 - Extension hématogène : commune aux sarcomes, carcinomes et aux mélanomes.
3 types de migration en fonction du mode de drainage veineux :
Type cave (sein, foie, utérus, veines sus-hépatiques) → atteinte poumon en priorité.
Type porte (cancer digestif) → atteinte hépatique en priorité puis pulmonaire.
Type pulmonaire → atteinte ubiquitaire (os, foie, encéphale, reins, surrénales...).
Autres facteurs impliqués : importance de l'adressage (homing), microenvironnement spécifique (interactions chimiokines-récepteurs).

Aspect macroscopique des métastases

Lieu et aspect des métastases	Tumeur primitive
Foie (Nodules multiples, blanchâtres, à centre nécrosé → hépatomégalie)	Atteinte par la voie portale ou l'artère hépatique : cancers digestifs, génito-urinaires, poumons, seins, mélanomes et sarcomes.
Poumons (Nodules multiples « lâcher de ballons » ou masse unique intraparenchymateuse/péri-intrabronchique)	Atteinte par la voie cave et portale : sein, tube digestif, bronches, rein, thyroïde, sarcomes.
Os (Partout dans le squelette, rachis +, multiples, ostéolytiques +++ ou ostéo-condensantes/mixtes)	Sein, poumon-bronche, prostate, rein, thyroïde et neuroblastome chez le jeune enfant.
Cerveau (Masse unique souvent à centre nécrose ou multiples nodules dispersés)	Broncho-pulmonaire, sein, tube digestif et mélanome.
Essaimage direct par cavité naturelle	Cavité pleurale, péritonéale, méninges, voies urinaires, canaux biliaires ou cavité articulaire. <i>Ex : extension péritonéale d'un carcinome ovarien, rupture d'un sarcome digestif dans la cavité péritonéale.</i>

Aspect microscopique des métastases : identique, moins différenciée ou plus mature

Preuve histo non nécessaire si cancer primitif connu.

Biopsie de métastase indiquée si : absence de cancer primitif identifié, ATCD de cancer primitif ancien, aspect inhabituel des métastases, plusieurs ATCD de cancers différents.

Immunohistochimie très utile dans ce cas.

Cancer de primitif inconnu 10% des cas, de très mauvais pronostic.

X – **CANCER ET ANATOMOPATHOLOGIE** :

- Dépistage : cytologie (frottis cervical, cyto urinaire) +++ mais parfois biopsie (endobrachyoesophage, colite chronique ancienne étendue).
Cytologie peu coûteuse, peu invasive et répétition facilement acceptée.
- Diagnostic : preuve histologique car traitements mutilants/toxiques, dépendants des types histologiques et du cancer primitif et certains ciblés.
Abs de preuve histo très rare : CHC typique à l'imagerie.
Coupes colorées à l'HES + autres colorations, immunohistochimie souvent nécessaire, biologie moléculaire importante pour lymphomes et sarcomes.
- Évaluation du pronostic des cancers : dépend de l'organe, du type histo, de son grade, du degré d'extension (stade) et de marqueurs moléculaires/prédictifs.
 - Grade et autres facteurs histopronostiques : fondé sur le degré de différenciation tumorale, activité mitotique, degré d'atypies cyto-nucléaires.
 - Stade : T (taille) N (ganglion) M (métastases), propre à chaque organe.
cTNM = clinique ; pTNM = anatomo ; yTNM = post-traitement.
Score TNM → stade.
Après résection, R0 = exérèse complète ; R1 = envahissement microscopique des limites ; R2 = envahissement macroscopique des limites.
- Marqueurs pronostiques moléculaires-marqueurs prédictifs de réponse à certains traitements (thérapies dites ciblées) = « théranostic » : surexpression de certaines molécules, anomalies génétiques → valeur pronostique de certains cancers.

Données minimales

INCa et Société Française de Pathologie.

Double lecture systématisée

Lymphomes, sarcomes, mésothéliomes et tumeurs neuroendocrines rares.

CHAPITRE 3 : PATHOLOGIE DES TROUBLES CIRCULATOIRES ET HÉMODYNAMIQUES

I – CONGESTION :

= augmentation de la quantité de sang présente dans un organe ou un territoire de l'organisme, associée à la dilatation d'une partie du lit vasculaire correspondant.

