

ANATOMIE

-

PATHOLOGIQUE

## Introduction à l'anatomie et à la cytologie pathologiques.

### I. Présentation de l'enseignement.

➤ Comment se déroule l'enseignement d'Anapath ?

23h de cours magistraux (non obligatoires)

10 TP ( en salle des microscopes ou en salle informatique sur des lames numériques.)

Stage pratique de 2h (OBLIGATOIRE).

➤ Documents en ligne.

UNF3S: Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport  
[www.unf3s.org/portail](http://www.unf3s.org/portail) UMV\_campusnumériqueAnatomiePathologique  
(polycopié en ligne)

<http://www.histology.be/> ( iconographie et lames virtuelles )

➤ Références bibliographiques

- Collège Universitaire Français des Pathologistes. **Pathologie générale**. Elsevier Masson, 2007.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins. **Anatomie pathologique. Bases morphologiques et physiopathologiques des maladies. Troisième édition française**. Piccin, 2000.
- Stevens A, Lowe J. **Anatomie pathologique générale et spéciale**. De Boeck Université, 1997

➤ Contrôle des connaissances.

Théorique : 75 % de la note .60 QCM sans patron de réponse, non pondérés

Pratique : 25 % de la note.

- 3 lames dont il faut faire la description, la synthèse et le diagnostic.
- Compte-rendu dont il faut rédiger la conclusion diagnostique
- Une question de technique ( comment fait-on un examen extemp. ou les colorations utilisées par exemple) .

## II. Introduction à l'anatomie et à la cytologie pathologiques.

### 1. Qu'est ce que l'anatomie et la cytologie pathologiques ?

C'est une discipline médicale à l'interface avec la biologie qui a pour but d'étudier les lésions qui touchent les cellules et les tissus, essentiellement sous un **angle morphologique**.

Ces lésions sont soit responsables de la maladie, soit elles en sont la conséquence.

Aujourd'hui l'anatomie et la cytologie pathologiques ne consistent plus seulement en l'observation purement morphologique. C'est aussi l'étude de tout un certain nombre de modifications observées dans les cellules et dans les tissus à **l'échelon moléculaire**.

On peut maintenant extraire l'ADN, l'ARN ou des séquences virales qui permettent de faire un diagnostic, d'apporter des réponses pronostiques ou d'estimer les réponses aux traitements . On ne peut le faire que si on connaît les lésions pathologiques, c'est-à-dire si on sait où se trouve l'anomalie au départ.

En plus de l'observation visuelle, des techniques complémentaires sont de plus en plus utilisées.

La reconnaissance des lésions, leurs analyses, aboutit à un regroupement synthétique qui mène lui même à un diagnostic anatomo-pathologique. Cela ne peut se faire en l'absence de corrélation avec les données cliniques, biologiques et radiologiques.

#### **Diagnostic + PRONOSTIC**

Quand on examine une pièce opératoire, par exemple un colon cancéreux retiré lors d'une hémicolectomie, le rôle de l'anapath est de déterminer le type histologique du cancer , l'extension de ce cancer dans la paroi et l'atteinte des ganglions dans les chaînes ganglionnaires qui drainent ce cancer. S'il y a déjà des métastases au moment du prélèvement cela change complètement le pronostic !

Donc, en plus du diagnostic, l'examen anapath étudie un certain nombre de facteurs pronostics comme l'atteinte ganglionnaire, l'aspect des cellules tumorales ou l'expression de certaines molécules par ces cellules tumorales

*ex : dans les cancer du sein quand il y a expression des récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone le pronostic est un peu meilleur que quand il n'y en a pas.*

Toutes les cellules tumorales ne sont pas égales entre elles, certaines expriment des éléments, d'autres pas : elles sont dérégulées.

On étudie aussi de plus en plus **des facteurs de réponse à des thérapeutiques**. C'est parce que certaines cellules tumorales expriment certaines molécules qu'on peut donner des médicaments dirigés contre ces cellules tumorales. C'est ce qu'on appelle les thérapeutiques ciblées. Pour utiliser à bon escient ces thérapeutiques ciblées, il faut déterminer ce qu'expriment les cellules tumorales : c'est le travail de l'anatomo-pathologiste.

**En résumé : avec les examens anatomo-pathologiques, on va essayer de déterminer :**

- les lésions,
- les processus physiopathologiques,
- le diagnostic,
- les facteurs pronostics,
- la réponse aux traitements.

En pathologie tumorale et cancéreuse, le rôle de l'anatomo-pathologie est tellement lié à la clinique, à la chirurgie et à la radiologie qu'il n'y a plus aucune décision prise sans le passage en réunion de concertation pluridisciplinaire où il y a obligatoirement le clinicien, le chirurgien, le radiologue et l'anatomo-pathologiste.

**La lésion est une altération morphologiquement décelable** par une technique plus ou moins sophistiquée.

Les lésions morphologiquement reconnaissables sont des lésions organiques.

Les lésions fonctionelles sont les lésions dont on ne voit pas le substratum anatomique parce qu'on n'a pas encore les moyens d'investigation suffisamment sophistiqués pour les détecter visuellement.

Le niveau de reconnaissance d'une lésion va dépendre des progrès dans les méthodes d'investigations.

## 2. Méthodes d'investigation

C'est la liste des manipulations que l'on fait lors d'un examen d'anatomo-pathologie.

**L'examen macroscopique** : la lame à l'œil nu, étape capitale encore maintenant. Cela permet de prélever dans les endroits anormaux du tissu envoyé au laboratoire. C'est aussi utile pour le chirurgien qui doit découper le prélèvement, pour le radiologue qui ponctionne un organe

**L'examen microscopique** : permet par exemple de déterminer le degré d'activité inflammatoire. Cela se fait au microscope standard.

On peut aussi utiliser :

- des **colorations usuelles** comme l'hématéine/éosine/safran.
- **l'immunohistochimie** (*expression d'un antigène protéique au niveau d'une cellule*). Ac dirigé contre une protéine puis on le révèle par un autre anticorps avec fluorescence ou par un anticorps couplé à une enzyme visible au microscope...  
Ex : K du sein, Ac anti récepteurs aux oestrogènes, à la progestérone ou si elles expriment HER2 qui est un facteur de croissance. C'est cette expression là qui nous permettra de dire si on peut utiliser ou non un traitement ciblé contre ce facteur de croissance.  
C'est grâce à cette technique que l'on classe les proliférations lymphoïdes pour savoir si elles sont de phénotype B, T ou nul. Maintenant, pour toutes les tumeurs, on utilise tout un panel d'anticorps qui permettent de leur donner une carte phénotypique.
- **hybridation moléculaire in situ** : elle est **moins utilisée que l'immunohistochimie**. Elle permet de rechercher du **matériel génétique** à l'intérieur d'une cellule : ADN/ARN/ARNm viral dans une cellule ( En général, une cellule infectée par un virus produit des protéines donc l'immunohistochimie suffit).
- **histoenzymologie** : utilisée pour voir quel est le matériel enzymatique de la cellule
- **Morphométrie** : c'est la mesure des surfaces et des volumes .Ce n'est pas utilisé pour la pratique diagnostique ou pronostique.

**La pathologie moléculaire** .(examen de routine : environ 4000 par an dans le service de Mondor)

On va prendre les cellules d'une tumeur et en extraire l'ADN et l'ARN pour rechercher tout un certain nombre de **mutations**. Dans des cancers du colon, on donne ou non certaines chimiothérapies après la recherche de mutation K-Ras. Ce n'est pas de l'examen visuel anatomo-pathologique à proprement parler mais tout dépend de celui-ci parce qu'on comparera les anomalies moléculaires dans la zone tumorale et dans la zone non tumorale. Il faut donc penser à garder des prélèvements dans des tumorothèques.

### **Microscopie électronique :**

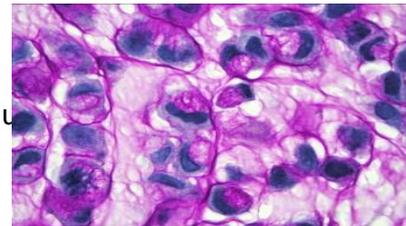
Utile pour certaines maladies spécifiques qui touchent des **organites intracellulaires** comme les maladies mitochondriales ou du réticulum endoplasmique. Ce n'est pas de la routine courante.

**Méthodes physiques** : elles ne sont pas utilisées en routine. C'est l'analyse d'atomes dans les tissus ou les mesures morpho métriques.

### **3. Exemples de techniques :**

**Coloration au PAS après digestion par amylase** : met en évidence la présence de mucus à l'intérieur du cytoplasme de la cellule en le faisant apparaître en rouge.

Cela peut permettre de démontrer que l'on est en présence d'un adénome carcinoïde c'est-à-dire d'une tumeur sécrétant du mucus ( si on retrouve cela au niveau d'une métastase, il va falloir chercher l'adénocarcinome qui en est à l'origine ).



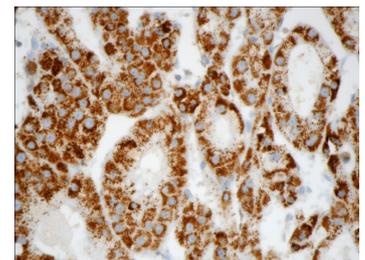
**Immunohistochimie sur un carcinome hépatocellulaire** ( tumeur maligne de différenciation épithéliale et hépatocytaire ).

On a appliqué un anticorps dirigé contre un antigène mitochondrial qu'on trouve dans les hépatocytes pour faire une réaction immunohistochimique.

On voit que cette tumeur exprime l'antigène hépatocytaire, c'est un **carcinome hépato-cellulaire**.

C'est très important car la tumeur maligne la plus fréquente du foie n'est pas le carcinome hépatocellulaire mais la **métastase du cancer du colon** !

Pour faire la différence entre les deux, on va s'intéresser aux antigènes exprimés par la tumeur. Si la tumeur exprime des antigènes hépatocytaires, c'est qu'elle est originaire du foie. C'est très important parce que le traitement est complètement différent pour un carcinome hépato-cellulaire et une métastase de cancer du colon touchant le foie.

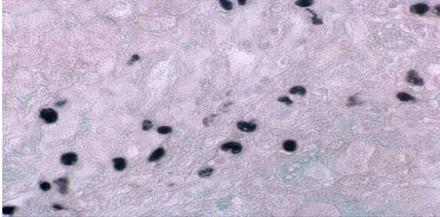


**hybridation moléculaire in situ** : ici on met en évidence la présence de l'ARN messager du virus EBV dans le noyau des cellules infectées par ce virus.

On le voit ici dans une prolifération tumorale lymphomateuse.

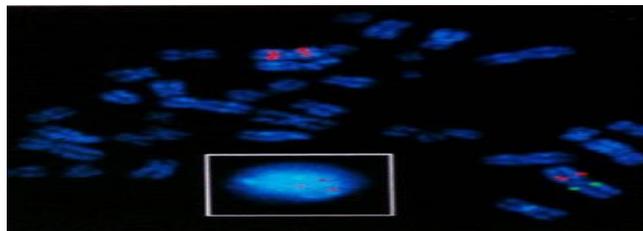
Les cellules tumorales expriment dans leur noyau de l'ARN messager avant qu'il ne sorte dans le cytoplasme.

Cela veut dire que certaines tumeurs malignes, en particulier des lymphomes, sont liées à certaines affections virales.



**FISH chromosomique** :

- sur chromosomes isolés : mise en évidence de chromosomes portant des anomalies par fluorescence rouge ou verte.
- Sur cellule interphasique.



On peut aussi utiliser cette technique sur des appositions cellulaires et sur des coupes tissulaires.

Permet de mettre en évidence certains cancers du sein et certains lymphomes qui auront un pronostic différent des autres.

### **En Anapath le diagnostic s'établit en 2 temps :**

- 1. analyses des différentes lésions.
  2. temps de synthèse.

### **4. Quels sont les différents types de lésions et leurs causes :**

-**Lésions génétiques** (anomalies chromosomiques)

-**Lésions acquises**: provoquées par toutes les agressions contre les cellules et les tissus. elles sont responsables de réactions inflammatoires. Exemple : les agressions bactériennes, agressions physiques, iatrogène, les radiations ionisantes...

-**Mélange des 2**: les lésions acquises vont venir modifier le matériel génétique de la cellule qui va se transformer en cellule maligne après accumulation de mutations. C'est ce qui se produit le plus souvent en pathologie tumorale : elles sont multifactorielles.

Certaines tumeurs sont familiales mais tous les membres de la famille ne l'ont pas. Toute la famille porte l'anomalie chromosomique, mais certains membres ont eu une délétion en plus par exemple.

## 5 . Les différents modes de prélèvement.

### Tissulaires

- biopsie
- sur pièce opératoire
- nécropsie

### Cellulaires

- frottis - apposition - aspirations
- brossages - desquamations
- liquides - cytoponctions

### Examen extemporané

### Les prélèvements tissulaires :

**les biopsies** : se fait sur un sujet vivant.

- A l'aveugle : dans n'importe quelle partie de l'organe sans viser de lésions particulières.
- Avec palpation : Tumeurs du sein ou de la thyroïde, biopsie dans l'endroit qui semble anormal à la palpation.
- Dirigé par l'imagerie :Echo / TDM.
- Sous le contrôle de la vue : direct ( lésion de la peau ) ou lors d'une endoscopie.

*Nb : Quand on enlève l'ensemble de la tumeur on parle de biopsie exérèse.*

### **Prélèvements sur pièces opératoires :**

Lors d'une opération d'un cancer du colon gauche par exemple, on envoie au laboratoire une hémicolectomie gauche où il y a du tissu sain et du tissu anormal. Il faut connaître la macroscopie pour savoir où prélever. Il faut faire un examen de toutes les chaînes ganglionnaires pour déterminer le facteur pronostic. Il faut regarder l'étendue de la tumeur dans la paroi .

**Nécropsie** : se fait sur les corps morts.

Technique de prélèvement :les prélèvements sont inclus en bloc de paraffine, qui sont coupés en ruban puis colorés dans des automates à coloration . On peut ensuite les monter en lames histologiques.

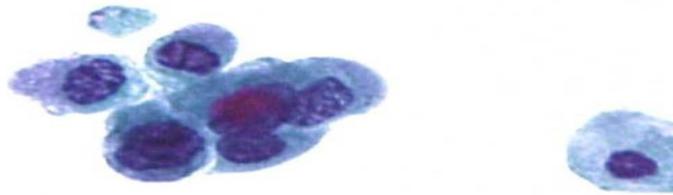
Les prélèvements peuvent être ensuite soit fixés et inclus en paraffine ou, comme toutes les tumeurs maintenant, congelés. Le tissu congelé est idéal pour extraire de l'ADN et de l'ARN , ou faire de l'immunofluorescence.

Il faut toujours penser à garder des prélèvements congelés ou fixés en paraffine pour des tissuthèques et des tumorthèques pour les problèmes de santé publique ou pour la recherche. On peut retourner chercher des prélèvements 10 ans après parce qu'on a découvert une mutation dans une famille par exemple.

## Prélèvements cellulaires :

Attention : la présence de cellules anormales ne permet pas de faire un diagnostic de tumeur. C'est l'histologie qui le permettra.

- **Frottis** : examen de cellules isolées ( frottis cervico-vaginaux)
- **Appositions** : par exemple des cellules issues d'un ganglion lymphatique apposées sur une lame.
- **Aspirations et brossages** : Ex : l'aspiration bronchique ou le brossage biliaire pour recueillir des cellules qu'on analysera isolément.
- **Cellules desquamées** : ce sont par exemple les cellules qu'on trouve dans les expectorations.
- **Les liquides** (LCR, urines, liquide d'ascite ou liquide pleural). Si liquide abondant : on fait des lames . sinon on peut le centrifuger et le regarder au microscope.
- **Cytoponctions** : on ponctionne les organes profonds qu'on ne peut pas biopsier avec des aiguilles très fines.



Dans l'image ci dessus, on a prélevé des cellules isolées . cela ne suffit pas à faire un diagnostic mais cela permet seulement de l'étayer.

Pour faire le diagnostic, il faut les examens cytologiques et aussi histologiques.

Pour qu'un prélèvement soit correctement étudié, il faut qu'on lui ait appliqué des conditions techniques correctes et il faut qu'il soit accompagné de renseignements cliniques extrêmement précis.

## Examen extemporané :

- **Effectué en urgence**
- N'est indiqué que si son résultat a une **conséquence immédiate sur la conduite à tenir**. On le fera donc le plus souvent au cours d'une opération chirurgicale.

Exemple : lors d'une opération d'un cancer du sein, si la tumeur est bénigne : on l'enlève et c'est terminé. Mais si la tumeur est maligne, le chirurgien va en plus devoir curer les chaînes ganglionnaires. Pour avoir le diagnostic, il va demander un examen extemporané.

- **En urgence, que s'il a une conséquence immédiate sur la CAT.**
- **Prélèvement envoyé frais, non fixé.**
- **Examen macroscopique**
- **Congélation du fragment d'intérêt qui a été choisi grâce à l'examen macroscopique et coupes au cryostat**
- **technique rapide de coloration.**
- **Communication immédiate du résultat**

**Limites de l'examen extemporané :**

- **Technique imparfaite en raison de la congélation immédiate.** Quand un tissu est congelé, il est un peu abîmé : des cellules et des noyaux éclatent ...
- **Exprimer un doute diagnostic et, en cas de doute, conseiller une attitude attentiste.** Il vaut mieux dire qu'on ne connaît pas le diagnostic plutôt que d'en donner un faux. En cas de doute, il vaut mieux partir du principe que la tumeur est bénigne et réopérer le malade dans un deuxième temps si cela s'avère faux.
- **Contrôle systématique du diagnostic après décongélation, fixation, inclusion en paraffine, et coupes du bloc d'inclusion du prélèvement étudié en examen extemporané.**

On contrôle un ou deux jours après le diagnostic dans de bonnes conditions.

# PATHOLOGIE CELLULAIRE

## Introduction : adaptation cellulaire normale et pathologique

### A. Ajustement physiologique (biochimique, structurel) : homéostasie.

Quels sont ces phénomènes d'altération cellulaire et d'adaptation cellulaire ?

C'est l'ensemble des **modifications** qui peuvent être **biochimiques** ou **structurelles**, auquel les cellules doivent faire face. Les cellules sont capables de se modifier, de modifier leur **métabolisme**, leur **structure**, leur **multiplication** face à des modifications environnementales

*Ex: Face à une privation du calcium, le calcium sera mobilisé facilement par des ostéoblastes dans le tissu osseux. C'est un mécanisme tout à fait physiologique.*

- Les **modifications métaboliques** face aux médicaments :

*Ex : les **antituberculeux**, comme la **Rifampicine**, vont entraîner des modifications en terme d'enzymes lysosomiales, auxquelles les cellules vont être soumises jusqu'à un certain degré, elles vont pouvoir répondre par des modifications de leur métabolisme.*

-**Adaptations physiologiques structurelles:** En termes de quantité et de qualité de l'activité cellulaire, avec une augmentation possible de la taille des cellules et une augmentation de la multiplication de ces cellules.

Enfin, ces modifications physiologiques peuvent devenir **pathologiques**, c'est-à-dire avoir un retentissement au niveau de l'organisme.

## B. Causes de ces altérations cellulaires (stimuli pathologique)

- 1) **Hypoxie/Anoxie** : Par exemple, dans le cas de l'*ischémie* ou de l'*athérosclérose*, il y a une occlusion artérielle et donc une **diminution d'apport en oxygène** dans le tissu vascularisé par cette artère. C'est également le cas dans l'*insuffisance respiratoire*, dans laquelle, on a une diminution d'apport en oxygène.
- 2) **Agents physiques** : les *Rayons UV*: il y a un phénomène d'adaptation physiologique qui est la **pigmentation** liée à l'**accumulation de mélanine** (bronzage), mais parfois, à cause de ces rayons, il peut y avoir des **brûlures** avec la **mort de cellules épidermiques**.  
Autres agents physiques : *traumatisme, hyperthermie, rayon X*.
- 3) **Agents chimiques** : Il y a les pathologies *iatrogènes* liées aux *médicaments* et des pathologies liées aux *métaux lourds*, auxquels on est soumis sur le plan professionnel ou dans la vie quotidienne.
- 4) **Infection** : Les bactéries sécrètent des *toxines bactériennes* qui vont être capables d'entraîner des lyses, ce qui peut conduire à la **mort des cellules**. Les virus sont aussi responsables d'*inclusions virales*, avec une accumulation de protéines virales, qui va **modifier le métabolisme** de la cellule, jusqu'à la tuer, soit directement, soit indirectement car les antigènes viraux vont être reconnus par le système immunitaire comme des protéines étrangères.
- 5) **Endocrine, Environnement hormonal** : Une grande partie des phénomènes d'adaptation, d'augmentation ou de diminution de l'activité fonctionnelle sont soumises à des modulations liées aux *hormones stéroïdiennes* ou sexuelles.
- 6) **Nutrition** : Carence ou excès en vitamine.
- 7) **Immunitaire** : pathologie auto-immune.
- 8) **Génétique**.

Adaptation physiologique **jusqu'à un certain point**, *réversible* jusqu'à un certain point.

Face à une agression, la cellule va être capable de s'adapter en répondant en plus ou en moins. Au départ, ces modifications ne vont pas être visibles, ni sur le plan macroscopique, ni sur le plan microscopique, elles vont être purement métaboliques, biochimiques, puis ensuite, devenir visibles à l'état microscopique voire à l'état macroscopique puisque cela peut entraîner une **hypertrophie d'un organe**.

-En plus :

**hypertrophie**

**hyperplasie**

En moins :

**atrophie**

**hypoplasie / aplasie.**

### Des changements dans la fonction du tissu ou des cellules :

La **métaplasie**, voire même la **dysplasie**, que l'on peut considérer comme un état un peu **précancéreux**, où il y a l'expression de certains gènes qui peuvent constituer une des premières étapes de la transformation maligne.

Ces phénomènes sont globalement tout à fait réversibles jusqu'à un certain point. Il est évident que selon le tissu, les capacités de régénération du tissu ou de la cellule, la durée de cette agression (chimique, infectieuse...) et son intensité ce mécanisme peut devenir «IRREVERSIBLE».

Alors s'il est réversible (*le phénomène d'adaptation*), et s'il y a une levée de cette agression, le tissu va retourner dans un état d'équilibre normal. Si l'agression est importante, elle peut être irréversible et aboutir à la mort cellulaire (par apoptose et par nécrose).