- **Congestion active ou congestion artérielle** ← VD active artério-capillaire d'origine chimique ou nerveuse.
 - Origine chimique : médiateurs chimiques de l'inflammation +++ = congestion inflammatoire, accompagnée d'une augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire, vaisseaux caractérisés par une turgescence de leurs cellules endothéliales → œdème, diapédèse...
 - Origine nerveuse : après la section des nerfs sympathiques – utilisé en thérapeutique pour pallier certains cas d'ischémie.
- **Congestion passive ou congestion veineuse = stase** ← VD passive par obstacle au retour veineux, accompagnée d'un ralentissement circulatoire dans le territoire congestif.
 - **Étiologie et formes topographiques de la congestion passive :**
Congestion veineuse localisée ou régionale par pose d'un garrot, compression d'une veine iliaque par une tumeur pelvienne avec stase et congestion du MI homolatéral ou stase de la moitié supérieure du corps dans le sd cave supérieur provoquée par tumeur médiastinale.
Congestion veineuse systématisée de la grande circulation par stase veineuse systémique de l'insuffisance ventriculaire droite ou de la petite circulation par stase veineuse pulmonaire de l'insuffisance ventriculaire gauche pure ou RM.
 - **Conséquences générales de la congestion veineuse :**
Ralentissement du courant sanguin → désaturation du sang veineux avec anoxie locale → constitution d'un œdème de stase → organes plus lourds car oedémateux et coloration bleu-violacé car anoxique → stase prolongée : atrophie des parenchymes avec sclérose systématisée de l'organe atteint.
/!\ Stase favorise thrombose.

Retentissement viscéral de la congestion veineuse

- **Foie de stase = foie cardiaque** (souvent d'origine ICD/globale) – aspect analogue si obstruction veine sus-hépatique :
 - 1) **Stase aigue** : foie gros, violacé, dilatation des veines centrolobulaires et des capillaires sinusoides, stase importante et brutale → nécrose des hépatocytes.
Régression rapide sous traitement.
 - 2) **Stase sub-aigue** : foie gros, brun-jaune, mou, parsemé de petites tâches hémorragiques = foie muscade, zones centrolobulaires congestives avec nécrose éventuelle es hépatocytes, zone médiolobulaire occupée par une stéatose (anoxie relative), stase importante → zones de nécrose en pont d'un lobule à l'autre = lobe interverti car impression que l'espace porte est au centre du lobule.
 - 3) **Stase chronique** : atténuation des phénomènes de congestion → diminution relative du poids, sclérose paroi veine centrolobulaire et capillaires sinusoides, absence d'hépatocytes dans cette zone sclérose et pigmentation ferrique (destruction hématies extravasées).
- **Poumon de stase = poumon cardiaque** – lésions anoxiques moins évidentes que dans le foie, lésions d'œdème prédominantes :

- 1) Stase aiguë : œdème pulmonaire hémodynamique, inondation du poumon par un liquide riche en protéines et en hématies > passage dans l'alvéole pulmonaire (capillaires et veinules dilatés).
Poumons lourds, crépitants à la palpation, liquide spumeux, protéines en rose du contenu alvéolaire.
- 2) Stase sub-aiguë : poumons moins lourds et moins crépitants, consistance dure en raison d'une sclérose débutante systématisée aux parois interalvéolaires, liquide d'œdème avec macrophages.
- 3) Stase chronique : œdème diminue et sclérose s'aggrave, poumon dur de coloration brune, sclérose systématisée et importante hémosidérose au sein des macrophages alvéolaires qui ont résorbé les hématies.

II – THROMBOSE :

= processus pathologique qui aboutit à la coagulation du sang dans un secteur non rompu du système cardio-vasculaire chez un sujet vivant ; caillot = thrombus.

Caillot à l'autopsie peut être le résultat d'une coagulation du sang après la mort → pas un thrombus mais un caillot cadavérique.

- **Variétés de thromboses** :
Selon la cavité sanguine atteinte : thromboses veineuse, artérielle, cardiaque ou capillaire.
Selon l'extension du thrombus dans la lumière : oblitérante, pariétale/murale.
- **Facteurs étiologiques généraux des thromboses** :
 - Facteur pariétal + = lésion de la paroi d'un vaisseau → interruption de l'endothélium. **Nécessaire et suffisant.**
 - Facteur hémodynamique + = stase ou turbulence du courant sanguin.
 - Facteur sanguin (FdR) = hypercoagulabilité : maladies, hyperviscosité sanguine (polyglobulie, hémococoncentration), contraception orale, hypercholestérolémie...

Constitution et aspect anatomique des thrombus – évolution des thromboses

- **Thrombose veineuse** : processus pathologique extrêmement banal et important
 - Facteurs étiologiques : stase +++ par interruption des mouvements musculaires des jambes > lésion pariétale (anoxique de l'endothélium veineux).
 - Constitution du thrombus :
 - 1^{er} temps : lésion endothéliale post-stase > adhérence des plaquettes et activation des facteurs plasmatiques de la coagulation > libération par les plaquettes du contenu de leurs granulations (sérotonine, thromboxane A2) > aggrégation des plaquettes > formation d'un thrombus mêlé de fibrine > thrombus blanc adhérent à l'endothélium.
 - 2^{ème} temps : enserrement des éléments figurés du sang par la coagulation progressive de la fibrine : stries alternées blanches (fibrine) et rouges (hématies) = stries de Zahn du thrombus mixte.
 - 3^{ème} temps : oblitération +/- complète du vaisseau > coagulation du sang en aval > formation du thrombus rouge.
- 3 parties du thrombus veineux complètement formé : **thrombus blanc pour la tête, mixte pour le corps et rouge pour la queue.**

- **Évolution spontanée du thrombus :**
 - Lyse = destruction du thrombus par les enzymes fibrinolytiques du plasma avec restaurant de la perméabilité vasculaire, éventualité favorable mais rare.
 - Migration = rupture de tout ou partie de la queue du thrombus → constitution d'un embolie. **GRAVE !!!**
 - Suppuration : dans les thrombus infectés, fragmentation et dissémination germes à distances.
 - Organisation : évolution la plus fréquente, en 48h si aucune autre évolution : colonisation par tissu conjonctif > bourgeon charnu (plus de migration possible). Passage du sang possible et obstruction diminuée > reperméation partielle.
- **Thromboses d'autres sièges :**
 - 1) Thrombose cardiaque :
Thrombus mural.
Facteurs étiologiques : stase (RM) et lésion pariétale primitive possible (IDM).
Organisation possible sous une forme particulière : **hyalinisation** = disparition des éléments figurés du sang, thrombus seulement en fibrine.
 - 2) Thrombus artériel :
Thrombus mural/oblitérant
Facteurs étiologiques : facteur pariétal +++ sur plaques d'athérome le plus souvent ou artère saine ← brèche de l'endothélium par l'action du tabac (hypoxie) ou cholestérol ou dépôts complexes immuns.
Moins volumineux et moins achevé que le thrombus artériel car courant plus rapide.
Évolution : lyse spontanée possible, organisation possible, hyalinisation fréquente.
 - 3) Thrombus capillaire :
Thrombus fibroplaquettaire et oblitérant d'emblée car petite taille des vaisseaux.
Facteurs étiologiques : stase capillaire et lésions endothéliales anoxique ou toxique.
Généralement multiples → CIVD → possible coagulopathie de consommation (immobilisation de trop de plaquettes et trop de fibrine).

III – EMBOLIE :

= arrêt dans un vaisseau trop petit d'un corps étranger qui chemine dans le courant circulatoire.

Classification des embolies

- Selon la nature de l'embolie : cruorique (fragment de thrombus), gazeux (maladie des caissons ou accidents de décompression), graisseux (observées après fracture des os longs ou autre traumatismes), bouillie athéromateuse ou amas cellulaires cancéreux.
- Selon le trajet :
 - Embolie régulière : arrêt dans le premier rétrécissement situé en aval de son point de départ.
Embole d'une thrombose veineuse qui s'arrête dans un capillaire pulmonaire.
 - Embolie paradoxale : court-circuit d'un filtre capillaire seulement dans le cas d'une communication anormale entre les cavités cardiaques.
Embole d'une thrombose veineuse > cœur droit > cœur gauche > artère cérébrale.
 - Embolie rétrograde : à contre-courant de la circulation.
Emboles néoplasiques (plexus pelviens ou pré-vertébraux).

Conséquences des embolies

Mort subite (obturation du tronc de l'une des artères pulmonaires), ischémie et infarctus, suppuration (états septicémiques), métastases tumorales.

IV – **ATHÉROME/ATHÉROSCLÉROSE** :

= lésion élémentaire de l'intima des artères caractérisée par une nécrose grumeleuse riche en lipides.

Artériosclérose regroupe : athérosclérose, médiacalcosse (dépôts calcaires dans la média), artériolosclérose (fibrose de l'intima et de la média).