### C. Protéine du choc thermique (ubiquitine)

**Phase de réversibilité** : modification du métabolisme de ces cellules qui va se traduire par une **régulation de l'expression de certains gènes cellulaires**.

On peut avoir une diminution d'expression de certains gènes spécifiques à certain type cellulaire. Comme les **gènes de structure** (=housekeeping gene) et une augmentation d'expression de gène codant pour des protéines, des facteurs de protection cellulaire comme les **heat shock protéines (HSP)**, qui sont des protéines de stress. Elles ont un rôle dans l'**organisation cellulaire** et dans la **protection**.

Parmi ces HSP, il y a les **protéines chaperonnes** mais il y a surtout l'**ubiquitine**, qui par définition est une protéine qui est exprimée de manière assez universelle dans les cellules et qui a la particularité d'être présente à l'état libre dans l'ensemble des cellules de l'organisme. Lorsqu'il existe des dommages au niveau des protéines, ces dernières vont pouvoir être captées et liées à cette ubiquitine.

Cette **liaison protéine altérée-ubiquitine** va être reconnue par le **protéasome**, où on trouve des protéases. Ces dernières vont permettre de **recycler** ce complexe ubiquitine-protéine altérée, d'une part, sous forme d'**acides aminés** (donc de dégrader cette protéine altérée) et d'autre part, de remettre à l'**ubiquitine** à l'état libre.

Cela montre qu'il existe un **mécanisme de protection** lié à des protéines de type HSP, qui va permettre de recycler les protéines endommagées dans les cellules soumises à un stress. En cancérologie, il y a, actuellement, des molécules inhibitrices qui vont cibler spécifiquement le protéasome. Ces phénomènes d'altération protéique existent également dans les cellules cancéreuses et sont parfois même inappropriés.

## I) Grands types d'adaptation cellulaire

### A. Dépendance du type cellulaire

Il y a donc un mécanisme physiologique permettant d'adapter les cellules. Les altérations morphologiques sont plus tardives, par rapport à ces modifications métaboliques et les altérations cellulaires (très important) vont dépendre du type de cellule, de la nature de l'agent et de la nouvelle agression.

Par exemple, dans le système nerveux central (SNC), les neurones ne vont pas avoir les mêmes capacités à faire face aux modifications de l'environnement que les cellules à renouvellement rapide comme les cellules de la moelle osseuse (MO) ou les cellules épithéliales de l'épiderme.

Les cellules épithéliales, ou bien les cellules de la MO, sont capables de se multiplier, de se régénérer très rapidement, en quelques heures ou en quelques jours ; alors que les neurones sont quasiment dépourvus de ce type de faculté, de même que les cellules musculaires (myocardique ou squelettique) et que les fibroblastes, qui sont peu capables de se multiplier et qui sont relativement résistants aux modifications de l'environnement.

Donc, il est important de savoir que les phénomènes d'adaptation cellulaire ne vont pas être les mêmes selon le type de tissu et que, par exemple, le SNC ou bien le myocarde, ont des possibilités de régénération qui sont quasiment nulles, ce qui fait la gravité des accidents de type hémorragique ou ischémique (infarctus myocardique).

### B. Augmentation de l'activité fonctionnelle (hyperplasie, hypertrophie)

En réponse aux stimuli, la cellule va pouvoir augmenter son activité fonctionnelle. Et cette augmentation va pouvoir se traduire, selon le type de cellules, par une **augmentation de la multiplication des cellules**, c'est-à-dire une augmentation du nombre des cellules c'est ce qu'on appelle **l'hyperplasie** et/ou une **augmentation de la taille des cellules**, c'est-à-dire une augmentation de la fonctionnalité des cellules avec une augmentation de la capacité à synthétiser les ARN et les protéines en excès, c'est ce qu'on appelle **l'hypertrophie**.

L'hyperplasie ne pourra pas toucher les tissus musculaires, ni les neurones (car ces cellules sont quasiment dépourvues de capacité de régénération). Par contre, ces cellules musculaires pourront être soumises aux phénomènes d'hypertrophie.

A l'inverse, les cellules de la MO vont être très sensibles à la chimiothérapie (car ce sont des cellules en cycle), et cela va aboutir à une mort de la plupart des cellules hématopoïétiques, avec une diminution du nombre de globules blancs, de plaquettes et éventuellement de globules rouges. Cela va être tout de suite être compensé, avec la levée de la chimiothérapie, par une régénération, avec une hyperplasie myéloïde compensatrice, qui pourra éventuellement être aidée par l'adjonction de facteurs de croissance type GM-CSF.

### Hyperplasie et hypertrophie physiologiques :

- Par exemple, les athlètes ont une hypertrophie musculaire liée au fait qu'ils s'entraînent beaucoup.
- L'hypertrophie des glandes mammaires est physiologique pendant la grossesse, de même que les glandes endocrines dans le sein.

### Ces phénomènes peuvent également être pathologiques :

- Par exemple, l'hypocalcémie va entraîner une hyperplasie parathyroïdienne, une hyperparathyroïdie secondaire.
- Et sinon dans l'hypertension artérielle ou dans le rétrécissement aortique, il y a une hypertrophie du muscle cardiaque qui entraîne une diminution du volume des cavités cardiaques.
- Lorsqu'un sujet a une néphrectomie, il existe une hyperplasie compensatrice du rein controlatéral.

L'hyperplasie peut toucher les organes dans leur ensemble comme dans les exemples vus précédemment, mais parfois, elle peut toucher de manière focale. Cela peut être une hyperplasie nodulaire liée à une stimulation hormonale focale, au niveau d'un certain nombre de cellules, et on va distinguer des mécanismes qui vont être responsables d'adénome thyroïdien ou d'hyperplasie glandulaire prostatique, hyperplasie nodulaire prostatique. Donc, ce qui est important, c'est que tous ces **phénomènes sont réversibles à l'arrêt du stimulus**. Si celui-ci persiste, il est évident qu'ils ne vont pas être réversibles, par exemple, dans le cas du rétrécissement aortique.

### **C. Diminution de l'activité fonctionnelle (atrophie, hypoplasie, aplasie)**

A l'inverse, on peut avoir des mécanismes qui vont aboutir à une **diminution de l'activité fonctionnelle** qu'on appelle hypoplasie voire aplasie ou qu'on appelle **atrophie**.

*Question: Quand on dit que c'est réversible pour l'hypertrophie, c'est compréhensible, mais pour l'hyperplasie, il y a une multiplication de cellules, donc comment va-t-on revenir en arrière ?*

En fait, on peut arrêter la croissance cellulaire. *Exemple* : on a un patient qui a une MO très hyperplasique. Il subit une chimiothérapie et la moelle devient normale. Il y a également une régulation extrêmement fine via les **récepteurs aux de facteurs de croissance** et à la **sécrétion de facteur de croissance** sur la multiplication cellulaire. Donc, il y a des phénomènes d'ajustement extrêmement fins en réponse à des stimuli qui peuvent être physiologiques ou pathologiques.

L'**atrophie** cellulaire se traduit par une **diminution de la taille des cellules** qui est liée à une *diminution du métabolisme* de ces cellules, souvent associée à une *augmentation du catabolisme* de ces cellules, qui peut parfois se traduire chez le sujet âgé.

Les cellules vont avoir une accumulation de pigment, la *lipofuscine*. Elles peuvent aboutir à des phénomènes « *d'autophagie* ». La diminution du métabolisme de ces cellules associée à l'augmentation du catabolisme, va entraîner une **diminution de la taille** et de la **fonctionnalité** de ces cellules. On la distingue (*l'atrophie*) de **l'aplasie** ou de **l'hypoplasie**, qui traduit une **diminution de la multiplication cellulaire**.

### Il peut y avoir des phénomènes physiologiques :

- l'*hypoplasie physiologique* qu'on observe à l'*adolescence thymique*, il existe à l'état physiologique une involution adipeuse.

- Chez le *sujet âgé*, il y a, dans beaucoup d'organes, une *atrophie*, une diminution du volume de l'organe, une diminution de sa fonctionnalité avec une accumulation de pigments.

-Toujours à l'échelon physiologique, on a l'*atrophie musculaire* en cas d'*inactivité physique*.

### Avec, aussi, son versant pathologique :

- l'*atrophie musculaire intense* liée à une absence dite d'activité liée par exemple à une fracture ou à une suppression d'innervation. Cette diminution des fonctionnalités peut être pathologique en réponse aux stimuli pathologiques qu'on a écrits précédemment.

## **D. Modification de la différenciation cellulaire : Métaplasie**

La **métaplasie** se définit par une **modification de la différenciation cellulaire** résultant de la *transformation d'un tissu* ayant une morphologie et une fonction X, en un autre tissu normal, mais ayant une structure, un aspect histologique et une fonction différente.

Ceci étant dû à des phénomènes de **dédifférenciation** et **redifférenciation** de cellules précurseurs, de cellules souches dans ce tissu. C'est un phénomène qui est **REVERSIBLE** et qui entraîne des modifications sur le plan morphologique fonctionnel. On va avoir un tissu tout à fait inattendu pour cet organe et une fonction différente. Ces phénomènes de transformation (qui ne sont pas des transformations tumorales) peuvent survenir dans les tissus épithéliaux, mais également dans les tissus conjonctifs.

Question : *Cela veut donc dire que les cellules différenciées vont se redifférencier en autre chose ?*

Non, ce sont les cellules précurseurs d'un tissu qui sont capables de se différencier dans le tissu. Ce sont des cellules jeunes qui sont capables de se redifférencier face à des modifications d'environnement. Quand on est au niveau de l'épiderme, normalement ces cellules précurseurs doivent donner un épiderme. La métaplasie résulte de la transformation acquise d'un tissu normal en un autre tissu normal, **NON TUMORAL**, de structure et de fonction différente en réponse à une agression chronique. C'est un phénomène **REVERSIBLE** et on distingue des métaplasies épithéliales et des métaplasies conjonctives, cela résulte d'une modification de la différenciation cellulaire à partir de cellules jeunes.

Certaines causes de métaplasie vont être partagées avec des causes qui vont éventuellement produire le cancer. Certains cancers pouvant se développer à partir de foyer métaplasique. Mais cela ne veut pas dire que la métaplasie est une lésion précancéreuse.

Par exemple, la fumée de tabac et le déficit en vitamine A vont être capables d'entraîner une métaplasie malpighienne bronchique et, alors que la muqueuse bronchique est une muqueuse de type glandulaire, une grande partie des cancers broncho-pulmonaires sont des cancers de type malpighien. La fumée de tabac est un facteur de risque de cancer.

#### **Parmi les métaplasies épithéliales malpighiennes classiques, il y a :**

- la **métaplasie malpighienne bronchique**. On va prendre l'exemple de l'épithélium bronchique normal où il y a un épithélium de type glandulaire. Cet épithélium peut devenir au niveau bronchique un épithélium qui ressemble et qui a la fonction d'un épithélium malpighien de type épidermoïde, avec un empilement de cellules qui vont s'aplatir, en réponse à l'irritation de la fumée de tabac. La muqueuse bronchique se transforme en une muqueuse qui veut résister, qui a une fonction de protection et qui est de type épidermoïde malpighienne.

- la **métaplasie malpighienne** qu'on peut trouver au niveau du col utérin, est une métaplasie épidermoïde par réponse à l'acidité, aux sécrétions vaginales au niveau de l'endocol,

- il y a la **métaplasie épidermoïde** qu'on peut trouver au niveau de la vessie, secondaire à des calculs vésicaux.

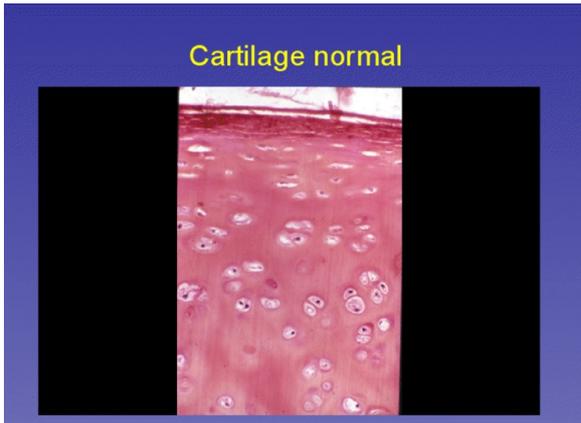
Puis, à l'inverse, il y a une métaplasie qui se fait au niveau du bas de l'œsophage. Le bas œsophage est normalement un tissu de type malpighien, et dans l'œsophage de Barrett, qui est lié à un reflux gastro-oesophagien, l'acidité gastrique va attaquer le bas œsophage, qui va se transformer en un épithélium du type glandulaire. Un certain nombre de cancers oesophagiens vont être dérivés d'œsophages de Barrett.

Il y a la métaplasie intestinale de l'épithélium gastrique qu'on peut observer devant des gastrites chroniques. L'inflammation chronique liée à des agents bactériens, comme par exemple, *l'helicobacter pylori*, peut favoriser la survenue de cancers épithéliaux et la survenue de lymphome.

La **métastase** est **différente de la métaplasie**. La métastase est le fait que la tumeur va se développer à distance de son foyer primaire. On peut toujours se demander : *Est-ce qu'un épithélium de type épidermoïde, par exemple, dans tissu de type glandulaire, peut être une métastase d'un autre tissu épidermoïde ?* Selon le contexte, on a des marqueurs qui peuvent résoudre ce problème. Mais attention ! La **métaplasie** est **non tumorale**, c'est un phénomène d'adaptation **REVERSIBLE** face à un stimulus qui est généralement chronique. Ce qui veut dire que si on arrête de fumer, il y a une diminution et une disparition de la métaplasie. A l'inverse, les fumeurs de tabac chroniques vont avoir une métaplasie assez importante de leur épithélium bronchique et c'est souvent sur ces foyers métaplasiques, que vont se développer les phénomènes de cancérisation.

A côté de ces métaplasies épithéliales, il y a des métaplasies qui touchent le tissu conjonctif, par exemple on peut trouver des *métaplasies osseuses* (qui vont survenir chez les gens qui font du cheval par

exemple), il y a également la métaplasie conjonctive où le cartilage bronchique normal est remplacé par un tissu osseux. Cette métaplasie osseuse du cartilage bronchique apparaît au cours du vieillissement.



On a un cartilage normal



On a une métaplasie osseuse avec la formation de lamelles osseuses séparées par de la MO :

## **II) Mort cellulaire : apoptose et nécrose**

La **nécrose**, c'est lorsque les **mécanismes d'adaptation sont dépassés**, c'est devenu quelque chose de totalement **IRREVERSIBLE**. Les principales cibles de cette nécrose sont l'ensemble de la cellule, notamment les membranes cellulaires, les mitochondries et l'ADN.

C'est quelque chose qui est **retardé**, selon le type de tissu, par rapport au début de l'agression, par exemple, dans l'infarctus du myocarde, la nécrose survient très vite, dans l'infarctus cérébral également (en quelques minutes).

### **A. Les Causes**

Les causes vont être identiques à celles décrites précédemment, sauf que là, le degré d'agressivité, la durée éventuelle et les possibilités de renouvellement et d'adaptation du tissu sont fondamentales, pour déterminer les conséquences physiopathologique de cette nécrose.

### **B. Conséquences morphologiques**

Sur le plan morphologique, les conséquences ne vont pas être visibles tout au début, ni macroscopiquement, ni même au microscope. Puis plus tard, c'est visible en ultrastructure. D'abord, les modifications vont être cytoplasmiques (**précoces**) au niveau de la membrane des organites, puis nucléaire (plus **tardives**).

#### **Ces modifications au niveau nucléaire sont appelées :**

- La **Pycnose** qui est une **condensation** avec une **rétraction du noyau** avec la diminution du volume de ces noyaux qui apparaissent plus petits, plus foncés.
  
- La **Paryorrhexie** qui est la **fragmentation du noyau** en plusieurs morceaux et ces fragments de noyau vont être récupérés, en général, par les cellules inflammatoires (macrophages). Parfois cela donne l'impression que ces macrophages de contiennent des débris apoptotiques.
  
- La **Caryolyse** est la **disparition totale**, la **lyse complète** des noyaux

### C. Deux formes tissulaires

On peut distinguer deux formes de nécrose qui sont totalement différentes :

- **La nécrose de coagulation** : (type ischémique = *insuffisance* ou *arrêt de l'apport en oxygène*).

Le modèle typique est l'*infarctus du myocarde*. Il y a une coagulation des protéines et il y a très peu d'action des enzymes hydrolytiques ou enzymes lysosomiales. Sur le plan morphologique, le tissu semble normal car l'architecture du tissu est respectée. Par exemple, si c'est une *nécrose rénale*, on reconnaît les glomérules, les tubes contournés... mais on a identifié que ce tissu était mort, qu'il était en nécrose ischémique, car on voit que les noyaux ont disparu, il y a eu une caryolyse totale, ce sont des phénomènes qu'on va voir immédiatement, quelques heures voire quelques jours après la survenue de l'infarctus.

- **La nécrose de liquéfaction** : (*sepsis*).

Il n'y a pas un arrêt de l'apport en oxygène, c'est plutôt lié à la **libération d'enzymes bactériennes** qui va entraîner une **dissolution des tissus** via ces enzymes hydrolytiques qui vont amener une disparition des contours cellulaires. Alors que dans la nécrose de coagulation, les contours cellulaires existent. Ici, ce sont les membranes qui vont être attaquées en premier par les enzymes d'origine bactérienne.

### D. Evolution de la nécrose tissulaire

**Quel est le devenir de ce foyer de nécrose ?**

Cela dépend du tissu et de l'endroit où elle survient. Dans l'infarctus du myocarde, si c'est sur un trajet de production, cela peut entraîner la mort. Même si le patient survit (très peu souvent), sur le plan tissulaire, ce sont les cellules musculaires striées qui sont touchées et elles ne sont pas capables de régénération, de reconstituer du muscle myocardique.

Donc, ce foyer d'infarctus va être phagocyté par les éléments inflammatoires et transformé en un tissu fibreux. Il est évident que le tissu cardiaque n'est pas fait pour être un tissu fibreux et que l'une des conséquences de l'infarctus du myocarde est la **diminution de la fonctionnalité** du muscle cardiaque, l'insuffisance cardiaque.

A l'inverse, si on se fait une brûlure au niveau cutané, il va y avoir une nécrose. Les cellules épidermiques vont être nécrosées, éventuellement avec un foyer d'inflammation, avec un sepsis. Les cellules épithéliales sont capables de se régénérer à partir de cellules souches et de reconstruire un épiderme normal ou sensiblement normal (si le traumatisme était important). Donc, les phénomènes de réparation cellulaire vont forcément passer par un phénomène inflammatoire, dans un premier temps et va, soit être remplacé par un tissu fibreux, soit retourner à un équilibre sensiblement normal.

## Nécrose de coagulation

- Infarctus rénal macroscopique : foyer de nécrose blanche segmentaire



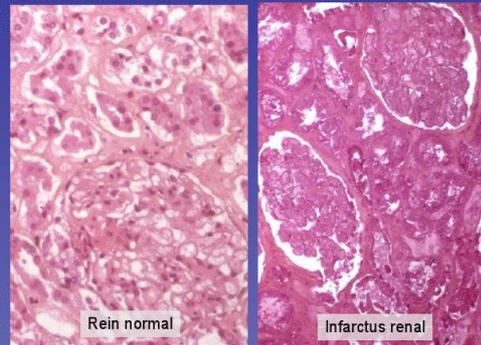
Voici une image de *nécrose de coagulation* (image 3), c'est à l'emporte-pièce, c'est une nécrose ischémique, c'est uniquement le territoire irrigué par le vaisseau qui est touché, le reste de l'organe est strictement normal :

Image 3

Voilà ce qui se passe sur le plan morphologique (image 4). Les deux images se ressemblent, on reconnaît les glomérules, les cadres cellulaires sont préservés, il n'y a pas de digestion de membrane à ce stade et il y a une conservation de l'empreinte morphologique du tissu. L'image de droite (image 4b) est en ischémique car il n'y a plus de noyau :

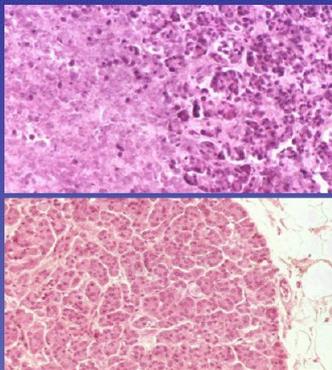
## Nécrose de coagulation

- Infarctus rénal: tissu rénal reconnaissable (glomérules, tubules), fantomatique (caryolyse)



## Nécrose de liquéfaction

- Foyer de nécrose
- Pancréas normal



Nécrose de liquéfaction, nécrose infectieuse au niveau du pancréas, d'un côté on reconnaît bien les structures du pancréas et de l'autre, on ne reconnaît rien du tout. On reconnaît les éléments inflammatoires qui arrivent, il y a une lyse des membranes qui fait que l'organe n'est plus reconnaissable :

On doit distinguer la nécrose, qui touche généralement un ensemble de cellules dans l'organisme, de l'apoptose qui est un mécanisme qui peut toucher les cellules isolées et qui permet d'ailleurs le contrôle de l'homéostasie dans les

tissus, notamment en renouvellement. Cette apoptose se traduit par une condensation de la chromatine et nucléaire avec une formation des corps apoptotiques, qui vont être phagocytés par les macrophages et sur le plan biochimique sont liées par une fragmentation de l'ADN. L'apoptose a un rôle physiologique et pathologique car les mécanismes d'apoptose sont souvent dérégulés, notamment en pathologie tumorale.

A l'inverse, les phénomènes de nécrose sont liés plus ou moins à des altérations nucléaires, cytoplasmiques et membranaires, ils vont aboutir à la disparition des noyaux, c'est pluricellulaire. Ils vont aboutir ensuite à une déviation grâce à une réaction inflammatoire qui va aboutir, soit à la fibrose, soit à la récupération ad integrum. La nécrose est extrêmement impliquée en pathologie avec deux formes de nécroses : la nécrose de coagulation et la nécrose de liquéfaction.