V – **ISCHÉMIE** :

= diminution ou abolition de l'apport du sang artériel dans un territoire limité de l'organisme.

→ anoxie, interruption de l'apport de nutriments et élimination des déchets du métabolisme.

- **Ischémie relative** : diminution de l'apport sanguin artériel tout en laissant un courant sanguin compatible avec la survie du tissu d'aval.
 - Étio la plus fq : athérosclérose.
 - Conséquences : claudication, circulation collatérale.
- **Ischémie complète** ← obstruction totale de la lumière artérielle.
 - Étio : embolie artérielle, thrombose, compression d'une artère (exceptionnelle).
 - Conséquences : si artère anastomotique, pas de conséquence car suppléance mais sinon nécrose ischémique.
 - 1) Gangrène = nécrose d'un segment de membre.
 - 2) Infarctus = nécrose d'une portion d'un viscère.

VI – **INFARCTUS, INFARCISSEMENT HÉMORRAGIQUE** :

= foyer circonscrit de nécrose ischémique d'un viscère secondaire à une obstruction artérielle.

2 types : infarctus blanc et rouge.

Infarctus blanc

Obstruction d'une artère terminale dans un organe à simple circulation.

- Siège : rate, rein, myocarde, encéphale.
- Aspect macroscopique des infarctus blancs : zone nécrosée exsangue et territoire circonscrit blanc s'entourant rapidement d'une zone congestive (→ réaction inflammatoire).
- Évolution des infarctus :
 - Nécrose ischémique puis réaction inflammatoire : lésions macroscopiques visibles en 8-24h.
 - Au microscope :
 - Avant 6h : pas de lésion visible.
 - Après 6h : début de visibilité de la nécrose de coagulation (tissu homogène, éosinophile, noyaux disparus).
 - 24h : afflux PNN.
 - 3 jours : afflux macrophages.
 - 7 jours : tissu granulation puis apparition de collagène vers J10-J14.

Bon à savoir : tissu nerveux riche en lipides donc infarctus du SNC → liquéfaction « ramollissements ».

- Autres évolutions possibles : liquéfaction puis cavitation de la zone nécrosée puis cavité kystique à bords irréguliers (infarctus du SNC), suppuration, calcification.

Infarctus rouges ou hémorragiques

Obstruction d'une artère terminale dans un viscère à double circulation, qu'elle soit structurelle (poumon, foie) ou acquise (circulation collatérale de l'ischémie chronique).

Présence d'espaces libres compliants (poumon) favorisant.

- Siège : foie (pas de traduction clinique), poumon par embolie pulmonaire, infarctus hémorragiques du SNC.
- Aspect anatomique de l'infarctus rouge : lésion systématisée au territoire de la distribution d'une branche plus ou moins volumineuse de l'artère pulmonaire, zone atteinte noire dure et sèche.
- Évolution des infarctus rouges : même évolution mais importante hémosidérose localisée au niveau de la cicatrice.

Physiopathologie des infarctus

- Infarctus blancs : nécrose post-ischémie non compensée.
- Infarctus rouges du poumon : nécrose puis envahissement alvéolaire par une revascularisation systémique. Relativement même concept pour l'encéphale.

Infarctissement hémorragique

Lésion de nécrose tissulaire liée à l'obstruction d'une veine de drainage du tissu. Degré maximum de l'anoxie provoquée par la stase.

- Siège : rare, sur anse intestinale grêle dont le pédicule vasculaire est comprimé sur une bride péritonéale ou au niveau d'une annexe utérine tubo-ovarienne dont la veine de drainage est unique.
- Étiologie : thrombose veineuse ou compression.
- Aspect anatomique : comme l'infarctus rouge mais limitation moins nette de la lésion car territoires de drainage des veines non exactement superposables aux territoires des artères et contours plus flous.

CHAPITRE 4 : INFLAMMATION

Inflammation = réponse (normale ou pathologique) des tissus vascularisés à une agression.

Schéma : **phase vasculaire > phase cellulaire > réparation**. *Sous la dépendance de facteurs solubles (médiateurs chimiques de l'inflammation).*

Processus inflammatoire : phénomènes généraux (en bio : sd inflammatoire ; clinique : fièvre, AEG).

Processus déclenché suite à une destruction cellulaire localisée à l'origine d'une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux qui le parcourent → médiateurs chimiques de l'inflammation produits localement par les mastocytes (histamine), lymphocytes (interféron gamma), macrophages (TNF-alpha, diverses interleukines) ou sont d'origine plasmatique (complexe du complément, complexe d'attaque membranaire, systèmes de coagulation et fibrinolyse).