# **PATHOLOGIES DE LA MATRICE EXTRA-CELLULAIRE**

## **I. Introduction**

1/ Composition de la matrice extracellulaire

-Fibres

-Glycoprotéines de structure

- Protéoglycanes

2/ Les différentes lésions de la matrice extracellulaire

## **II. Dépôts hyalins**

1/ Description

2/ Signification pathologique

## **III. Dépôts fibrinoïdes**

1/ Description

2/ Signification pathologique

- *Panarthérite noueuse* :

- *Vascularite allergique* :

## **IV. Dépôts amyloïdes et amyloses**

1/ Description

2/ Caractéristiques communes

3/ Variétés biochimiques (composition biochimique de la protéine  $\beta$  plissée)

4/ Méthodes diagnostiques

## **V. Fibrose (= sclérose)**

1/ Définition

2/ Types de fibroses

3/ Conséquences macroscopiques de la fibrose

4/ Conséquences fonctionnelles de la fibrose

5/ Etiologie

6/ Evolution

## I. Introduction

### 1/ Composition de la matrice extracellulaire

- **Fibres:** Collagène , élastine
- **Glycoprotéines de structure** (fibronectine, nidogène, laminine)
- **Protéoglycanes** ( Glycosaminoglycane : GAG avec noyau protéique central)

(NB : Seul le collagène et la substance fondamentale sont visibles en anapathologie)

### 2/ Les différentes lésions de la matrice extracellulaire

#### **Dépôts anormaux de MEC entre les fibres :**

- Athérosclérose
- Anomalies métaboliques (autre cours, ex : cristaux d'urates : goutte, surcharge en fer, Ca...)
- Dépôts hyalins
- Dépôts fibrineux
- Dépôts amyloïdes

#### **Augmentation quantitative des fibres :**

Notamment du collagène comme c'est le cas dans la fibrose, la cirrhose étant un cas de fibrose rencontré dans les hépatites chroniques de l'hépatite C par exemple.

## II. Dépôts hyalins

### 1/ Description

Il s'agit d'un terme morphologique caractérisant des dépôts de substance éosinophile (Rose en HES) homogènes. Ils n'ont pas d'autres propriétés tinctoriales particulières. Ils sont localisés généralement dans la paroi des petits vaisseaux.

*Ex : hyalinose rénale : Il y a un épaissement de la paroi et du sous endothélium*

### 2/ Signification pathologique

- **Dépôts de glycoprotéines :** signification pathologique mais peu d'intérêt diagnostique.
  - Microangiopathie diabétique (pas un élément de diagnostic du diabète)
  - HTA
  - Age
- **Fibrose hyaline :**  
Les dépôts de collagène de la fibrose vieillissent : perdent leur structure fibrillaire gros dépôt homogène.

### III. Dépôts fibrinoïdes

#### 1/ Description

Ils sont importants en anapath pour le diagnostic. Ce sont des dépôts **venant de la MEC**.

La cascade de la **coagulation** aboutit à de la **fibrine**, une substance très **éosinophile en HES**, presque rouge.

Le terme «oïde» signifie que ça ressemble à la fibrine mais que ce n'est pas de la fibrine. **Il ne s'agit pas d'une fibrose**: il n'y a pas de collagène.

Ces dépôts se font souvent dans les artères de moyen calibre mais également dans les vaisseaux rénaux ou les glomérules par exemple.

#### 2/ Signification pathologique

Ce sont souvent des dépôts de **complexes immuns** : Ag-Ac dans la MEC.

Les complexes immuns se forment, deviennent circulants et se déposent ainsi dans les vaisseaux.

**Ils sont importants pour le diagnostic de certaines maladies :**

##### - Panarthérite noueuse :

- Diagnostic grâce aux dépôts dans les vaisseaux (Artères de moyen calibre).
- Souvent: **Ag HBS** (Ag de surface du virus de l'hépatite B complexés à des Ac anti-HBS)
- 50% des cas : infection par hépatite B .Les plasmocytes synthétisent des Ac anti HBS ,complexe immun qui devient circulant et se dépose partout, la maladie devient générale.  
Dépôt entraîne une activation du complément , Rx inflammatoire et enfin une nécrose de la paroi des vaisseaux pouvant aboutir à une ischémie de l'organe : **nécrose fibrinoïde**.

*On réalise une **immunohistochimie** pour mettre en évidence les Ag.*

##### - Vasculite allergique :

Certains Ag médicamenteux sont des **hapènes** pouvant se complexer à une protéine antigénique. Il s'agit d'une réaction immunologique contre le médicament qui est visible en anapath par des **dépôts fibrinoïdes**.

Elle se manifeste par une **allergie cutanée** médicamenteuse avec des éruptions. On n'a généralement pas besoin de biopsier sauf s'il y a un doute diagnostique. Elle est visible au niveau de la peau mais peut toucher **un autre organe**.

## IV. Dépôts amyloïdes et amyloses

### 1/ Description

Ce sont des dépôts **protéiques** extracellulaires : **Protéines  $\beta$  plissées** et **glycoprotéines autologues assemblées**.

La protéine particulière est une protéine mal repliée ou de configuration quaternaire anormale. L'amylose peut être locale, dans un organe ou générale.

### 2) Caractéristiques communes

Mêmes caractéristiques biologique morphologiques et tinctoriales, mais la nature de la protéine en question varie en fonction du type d'amylose.

**Biologique** : Dépôts éosinophiles homogènes extracellulaires ressemblant un peu à la hyaline. Dans le foie ils se trouvent souvent dans les sinusoides mais aussi dans les artérioles hépatiques, la veine porte ou les veines terminales. Leur aspect est peu spécifique.

**Morphologie : Ultrastructure fibrillaire.**

**80%** de fibrilles organisées en **feuilletés  $\beta$  plissés** avec de nombreuses liaisons covalentes responsables de la rigidité de la protéine et **20%** d'une  **$\alpha$  glycoprotéine** en particulier du composant P qui se fixe aux feuilletés. Composant P protecteur : empêche la dégradation de la protéine  $\beta$  plissée. Il y a de plus un peu de polysaccharides : protéoglycanes et GAG.

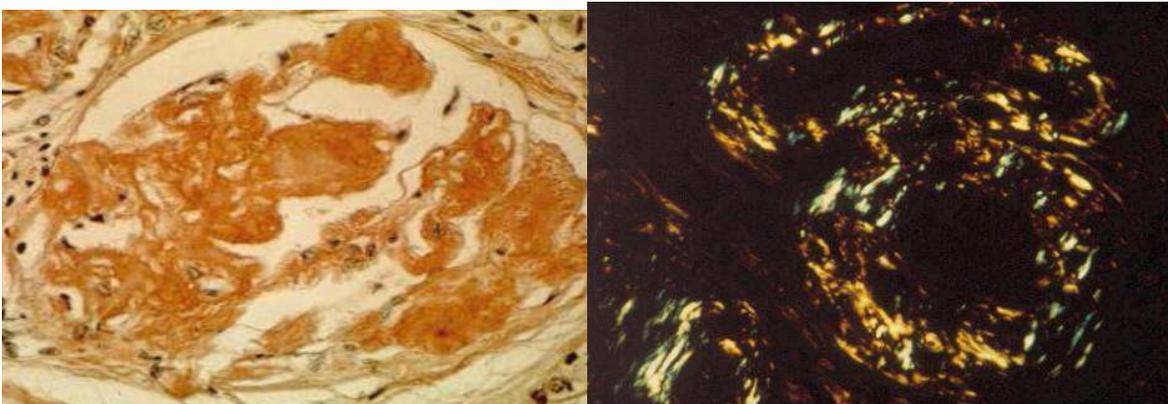
### Propriétés tinctoriales et histochimiques communes :

- **HES** (éosinophilie mais non spécifique).

- **Rouge Congo en lumière polarisée** (biréfringence jaune-vert) : Spécifique car il colore les protéines en feuilletés  $\beta$  en se fixant sur les liaisons covalentes des chaînes antiparallèles. Sans lumière polarisée il colore en rouge orangé. Le dichroïsme provient du fait que les structures sont antiparallèles : certaines laissent passer le jaune d'autres le vert. C'est la seule coloration qui permet de faire le diagnostic.

- **Thioflavine T** en lumière UV avec fluorescence. (non spécifique car se lie aux protéines P protectrices).

- **PSA** : non spécifique.



Amylose coloré grâce au Rouge Congo

### **3/ Variétés biochimiques (composition biochimique de la protéine $\beta$ plissée)**

#### **- Amylose AL :**

Il s'agit d'une production en excès de la chaîne légère d'une immunoglobuline. Elle se retrouve dans les syndromes immunoprolifératifs (A : Amylose ; L : chaîne légère d'Ig) comme les tumeurs plasmocytaires : myélomes à chaîne légère monoclonale : le plasmocyte ne produit que des chaînes légères d'Ig et d'un seul type. Ces chaînes légères vont dans la circulation et se déposent dans les tissus.

#### **- Amylose AA :**

Lors de syndromes inflammatoires chroniques les hépatocytes synthétisent la protéine A et dans ce cas cette dernière est synthétisée en excès ce qui cause l'amylose. Elle peut se déposer dans n'importe quels tissus.

La maladie périodique est une maladie génétique touchant généralement les jeunes Juifs, Arabes et Turques du bassin méditerranéen jusqu'à l'Arménie. Elle est caractérisée par une production anormale de protéine A qui causent des douleurs abdominales à type de péritonite. Les patients sont alors souvent opérés à tort et ça peut entraîner la mort lors de dépôts dans le cœur ou le rein.

#### **- $\beta$ 2 microglobuline :**

Ag de classe 1 (CMH1) synthétisé par plein de cellules notamment les cellules endothéliales et épithéliales. Elle est normalement catabolisée par le rein.

La maladie se développe donc lors d'insuffisances rénales avec hémodialyse car la protéine produite n'est pas filtrée et s'accumule formant des dépôts notamment autour des articulations. Devant des douleurs articulaires chez un insuffisant rénal il faut suspecter une amylose et réaliser une biopsie synoviale.

#### **- fragments d'hormones :**

visibles dans le stroma de certaines tumeurs endocrines, les dépôts restent souvent localisés. (thyroïde, surrénale)

#### **-Autres amyloses :**

- neuropathie périphérique familiale portugaise (transthyrétine)
- maladie d'Alzheimer (protéine  $a\beta$ )

### **4/ Méthodes diagnostiques**

L'atteinte organique dépend de la localisation des dépôts.

- Affirmée par l'examen histopathologique d'une biopsie → Caractéristiques tinctoriales (Congo en lumière polarisée)
- Recherche d'amylose par biopsie dans des endroits spécialisés :

-Rectale profonde pour atteindre les vaisseaux de la sous muqueuse où il y a les dépôts, atteindre la muqueuse ne suffit pas

-Glandes salivaires accessoires (dans les lèvres)

- Autres : gingivale, hépatique, peau, myocarde : là où on voit les lésions

## V. Fibrose (= sclérose)

### 1/ Définition

**Augmentation d'un ou plusieurs constituants de la MEC**, n'est visible en anapath que par l'augmentation des fibres bien que les autres constituants de la MEC soient aussi touchés. On ne regarde donc que le **collagène** et l'**élastine**.

Elle traduit un déséquilibre entre synthèse et dégradation des éléments de la MEC au profit de la synthèse. Il y a une **diminution de la destruction**. La fibrose est toujours en renouvellement par des enzymes.

### 2/ Types de fbroses

#### - En fonction du type de fibre :

- **Fibrose collagène** : Augmentation de coloration du collagène au rouge Picrosirius / trichrome de Masson.
- **Fibrose élastique** : Elastine colorée à l'orcéine. Synthèse par les CML (fibrose élastique du poumon par ex).

#### - En fonction des cellules et facteurs impliqués dans la fibrogénèse :

- **ç synthétisant le collagène** : *Fibroblastes, CML, cellules endothéliales, cellules précurseurs* (ex dans le foie), *myofibroblastes* (apparaît pour réparation tissulaire après une réaction inflammatoire car jouent un rôle dans la cicatrisation, ce sont des cellules musculaires lisses à phénotype de fibroblastes).
- **ç synthétisant l'élastine** : *CML, myofibroblastes*.
- **Fibronectine** : facilite la différenciation et la réponse aux facteurs de croissance.
- **Facteurs entraînant la synthèse de collagène** : GF (FGF, TGF, PDGF), cytokines (IL-1, TNF, IFN).
- **Métalloprotéases** : enzymes fabriquées par les macrophages pour limiter la fibrose.
- **Inhibiteurs des métalloprotéases**.

*NB : Doser ces marqueurs : faire un diagnostic statistique en fonction de la proportion de protéines.*

#### - En fonction de l'ancienneté de la fibrose :

- **Fibrose récente** : Riches en **GAG et cellules** (fibroblastes, myofibroblastes)  
Macroscopiquement le tissu est souple, grisâtre. La fibrose peut régresser.
- **Fibrose ancienne** : Moins de GAG, moins de fibroblastes, composée **presque uniquement de collagène**.  
Le tissu est dur et la fibrose ne peut pas régresser. Il a pu y avoir des modifications : surcharge en fer, calcification, ossification, transformation cartilagineuse (par ex les cicatrices osseuses des hématomes chez les cavaliers).

#### - En fonction du respect ou non de l'architecture tissulaire :

- **Fibrose mutilante** : ne respecte pas l'architecture tissulaire normale (ex : cirrhose)
- **Fibrose systématisée** : respectant l'architecture tissulaire normale (Ex : Sarcoïdose)

### 3/ Conséquences macroscopiques de la fibrose

- **Déformation** et modification de consistance : consistance plus dure.

Pour évaluer dureté de la fibrose par **élastométrie**: un foie fibreux ne transmet pas l'onde.

- **Modification de volume** : hypertrophie, atrophie.
- **Sténose** : réduit et bouche les vaisseaux. L'évolution naturelle d'un thrombus est le tissu fibreux.

### 4/ Conséquences fonctionnelles de la fibrose

- **Absence** de conséquence fonctionnelle.
- **Vascularisation modifiée** (Cirrhose , HT portale ,risque de rupture des varices œsophagiennes).
- **Insuffisance fonctionnelle** (ex : l'insuffisance cardiaque lors d'un infarctus).
- **Sténose biliaire , insuffisance hépatique.**
- **Sténose urétérale ,insuffisance rénale.**
- **Conséquences esthétiques** : Cicatrices.

### 5/ Etiologie

- **Réaction inflammatoire +++** : Cause la plus fréquente.
- **Sénescence**
- **Dystrophie** : «On ne sait pas d'où ça vient»
- **Processus tumoral** : Collagène synthétisé par les fibroblastes du stroma sous l'influence de facteurs sécrétés par la tumeur (FGF...) et parfois la tumeur synthétise elle-même le collagène.

### 6/ Evolution

- **Régression** : Si très forte action des MMP sur une fibrose récente.
- **Stabilisation** : la fibrose s'arrête.
- **Aggravation** (Rare) : S'il n'y a pas de mécanisme de régulation pour arrêter la synthèse du collagène, la plaie peu entrainer une cicatrisation hypertrophique (ce phénomène se voit souvent chez les noirs) : kéloïde cutanée
  
- **infarctus du myocarde**
- **Dupuytren**: rétraction palmaire générant une importance fonctionnell
- **Cirrhose** : l'architecture est détruite et la fibrose bouche la veine porte entrainant une non élimination des produits de synthèse hépatique et une HTP avec IHC. Le foie n'est pas lisse. Les nodules peuvent grossir : les hépatocytes se multiplient et dans 90% des cas les carcinomes hépato cellulaires CHC sont développés sur une cirrhose.

## Pathologie métabolique

Toute lésion anatomo-pathologique est le reflet d'altérations métaboliques. On va étudier les lésions cellulaires ou tissulaires qui sont visibles macroscopiquement ou histologiquement ou à l'échelle ultrastructurale. On va classer ces lésions en fonction de la classe de substance, par exemple, on verra les anomalies du métabolisme des lipides, des protéines, de l'acide urique, du fer,...

Ces maladies métaboliques peuvent être génétiquement déterminées (exemple : défaut congénital d'une enzyme) ou bien des maladies acquises (dues à des médicaments, intoxication alcoolique,...). Il y a aussi des maladies génétiques révélées par un facteur acquis : par exemple anomalie congénitale d'une enzyme (déficit complet ou partiel) qui est utile pour le métabolisme correct d'un médicament, là, vient se révéler la toxicité pour ce médicament [voir cours sur la pathologie iatrogène]. Il y a aussi plein de maladies métaboliques dont on ne connaît pas la cause.

### **Qu'est ce qu'est une maladie métabolique?**

*Exemple : Une anomalie enzymatique empêche la transformation d'un produit B en un produit C dans une chaîne métabolique.*

### **Quelles sont les conséquences qui peuvent en résulter?**

Il y a cinq types de conséquence :

- **Surcharge tissulaire ou cellulaire** dans un des produits précédant C (c'est-à-dire B ou A). Cette surcharge peut devenir visible, parfois caractéristique, avec une forme histologique particulière permettant d'identifier le trouble métabolique existant. Via des analyses histo-enzymologiques ou biochimiques du tissu, on peut savoir qu'il manque telle enzyme dans ce tissu, ce qui explique la surcharge observée en amont.
- **Le produit C est indispensable à la survie de la cellule**, donc s'il manque, cela entraîne la mort de la cellule par apoptose ou par nécrose. *Exemple* : déficit majeur d'ATP dans une cellule entraîne sa mort.
- **La déviation du métabolisme vers une voie accessoire**, vers un métabolite M qui normalement ne se fait pas et peut être **toxique** pour la cellule. Le mécanisme des lésions toxiques médicamenteuses passe par la dérivation par un métabolite intermédiaire réactif. Ce métabolite M, sera toxique pour la cellule, en entraînant différents types de lésions : l'apoptose, la nécrose, la stéatose, des lésions mitochondriales, du cancer (le produit M peut transformer une cellule).
- **Une surcharge dans ce métabolite M sans que cela n'entraîne de nécrose.**
- **Une Anomalie métabolique avec rien de reconnaissable morphologiquement**, aucune conséquence tissulaire et cellulaire.

Les études biochimiques, enzymatiques, génétiques, sont importantes car elles permettront de déterminer l'anomalie et seront complémentaires de ce qu'on pourra détecter cliniquement.

## 1) Les LIPIDES

### A) Les Triglycérides(TG)

**Définition** = Estérification des acides gras (AG). Elle se fait essentiellement dans les hépatocytes, où ces AG sont estérifiés en triglycérides puis sont transformés en lipoprotéines qui vont être excrétées dans le sang pour passer dans le tissu adipeux. Les deux organes susceptibles d'être lésés en cas de trouble du métabolisme des TG sont le **foie** et le **tissu adipeux**.

#### 1) Pathologie du tissu adipeux :

Il n'y a pas besoin d'un examen histologique pour voir que quelqu'un est obèse par exemple.

Les **lipodystrophies** : par exemple, les patients atteints du SIDA sont traités par des anti-rétroviraux interagissant avec le métabolisme des TG.

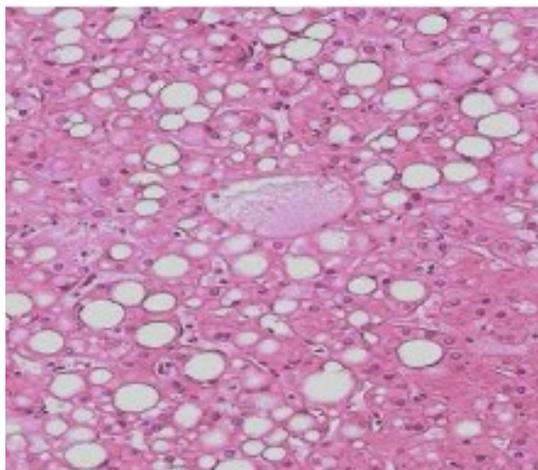
Les lésions lipodystrophiques sont reconnaissables cliniquement.

#### 2) Lésions touchant le foie :

La **stéatose hépatique** : Surcharge due à l'**accumulation des triglycérides** sous forme visible à l'intérieur de l'hépatocyte.

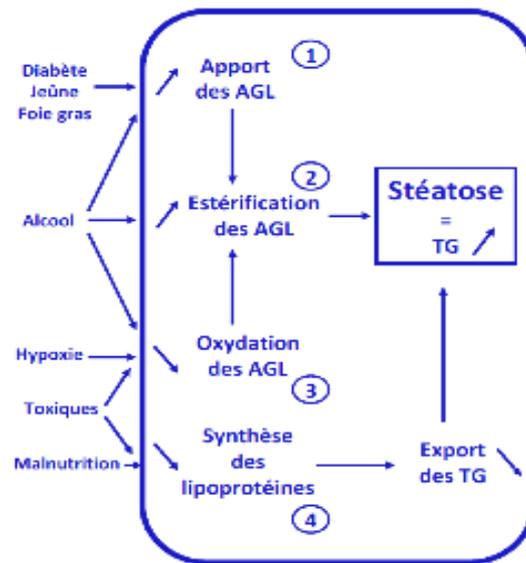
Cela donne une lésion particulière, décelable en microscopie optique, la **stéatose hépatocytaire** : **vacuoles** optiquement vides remplissant complètement le cytoplasme des hépatocytes.

Les vacuoles repoussent le noyau en périphérie de la cellule. Vacuoles vides optiquement car c'est un négatif complet. Quand on traite le tissu pour qu'il soit inclus en paraffine, on utilise des alcools, du xylène, et cela dissout les graisses : donc, on a des trous à l'endroit où il y avait des lipides. Si on veut colorer les vacuoles de TG, il ne faut pas fixer le tissu mais le congeler, et colorer par la technique de l'huile rouge.



La stéatose se voit surtout dans les hépatocytes car c'est dans ces cellules que les AG libres sont transformés en TG, et que les TG estérifiés vont être associés à des protéines pour faire des lipoprotéines qui vont être exportées à l'extérieur de la cellule.

Schéma des principaux **mécanismes physiopathologiques d'obtention d'une stéatose hépatocytaire**



- 1) **Augmentation des TG dans le foie** par une **augmentation de l'apport des AG libres (AGL)**.  
Diabète, insulino-résistance, jeun, apport massif d'AG... => augmentation d'apport d'AG => augmentation de l'estérification des AGL.

*NB : le foie gras est un foie stéatosique*

- 2) **Augmentation directe de l'estérification des AGL** sous l'effet de certaines substances. Par exemple, l'alcool entraîne une augmentation de l'estérification des AGL ; et en plus, entraîne une augmentation d'apport des AGL au niveau de l'hépatocyte. L'alcool, par 2 mécanismes entraîne une augmentation des TG.
- 3) **A l'état normal les AGL sont  $\beta$ -oxydés.**  
Si **diminution de l'oxydation des AGL**, on va avoir une augmentation de leur estérification. L'hypoxie peut être une cause de stéatose hépatocytaire en entraînant une diminution de l'oxydation des AGL. L'alcool fait aussi diminuer l'oxydation des AGL.