DONC : réaction inflammatoire absente dans les tissus dépourvus de vaisseaux (cornée, cartilage).

Principales causes des inflammations :

- Infection
- Nécrose en particulier ischémique (post-IDM).
- Agents physiques : traumatisme, froid, chaleur.
- Agents chimiques : caustiques, venins.
- Corps étrangers ou accumulations anormales d'origine endogène (cristaux de cholestérol...).
- Maladies auto-immunes.

Suffixe « ite » = inflammation.

I – **SÉQUENCE MORPHOLOGIQUE DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE :**

Déclenchement par agression > réaction vasculo-sanguine > constitution d'un granulome inflammatoire et détersion (phase cellulaire) > réparation.

1) **Réaction vasculo-sanguine :**

- Congestion active par VD active des artérioles puis des vaisseaux capillaires → augmentation du débit sanguin (rougeur et chaleur) → capillaires distendus et bordés par un endothélium turgescent.
- Œdème inflammatoire ← passage du liquide intra-vasculaire dans le tissu conjonctif par augmentation de la pression hydrostatique et surtout augmentation de la perméabilité de la paroi des vaisseaux sous l'effet des médiateurs chimiques (exsudat).
- Diapédèse des PN = migration des PN en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. PNN et éosinophiles +++ et rarement baso. Contemporaine de l'œdème et de la congestion.

Séquence : **ralentissement** du courant > **margination** des PN (à la partie périphérique de la colonne intravasculaire) > **roulement** le long de l'endothélium > **adhérence** > **transmigration** entre 2 cellules endothéliales.

Roulement et adhérence labile : sélectines E-sélectine et ELAM1.

Adhérence forte : intégrines (LFA1, VLA4).

Transmigration possible par écartement des cellules endothéliales et mobilité/déformabilité des PN (pseudopodes, noyau segmenté...) et molécules d'adhésion (PECAM1). Attraction des PN par **chimiotactisme**.

PN altérés (= pyocyte) + débris de nécrose tissulaire → pus.

2) **La réaction cellulaire et la formation du granulome inflammatoire :**

Enrichissement du foyer inflammatoire en cellules de provenance variée : phagocytes, fibroblastes et cellules immunologiquement compétentes (lymphocytes).

- **Phagocytes et phagocytose :**

Phagocytes = PN et macrophages, rôle de phagocytose et de déterersion.

Phagocytose : reconnaissance et adhérence grâce aux opsonines (IgG et C3b) sur la particule à phagocyter, englobement dans une vacuole puis fusion avec le lysosome et destruction par les enzymes protéolytiques.

Déterersion : évacuation hors du foyer inflammatoire des éléments cellulaires ou tissulaires détruits, des germes pathogènes et des CE éventuels et des liquides en excès. **Préliminaire indispensable à la guérison, sinon chronicité.**

Déterersion interne +++ si médiée par les phagocytes locaux.

Déterersion externe si insuffisante (pus, CE persistants) : chirurgie ou fisuclisation.

- **Cellules immunologiquement compétentes :**

Lymphocytes T (anti-CD3) et lymphocytes B (anti-CD20) → plasmocytes → sécrétion d'Ig spé.

- **Fibroblastes :**

Prolifération dès le début du processus inflammatoire pour permettre reconstitution des tissus conjonctifs détruits.

Cicatrisation : différenciation particulière : phénotype intermédiaire entre fibroblaste normal et cellule musculaire lisse (myofibroblaste).

→ **Composition du granulome variable en fonction du temps : PN nombreux dans l'inflammation aigue puis cellules mononuclées plus présentes à qq jours, puis fibroblastes/myofibroblastes = « bourgeon charnu ».**

3) **Réparation** : régénération (remplacement des cellules parenchymateuses lésées par des cellules du même type) et cicatrisation (remplacement de la perte de substance par du tissu conjonctif) :

- **Régénération** : possible que dans certains organes (foie).

- **Cicatrisation** : généralement post-nécrose, mise en jeu des fibroblastes et formation de ce tissu (bourgeon charnu) grâce à une néovascularisation.

4 étapes : angiogénèse, migration et prolifération fibroblastique, dépôt de MEC, maturation du tissu fibreux ou remodelage.