La 1<sup>ère</sup> grande cause de stéatose hépatocytaire est l'alcool. La stéatose est d'autant plus importante que l'intoxication alcoolique est importante.

4) **Défaut de synthèse des protéines qui vont s'allier aux TG** pour être exportées à l'extérieur du foie. Malnutrition, prise de toxique pour le réticulum endoplasmique entraînent une diminution de la synthèse des protéines, donc diminution de formation des lipoprotéines, diminution d'exportation des TG à l'extérieur, donc accumulation de TG dans la cellule.

**En résumé : la stéatose hépatocytaire est un équilibre entre l'augmentation de la production des TG par l'augmentation de l'estérification des AG et la diminution de l'exportation des TG.**

Macroscopiquement : Hépatomégalie, foie mou, lisse, jaune.

Evolution de cette lésion : Stéatose hépatocytaire : **lésion totalement réversible**, sans aucune séquelle, si on arrête immédiatement la cause. Biopsie hépatique 15 jours après sevrage alcoolique, la stéatose a disparu.

En revanche si la stéatose est associée à d'autres lésions liées à l'alcool (inflammation, nécrose), les lésions ne sont plus réversibles.

### **A) Lecholestérolsesesters**

**Accumulation d'esters de cholestérol dans les macrophages** (clairs spumeux) de différents organes. Par exemple dans la peau : xanthomes.

### **B) Les lipides complexes**

*Exemple* : phospholipides, sphingolipides, ... Tous ces lipides complexes rentrent dans la composition des membranes cellulaires (membrane plasmique, nucléaire, mitochondriale, du réticulum endoplasmique...).

Maladies du métabolisme de ces lipides complexes : génétiques (analyse biochimique pour retrouver l'enzyme atteinte) et acquises (toxicité médicamenteuse : action sur les lysosomes, qui ne peuvent plus dégrader les membranes cellulaires normalement renouvelées).

**Accumulation de structures de types membranaires** dans la cellule.

## **II) Les GLUCIDES**

### **A) Le glycogène**

*Définition* = Polymère de glucose, contenu dans le *foie* et le *muscle*. Surcharge en glycogène = **glycogénose**.

Le glycogène est mis en évidence par la technique du **PAS avant digestion par l'amylase**. Il est à différencier du mucus qui n'est pas digéré par amylase, donc, il faut faire un PAS après digestion. Avant digestion, on voit le glycogène et le mucus, après digestion on ne voit que le mucus.

En Microscopie optique, coloré à l'HES, la cellule riche en glycogène apparaît **très claire, augmentée de taille**. Elle est PAS avant amylase + et après amylase .

Ces glycogénoses peuvent être héréditaires. Le diabète est un exemple de glycogénose acquise.

### **B) Les GAG et mucopolysaccharide**

**Mucoviscidose** : **maladie génétique de toutes les sécrétions dans les tissus épithéliaux** (bronches, canaux pancréatiques, sudoripares, intestin... partout où il y a une sécrétion muqueuse dans un canal). Il y a un problème génétique sur le transporteur d'eau et de bicarbonates : **mucus trop épais** qui vient boucher les canaux et entraîne les complications (infections à répétition).

Il y' a une sécrétion pancréatique anormalement épaisse venant boucher les canaux et entraîne une pancréatite chronique avec des poussées de pancréatite aigue.

Il y'a aussi une sécrétion biliaire très peu riche en eau et électrolytes, canaux biliaires bouchés => cirrhose de type biliaire. Les conséquences en amont sont : surinfection, cicatrice fibreuse...

### III) Les PROTEINES

- **Trouble du métabolisme protéique global. Hypoprotéinémie** par malabsorption (par exemple dans les maladies coeliaques). **Dysprotéinémie** (amyloïde)...
- **Trouble du métabolisme des acides aminés** : oxalose (métabolisme anormal dans le foie mais lésions sur le rein), cystinose , phenylcétonurie (détectée chez tous les bébés systématiquement)

### IV) Les ACIDES NUCLEIQUES

Dégradés en acide urique. Anomalies congénitales ou acquises. **Hyperuricémies** primitives, héréditaires par défaut d'enzyme. Hyperuricémies secondaires, acquises.

#### A) Hyperuricémie primitive héréditaire

**La goutte** (évolue par poussées aigues ou de manière chronique). La *goutte aigue* : **production excessive d'acide urique qui se dépose sous forme de cristaux d'urate** (de sodium) dans des tissus très variés, souvent **dans les tissus para-articulaires**, et entre dans une articulation. Cela provoque une réaction inflammatoire aigue, riche en PNN.

Les PNN phagocytent les cristaux d'urate, puis il y a formation de phagolysosomes, et libération des enzymes des PNN qui vont détruire le tissu environnant.

Si on a un doute sur le diagnostic : on fait une **ponction articulaire**.

Traitement par **colchicine** : action sur les microtubules et bloque la phagocytose des cristaux d'urate de sodium par les PNN et bloque ainsi la réaction inflammatoire. *Chronicité* : beaucoup de réactions inflammatoires, entraîne une fibrose, lésions chroniques : présence de tophus.

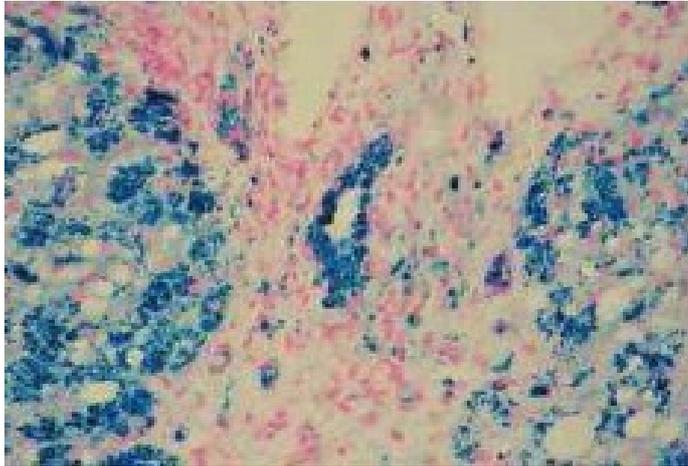
Attention ! S'il ya un dépôt des cristaux dans les reins, cela peut provoquer une insuffisance rénale sévère.

#### B) Hyperuricémie secondaire

S'il y'a destruction en masse des nucléoprotéines pleines d'ADN, d'ARN. Par exemple, lors de tumeurs malignes avec le traitement chimio (leucémie aigue : on donne un anti-uricémique en même temps que le début de la lyse de la tumeur).

## V) Les SURCHARGES EN FER

Accumulation **intra-tissulaire**, **localisée** ou **généralisée**, de fer d'origine sanguine (hémoglobine) sous forme d'un pigment : **hémوسidérite**. Ces dépôts d'hémوسidérite apparaissent, soit sous forme de grains marrons après coloration par l'HES, soit en bleu turquoise par la technique de PERLS.



*Quelques chiffres* : Le fer est fondamental dans la constitution de l'hémoglobine (70%), des cytochromes + dans la myoglobine (10%).

Le stock total dans l'organisme de fer est de 4g. L'absorption intestinale quotidienne de fer est de 1mg (4000 fois moins que le stock total). Quelques mg de perte de fer par jour. 20% du fer est dans des réserves : ferritine (facilement mobilisable) ou l'hémوسidérite (forme de stockage).

Le fer absorbé dans le duodénum. Il est transporté dans le sang par la transferrine vers les secteurs de réserve qui sont le foie ou bien vers la moelle où il est utilisé pour les GR. La régulation se fait au niveau de l'absorption digestive essentiellement.

Quelles sont les causes des surcharges en fer ?

- **L'hémolyse, avec destruction anormale des GR**, entraîne de l'hémoglobine libre circulante. Le fer va aller dans toutes les cellules du système des phagocytes mononuclés de l'organisme; si la surcharge est très importante, en plus des macrophages, il va aller dans les cellules parenchymateuses. Hémolyse => plein de fer dans la rate, le foie, les ganglions, tous les organes qui sont très riches en macrophages.

Cette hémolyse peut être **généralisée**, par exemple en cas d'**anémie hémolytique**. Il peut y avoir une surcharge en fer généralisée en cas de *transfusion sanguine*. L'hémolyse peut être **localisée** (suite à un coup, hématome, lyse des GR, surcharge en fer localisée).

- **Hémochromatose génétique** est une surcharge en fer généralisée. Le gène HFE (bras court du chromosome 6, près de la région du CMH) est muté. Maladie autosomique récessive. Fréquence de cette maladie dans certaines régions : 1/10 de la population en Bretagne, très fréquent en Australie et en Suède.

L'anomalie du gène HFE provoque l'augmentation d'absorption intestinale du fer depuis la naissance.

Le stock qui, normalement est de 4g chez un adulte, va être de 50g. Chez l'homme, les symptômes vont apparaître vers 40 ans, et plus tardivement chez les femmes (règles).

- **L'hepcidine** dépend d'une régulation commandée par les gènes HFE, HIV... Cette hepcidine (synthétisée par les hépatocytes) va agir au niveau des entérocytes et au niveau des macrophages en se combinant avec la ferroportine qui transporte le fer en dehors de ces cellules. L'hepcidine internalise la ferroportine, donc le fer ne peut plus sortir. Régulation de la quantité de fer sérique.
- **Anomalie du gène HFE** : diminution de synthèse de l'hepcidine par le foie, donc moins de ferroportine bloquée au niveau l'entérocyte ou du macrophage. La ferroportine exerce son rôle et le fer va sortir de manière anormalement importante de l'entérocyte et des macrophages.

Donc il y'a **hypersidérémie** ! Le fer transporté dans le sang va saturer la transferrine et va être stocké dans différents organes sous forme de grains d'hémosidérine qui sont visibles histologiquement (grains marrons à l'HES, et grains bleus avec PERLS).

Le fer va aller dans le foie, le cœur, la rate, les glandes endocrines... Et il est toxique pour les cellules donc, cela va entraîner une nécrose.

Dans le foie : **nécrose** hépatocytaire => survenue d'une **fibrose** qui va progressivement s'aggraver et entoure des nodules hépatocytaires => **cirrhose** hépatique.

La complication de la cirrhose est la survenue d'un **carcinome** hépatocellulaire.

Glandes endocrines => hypogonadisme.

Ilots de Langerhans => diabète. Insuffisances surrénaliennes. Insuffisances myocardiques...

Il faut faire un diagnostic précoce : recherche mutation du gène HFE ; dans le sang : hypersidérémie avec saturation de la transferrine.

- 1) Il faut saigner les patients pour éviter la surcharge en fer => don du sang !
- 2) Il faut faire une enquête familiale.

## Les pathologies métaboliques 2

Dans la partie précédente du cours, nous avons vu les complications liées à des anomalies du métabolisme d'acide urique ainsi que l'hémochromatose génétique dans le cadre de surcharge en fer qui pouvait être soit généralisée, soit localisée en cas d'hémolyse locale.

Dans cette deuxième partie du cours, nous verrons les conséquences liées à une surcharge de bilirubine et d'autres métaux ainsi que l'athérosclérose.

### I. Les pathologies liées à l'hémoglobine

A) Les porphyries dont le prof n'a pas parlé car nous n'avons pas à en connaître les conséquences à notre niveau.

### B) Les ictères

Un ictère est une **accumulation anormale de bilirubine** dans les tissus. La bilirubine qui s'accumule dans les tissus est un pigment verdâtre qui vient de la destruction des globules rouges par les macrophages : c'est un pigment issu du catabolisme de l'hémoglobine.

## 1. Le métabolisme de l'hémoglobine

Pour comprendre ce qu'est un ictère et les différentes formes d'ictères, il faut comprendre le métabolisme de la bilirubine. Quand l'Hb est dégradée, elle va donner du fer et de la bilirubine qui est un dérivé de la protéine d'Hb elle-même. La bilirubine va circuler dans le sang sous une forme non conjuguée et va finir par arriver au pôle sinusoidal des hépatocytes. Elle va être absorbée au niveau des microvillosités de la membrane plasmique. Elle sera ensuite conjuguée (par exemple glucuroconjuguée) dans le réticulum endoplasmique lisse. Une fois conjuguée, elle va être transportée avec les autres éléments qui constitueront la bile au pôle canaliculaire de l'hépatocyte. La bile primitive se trouvant dans les canalicules c'est-à-dire entre deux hépatocytes est essentiellement constituée de bilirubine conjuguée.

## 2. Les différents mécanismes physiopathologiques aboutissant à un ictère.

**L'hémolyse** : en cas de destruction massive de GR, une grande quantité de bilirubine non conjuguée va être libérée donnant ainsi un ictère à bilirubine non conjuguée.

En cas de **troubles de captation au niveau du pôle sinusoidal** de l'hépatocyte. Par exemple, certains antibiotiques utilisent les mêmes transporteurs que la bilirubine non conjuguée pour aller du sang sinusoidal vers le cytoplasme de l'hépatocyte : la Novobiocine se fixe sur ces transporteurs générant ainsi une élévation de bilirubine non conjuguée. On aura ainsi un ictère à bilirubine non conjuguée.

En cas **d'anomalies de conjugaison** de la bilirubine non conjuguée dans le réticulum endoplasmique lisse. Un certain nombre d'enzymes permettent par exemple de glucuroconjuguer la bilirubine entrée dans l'hépatocyte. S'il existe des déficits congénitaux de ces enzymes, comme dans la maladie de Gilbert, la conjugaison sera déficiente et on aura donc une accumulation de bilirubine non conjuguée. Le patient présentera un ictère à bilirubine non conjuguée. Ces maladies ne sont pas forcément graves.

Les **anomalies congénitales du transport** de la bilirubine conjuguée au sortir du réticulum endoplasmique lisse vers le canalicule. Par exemple, dans le syndrome de Dubin-Johnson, on a des ictères à bilirubine conjuguée car celle-ci ne peut pas être transportée au pôle canaliculaire de l'hépatocyte par un défaut de ces protéines transporteuses.

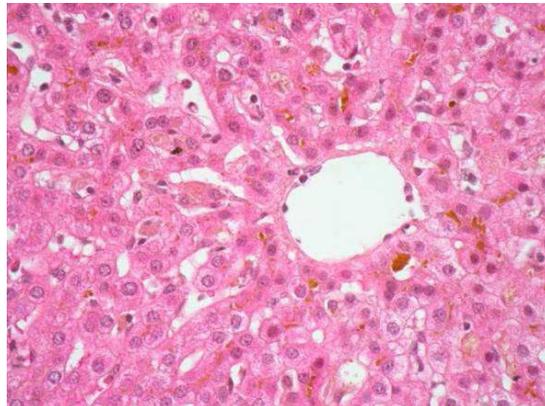
Une **anomalie de la sécrétion biliaire canaliculaire** de la bilirubine conjuguée : c'est ce que l'on appelle une **choléstase** et il en existe 2 types :

- Les choléstases non obstructives qui sont dues à des défauts de fonctionnement de l'hépatocyte au niveau de la membrane canaliculaire ; il n'y a pas d'obstruction sur les voies biliaires. Cela génère des ictères à bilirubine conjuguée. En cas d'hépatite (virale ou médicamenteuse) c'est-à-dire d'inflammation du foie, une altération de la membrane canaliculaire des hépatocytes va aboutir à la formation d'une choléstase non obstructive et donc d'un ictère.
- Les choléstases obstructives qui correspondent à des obstructions des voies biliaires, que ce soient des choléstases des voies biliaires intra-hépatiques que l'on retrouve dans certaines maladies ou des choléstases extra-hépatiques à cause de la présence d'un caillot par

exemple dans le canal cholédoque ou d'une compression de ce même canal par une tumeur de la tête du pancréas.

*Petit rappel* : s'il n'y a pas de problème, la bile, une fois le canal cholédoque passé, va être déversée dans le système digestif pour aider à la digestion et être ensuite réabsorbée principalement au niveau de l'iléon terminal pour participer au cycle entéro-hépatique.

Dans le foie, la bile n'est histologiquement visible qu'en cas d'ictère cholestatique. Chaque fois que l'on a un défaut de sécrétion canaliculaire de bilirubine conjuguée, celle-ci est visible sous la forme d'un pigment brun/verdâtre dans des canalicules qui se retrouvent dilatés (à l'état normal, les canalicules biliaires sont virtuels : on ne les voit pas entre deux hépatocytes).



En cas d'obstruction, la bile s'accumule tout d'abord dans les canalicules puis dans les hépatocytes. Si cette accumulation est trop importante, les hépatocytes peuvent finir par exploser et la bile va être phagocytée par les macrophages. Les **macrophages** phagocytant trop de bile peuvent devenir **xanthomateux** car la bile contient des sels de cholestérol (=sels biliaires).

Macroscopiquement, lorsqu'il y a beaucoup de bile dans le foie, cela lui donne une couleur *verte*. Dans l'image ci-dessous (elle est en couleur dans le cours du prof), on observe une énorme tumeur pleine de bile qui donne sa couleur verte au foie.



Le foie sera *vert et lisse* mais il peut être soit augmenté de volume en cas d'ictère obstructif, soit diminué de volume en cas d'hépatite (car il y a une nécrose des hépatocytes).

## **II. Les pathologies liées aux autres pigments**

### **A) La mélanine**

La mélanine est un dérivé de l'acide aminé « tyrosine » synthétisé par les mélanocytes qui vont ensuite coloniser l'épiderme. Ces cellules sont également capables de coloniser d'autres tissus comme les cellules choroidiennes de l'œil et les cellules nerveuses. Quand il y a une augmentation de la production de mélanine au niveau de la peau, on parle de mélanodermie et c'est ce que l'on observe après exposition au soleil.

On trouve également des cas de diminution de production de mélanine dans des maladies congénitales comme l'albinisme ou acquises comme le vitiligo (tâches blanches au niveau de la peau ou des cheveux dont l'apparition est probablement liée à une auto-immunité, les lymphocytes attaquant les mélanocytes. Les vitiligos sont parfois associés à d'autres maladies auto-immunes).

### **B) Les lipofuscines**

Les lysosomes sont les poubelles de la cellule ; ils englobent un grand nombre de choses. Parfois, ils peuvent être très augmentés de taille : on les appelle alors des lipofuscines qui sont de petits grains qui deviennent visibles à l'intérieur du cytoplasme des cellules de l'organisme.

On peut l'observer dans la prise de certains médicaments comme les laxatifs : on reconnaît les patients qui prennent ces traitements car à la biopsie colique, on retrouve dans la muqueuse colique des macrophages qui sont remplis de lipofuscines. On peut aussi avoir une lipofuscinose quand la cellule est en train de vieillir.

## **III. Les pathologies liées aux substances minérales**

### **A) Le calcium**

Le calcium peut se déposer dans les tissus et quand il s'y dépose de manière anormale, il donne des sels de calcium, des calcifications (que l'on peut voir en anatomie pathologique mais aussi en radiologie). Ces calcifications peuvent être intra ou extracellulaires (intra-tissulaire en dehors des cellules dans la MEC). Finalement ces calcifications sont des dépôts anormaux de calcium souvent associés à du fer, du magnésium, d'autres minéraux.

Ces dépôts apparaissent comme des grains *bleu-noir* après coloration par *l'hématéine/éosine* standard (il existe également des colorations spéciales moins utilisées).

*Rappel* : 99% du calcium de l'organisme est contenu dans l'os et il est très peu présent à l'état normal en intracellulaire du fait de la présence au niveau des membranes de pompes calciques qui le

rejetent en dehors des cellules et permettent ainsi le maintien d'un gradient de concentration. Un grand nombre de ces pompes dépendent de la présence d'ATP donc de la viabilité de la cellule.

L'aboutissement de ces calcifications est la formation de cristaux de calcium (phosphates de calcium, oxalates de calcium...) qui ressemblent beaucoup à l'hydroxy-apatite qui constitue l'os. Leur formation nécessite deux étapes :

L'initiation qui peut se faire aussi bien en intracellulaire qu'en extracellulaire.

- **En extracellulaire**, la nucléation se fait à partir de petites vésicules qui dérivent de la cellule. Ces petites vésicules entourées d'une membrane ressemblent à celles que l'on observe dans le cartilage et dans l'os. Quand le cartilage s'ossifie, vont se former de petites vésicules à partir du chondrocyte qui vont se libérer puis se calcifier et c'est ce processus qui permet l'ossification. Dans le cas des calcifications, le calcium vient de cellules qui ont formé de petites bulles au niveau de leur membrane plasmique : ce sont des cellules altérées ou vieilles. Ces vésicules nucléées vont ensuite sortir de la cellule et se calcifier. Ce calcium pourra ensuite se lier à d'autres éléments comme la phosphatase acide pour former des cristaux.
- **En intracellulaire**, le mécanisme est le même : le calcium s'accumule dans des organites comme les mitochondries. Ce processus intervient chaque fois que la cellule est incapable de maintenir son gradient de calcium de l'intérieur vers l'extérieur c'est-à-dire chaque fois qu'une cellule sera en train de mourir. Les pompes à calcium ne fonctionnent plus et le calcium s'accumule dans les mitochondries, lieu de nucléation primitif. Ensuite se produit le processus de calcification.
- L'augmentation de la taille du cristal qui dépend de la concentration en calcium, phosphates, oxalates... du milieu.

Il existe **2 types de calcification pathologique**:

**Les calcifications dites localisées ou dystrophiques**

1) Cela se réalise dans des **tissus anormaux ou des tissus morts, nécrotiques**. En cas de nécrose, on pourra voir une calcification alors que la calcémie est normale. En cas d'infarctus (nécrose ischémique) ou d'infection mycobactérienne comme la tuberculose (nécrose caséuse), la nécrose pourra calcifier. Le mécanisme est ici mitochondrial : les cellules de la zone étant mortes, le calcium s'y accumule, il y a nucléation puis calcification.

2) En cas de **modifications de la MEC** et en particulier du collagène ou en cas de formation de plaques d'athérosclérose, la mise en place de calcifications localisées sera favorisée. Cette fois-ci le mécanisme sera extracellulaire.

En cas de tendinite calcifiante, on observe la formation d'une boule calcifiée sur le tendon.



En cas de pancréatite, des zones nécrotiques vont se former, qui secondairement vont se calcifier : elles apparaissent radio-opaques en radiographie ou très denses au scanner.