II – **VARIÉTÉS HISTOPATHOLOGIQUES ET ÉVOLUTIVES DE L'INFLAMMATION :**

- **Inflammation aiguës :**

= inflammations dans lesquelles les lésions principales et parfois exclusives sont la congestion, l'œdème et l'afflux de PN dans le tissu conjonctif ou dans une cavité séreuse.

Réponse immédiate à l'agression, d'installation brutale.

- **Inflammation congestive et oedémateuse** (*rhume, réaction d'hypersensibilité de type I*).

- **Inflammation hémorragique** par accroissement de la perméabilité capillaire et fuite d'hématies (*purpura, œdème pulmonaire hémorragique de la grippe...*).

- Inflammation fibrineuse : exsudat riche en fibrinogène dans le foyer inflammatoire ou à sa périphérie, à la surface d'une ulcération ou d'une séreuse « fausse membrane ».
- Inflammation purulente ou suppurée : pyocytes +++, inflammation d'origine microbienne et après infection bactérienne généralement mais possiblement aseptique.

Abcès = accumulation de pus dans une cavité néoformée par la nécrose des tissus pré-existants. En cas de détersion absente ou incomplète, tissu périlésionnel à évolution scléreuse (coque épaissée).

Phlegmon = accumulation de pus diffuse non circonscrite. **GRAVE ET RARE.**

Empyème = accumulation de pus dans une cavité naturelle (*pleurésie, péritonite, arthrite, sinusite...*).

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

- Inflammation nécrotique ou gangréneuse : suite à l'action de germes anaérobies ou suite à une ischémie.

→ Évolution : guérison spontanée pour la plupart, d'autres anciennement meurtrières désormais curables, certaines évoluent vers la chronicité.

- Inflammations chroniques :

= toute inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée, persistante/aggravante pendant plusieurs mois ou années.

= processus de longue durée où évoluent simultanément **une inflammation active, des destructions tissulaires et une réparation avec fibrose.**

- Mécanismes : continuation d'une inflammation aigue dont le stimulus causal persiste (absence de détersion ou persistance d'un virus) ou conséquence des récives répétées d'une inflammation aigue dont chaque épisode laissera des traces histo.
- Caractères morphologiques communs des inflammations chroniques : phénomènes exsudatifs absents ou discrets, infiltrat inflammatoire +/- sans PN mais présence de lymphocytes, plasmocytes ou des macrophages et parfois PN éosinophiles ou basophiles et ses mastocytes, fibrose.
- Fibroses : augmentation des constituants fibrillaires de la MEC dans un tissu ou un organe, sclérose = synonyme, d'origine inflammatoire ou patho vasc/tum, constante au cours de l'inflammation K, reste stable ou s'aggrave si l'agression persiste, la fibrose régresse rarement, colorations spéciales (**trichrome de Masson, picrosirius, rouge sirius**).

Mesure quantitative : grilles semi-quantitatives (score METAVIR), logiciels de morphométrie.

Mesure qualitative : mutilante si destruction de l'architecture normale dans tissu (cirrhose hépatique), systématisée si architecture tissulaire respectée.

Fibrose hépatique : Fibrotest, Fibroscan.

III – VARIÉTÉS ÉTIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION :

Inflammation spécifique lorsque les caractéristiques morphologiques sont suffisamment évocatrices pour permettre de suspecter fortement ou d'affirmer quel est l'agent causal déclenchant cette inflammation ou d'orienter vers un groupe d'étiologies.

Identification de l'agent causal

- **L'agent pathogène est visible :**
 - Dans certains parasites ou de leurs œufs.
 - De certains champignons pathogènes par **la coloration de PAS ou de Gomori-Grocott**.
 - De certaines bactéries : coloration de **Ziehl** pour les BAAR.
 - Effet cytopathogène viral.
 - Corps étrangers : → réactions inflammatoires visibles.

Les caractères de l'infiltrat inflammatoire

- **Inflammation tuberculeuse :**
 - Phase exsudative de la tuberculose : inflammation avec phénomènes de congestion, d'œdème et d'afflux de PN et lésion de nécrose cellulaire et tissulaire (nécrose caséeuse).
Nécrose caséeuse = lésion caractéristique de la tuberculose.
Macro : lésion limitée jaune-blanc (fromage blanc), consistance ferme/molle parfois liquide.
Micro : plage nécrotique éosinophile, éléments tissulaires et cellulaires non reconnaissables.
 - Granulome tuberculeux : en post phase exsudative, cellules épithélioïdes (cytoplasme éosinophile et noyau vésiculeux) → fusion pour cellules géantes = cellules de Langhans + couronne de lymphocytes T → granulomes épithélioïdes.
 - Évolution de l'inflammation tuberculeuse :
Poussées successives, nécrose caséeuse > détersion du caséum (externe +++) > calcification du caséum.

Tuberculose maladie et lésions tissulaires

- Contamination : transmission aérienne, inhalation de M.tuberculosis.
- Primo-infection tuberculeuse : dvp foyer alvéolaire (parties postérieures des lobes apicaux), bacilles phagocytés par les macrophages intra alvéolaires et se multiplient dans les macrophages avec drainage des bactéries vers la ganglion hilaire satellite.
Puis immunité à médiation cellulaire (type Th1) développée en 2-3 semaines → granulomes épithélioïdes +/- gigantocellulaires avec possibilité de nécrose caséeuse centrale au niveau du foyer pulmonaire.
- Phase de latence : passage le plus souvent dans les 2 ans à la TM (dépendant du statut immunitaire du patient) ;
- TM : réaction de la multiplication des bacilles lors d'une baisse de l'immunité (âge, diabète, immunosuppression, traitement par anti-TNFalpha...).

Inflammations virales

2 types de lésions : lésions cellulaires directement induites par le virus (= effet cytopathogène) et des lésions indirectes provoquées par la nécrose ou la réponse immunitaire dirigée contre les cellules infectées.

- 1) **Inflammation virale :**
Réaction exsudative due à la nécrose des cellules → pauvre en PN et jamais suppurée en l'abs de surinfection bactérienne. **Lymphocytes +++.**

2) Morphologie des cellules infestées par les virus :

- Aspect normal en histo conventionnelle possible, antigène viral cependant présent et peut être détecté par immunohistochimie ou ME.
- Possibles inclusions virales ou modifications cytologiques caractéristiques de certaines infections virales (= effet cytopathogène) ← accumulation intra-cytoplasmique ou intranucléaire de protéines virales.

Corps de Négri dans le cytoplasme des neurones de l'hippocampe dans la rage...

- Possible formation de cellules géantes par fusion d'éléments histiocytaires ou épithéliaux (*rougeole, herpes virus, virus respiratoire syncytial*).

Inflammations à corps étrangers

- Corps étrangers exogènes post-trauma ou post-op.
- Corps étrangers endogènes : à partir d'éléments cellulaires ou tissulaires normaux ou de débris alimentaires ou fécaux dans le péritoine.

1) Les granulomes à cellules géantes :

Si gros volume → entourés par des macrophages qui fusionnent pour former des cellules géantes multinucléées. Réaction associée à une fibrose importante.

2) Les réactions à la silice :

Pas toujours de cellules géantes : si corps étranger de petite taille, possible englobement par un macrophage unique comme dans la silice.

Macrophage unique + résistance aux enzymes lysosomiaux → mort du macrophage + recrutement d'autres macrophages → synthèse de collagène → nodules scléreux.

Si GRAVE → silicose.

IV – INFLAMMATION ET IMMUNITÉ :

- Inflammation granulomateuse = inflammation avec cellules histiocytaires d'aspect particulier (cellules épithélioïdes et parfois géantes) et des lymphocytes → tuberculose, sarcoïdose, maladie de Crohn.
 - Granulome épithélioïde et giganto-cellulaire = granulome tuberculeux.
Si tuberculose prouvée = granulome tuberculeux.
Méiation cellulaire Th1, réaction immunitaire déclenchée principalement par des pathogènes à multiplication intra-cellulaire.
 - Différentes étapes : cellule présentatrice d'antigène sécrète IL12 → différenciation de type Th1 au niveau des lymphocytes T → présentation de l'antigène à ces lymphocytes Th1 → sécrétion de l'IL2 et IFNgamma → activation des macrophages et sécrétion de TNFalpha → recrutement d'autres macrophages → changement de morphologie = transformation en granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires.
IFNgamma et TNFalpha = médiateurs essentiels de cette réaction immunitaire donc Quantiféron.

Causes de granulomes épithélioïdes : mycobactéries (tuberculose, lèpre), bactéries (Chlamidia, Yersinioses, Bartonella), mycoses ou parasitoses (histoplasmoses, œufs de parasites), métaux lourds (beryllium, zirconium), pneumallergènes (pneumopathie granulomateuse des éleveurs d'oiseaux), inconnu (sarcoïdose, maladie de Crohn, CBP...).