- 3) On peut avoir des calcifications localisées chaque fois que des **produits pathologiques** entrent dans l'organisme comme des germes. Les bactéries vont se comporter comme des vésicules qui peuvent favoriser la nucléation et la calcification. Les bactéries peuvent se calcifier.
- 4) Chaque fois qu'il y aura un **thrombus**, c'est-à-dire une coagulation anormale à l'intérieur d'un vaisseau, cela pourra évoluer vers une calcification.
- 5) En cas de **sécrétion anormale de mucus** dans le pancréas, les glandes salivaires, celui-ci pourra aussi se calcifier.
- 6) **Certaines tumeurs** comme celles de l'ovaire ou de la thyroïde sont reconnaissables par l'existence de calcifications.

### Les calcifications généralisées

Elles s'observent dans le cadre **d'hypercalcémie**. Le calcium va aller contre les pompes à calcium, entrer dans les cellules, s'accumuler dans les mitochondries. L'hypercalcémie peut s'observer en cas d'hyperparathyroïdie, d'hypervitaminose D, de destruction de l'os (tumeur osseuse). On observe alors ces calcifications dans tous les organes.

#### **B) Les surcharges en cuivre**

Le cuivre a une absorption intestinale et par l'intermédiaire de la veine-porte va entrer dans le foie. Il passera dans les hépatocytes puis sera éliminé dans la bile. Il existe des maladies du métabolisme du cuivre : elles sont d'une part soit héréditaires et il y a un défaut d'exportation du cuivre de l'hépatocyte vers la bile, de sécrétion du cuivre dans la bile canaliculaire : c'est ce que l'on appelle la maladie de Wilson. Soit, d'autre part, elles peuvent être acquises comme par exemple dans le cas de choléstase chronique où la bile et donc le cuivre ne seront pas éliminés. Il sera alors possible de voir l'accumulation de cuivre à l'intérieur des hépatocytes grâce à une coloration spéciale : la *rhodanine*.

### IV. Les pathologies liées aux substances exogènes

On peut avoir une accumulation de substances exogènes notamment au sein des phagocytes mononucléés car elles ne peuvent pas être métabolisées ou éliminées facilement : elles vont donc s'accumuler.

Quand on a une accumulation de charbon, on parle d'**anthracose** : ce n'est pas très gênant lorsque que c'est en petite quantité ; toutes les personnes qui vivent en ville ont un peu de charbon dans les poumons.

Liée au charbon dans les macrophages, on peut avoir de la silice, ce qui est très toxique pour la cellule. En effet, cela va donner des réactions inflammatoires extrêmement fibreuses : la fibrose étant la séquelle de la réaction inflammatoire produite par la silice. On parle de **silicose** qui est une maladie professionnelle.

L'amiante peut s'accumuler dans les macrophages mais également dans d'autres cellules comme les cellules mésothéliales. L'amiante est capable de transformer le matériel génétique de ces cellules. La complication la plus grave de l'**asbestose** est le mésothéliome : mésothéliome de la plèvre, du péritoine. C'est une tumeur extrêmement maligne des cellules mésothéliales.

On peut également accumuler de l'argent dans les macrophages : on parle d'**argyrisme** (on n'en voit plus beaucoup mais il y a quelques années, les gens mettaient des pommades riches en argent et l'accumulation finissait par leur faire avoir une couleur argent). On peut également accumuler des dioxydes de thorium que l'on reverra lors du cours sur les tumeurs.

## V. L'ATHEROSCLEROSE

### A) Définition :

#### Définition de l'OMS :

"L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media." (OMS, 1954). "

NB : **atheros** = bouillie en grec et **sclérosis** = durcissement

L'athérosclérose est un meilleur terme que « athérome » car dans ce dernier il y a uniquement la notion de lipides. C'est également un meilleur terme que « artériosclérose » car on a uniquement la notion de sclérose. Dans l'athérosclérose il y a tout : les lipides, les glucides, la calcification, la nécrose, la sclérose...

Rappel sur la paroi artérielle

Elle est constituée de trois couches :

- **L'intima** où va se développer l'athérosclérose. A l'état normal c'est très fin voire virtuel : cela se trouve entre l'endothélium et la limitante élastique interne. C'est une couche de fibroblastes et de quelques fibres de collagène, pas plus. Les cellules endothéliales qui bordent cette intima vont être essentielles dans le mécanisme de l'athérosclérose. La cellule endothéliale a un grand nombre de fonctions :

Elle assure une perméabilité sélective pour un certain nombre de composants sanguins qui vont nourrir le reste de la paroi du vaisseau. Par exemple, elle laisse passer certaines lipoprotéines de basse densité comme les **LDL**.

Elle protège de la survenue de **thrombose** c'est-à-dire de coagulation anormale intra-vasculaire. Normalement, on ne doit pas coaguler à l'intérieur des vaisseaux. La cellule endothéliale synthétise un certain nombre de substances qui vont s'opposer à la coagulation intra-vasculaire.

Elle possède des **récepteurs** qui lors de l'activation cellulaire peuvent reconnaître des cellules de la réaction inflammatoire. Lorsque ces cellules endothéliales sont dans un domaine inflammatoire, elles vont exprimer leurs récepteurs permettant la liaison des PNN circulants.

C'est dans la région sous-endothéliale c'est-à-dire l'intima que commence l'athérosclérose, très tôt dans la vie. C'est le lieu du vieillissement normal de la paroi artérielle. Une lésion d'athérosclérose est une lésion de vieillissement de cette paroi, mais en *exagéré*.

- **La média** qui contient des cellules musculaires lisses qui vont synthétiser la MEC et notamment les fibres élastiques. La média est avasculaire à l'état normal. En cas d'athérosclérose, le type de vascularisation va changer.
- **L'adventice** constitué de tissu conjonctif vascularisé par un réseau de petits vaisseaux que l'on appelle la vasa vasorum qui vont assurer la nutrition du vaisseau.

## **B) Les différents types de lésions et les complications**

### **1. Les lésions précoces**

Elles sont localisées uniquement dans *l'intima des artères de gros et moyens calibres*. Ces lésions de débuts ne sont pas considérées comme des lésions pathologiques puisqu'il s'agit du vieillissement normal de la paroi artérielle. Ce sont des modifications de cette intima à l'hémodynamique de l'artère. Cela commence dès la vie intra-utérine et ces lésions peuvent soit régresser, soit évoluer et augmenter en nombre, en taille au cours de la vie. On distingue deux types de lésions précoces :

- L'épaississement fibro-musculaire intimal : ce sont des cellules musculaires lisses qui ont migré de la média vers l'intima attirées par des facteurs sécrétés par les cellules endothéliales activées par une agression. C'est le vieillissement normal.
- La strie lipidique : c'est un épaississement focal de l'intima qui est d'une taille inférieure à 1 ou 2 cm, formé de cellules musculaires lisses qui ont migré de la média, et de quelques macrophages dérivés de monocytes sanguins passés de manière anormale dans l'intima parce qu'il y a eu une lésion de l'endothélium vasculaire. Ces macrophages se chargent de lipides et en particulier de LDL : ils vont s'accumuler dans l'intima et donner une petite zone jaune. On y trouve aussi quelques lymphocytes. Les cellules musculaires lisses peuvent également se charger en lipides et contribuer à la formation de la strie lipidique.

### **2. La plaque athéroscléreuse non compliquée**

C'est un épaississement focal de l'intima qui va saillir dans la lumière de l'artère de grand ou moyen calibre. Il s'agit d'une aggravation des lésions précoces. Cette plaque athéroscléreuse est constituée de 2 zones :

- Le *centre athéromateux* qui représente 10% de la plaque, constitué de lipides intracellulaires ou extracellulaires, de macrophages spumeux(rempli de LDL), de cellules musculaires lisses spumeuses, de cholestérol libre ou estérifié et le plus souvent de nécrose (qui pourra secondairement se calcifier).
- La *périphérie scléreuse* qui se forme en réaction à la nécrose du centre et qui représente 90% de la plaque. La nécrose va provoquer une réaction inflammatoire et les cellules musculaires lisses vont acquérir des propriétés de production de collagène, qui va entourer le centre athéromateux : on parle de myofibroblastes. C'est cette fibrose qui pourra secondairement se calcifier. Comme il y a une réaction inflammatoire, on pourra aussi retrouver des lymphocytes T.

**/! \** L'endothélium est encore histologiquement normal : il n'est pas rompu. Quand il est rompu, c'est là que surviennent les complications de la plaque athéroscléreuse.

### 3. La plaque athéromateuse compliquée

Ce sont les complications de la plaque qui vont générer les manifestations cliniques de l'athérosclérose et donc révéler la maladie.

La première complication est une rupture de l'endothélium et c'est catastrophique puisque la paroi artérielle n'est plus protégée. Cette **ulcération** se produit le plus souvent à la périphérie de la plaque athéromateuse, probablement à cause de métalloprotéases produites par les macrophages de la réaction inflammatoire. Cela s'ulcère au niveau des zones de contraintes hémodynamiques les plus importantes c'est-à-dire à la jonction entre la plaque et la zone saine de la paroi.

L'endothélium va donc perdre son rôle protecteur contre la thrombose : un **thrombus anormal** va alors se former. Ce thrombus va s'organiser, devenir fibreux et se réendothélialiser : la taille de la plaque athéroscléreuse va s'en trouver accrue.

Lorsqu'il y a ulcération, le sang sous pression dans les artères de gros et de moyens calibres va pouvoir pénétrer dans la plaque et générer un hématome de la plaque, hématome qui va pouvoir disséquer la paroi artérielle entre l'intima et la média : c'est la **dissection artérielle**.

Lorsque la plaque augmente de volume de part la réendothélialisation d'un thrombus, on peut avoir une **oblitération artérielle totale (sténose de l'artère)** et c'est là où les symptômes cliniques vont apparaître.

Chaque fois que l'on aura un défaut de perfusion d'un organe, on aura des manifestations cliniques : au niveau du cœur ce sera un angor, au niveau des jambes se sera la claudication intermittente, risque d'AVC au niveau du cerveau.

Des **anévrismes** peuvent également se former parce que quand la plaque est très compliquée, la média va se détendre et former des petits sacs qui vont être appendus au niveau de la paroi de l'artère.



Comme tout tissu conjonctif qui se modifie, il se calcifie également : la plaque elle-même ainsi que les thromboses.

**C) Les facteurs de risques**

- L'âge
- Le sexe : les hommes sont plus atteints d'athérosclérose que les femmes, en tout cas avant la ménopause.
- Les antécédents familiaux
- Les hyperlipidémies surtout quand il s'agit d'excès de HDL
- L'hypertension artérielle
- Le diabète
- Le tabac
- La surcharge pondérale
- Le stress
- Le sédentarisme

# **Reaction inflammatoire : Généralités**

Le premier cours sera aujourd'hui un cours de généralités sur la réaction inflammatoire. Ce cours est très important. On va étudier la réaction inflammatoire et on verra les différents type de réaction, les différents types cellulaires en action, et les médiateurs chimiques impliqués. On verra quel peut être l'apport de l'examen anatomopathologique dans la recherche étiologique d'une réaction inflammatoire.

## **1. Définition:**

C'est l'ensemble de tous les phénomènes et processus réactionnels qui se produisent dans un tissu conjonctif à la suite d'une agression extérieure ou intérieure, ou à la suite d'une lésion tissulaire ou cellulaire.

On voit d'emblée que les causes vont être extrêmement diverses. L'inflammation est donc un mécanisme de défense de l'organisme, dynamique, qui va évoluer en plusieurs phases successives, plus ou moins imbriqués les unes dans les autres. Il implique d'abord les cellules et la matrice extracellulaire du tissu conjonctif et les cellules endothéliales de ses vaisseaux et les .

Ils jouent tous un rôle majeur dans la réaction inflammatoire.

De ce fait, il ne peut pas y avoir de réaction inflammatoire dans un tissu qui n'est pas richement et bien vascularisé.

Par exemple, un tissu non vascularisé comme le cartilage, n'est jamais le siège d'une réaction inflammatoire. En revanche, on peut avoir une réaction dans le Périchondre, autour du tissu cartilagineux car c'est un tissu qui est lui très vascularisé.

Conclusion : Tissu conjonctif vascularisé = réaction inflammatoire possible.

En plus des cellules du tissu conjonctif, la matrice extracellulaire, les cellules endothéliales, on a une implication de médiateurs chimiques de l'inflammation d'origine diverse. En cas d'inflammation, le tissu conjonctif va favoriser la diffusion de ses médiateurs sur le territoire de cette réaction.

Ces réactions sont faites a priori pour avoir des conséquences bénéfiques pour réagir à une agression extérieure ou intérieure. C'est habituellement lorsqu'elle aboutit à une cicatrisation de bonne qualité et quand cette réaction inflammatoire aboutit à se débarrasser complètement de l'agent agresseur ou il y a de la lésion qui a été responsable de la réaction inflammatoire. Il faut savoir aussi, que les conséquences de cette réaction peuvent être tout à fait néfastes.. Ces effets peuvent être locaux parce

durant la première phase de la réaction, il peut y avoir un destruction tissulaire importante qui peut aboutir à des dégâts eux aussi importants

On peut aussi avoir dans le cadre d'une inflammation, la libération dans le milieu extérieur de médiateurs chimiques de l'inflammation qui vont avoir des conséquences générales. Par exemple des substances très vasodilatatrices qui vont provoquer des œdèmes très importants. Oedème de la glotte = gêne respiratoire

Conclusion : En général les conséquences de la réaction inflammatoire sont faites pour se débarrasser de l'agent extérieur et pour obtenir une cicatrisation de bonne qualité il faut savoir que les effets néfaste de la réaction inflammatoire peuvent être observer ....

## 2. Causes de la réaction inflammatoire :

Ce sont les causes de la lésion initiale et l'agression initiale tissulaire ou cellulaire qui peuvent être plus ou moins importantes et c'est cette agression qui va entraîner la cascade de la réaction inflammatoire.

Ces causes sont multiples. On peut distinguer schématiquement 5 grandes causes qui sont :

- **Infectieuses** (bactériennes, virales, parasites )
- **Physiques** (traumatisme, choc thermique froid ou chaud, radiations ionisantes : cause importante de lésions inf. , l'électricité...)
- **Chimiques** (une grande liste de toxiques comme les médicaments responsable d'une des grandes causes d'hépatites qui sont les hépatites médicamenteuses : lésions inflammatoire du foie qui peuvent ressembler complètement à une hépatite virale ou à une hépatite auto-immune), des toxines circulantes (d'origine bactériennes ou toxine fabriquées par exemple au niveau de tissus nécrosés peuvent induire une réaction inf., des corps endogènes comme les cristaux d'acide urique, peuvent aussi provoquer une réaction inflammatoire. La crise de goutte est la conséquence de la réaction inflammatoire provoquée par la présence de cristaux d'urate à l'intérieur du liquide synovial ou du tissu peri-articulaire qui va attirer les polynucléaires neutrophiles qui vont essayer de phagocyter les cristaux d'urate de sodium, on a aussi d'autres causes comme les micro embols de cholestérol peuvent entraîner une réaction.

- **Nécrose tissulaire**

Par exemple lorsque l'on fait un infarctus du myocarde, du rein, ou un AVC, on va avoir une réaction inflammatoire dont l'aboutissement est la production d'une cicatrice fibreuse.

Lors d'un IDM, au début on a une nécrose de type ischémique, il va y avoir une réaction inflammatoire autour de cette nécrose de type ischémique qui va avoir tendance à combler le tissu nécrotique et à la production d'une cicatrice fibreuse. cf. photo déjà vue dans un cours précédent. La nécrose tissulaire est une cause de lésion inflammatoire. On verra aussi que lorsque l'on a un thrombus au niveau d'une artère ou au niveau d'une veine, on verra l'organisation du thrombus qui se fait sous la forme d'une réaction inflammatoire.

On a les nécroses tissulaires et à rapprocher de celles ci toute lésion trophique type « thrombose » qui peut évoluer sur le mode de la réaction inflammatoire.

- **Immunologique :**

Par exemple conflit antigène-anticorps, un antigène infectieux bactérien ou viral avec un anticorps dirigé contre cet antigène. Exemple vu lors de la pathologie de la MEC, dépôts de complexes antigènes-anticorps dans l'hépatite B, activation du complément et réaction inflammatoire, c'est le mécanisme des hépatites auto-immunes, cholangite auto-immunes, du Lupus Erythémateux systémique.

Certaines de ces causes sont évidentes comme l'infection ou le traumatisme, d'autres le sont moins comme la nécrose et la destruction tissulaire comme cause endogène de réaction inflammatoire.

Donc le corollaire de ça c'est que la réaction inflammatoire n'est pas forcément synonyme d'infection.

### 3. Territoire de la réaction inflammatoire

- **Tissu conjonctif : vascularisation, cellules, médiateurs chimiques**

C'est d'abord essentiellement le tissu conjonctif avec ses vaisseaux et sa matrice extracellulaire. Ces vaisseaux et cette matrice vont devenir un peu œdémateux et cela va permettre la diffusion de tous les médiateurs chimiques de cette réaction.

Dans les tissus on a souvent à côté du tissu conjonctif des tissus épithéliaux. Par exemple dans la peau, on a le tissu conjonctif qui forme le derme et l'hypoderme et au dessus on a l'épiderme.

- **Rôle des tissus épithéliaux**

#### Barrière de défense

Les tissus épithéliaux se comportent comme une barrière de défense contre les microorganismes et les agents extérieurs en général.

La peau va par exemple fabriquer de la kératine qui protège contre les bactéries, de la mélanine grâce aux mélanocytes pour se protéger contre les UV. Bactéries et UV étant des causes de réaction inflammatoire.

Autre exemple dans les bronches, on a la sécrétion de mucus et d'IGA qui vont protéger contre certaines agressions bronchiques. On pourrait dire la même chose que l'épithélium gastrique qui en synthétisant l'acide chlorhydrique va protéger contre l'agression d'agents extérieurs.

#### Destruction épithéliale par la cause ou les effets de la réaction inflammatoire

Les tissus épithéliaux, qu'ils soient de type glandulaires ou de revêtement au départ ne font que subir les effets destructeurs des agents de l'inflammation ou bien les effets destructeurs de la réaction inflammatoire elle-même car lorsqu'elle est importante, elle peut elle aussi entraîner une nécrose tissulaire.

Par exemple si on a un coup de couteau sur la peau, on va toucher l'épiderme mais la réaction inflammatoire va commencer dans le tissu conjonctif en dessous. Quelques fois on a des bactéries ou des virus qui arrivent dans le derme et qui vont entraîner une réaction inflammatoire dans le tissu conjonctif.

Si cette réaction est très destructrice au départ on va avoir une destruction tissulaire qui va aller toucher l'épiderme secondairement.

La destruction de l'épithélium peut être causée par l'agression cause de la réaction inflammatoire soit par cette réaction elle-même destructrice au début.

Ceci est très important car l'évolution de la réaction inflammatoire après va dépendre de l'existence ou non de cette défense.

#### Régénération épithéliale lors de la phase terminale de la réaction inflammatoire

Les tissus épithéliaux participent à la phase terminale de la réaction inflammatoire, c'est à dire à la cicatrisation parce qu'ils vont tenter en régénérant de rétablir un équilibre normal, des rapports normaux entre le tissu conjonctif et le tissu épithélial, on le verra quand on verra la réparation d'une plaie cutanée.

Conclusion les tissus épithéliaux interviennent dans la phase finale de la réaction inflammatoire par une régénération des cellules épithéliales.

Quels sont les éléments qui interviennent dans la réaction inflammatoire. Bien sûr il y a deux catégories d'éléments : les cellules, et des médiateurs chimiques de la réaction inflammatoire.

Il faut savoir que ces médiateurs ne peuvent pas vivre sans les cellules de la réaction inflammatoire et vice versa. Ceci est complètement interconnecté.

#### **4. Cellules de la réaction inflammatoire**

Ces cellules vont intervenir à différentes phases de la réaction inflammatoire.

Parmi elle on a les cellules phagocytaires, les lymphocytes, et d'autres cellules comme les fibroblastes, les myofibroblastes et les cellules endothéliales.

Il y a une forte interaction entre ces différents types cellulaires.

- **Les phagocytes et leurs fonctions**

Ces cellules sont attirées depuis la moelle osseuse par des signaux chimiotactiques provenant du site de la réaction inflammatoire sur le lieu de l'inflammation pour exercer leurs fonctions de phagocytose: c'est à dire l'ingestion de corps figurés.

#### **Phagocytose et ses trois phases**

-l'*adhérence* du corps étranger à la cellule

-l'*enveloppement* de ce corps étranger

-la *dégradation* dans le cytoplasme de la cellule (importance des phagolysosomes dans cette dégradation, l'importance aussi de l'action toxique des métabolites réactifs de l'oxygène pour la dégradation des bactéries qui viennent d'abord abîmer la bactérie. Fragments qui seront ingérés ensuite par la phagocytose.

Il y a différents types de phagocytes :

- **Phagocytes mononucléés, cellules épithélioïdes et cellules géantes**

Les *phagocytes mononucléés*, c'est l'ensemble des macrophages(ou histiocytes) d'origine médullaire qui circulent dans le sang sous forme de monocytes pour ensuite aller dans les tissus.

Macrophages du Foie (Cellules de Kumpfer), macrophages alvéolaires, macrophages péritonéaux. Ils n'ont pas tout à fait les mêmes fonctions que les monocytes, ils ont essentiellement une fonction de phagocytose.

Ces macrophages vont migrer sous l'effet de facteurs chimiotactiques sur le lieu de la réaction inflammatoire. Ces cellules vont sécréter de nombreux médiateurs et vont être très importants dans le déclenchement et la modulation de la réaction immunitaire qui va se faire par les lymphocytes.

Les macrophages sont un des types cellulaires capable de présenter un antigène aux lymphocytes B ou T, c'est donc une CPA. Donc lorsque l'on est agressé par un corps étranger, ce corps va d'abord être phagocyté par ce type cellulaire et le produit de dégradation de ce corps étranger va pouvoir être présenté aux lymphocytes.

Les macrophages peuvent se transformer en cellules qui vont avoir une morphologie un peu différente que l'on appelle des *cellules épithélioïdes* parce qu'elles ressemblent à des cellules épithéliales, et ces cellules épithélioïdes vont se transformer par défaut de division en *cellules géantes* pour former des granulomes qui sont des amas épithélioïdes et gigantocellulaires . Ceci est très important car sur des biopsies, lorsque l'on verra des granulomes, il faudra évoquer certaines causes (Tuberculose, Sarcoidoses)

- **Polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles**

*Les polynucléaires*, qui dérivent de la même cellule souche que les phagocytes mononucléés. Il vont circuler dans le sang et passer dans les tissus en franchissant de manière active la paroi des capillaires et des sinusoides.