CHAPITRE 5 : LES AMYLOSES

Lames HP

I – GÉNÉRALITÉS :

= Ensemble hétérogène de maladies caractérisées par des dépôts tissulaires EC de protéines insolubles, fibrillaires.

Protéine précurseur → **feuilletés bêta plissés** (monomères) → formation **aggrégats EC** organisés en fibrille (polymère) → propriétés tinctoriales et ultrastructurales.

- Maladie acquise ou héréditaire.
- Diagnostic histologique par mise en évidence directe de ces dépôts tissulaires.

II – NOMENCLATURE ET CLASSIFICATION BIOCHIMIQUE DES AMYLOSES :

95% de protéines participant à la formation de fibrilles et 5% de glycoprotéines.

Nomenclature : A (pour amylose) avec suffixe spécifique de chaque protéine amyloïde.

III – SYMPTOMATOLOGIE – CLASSIFICATION CLINIQUE DES AMYLOSES :

1) Exemples d'amyloses localisées :

Protéine amyloïde	Précurseur	Formes cliniques
AL	Chaines légères d'immunoglobulines	Amylose Localisée (petites masses au niveau de la peau, du poumon, vessie..)
Abêta	Protéine A PP	Alzheimer, démence,...
AScr	Précurseur protéine scrapie	Maladie de Creutzfeldt-Jakob
Acal	(pro)calcitonine	Cancer médullaire thyroïde

2) Amyloses systémiques :

- Symptomatologie dépendante des organes touchés et de l'importance des dépôts :
Rein > protéinurie, sd néphrotique, IR.
Cœur > IC, tb rythme et conduction.
Nerfs > neuropathies périphériques.
Foie > cholestase.

Nom de l'amylose	Synonyme	Précurseur	Causes	Principaux organes cibles
AL	Amylose immunoglobulinique	Chaîne légère d'immunoglobuline (κ ou λ)	Prolifération tumorale plasmocytaire (myélome, MGUS) ou lymphocytaire B	Rein, cœur, SNP
AA	Amylose réactionnelle ou inflammatoire	Protéine Sérum amyloïde A (=protéine de l'inflammation)	Inflammation chronique : infections chroniques polyarthrite rhumatoïde, FMF	Rein+++
ATTR	Amylose portugaise	Transthyrétine mutée	Génétique (héréditaire)	SNP, cœur, rein
	Amylose sénile	Transthyrétine sauvage	Idiopathique	Cœur, tissus mous, tendons

FMF = fièvre méditerranéenne familiale,

SNP : système nerveux périphérique

IV – DIAGNOSTIC ET CARACTÉRISATION DES AMYLOSES :

Examen histologique donc prélèvement tissulaire requis.

Site des biopsies

- Si systémique : **biopsies rectales profondes** (sous muqueuse car dépôts dans les parois artérielles de la sous-muqueuse), **biopsie des glandes salivaires accessoires, ponction de graisse abdominale péri-ombilicale.**
- Si échec : **organe atteint** (cœur, rein...).

Microscopie optique

Aspect histologique identique qu'importe la nature biochimique de la protéine amyloïde.

- Dépôts EC : tissu conjonctif, parois vasculaires, MB.
- Homogènes, pâles, éosinophiles, anhistes après coloration standard.
- Colorés en rouge par le **rouge Congo** avec **biréfringence vert-jaune en lumière polarisée.**
À réaliser sur coupes épaisses (5-8 microns) + analyse possible en UV : fluorescence Thioflavine S ou T plus sensible que le rouge congo mais moins spécifique.

Microscopie électronique

Étude ultrastructurale nécessaire si dépôts amyloïdes trop petits : fibrilles entre 7,5 et 10 nm de diamètre, droites, rigides, enchevêtrées mais non branchées les unes aux autres (paquet d'épingles jeté à terre).

Méthode immunohistochimique pour la caractérisation de la protéine amyloïde

= **technique de référence par l'étude de la fixation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés des protéines amyloïdes connues.**

Typage par immunofluorescence sur prélèvements congelés.

Anticorps à utiliser (les plus fq) : anticorps anti-Aa, anti-chaînes légères, anti-transthyréline.

Caractérisation de plus de 95% des amyloses.

Méthodes biochimiques : identification précise de la protéine par western-blot ou séquence d'Aa (spectrométrie de masse) – pas utilisées en routine (trop difficile).