En cas d'inflammations, des récepteurs à ces polynucléaires(ou ly ou mac) vont être exprimés à la surface de ces cellules endothéliales locales . Dans ce cas là le polynucléaire se colle à la cellule endothéliale, synthétiser des enzymes qui vont dégrader la membrane basale et ainsi passer dans le tissu conjonctif autour du vaisseau par ce que l'on appelle la diapédèse leucocytaire.

Il y existe 3 sortes de polynucléaires :

- -Les neutrophiles, qui luttent surtout contre les bactéries mais aussi dans la destruction du tissu ou à lieu la réaction inflammatoire, et si on en a un grand nombre présent dans la réaction, on aura une grosse destruction tissulaire. Cela montre bien que l'inflammation elle même peut être destructrice. Par exemple ce n'est pas l'agent comme le staphylocoque qui est destructeur, c'est la réaction à PNN, la libération d'enzymes lysosomiales dans le tissu conjonctif qui va entraîner une destruction du tissu conjonctif. Un abcès c'est un gros amas de PNN altérés qui a fait un trou dans un tissu.
- les éosinophiles, aux propriétés bactéricides nettement inférieur à celles des PNN, qui sont important dans les réaction inflammatoires dirigées contre des parasites(vers, pluricellulaires) car ils contiennent des granules lysosomiaux toxiques contre la paroi de certains parasites, donc après une réaction inflammatoire à la suite d'une infection parasitaire par certains types de parasites on aura une hyperéosinophilie.

Ils sont présents aussi en grand nombre dans les réactions allergiques car il y aura dans ce cas une forte synthèse de cytokines par les lymphocytes, très attractives pour les PNEosinophiles. A la suite d'une hépatite médicamenteuse ou de mécanisme immunoallergique, on recherche une hyperéosinophilie sanguine et on recherche une forte infiltration inflammatoire hépatique par des PNEosinophiles

- les basophiles, propriétés phagocytaires encore moindre que les deux autres et surtout un rôle très important dans un type de réaction inflammatoire qui est l'hypersensibilité immédiate ; réaction allergique qui survient dans les secondes ou minutes après le contact avec l'antigène. Ces cellules sont très riches en médiateurs de l'inflammation comme l'histamine ou l'héparine qui sont des médiateurs dont les propriétés vont nous expliquer le type de lésions que l'on a : beaucoup d'oedème, beaucoup de congestion, perte de flotte...

- **Les lymphocytes et leurs fonctions**

La aussi ils viennent de la moelle osseuse, et ont des cellules souches communes avec toutes les cellules hématopoïétiques, responsable des réactions immunitaires provoquées par l'introduction dans l'organisme d'un antigène étranger, antigène qui sont présentés par les CPA (mac et cellules dendritiques). Ces réponses sont spécifiques d'un antigène particulier et nécessitent un contact très étroit avec les macrophages ou les cellules dendritiques.

On a les LB et les LT

### **Lymphocytes B**

Ils peuvent se transformer en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.

### **Lymphocytes T : régulateurs (auxiliaires ou suppresseurs), cytotoxiques**

Auxiliaires, régulateurs, suppresseurs, cytotoxiques qui contiennent dans leur cytoplasme un certain nb de granules et d'enzymes qui vont aller toucher les cellules qui présentent l'antigène étranger.

Par exemple l'hépatite virale B, certains des antigènes du virus vont être exprimés sur la mb plasmique de l'hépatocyte. Le Lymphocyte cytotoxique va venir reconnaître l'hépatocyte et lui balancer dans la gueule des perforines qui vont pouvoir dégrader la membrane plasmique de l'hépatocyte et qui vont permettre l'incorporation de granzymes (molécule pro-apoptotique).

C'est pour cette raison que dans l'hépatite B, les lésions hépatocytaires qui provoquent l'hépatite ne sont pas les lésions dues au virus mais plutôt les lésions provoquées par la réaction immunitaire contre l'hépatocyte.

Exemple encore du caractère pathogénique de la réaction inflammatoire.

### **Autres cellules : Natural Killers, plaquettes, cellules du tissu conjonctif**

A côté de ces cellules dites classiques, on a aussi les NK (natural killer), qui ressemblent beaucoup aux LT avec des quelques marqueurs différents et qui sont capables de tuer des cellules d'une manière bcp moins spécifique. Elles vont être utiles pas seulement contre les cellules exprimant un antigène mais aussi contre des cellules tumorales malignes qui se comportent un peu comme des cellules étrangères à l'organisme. C'est comme ça que l'on expliquera la réaction inflammatoire produite dans certains cancers.

On a aussi les plaquettes sanguines importantes dans la réaction inflammatoire qui vont venir à un endroit où il y a des vaisseaux abîmés et où il y a des ulcérations et vont s'agréger, s'activer et libérer des facteurs qui sont des médiateurs chimiques de la réaction inflammatoire.

On a aussi les cellules endothéliales qui jouent un rôle important dans la réaction inflammatoire par l'expression de récepteurs qui vont permettre aux autres cellules citées plus haut d'adhérer.

Il y a aussi les fibroblastes, les myofibroblastes qui interviennent dans les tissus de réparation.

D'abord les myofibroblastes puis les fibroblastes qui synthétisent le collagène et si l'on obtient une cicatrice fibreuse à la fin de l'inflammation c'est grâce aux myofibroblastes qui se sont transformés en fibroblastes. Les myofibroblastes, en étant contractiles, sont importants juste avant la cicatrisation par exemple au niveau d'une plaie cutanée pour rapprocher en se contractant les berges de la plaie cutanée.

Toutes ces cellules sont activées par des facteurs de croissance et tout ça appartient à la réaction inflammatoire.

Quand les vaisseaux vont se mettre à proliférer pour former le tissu de réparation, et bien l'on a une prolifération de cellules endothéliales grâce à des facteurs de croissance.

## 5. Médiateurs chimiques de la réaction inflammatoire

- **Définition**

Ce sont des substances qui sont de nature tout à fait variées et dont la libération locale va déclencher le processus inflammatoire soit le tout début de la réaction soit simplement une phase de ce processus.

On distingue deux grandes catégories de médiateurs chimiques de l'inflammation qui sont les facteurs plasmatiques et les médiateurs cellulaires.

Les médiateurs plasmatiques sont des facteurs qui ne sont pas formés ou véhiculés par des cellules circulantes. Exemple : L'hépatocyte sécrète une substance qui est libérée dans le sang et qui participe à la réaction inflammatoire.

La protéine SA qui va former l'amylose, est un de ces médiateurs.

Les médiateurs cellulaires de la réaction inflammatoire sont formés ou véhiculés par des cellules circulantes. Par exemple les enzymes lysosomiales contenues dans le cytoplasme des PNN.

Il y a pleins d'interaction entre les différents groupes de médiateurs et il y a beaucoup d'interaction entre ces molécules et les cellules de la réaction inflammatoire.

- **Médiateurs plasmatiques**

On a les kinines, les facteurs de la coagulation et le système du complément.

### Kinines

Ces sont des polypeptides dont le prototype est la bradykinine. La bradykinine provient du kininogène par l'action des kallicréines présente dans les tissus. La bradykinine va en particulier activer la phospholipase A2 qui se trouve dans les membranes des PN. L'enzyme de conversion est une enzyme qui inhibe l'action de la bradykinine, donc qui a une action un peu anti-inflammatoire. Les kallicréines elles, sont activés par le deuxième type de facteurs de plasmatiques qui sont les facteurs de la coagulation.

### Facteurs de la coagulation

Coagulation et inflammation sont deux processus très liés entre eux.

Le produit ultime de la coagulation est la formation de fibrine. Nous verrons que cette fibrine est très importante dans certains types de réactions inflammatoire et dans le lieu de cette réaction .

C'est une protéine qui va par exemple faire un réseau, une sorte de filet de fibrine qui va englober des bactéries pour les empêcher de partir.

C'est le long de ce réseau de fibrine que va commencer à se réparer le tissu conjonctif au moment ou va former le tissu de réparation qui va aboutir à la cicatrisation. (Cette phrase est difficilement compréhensible n'est ce pas !)

La fibrine va être activée par un certain nombre de facteurs produits par des plaquettes.

La fibrine est ensuite dégradée par une plasmine, dérivé du plasminogène. En effet il ne faut pas que la réaction inflammatoire soit trop importante, il faut qu'elle ne serve juste qu'à réparer le tissu qui a été lésé.

Les facteurs de la coagulation augmentent aussi l'adhésion leucocytaire, activent les macrophages, dégranules les mastocytes, libèrent les facteurs plaquettaires, activent les kinines et sont

chimiotactiques pour les PNN.

### Systeme du complement

On a une dizaine de composants, qui lorsqu'ils sont activés, vont avoir une activité chimiotactique, déclencher la coagulation, stimuler la phospholipase A2, et aussi lyser la paroi de certaines bactéries, ou l'enveloppe de certains virus.

Le complément peut aussi induire des trous dans la membrane plasmique de certaines cellules, ils ont aussi un rôle important dans le déclenchement de la réaction inflammatoire lorsque l'on a des dépôts antigène-anticorps.

Ceci donne la fibrinoïde qui n'a rien avoir avec la fibrine.

- **Médiateurs cellulaires**

Ils sont extrêmement nombreux. On a 7 groupes.

### Amines vasoactives : histamine, sérotonine

L'histamine, contenue dans les granules des polynucléaire basophiles et dans les plaquettes est libéré après l'activation de ces cellules suite à la rencontre avec une immunoglobuline E complexée à un antigène. Cela permet aux basophile de libérer leur histamine.

Elle a un rôle dans les réaction anaphylactique c'est à dire les réaction d'hypersensibilité immédiate après contact avec l'antigène. Elle augmente la perméabilité vasculaire et va avoir des actions synergiques avec d'autres médiateurs comme les prostaglandines.

La sérotonine est fabriqué par les plaquettes et les cellules entérochromaphines de l'intestin et on à peu près les mêmes propriétés que l'histamine.

Ces deux substances vont avoir un rôle dans la première phase de la réaction inflammatoire, c'est à dire dans l'œdème, la congestion.

Exemple du nez qui coule après contact avec les pollens.

### Lipides pharmacologiquement actifs : schéma général

Au niveau des membranes cellulaires, la phospholipase A2 va permettre de transformer les phospholipides membranaires en deux substances qui sont l'acide arachidonique et le PAFaceter tous deux pharmacologiquement actif. L'acide arachifonique va pouvoir être transformer par deux enzymes en deux produits différent. Si ils sont dégradés par la Cyclooxygénase, ils sont transformés en prostaglandines, s'ils sont dégradés par la lipooxygénase, ils sont transformés en leucotriènes. Les leucotriènes, prostaglandines et PAFacether sont les trois produits terminaux venant des phospholipides membranaires.

### Prostaglandines

Les prostanglandines vont être présentes dans tous les exsudats inflammatoires. Ils sont produits par les PNN au moment de la phagocytose par activation systématique de la PLA2. Elles vont augmenter la perméabilité vasculaire, attirer grâce à leurs propriétés chémotactiques d'autres PNN sur le site de la réaction et elles vont induire la douleur et la fièvre lors de la phase de début de la réaction inflammatoire.

## Leucotriènes

Les leucotriènes synthétisées par les PNN et par les phagocytes mononucléés. Chémotactiques. Ils contractent les muscles lisses. Lorsqu'elles sont libérées au niveau des bronches on a une crise d'asthme par contraction des muscles lisses bronchiques. Ils augmentent la perméabilité vasculaire.

## Platelet Activating Factor ( PAFacether )

Le PAFacether, synthétisé par les PNN, les monocytes, les mastocytes et les plaquettes. Il va activer les polynucléaires, les plaquettes et les macrophages et va contracter la aussi les muscles lisses et cela permet la fuite plasmatique hors des vaisseaux et donc l'oedeme.

## Rôle des médicaments antiinflammatoires : corticostéroïdes (inhibition de la phospholipase A2) ; antiinflammatoires non stéroïdiens (inhibition de la cyclooxygénase)

Certains sont plus puissants que d'autres.

Un corticostéroïde, la cortisone, est un très puissant anti-inflammatoire car il inhibe l'activation de la PLA2 car inhibe la formation de 3 lipides pharmacologiquement actifs.

En revanche les AINS comme l'aspirine, n'inhibent que la Cyclo-oxygénase donc n'inhibera que la formation de prostaglandines. Donc ils seront moins puissant que la cortisone.

## Métabolites réactifs de l'oxygène

Lorsque l'on fait des hépatites médicamenteuses, ces métabolites sont très importants dans la toxicité vis à vis de l'hépatocyte. Ils sont très toxique et proviennent de O<sub>2</sub> – qui ont une durée de vie extrêmement faibles. Activité bactéricide principalement mais aussi parasiticide.

## Composants lysosomiaux

Dans les PNN et les macrophages, libérés dans le milieu extra cellulaire au moment de l'activation de la cellule et vont avoir un rôle dans la digestion de toutes les substances ingérées par phagocytoses. On a trois types de protéines contenues dans les lysosomes. On a :

### Protéines cationiques

Elles augmentent la perméabilité vasculaire donc au début de la réaction inflammatoire, elles vont être chimiotactiques pour les monocytes/macrophages et elles immobilisent les Neutrophiles et les Eosinophiles sur le site de la réaction

### Protéases acides

Contenues dans les grains des PNN, elles dégradent la MEC et en particulier le collagène de type membrane basale, et cela va être très important au moment de la diapédèse des PNN, car lorsqu'ils vont passer entre les cellules endothéliales ils vont pouvoir passer grâce à cette dégradation en digérant le collagène de type IV.

### Protéases neutres

Détruisent tous les collagènes, l'élastine, le cartilages et la fibrine dans les foyers inflammatoires donc cela participe à la destruction tissulaire qui peut être observer au moment de la réaction inflammatoire

## Les cytokines lymphocytaires et macrophagiques

Synthétisées par les Lymphocytes T activés, certaines sont chimotactiques, d'autres inhibent la migration des macrophages et qui les retiennent dans les zones inflammatoire. Les macrophages peuvent synthétiser de l'IL-1, du TNFalpha....

### **Oxyde d'azote (NO)**

Synthétisé par les cellules endothéliales et les macrophages, va favoriser la vasodilatation au niveau de la réaction inflammatoire et va augmenter la perméabilité des vaisseaux au niveau de la réaction inflammatoire. Cela va permettre la lyse de certaines parois bactériennes.

### **Les facteurs de croissance**

Après les phases aiguës réaction inflammatoire, le granulome inflammatoire, la détertion des tissus lésés, il va falloir faire un tissu de réparation. C'est le rôle de ces facteurs.

Rôle très important dans la revascularisation, et dans la stimulation des fibroblaste pour qu'ils synthétisent du collagène.

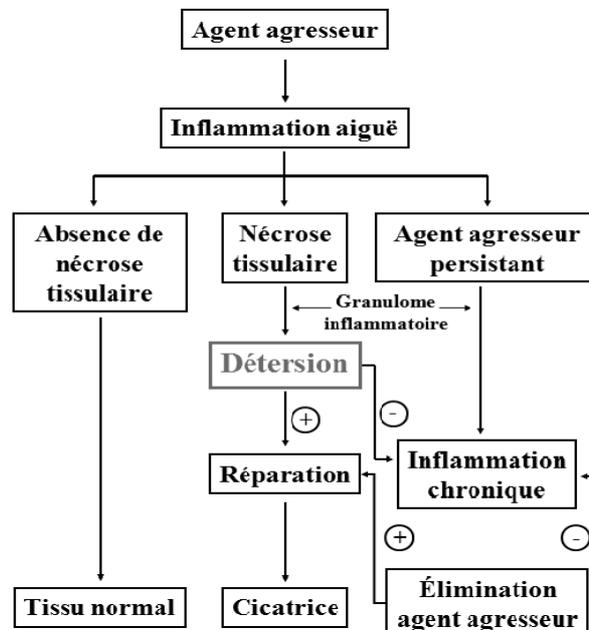
## **Phases de la réaction inflammatoire**

### **Formes morphologiques et évolutives générale**

*Rappel: Réaction inflammatoire: processus dynamique en plusieurs phases faisant suite à une agression soit exogène ou endogène. Ce n'est pas un processus inerte: de nombreux médiateurs chimiques et cellulaires (fibroblaste, phagocyte...) interviennent à une phase ou une autre de la réaction inflammatoire. Ce schéma général de la réaction inflammatoire est à connaître par cœur.*

### **Évolution générale de la réaction inflammatoire**

**Description: schéma général**



Quelques soit le type et la cause de la réaction inflammatoire (virale, mycobactérie, corps étranger, maladie auto-immune...), le processus général de la réaction inflammatoire suit toujours ce même schéma. La réaction inflammatoire peut prendre cependant des formes morphologiques différentes en fonction de la cause.

Suite à l'action d'un agent agresseur exogène ou endogène s'engage la **réaction inflammatoire aiguë**. La suite des évènements dépend de l'existence ou non d'une destruction du tissu siège de la réaction inflammatoire aiguë.

### Si aucune nécrose tissulaire

Arrêt de la réaction inflammatoire et récupération d'un tissu normal.

### Si présence de nécrose tissulaire

Manifestation des 4 phases de la réaction inflammatoire, (*inflammation aigüe, granulome inflammatoire, détersion et réparation tissulaire*), que l'agent agresseur soit endogène (ex.: *infarctus= nécrose tissulaire d'origine ischémique, donc endogène*) ou exogène.

La nécrose tissulaire entraîne l'afflux de cellules de la réaction inflammatoire qui contribuent à la formation du **granulome inflammatoire**.

La **détersion** permet de se débarrasser complètement des tissus nécrosés, que ces tissus nécrosés soient dû à l'agent agresseur ou la réaction inflammatoire aigüe qui a produit de la nécrose tissulaire (ex.: *les polynucléaires neutrophiles peuvent créer une nécrose tissulaire ou aggraver une nécrose tissulaire initiale dû à l'agent agresseur*).

Seule une bonne détersion permet la 4eme phase de **réparation tissulaire** qui aboutit à la cicatrice fibreuse.

### Partie droite du schéma

#### Si persistance de l'agent agresseur

La réaction inflammation devient chronique.

Ex.:

- *infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C*
- *abcès avec persistance de germe dans la nécrose abcédé qui entretient en permanence la réaction inflammatoire*

La persistance d'un agent agresseur ou la persistance de nécrose tissulaire provoqué par la réaction inflammatoire (qui n'est pas correctement détergé) est à l'origine de la réaction inflammatoire chronique. La phase de détersion est donc essentielle puisqu'une mauvaise détersion donne une mauvaise réparation tissulaire et évolue vers la chronicité de la réaction inflammatoire.

L'élimination secondaire de l'agent agresseur (par un traitement ou une bonne réaction immunologique) permet un retour vers la phase de réparation tissulaire.

### Intrication des quatre phases de la réaction inflammatoire

En résumé, les quatre phases:

- Phase 1: **Réaction inflammatoire aigüe**: les phénomènes vasculaires et sanguins prédominent, si aucune destruction tissulaire, on récupère un tissu normal.
- Phase 2: **Granulome inflammatoire**: dominée par des réactions cellulaires.
- Phase 3: **Détersion**
- Phase 4: **Réparation tissulaire**: n'a lieu que si il y a détersion.

### Remarques:

Les phases sont intriquées, peuvent être télescopées: toutes ces phases peuvent arriver en même temps (au moment où le granulome inflammatoire se forme la déterersion se fait et commence la réparation tissulaire...)

Toutes les phases de la réaction inflammatoire ne sont pas toujours observées, elles dépendent de l'agent agresseur, de la présence ou non de destruction tissulaire, de la présence ou non d'une bonne déterersion tissulaire en cas de nécrose tissulaire.

### Variations de l'évolution et de l'intensité de chacune des phases en fonction de l'agent causal, du terrain immunologique et des facteurs locaux

La réaction inflammatoire varie dans son évolution et dans l'intensité de chacune des phases en fonction de trois facteurs:

- **l'agent causale**: en fonction de l'agent causal, la réaction inflammatoire est de différent type et est caractérisée par sa variation morphologique. *Ex.: une réaction inflammatoire liée à un staphylocoque est différente de celle liée à une mycobactérie, est différente de celle liée à un virus.*
- **le terrain immunologique/existence d'immunosuppression**: pour un même agent causal, la gravité de la réaction inflammatoire varie en fonction de l'état immunologique de la personne chez qui survient la réaction inflammatoire.

*Ex.: un sujet très immuno-protégé se débarrasse facilement du virus de l'hépatite B tandis que chez un sujet immunosupprimé (infection par VIH) /immunodéprimé (traitement immunosuppresseur pour greffe d'organe ou cancer) l'infection virale va persister et il est difficile de se débarrasser de l'agent causale.*

- **Les facteurs locaux**: la réaction inflammatoire se situe dans un tissu conjonctif bien vascularisé il est donc essentiel que la vascularisation du tissu soit correcte pour qu'il y ait une bonne réaction inflammatoire qui aboutisse à une bonne cicatrisation. De même, il faut qu'un tissu soit bien innervé pour que les vaisseaux possèdent une bonne vasomotricité, donc pour contribuer à une bonne réparation tissulaire.

## Première phase dite vasculo-sanguine

3 évènements se déroulent presque tous en mm temps

### Congestion active

La congestion active se définit par une augmentation du débit sanguin artérielle dans un tissu. Cette augmentation de débit résulte d'une vasodilatation artérielle active car dû aux médiateurs de la réaction inflammatoire d'origine humorale (kinines) ou cellulaires (prostaglandines) libéré dans le foyer inflammatoire.

Cliniquement, la dilatation des petits capillaires induit chaleur et rougeur locale.

Remarque: la congestion passive est dû à une hyper-pression liée à un mauvais drainage veineux du tissu.

### Oedème inflammatoire

Un oedème tissulaire est une augmentation visible macroscopiquement et microscopiquement de la quantité de liquide présent dans l'espace interstitiel.

L'oedème inflammatoire est actif car il résulte d'une augmentation active de la perméabilité des capillaires liée à l'action des médiateurs de l'inflammation. L'augmentation de la perméabilité des capillaires, la séparation des cellules endothéliales, permet la fuite du plasma (sans cellule) dans les espaces interstitiels.

*Ex.: L'oedème inflammatoire peut:*

- *dissocier le tissu conjonctif, c'est le cas dans l'urticaire.*
- *s'accumuler dans une cavité naturelle: lumière alvéolaire pulmonaire, cavité pleurale, ascite. Chaque que l'on aura une inflammation de la plèvre ou du péritoine, on aura un oedème qui s'accumule dans plèvre ou péritoine.*

L'oedème inflammatoire est très riche en protide plasmatique contrairement à l'oedème hémodynamique pur (*ex.: Insuffisance cardiaque, trouble du drainage veineux*).

Cette richesse en protide s'explique du fait que les médiateurs de l'inflammation vont vasodilater et augmenter la perméabilité de l'endothélium en séparant bien les cellules endothéliales, ce qui permet des communications plus importantes entre liquide intra-capillaire et espace interstitiel.

### **Effet bénéfique de l'oedème:**

Dans l'espace intersitiel, l'oedème:

- permet de diluer tout les produits toxiques liés à l'agent agresseur
  - permet une diffusion correcte des médiateurs chimiques de l'inflammation
- en rendant plus liquide les espaces interstitiels, facilite l'afflux des cellules inflammatoires, polynucléaires neutrophiles et autre cellules de la réaction inflammatoire arrivant dans la 2ème phase de la réaction inflammatoire.

### **Effet néfaste de l'œdème:**

en fonction de la localisation: cas d'une réaction inflammatoire très œdémateuse dans un endroit ou orifice assez étroit:

- *œdème laryngé/œdème de Quinck: l'œdème au niveau du larynx donne des difficultés à respirer.*
- *crise d'asthme: en plus de la vasoconstriction du muscle lisse bronchique, donc en plus du bronchospasme, s'ajoute l'œdème dans la paroi bronchique donnant des difficultés à respirer.*
- *Pleurésie*
- *Péricardite: une péricardite qui se constitue rapidement est une tamponnade et peut causer une insuffisance cardiaque aigüe au moment de la tamponnade.*

### **Diapédèse leucocytaire**

La diapédèse leucocytaire est un passage actif des polynucléaires neutrophiles à travers la paroi vasculaire.

En même temps que la congestion et l'œdème, des substances chimiotactiques attirent des éléments de la réaction inflammatoire sur le lieu de la réaction inflammatoire, en particulier les polynucléaires neutrophiles.

Les cellules endothéliales du territoire de réaction inflammatoire expriment des récepteurs et des molécules d'adhérence pour les polynucléaires neutrophiles sur lesquels ils vont adhérer.

Les polynucléaires neutrophiles traversent la barrière endothéliale en se « collant » et en passant entre les cellules endothéliales. Ce passage trans-épthélial les active, ce qui aboutit à la libération du contenu lysosomal hors du cytoplasme.

Les substances contenues dans les lysosomes, comme les protéases acides permettant la digestion du collagène 4 de la lame basale autour du capillaire, permet donc l'entrée du polynucléaire neutrophile sur le territoire de la réaction inflammatoire.

En diapédésant en dehors du capillaire, le polynucléaire neutrophile détruit la cellule endothéliale et aggrave l'œdème. L'œdème est donc plus important quand il y a réaction inflammatoire.

### **La réaction inflammatoire hémorragique:**

Lorsqu'il y a une grosse destruction endothéliale (du fait du passage des polynucléaires), les polynucléaires traversent la barrière endothéliale, mais également les globules rouges d'où dans certaine forme de réaction inflammatoire aigüe, l'apparition d'hémorragie dans le tissu inflammatoire.

la diapédèse commencé concoure à la congestion, au fait qu'il y a une vasodilatation active et à une augmentation de la perméabilité capillaire pour constituer l'œdème (?... bon, l'idée de tout ça c'est que ces 3 étapes sont intriquées).

### **Forme morphologique de l'inflammation aigüe**

Quand la réaction inflammatoire vasculo-sanguine est prédominante et qu'on a des prélèvements anatomo-pathologiques, on parle d'inflammation aigüe à ce stade. Les manifestations cliniques en générales sont assez bruyante: chaleur et douleur (à cause des prostaglandines), rougeur.

Différentes formes de réactions inflammatoire aigüe peuvent être observées.

### **La réaction inflammatoire:**

- **Congestive:** on n'observe pas de destruction tissulaire et on récupère un tissu normal. Ex.: *érythème solaire (coup de soleil): on devient rouge, un petit peu d'oedèmeux, et quand on arrête le soleil, on récupère un tissu normal car il n'y a pas de destruction tissulaire. Si on reste au soleil ou que l'on a la peau particulièrement sensible au soleil, on fait de la nécrose tissulaire on observe les autres phases de la réaction inflammatoire.*
- **Oedémateuse:** caractérisée par beaucoup d'oedème qui dissocie le tissu conjonctif. Si absence de destruction tissulaire ou si la destruction tissulaire liée à la dissociation est minime, on a récupération d'un tissu normal.  
Si il reste un peu nécrose tissulaire, on observe les autres phases de la réaction inflammatoire. Dans la majorité des cas, comme pour la réaction inflammatoire congestive, on récupère un tissu normal.  
Ex.: *urticaire, oedème de Quinck, oedème alvéolaire, dans certaine forme de pneumopathie (possibilité de beaucoup d'oedème a l'intérieur des alvéoles pulmonaires). Une pleurésie purement oedémateuse aboutit à la récupération d'un tissu purement normal.*
- **Hémorragique:** La destruction de la barrière endothéliale permet beaucoup plus facilement le passage du contenu des capillaires sanguins et peut donc aboutir à une infiltration hémorragique dans le tissu conjonctif.  
La destruction endothéliale et l'infiltration hémorragique dans le tissu conjonctif nécessite possiblement une réparation tissulaire. Une grosse hémorragie peut être accompagné de nécrose; la récupération du tissu sain nécessite alors détersion et réparation tissulaire.  
Ex.: *Septicémie à germe: certaines bactéries fabriquent des toxines très toxiques et destructrices pour les cellules endothéliales, donc en fonction du germe, la destruction endothéliale donnera une infiltration hémorragique. Les inflammations observées dans les septicémie à méningocoque peuvent être très hémorragique dans beaucoup d'organes.*  
L'hémorragie tissulaire laisse beaucoup de fer dans les zones d'infiltration hémorragique et peut donc être une source de surcharge en fer localisée. Ex.: *dans des pneumonies très hémorragiques, le liquide d'expectoration peut contenir beaucoup de macrophages chargés de fer.*
- **Fibrineuse:** L'oedème est particulier car il y a formation de beaucoup de fibrine (*produit terminal de la cascade du fibrinogène*) dans le tissu inflammatoire en même temps que l'échappement du liquide plasmatique dans le tissu.  
Ex.: *péricardite ou pleurésie fibrineuse: en même temps que l'oedème se forme de la fibrine dans les cavité péricardique et pleurale. La fibrine permet la formation d'un réseau fibrineux servant de trame à la réparation tissulaire secondaire.*  
*La fibrose remplace la fibrine se trouvant dans le péricarde ou la plèvre. La fibrose remplaçant alors les feuillets normaux et ne permettant plus le frottement normal des deux feuillets, on se retrouve avec une péricardite ou une pleurésie constrictive entraînant insuffisance cardiaque ou insuffisance respiratoire.*  
Certain germes donne beaucoup de dépôt de fibrine au cours de l'inflammation aigüe. Ex.: *angine: le dépôt blanc (=fibrine [vu macroscopiquement]) sur les amygdales est lié à certaine bactéries comme le streptocoque.*

- **Suppurée:** c'est une inflammation où il y a du pus. La nécrose tissulaire est très riche en polynucléaires neutrophiles altérés. Ces polynucléaires neutrophiles sont attirés par des agents agresseurs très chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles, les agents pyogènes (ex.: *streptocoque*). La nécrose tissulaire est ici dû à la fois à l'agent agresseur et aux polynucléaires neutrophiles: les polynucléaires neutrophiles arrivant sur le territoire inflammatoire s'activent et libèrent leur protéases, dont des protéases neutres dégradant les types de collagène différent du collagène 4, d'où une destruction du tissu conjonctif. Ex.: *Appendicite aiguë suppurée: la nécrose remplace une partie de la muqueuse appendiculaire. Si la nécrose touche toute la paroi appendiculaire, la complication de cette nécrose est la péritonite par perforation de l'appendice. Phlegmon: nécrose suppurée mal limitée. Abscess: nécrose suppurée bien limitée par une coque.*

Lors d'une nécrose suppurée, la phase de détersion est capitale pour une bonne réparation tissulaire: si on ne se débarrasse pas du pus et de la nécrose tissulaire, il n'y a jamais de guérison et l'inflammation devient chronique.

- **Nécrosante:** elle se voit dans inflammation liée à des bactéries libérant beaucoup de toxines, (ex.: *méningocoque*). Les substances nécrosantes libérées nécrosent tout les tissus autour. Les polynucléaires neutrophiles sont moins nombreux dans le territoire inflammatoire. Là aussi, la nécrose peut être liée à l'action de certaines cellules inflammatoires.

## Deuxième phase dite cellulaire

Lorsqu'il y a nécrose tissulaire, la réaction inflammatoire a besoin d'être continuée et les autres phases de la réaction inflammatoire s'engagent.

### La constitution du granulome inflammatoire

La phase cellulaire est une phase d'afflux de cellules de la réaction inflammatoire autre que les polynucléaires neutrophiles, complétant l'action des polynucléaires neutrophiles. Ces cellules attirées par des agents chimiotactiques sur le lieu de la réaction inflammatoire sont d'autres polynucléaires neutrophiles, des macrophages (dérivés de monocytes), des lymphocytes B et T.

L'accumulation des cellules inflammatoires du sang circulant constitue le granulome inflammatoire siégeant dans le tissu conjonctif du tissu inflammatoire.

### Une forme particulière de granulome: le granulome épithélioïde et géantocellulaire

Les macrophages ont un rôle de phagocytose de l'agent agresseur et des tissus nécrosés produits lors de la réaction inflammatoire aiguë.

Parfois ces macrophages peuvent se transformer en cellules épithélioïdes sous l'action de cytokines lymphocytaires B. Les cellules épithélioïdes sont moins phagocytaires mais plus sécrétrices de produits attirant les fibroblastes nécessaires à la suite de la réparation tissulaire.

En formant des amas et en se mêlant aux autres cellules de la réaction inflammatoire, les cellules épithélioïdes et les autres cellules de la réaction inflammatoire forment le granulome épithélioïde.

Les cellules épithélioïdes peuvent se transformer en cellules géantes multinucléées: soit la cellule ne se divise pas (elle reste épithélioïde), soit il existe une anomalie de division ou alors les noyaux se divisent et pas le cytoplasme et aboutit à une cellule géante.

Ce type de réaction inflammatoire est appelé réaction inflammatoire granulomateuse épithélioïde et

gigantocellulaire. L'observation de ce type de réaction inflammatoire au microscope ou sur un compte rendu d'anapath est caractéristique d'un certain nombre d'étiologie. *Ex.: la tuberculose +++ mais aussi la sarcoïdose, ou une toxicité médicamenteuse.*

### **Troisième phase dite de détersion**

Le tissu conjonctif et la réparation tissulaire avec formation d'un tissu bien vascularisé avec de nouveaux vaisseaux correspond à la phase de réparation tissulaire. Elle commence déjà car l'agent agresseur a entraîné la réaction inflammatoire aiguë, de plus le granulome et ces cellules de la réaction inflammatoire fabriquent des médiateurs comme des facteurs de croissance stimulant fibroblaste et cellules endothéliales.

Donc au cours de la phase cellulaire, des fibroblastes commencent à être activés et commencent à fabriquer du collagène mais cette production est la plus importante au cours de la phase de réparation tissulaire.

De même, les cellules endothéliales commencent à être activées et commencent à proliférer un peu. Mais cette prolifération est la plus importante au moment de réparation tissulaire.

Cependant, la phase de réparation tissulaire ne peut pas avoir lieu s'il n'y a pas eu la phase de détersion, essentielle pour se débarrasser de toute la nécrose tissulaire, sous peine pour la réaction inflammatoire de devenir chronique.

### **Définition**

La phase de détersion correspond à l'élimination des éléments étrangers exogènes ou endogènes (action néfaste de certains éléments de la réaction inflammatoire), notamment toutes les structures cellulaires et tissulaires nécrosées présentes dans le foyer de la réaction inflammatoire. Cette phase est capitale car seule une détersion complète et totale va permettre de poursuivre l'évolution favorable du processus inflammatoire vers un tissu de réparation et une cicatrisation de bonne qualité.

### **Modes de détersion**

Trois modes de détersion:

- **Détersion interne:** la nécrose et les produits à éliminer sont peu abondants. Ils sont pris en charge et résorbés uniquement par les macrophages.
- **Détersion externe:** les produits à éliminer trop abondants ne sont pas facilement résorbables par l'action unique des macrophages. L'élimination de ces produits nécessite une élimination vers l'extérieur. L'élimination peut se faire par:
  - une ouverture directe: ex.: vers la peau: l'abcès perce et le pus sort)
  - dans un conduit naturel: ex.: un ganglion tuberculeux très inflammatoire se colle à une bronche, nécrose la paroi de la bronche et le contenu purulent s'élimine dans la bronche d'où des expectorations purulentes. C'est l'exemple de l'abcès du poumon.
  - l'intermédiaire de fistule: ex.: maladie de Crohn: cette maladie inflammatoire du colon est caractérisée par l'existence de fistules. L'inflammation au niveau du tube digestif provoque de grosses ulcérations inflammatoires qui se nécrosent.

Pour se déterger, il y a création de trajet fistuleux jusqu'à la peau. Ces fistules s'ouvrent à la peau et permettent la détersion.

- **Détersion artificielle:** c'est détersion radicale par le chirurgien quand détersion interne et externe spontané ne suffise pas pour se débarrasser complètement du tissu nécrosé. Ex.: Un panaris bien collecté nécessite incision (pour l'écoulement du pus) et excision (retirer tout les tissus nécrosés).

Ces trois types de détersion sont capitale car si il n'y a pas de bonne détersion, il n'y a pas de phase 4 de réparation tissulaire.

### Quatrième phase dite de réparation tissulaire

Quand la détersion est correcte, l'ensemble des processus biologiques de réparation tissulaire peuvent avoir lieu, avec finalité une bonne cicatrisation.

#### Tissu de réparation

L'exemple prit ici sera celle de la plaie cutanée: un coup de couteau coupe l'épiderme et le tissu conjonctif.

L'agression initiale est suivit d'un saignement donc d'un dépôt de fibrine. L'inflammation est un peu hémorragique et fibrineuse au niveau des coups de couteau. Puis tout est détergé, ce qui permet la formation d'un tissu de réparation. *Remarque: Ce tissu conjonctif de réparation commence à se former dès la 2ème phase (cf.: phase 2) pour préparer la phase de réparation bien que des macrophages et des lymphocytes restent présent sur le lieu de la réaction inflammatoire.*

#### Constitution: cellules, néovascularisation

Le tissu de réparation (=bourgeon charnu) est une modification transitoire caractérisé par la formation d'un tissu conjonctif jeune très riche en vaisseau (très vascularisé et néo vascularisé).

Deux éléments sont capitales à la formation d'un tissu de réparation:

- la re-formation de la matrice extra-cellulaire et la fibrose dû aux fibroblastes et myofibroblastes.
- La vascularisation et la néo-vascularisation très riche du tissu conjonctif jeune par les cellules endothéliales.

Donc plusieurs types de cellules interviennent dès le début de la réparation tissulaire :

- **Les fbroblaste:** Les fbroblastes sont activés par des cytokines macrophagiques+++ et lymphocytaire attirant le fibroblaste sur le lieu de la réaction inflammatoire (autour de la zone détergée) et activant les fibroblastes. L'activation des fibroblastes aboutit à leur multiplication et à la production de constituant de la matrice extra-cellulaire (collagènes, protéoglycannes...).

- **Les myofibroblastes:** Certains fibroblastes ont des propriétés mixtes avec les cellules musculaires lisses, ce sont les cellules myofibroblastiques: ils ont un phénotype de fibroblastes synthétisant du collagène et de cellules musculaires lisses aux propriétés contractiles. Les myofibroblastes permettent, en contractant le tissu lésé, de rapprocher les deux berges de la plaie et de faciliter la constitution du tissu de réparation puis la cicatrisation. Ils permettent donc une bonne coaptation. Le chirurgien remplace parfois les myofibroblastes par des points de sutures pour rapprocher les berges de la plaie et assurer une bonne coaptation.
- **Les cellules endothéliales:** En même temps que l'action des fibroblastes et des myofibroblastes, les cellules endothéliales prolifèrent (dès la phase cellulaire grâce au VEGF produit localement) et forment des bourgeons capillaires provenant de capillaires autour de la zone de la réaction inflammatoire. Ces bourgeons servent à la formation de néo-vaisseaux. La néo vascularisation dans la matrice extra-cellulaire remplaçant la perte de substances est le 2ème élément capital de la formation d'un tissu de réparation.

### Évolution et cicatrisation

Le tissu conjonctif vieillit de plus en plus, c'est le processus de réparation tissulaire. Il évolue vers un tissu conjonctif dense, pauvre en cellule et riche en collagène (=> fibrose).

L'aboutissement du tissu de réparation est la cicatrice fibreuse qui va pouvoir se rétracter, se remodeler, et des fois devenir hypertrophique (*cicatrice chéloïde cutanée*).

Ex.: Infarctus du myocarde: Les étapes de la réaction inflammatoire se succèdent: inflammation aigüe ac polynucléaires neutrophiles, puis réaction cellulaire, déterision interne en général et tissu de réparation. Une cicatrice fibreuse remplace donc la zone de nécrose myocardique, d'où l'existence d'un trou électrique à la place d'une partie du myocarde et l'existence d'une onde Q sur l'ECG.

### Régénération épithéliale

*Toujours l'exemple du coup de couteau:* le tissu conjonctif est abimé, de même que l'épithélium qui doit être réparé.

La régénération épithéliale dépend du tissu:

-si le tissu est un **tissu de revêtement** (peau), la régénération épithéliale se fait de manière centripète, de l'extérieur vers l'intérieur, et uniquement quand le tissu conjonctif commence à bien se réparer car la régénération épithéliale dépend de facteurs de régulation de la prolifération.

-Si le tissu possède un parenchyme plein (foie à la suite d'une hépatite aigüe), la régénération épithéliale varie en fonction du degré de destruction de la trame de soutien du collagène. Si il y a peu de nécrose et que celle ci touche surtout les cellules épithéliales, la régénération épithéliale se fait en suivant le collagène péri-sinusoïdale et il y a possibilité de récupérer un foie strictement normal.

## Réépithélialisation normale, métaplasique ou dysplasique

La réépithélialisation peut se faire de manière différentes:

- **strictement normal**: elle reconduit a un tissu identique.
- **métaplasique**: réépithélialisaiton par un épithélium normal mais de type différent que l'épithélium initial.  
*Ex.: réépithélialisation d'un ulcère de l'estomac: au lieu d'avoir une réépithélialisation de l'ulcère par des cellules prismatiques glandulaires, il y a réépithélialisétion de type intestinale, on appel cela la métaplasie intestinale qui suit la cicatrisation tissulaire d'un estomac*
- **dysplasique** (pré-cancéreuse): cette réépithélialisation peut se faire de manière anormal avec un trouble dans la mitose , et peut se mettre a proliférer de manière anormale. Dans un premier temps (phase de dysplasie), la prolifération est bénigne mais cette dysplasie peut être un signe précurseur d'une tumeur maligne.  
*Ex.: Carcinome épidermique: une irradiation au niveau de la peau l'ulcère puis suit une réépithélialisation dysplasique donc 5-10 ans après l'irradiation peut possiblement survenir un carcinome épidermique dans la zone irradiée.*

## Facteurs influençant la qualité de la réparation tissulaire

la qualité de la réparaition tissulaire dépend de:

- l'arret de l'agression initiale
- l'étendue d la destruction due à l'agression initiale ou à la nécrose liée à la réaction inflammatoire, d'où l'importance de la coaptation spontanée (myofibroblastes) ou artificielle (chirurgicale).
- la qualité de la détersion
- les facteurs locaux : importance d'une bonne vascularisation et d'une bonne innervation

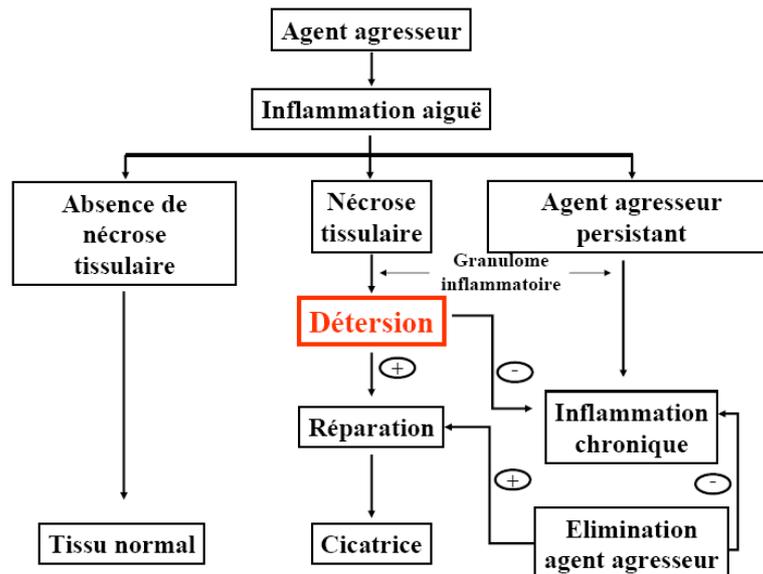
## Les différentes formes de cicatrisation

- **Restitution d'un tissu normal ou cicatrice minime**: il y a eut peu ou pas de nécrose tissulaire.
- **Cicatrice avec retentissement morphologique ou fonctionnel**: une grosse destruction tssulaire remplacé par de la fibrose a un retentissement morphologique (*déformation de l'organe, de la gueule blablabla...*) ou a un retentissement fonctionnel (*l'atteinte des voie biliaire ou urinaire peuvent avoir un retentissement sur le foie ou le rein*).
- **Transformation tumorale** (en cas de réépithélialisaiton anormale)

# FORMES ETIOLOGIQUES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

## Introduction

Lors du premier cours sur le processus inflammatoire nous avons vu que les causes de ce processus sont très variées avec des formes morphologiques différentes en fonction de la phase prédominante de cette réaction mais avec une forme générale toujours identique.



Aujourd'hui nous allons voir les formes étiologiques de la réaction inflammatoire (RI).

De temps en temps il existe des formes particulières de la RI qui permettent de savoir la cause de la RI en regardant au microscope, parfois aidé de techniques histochemique simples, immunohistochemique ou de biologie moléculaire.

Ces formes où l'on est capable de savoir la cause de la RI sont dites inflammations spécifiques.

Il faut bien comprendre que cette notion de spécificité est relative car quelque fois on ne sera pas capable de dire quel est l'agent responsable de la RI mais plutôt le groupe de causes qu'il faut aller chercher. On orientera donc le diagnostic vers des recherches étiologiques particulières.

La RI devient spécifique quand on met en évidence directement l'agent agresseur dans le tissu inflammatoire, par exemple on peut mettre en évidence un corps étranger dans le tissu inflammatoire (comme un cristal de silice que l'on voit très bien en microscopie).

Parfois les techniques immunohistochemique ou de biologie moléculaire (hybridation in situ) vont nous montrer soit les protéines d'un virus soit l'expression de son matériel génétique.

Donc on aura le plus souvent sur une lame colorée par HES (coloration standard) une spécificité relative où l'on évoquera plusieurs étiologies possibles.

## INFLAMMATION A CERTAINS CORPS ETRANGERS

Les réactions à corps étrangers sont particulières car ce sont des réactions où vont prédominer les réactions cellulaires avec la présence de macrophages qui auront des troubles de divisions les transformant en cellules géantes.

On aura donc des réactions macrophagiques et à cellules géantes ce qui est très caractéristique des réactions à corps étrangers. Dans ce cas il faudra donc aller rechercher le corps étranger.

En même temps que la réaction cellulaire on a souvent une production de fibrose qui commence due à la sécrétion par les macrophages de cytokines favorisant la prolifération cellulaire des fibroblastes du tissu conjonctif où a lieu la RI (qui je vous rappelle est un TC richement vascularisé) et donc synthèse de collagènes+++

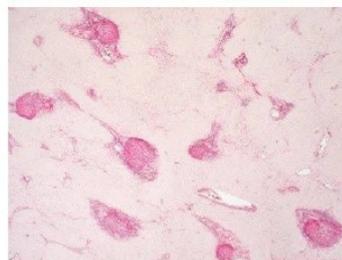
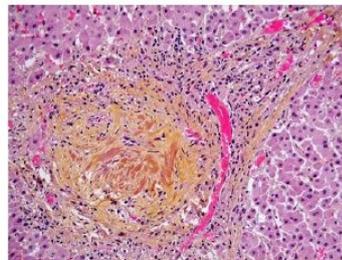
Il y aura donc une fibrose qui aura tendance à entourer les macrophages et les cellules géantes et quelque fois celle-ci va remplacer la réaction macrophagique et à cellules géantes.

Ces corps étrangers peuvent être exogènes ou endogènes :

### Exogènes :

- **accidentels**
- **produit médico-chirurgical** : PDC ou métaux dans une articulation pour traiter une arthrite par exemple
- **environnementaux** : le charbon, l'entracose qui se met dans les macrophages alvéolaire mais n'entraînent pas de grande RI

### **Silicose**



**professionnels** : les cristaux de silice sont des antigènes très puissants qui entraînent une insuffisance respiratoire (pathologie professionnelle liée aux séquelles de la RI). Ces cristaux sont pris par les macrophages et sont reconnaissables par microscopie, en lumière polarisée, ils sont réfringents sur fond noir ce qui est spécifique de ce corps étranger. Cette RI inflammatoire extrêmement puissante va stimuler des lymphocytes qui vont venir sur le lieu de la RI. Ils vont stimuler, par la sécrétion de cytokines, la production d'une fibrose très importante autour de ces macrophages. Cette

fibrose sera tellement importante qu'elle va finalement remplacer les nodules macrophagiques. La séquelle de cette RI entrainera donc l'insuffisance respiratoire.

Ici on peut voir que la silicose est à un stade très avancé avec très peu de macrophages au centre et autour d'eux il y a de la sclérose qui formera des nodules fibreux. Cette fibrose qui remplace tout une partie de l'organe entraîne son dysfonctionnement.

Il s'agit ici d'une silicose hépatique (rare, s'observe plus souvent dans le poumon)

Corps étrangers endogènes :

- **cristaux d'urates de sodium** dans les articulations
- **cristaux qui composent la plaque athéromateuse** (qui se rompt parfois et la « bouillie » au centre peut être envoyée à différents endroits de l'organisme et formée des embolies athéromateuses)

### INFLAMMATION D'ORIGINE BACTERIENNE

Le plus souvent les bactéries entraînent des réactions qui n'ont aucune spécificité. On aura une réaction vasculo-sanguine, des PNN, des lymphocytes, un granulome inflammatoire et en fonction ou non d'une nécrose on aura un tissu de réparation, une fibrose mais il n'y aura rien de caractéristique qui permette de dire quelle est la bactérie responsable de l'inflammation.

Mais à savoir :

**-bactérie pyogènes** : ce sont des bactéries qui sont plutôt responsables de nécrose suppurée.

Par exemple le staphylocoque entraîne des inflammations avec abcès qui entraîne de la nécrose suppurée c'est à dire avec des PNN altérés.

Ces bactéries pyogènes rentrent par une porte d'entrée tout à fait banale (un furoncle au bout du nez par exemple). Comme ces bactéries sont nécrosantes, cela peut aller un peu en profondeur et nécroser un petit vaisseau du TC. Le produit de la nécrose va entrer dans un vaisseau et ce staphylocoque qui rentre par n'importe quelle porte d'entrée (cutané, urinaire....) peut aller disséminer tout l'organisme ce qui entraîne des septicémies. On aura des abcès un peu partout (foie, rein, cerveau....)

Par ailleurs en rentrant dans le vaisseau il a pu entraîner une nécrose de l'endothélium, créant un thrombus et c'est souvent par l'intermédiaire de ce thrombus suppuré nécrosé et contenant des germes venant de la porte d'entrée que ce thrombus va aller disséminer tout l'organisme.

Les disséminations de ces bactéries pyogènes peuvent se faire par d'autres voies que sanguine. Par exemple par voie canalaire : c'est ainsi que l'on dissémine les infections urinaires qui remontent de la vessie au rein, ou bien les infections biliaires à partir d'un caillou dans le bas du cholédum, si on a une angiocholite par-dessus on pourra avoir des abcès choliques.

- **bactéries sécrétant des toxines** (bactérie GRAM négatif +++) qui peuvent entraîner de la nécrose importante dans différents tissus sans qu'il y ait beaucoup de PNN et pouvant entraîner un choc.

- **Bactérie responsable d'une inflammation granulomateuse épithélioïde et géantocellulaire.**

Ils ne sont pas spécifiques la plupart du temps mais entraînent un groupe de causes à connaître

Le prototype de ces bactéries est les mycobactéries c'est-à-dire responsables par exemple de la tuberculose (bacille de Koch BK), la lèpre, ou des mycobactéries atypiques chez les patients affectés par le SIDA.

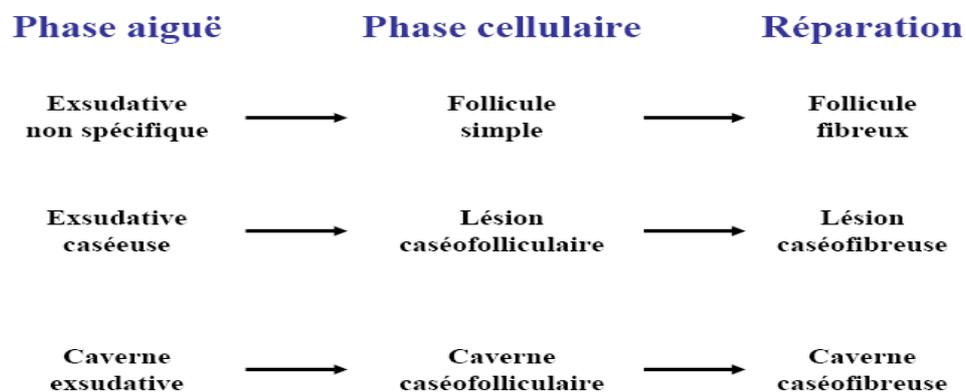
Ces mycobactéries sont démontrables histologiquement avec des propriétés bactériologiques typiques : acido alcoolo résistants, colorables par deux techniques Ziehl et Auramine qui colorent ces mycobactéries.

C'est-à-dire que si l'on met en évidence par ces techniques des mycobactéries alors l'inflammation est quasi spécifique puisque ce sera soit des mycobactéries responsables de : tuberculose, lèpre, ou atypiques. Après il faudra discuter avec les cliniciens et les bactériologues qui seront eux capables de typer la mycobactérie.

*Comment se déroule une infection par une mycobactérie ?*

## **SCHEMA EVOLUTIF DES LESIONS INDUITES PAR LES MYCOBACTERIES**

### **Infection à mycobactéries**



Il s'agit exactement du même schéma montré régulièrement :

phase aiguë, phase cellulaire puis réparation qui aboutit à une cicatrice fibreuse.

**Première possibilité :** La mycobactérie pénètre dans l'organisme en franchissant une barrière muqueuse qui peut être une bronche ou le tube digestif. Elle est alors prise en charge par un macrophage qui peut soit la détruire complètement soit il y a trop de mycobactéries et elle sera détruite partiellement.

Celles qui vont rester dans le macrophage vont pouvoir se multiplier et il y aura alors dissémination de la mycobactérie dans l'organisme.

La mort locale des macrophages contenant des mycobactéries ou des produits de celles-ci va déclencher la RI. La RI sera produite par des produits contenus dans la paroi de la mycobactérie qui vont entraîner les différentes phases de la RI.

A la phase aiguë (qui peut être cliniquement observable mais le plus souvent passe inaperçu) on aura congestion, œdème et beaucoup de mycobactéries. A ce stade le traitement médicamenteux permet de tuer tous les mycobactéries restant et l'on peut guérir sans séquelles.

Mais si on ne s'aperçoit pas de cette infection aiguë: une RI aura lieu avec des macrophages qui vont pouvoir se transformer en cellules épithélioïdes sous l'effet des cytokines lymphocytaires T. Ces cellules se regroupent en amas épithélioïdes qui contiennent aussi des cellules géantes (due à des problèmes de

divisions cellulaires) entourés de lymphocytes B et T .On obtiendra le follicule épithélioïde et géantocellulaire.

C'est ce que l'on appelle le follicule simple qui correspond à la phase cellulaire de l'infection à mycobactérie.

C'est la paroi lipidique de la mycobactérie qui entraîne toutes ces réactions

A cette phase on ne voit plus la mycobactérie, la coloration par Ziehl et auramine est inutile.

Ce follicule simple n'a qu'une évolution possible grâce à la synthèse des cytokines par les macrophages et les lymphocytes qui vont stimuler les fibroblastes. On aura finalement la production d'un nodule/follicule fibreux qui sera la cicatrice de cette infection (on n'aura pas non plus de mycobactéries dans ce nodule).

**Résumé :** au début c'est exsudatif non spécifique avec œdème, PNN, mais par coloration de Ziehl on obtient des bâtonnets = mycobactéries et par auramine on aura une coloration argentique (par ultraviolet), puis on aura des follicules épithélioïdes et géantocellulaire entourées d'une couronne de lymphocytes. Cela donne des nodules visibles radiologiquement.

Progressivement la fibrose qui est autour va squeezer et resserrer le follicule et va le remplacer. On obtiendra un follicule fibreux qui sera la cicatrice. La guérison n'est donc pas toujours très bon fonctionnellement pour l'organe (exemple de la silicose).

### **Deuxième possibilité :**

Si on a une inflammation à mycobactérie avec nécrose tissulaire importante au stade aiguë : on a une inflammation exsudative caséuse (=aspect de caséum= comme du fromage blanc)

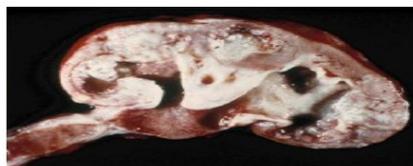
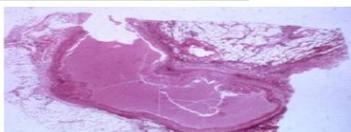
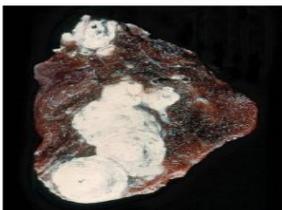
Cette nécrose caséuse est bourrée de mycobactéries (Ziehl +++). Elle est macroscopiquement blanche, histologiquement rose colorée par l'éosine.

Cette nécrose va entraîner la formation d'un follicule épithélioïde et géantocellulaire. On pourra encore voir un peu de mycobactéries à ce moment dans la zone de nécrose.

Cette lésion caséofolliculaire donnera une lésion caséofibreuse car les granulomes épithélioïdes et géantocellulaire vont progressivement se transformer en nodules fibreux mais la nécrose ne pourra pas se transformer et on verra comment elle peut se résorber plus tard. En effet elle peut se calcifier mais elle n'évolue pas spontanément vers la fibrose.

Donc si on ne l'enlève pas par déterision on aura des lésions caséofibreuses.

### **Infection à mycobactéries**



On voit beaucoup de nécrose, histologiquement c'est donc coloré en rose et autour on a plein de granulomes.

On voit un rein tuberculeux grave ou toute un parenchyme est détruit, remplacé au final par de la fibrose mais on aura plus de parenchyme sain.

### **Troisième possibilité :**

On a eu une lésion avec nécrose, lésion exsudative caséuse mais on se trouve près d'un orifice ce qui a permis une déterision externe par exemple près d'une bronche ou près de la lumière du tube digestif).

Cette nécrose va pouvoir entrer en communication avec une lumière naturelle et on va pouvoir se débarrasser de la nécrose (par exemple en le crachant...) dans ce cas au lieu de la nécrose on aura un trou : ce sera une caverne exsudative au stade aigue.

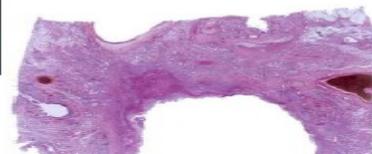
C'est à ce stade qu'on est le plus contagieux puisque lorsqu'on se débarrasse de la nécrose on refile toutes les mycobactéries contenues à l'intérieur.

Autour du trou il restera quand même des mycobactéries, ce qui entraine une réaction folliculaire et on obtient une caverne caséo-folliculaire.

Ces follicules vont se transformer en fibrose : trou caséo-fibreux (caséo=toujours un peu de caséum autour et fibreux=remplace le follicule).

On obtient :

### **Infection à mycobactéries**



Macroscopiquement on voit le trou dans le poumon avec un peu de nécrose caséuse autour. Histologiquement on a un trou avec le reste de nécrose et autour les follicules qui évoluent vers la fibrose.

REMARQUE :

- la nécrose n'évolue JAMAIS vers la fibrose. Soit elle se calcifie soit elle est éliminée par un mode de déterision naturelle par exemple par fistulisation dans une voie naturelle à côté.

- on va toujours sur le schéma de gauche à droite, on ne va jamais de haut en bas : un follicule ne va jamais se nécroser mais ne peut évoluer que vers la fibrose, idem pour le granulome épithélioide.

- chaque nouvelle poussée évolutive de la maladie (car ces maladies évoluent par poussées) repassera toujours par un stade de lésion exsudative qui sera soit simple soit nécrosée soit nécrosée et détergée. Après ça suit le même schéma. Ce qui veut dire qu'on pourra avoir chez le même patient des lésions d'âge différents qui se superposent les unes sur les autres.

- les effets du traitement contre les mycobactéries (par exemple contre la tuberculose) permet de s'opposer à la pullulation des mycobactéries et sera surtout efficace au moment de la lésion exsudative. S'il n'y a pas de nécrose tissulaire et qu'on traite au tout début on récupère un tissu normal. Si l'on traite alors qu'il y a eu de la nécrose ou alors qu'on est au stade de follicule : on va détruire les mycobactéries restants ce qui va favoriser la formation des follicules et donc de la fibrose.

Donc quand on fait un traitement si on n'est pas au tout début on favorise la cicatrisation (fibrose) ce qui peut poser des problèmes. On guérit le patient mais on n'empêche pas le patient d'avoir des séquelles. Par exemple on a des tuberculoses pulmonaires ou rénales et urinaires. la guérison sera bactériologique mais on aura une insuffisance rénale fonctionnelle par hydro-nécrose.

Le traitement est donc efficace au début, mais il faut quand même traiter bactériologiquement ces personnes et s'occuper ensuite des effets liés à la fibrose.

### **La macroscopie : 3 types de lésions macroscopiques :**

- les lésions nodulaires
- les infiltrations (quand c'est de la nécrose)
- les cavernes (les trous): dans un parenchyme pleins ou sinon on aura des ulcérations au niveau par exemple du tube digestif ou des voies urinaires.

Maintenant intéressons nous à la valeur diagnostic d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire.

On a une inflammation spécifique mais relative, le diagnostic va donc dépendre de :

### Nécrose au centre ou non associée à ces granulomes :

- s'il y a nécrose au centre en France dans 99% des cas il s'agit de la tuberculose (mycobactéries). Attention n'oubliez pas de toujours envoyer un bout de tissu (frais et non fixé et inclus en paraffine) en microbiologie pour trouver un germe et le typer.
- s'il n'y a pas de nécrose et juste un granulome ce n'est pas spécifique mais correspond à un groupe de maladies :
- Tuberculose
- Autres germes que les mycobactéries
- Sarcoidose
- un médicament, les toxiques responsable d'une réaction immuno-allergique : se comporte comme une haptène se liant à une protéine et va stimuler les lymphocytes qui vont sécréter des cytokines puis on aura la venue de macrophages et tout le processus de la RI jusqu'au granulome dans le foie, le rein, le ganglion

certaines virus (CMV, EBV)

- certains parasites
- Dans le stroma de certaines tumeurs par des antigènes exprimés par les cellules tumorales malignes et bénignes peuvent stimuler certains lymphocytes.

Des tas de choses peuvent donner des granulomes épithélioïdes et géantocellulaire. C'est majoritairement soit des agents microbiologiques soit des substances qui peuvent donner des réactions antigéniques et immunologiques. Il faut qu'il y ait des lymphocytes qui transforment les macrophages en cellules épithélioïdes et géantes.

Tout dépend du contexte clinique (fièvre, sueur nocturne= tuberculose)

Il n'y a pas que les bactéries qui sont responsables d'infection mais il y a aussi les mycoses et les parasites.

Les mycoses sont les champignons qui donnent des RI non spécifiques comme les bactéries et peuvent aussi donner des granulomes épithélioïdes et géantocellulaire mais que ce soit une inflammation banale ou un granulome, on met en évidence sur coupe histologique par des techniques spéciales les champignons liés au fait que leur paroi présentent des propriétés histochimiques tinctoriales particulières.

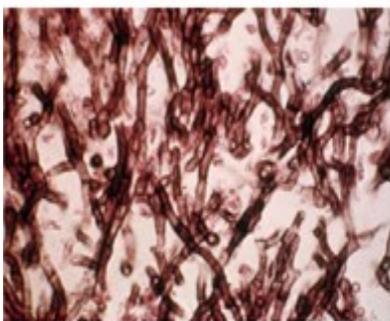
Par exemple quand on recherche un champignon on envoie un bout en parasitologie et on utilise deux techniques :

-le PAS après digestion par l'amylase qui va colorer la coque du champignon en violet

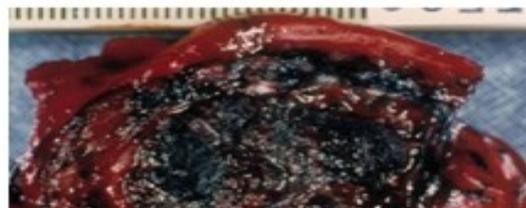
-la technique argentique de grocott qui colore les parois du champignon en noirs

Ces infections à champignon sont très fréquentes chez les immunodéprimés, les transplantés à qui on donne des traitements immunosuppresseurs.

Ces champignons sont soit sous forme de spores (petits ronds) ou de filaments mycéliens.



**Mycose  
Aspergillose**



En macroscopie ça donne un gros caca noir (ui ui c'est le prof qui l'a dit....) bourrée d'aspergillose.

Par exemple l'histioplasme qu'on trouve surtout en Afrique donne de la nécrose caséuse et des cellules épithélioïdes et géantocellulaire, c'est donc très aspécifique et c'est par la coloration spéciale (grocott) qu'on fait la différence.

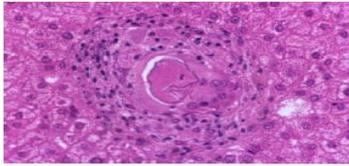
IL FAUT DONC BIEN COMPRENDRE QUE CE N'EST PAS SPECIFIQUE A 100% sur l'histopathologie.

Les parasites ou alors leurs œufs entraînent des lésions non spécifiques, des granulomes épithéliodes et géantocellulaire ou bien des choses bizarres comme des kystes ou bien des choses pseudo tumorales.

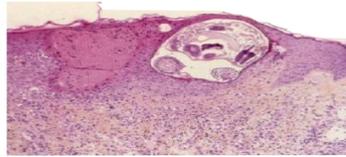
On voit ici un œuf de schistosome (= bilharziose) avec une réaction granulomateuse épithéliodes et géantocellulaire.

Le sarcopte de la gale est visible à l'intérieur de l'épiderme. La trichine est un parasite venant du Portugal qui se met au niveau des cellules musculaires.

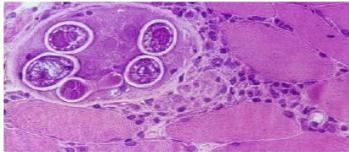
### Parasitoses



Oeuf de schistosome



Sarcopte de la gale

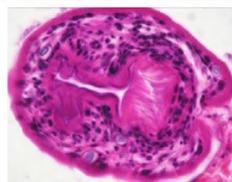
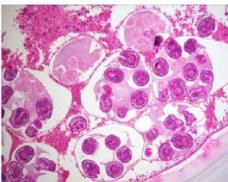
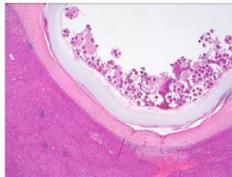


Trichine

On voit ici des kystes hydatiques pseudo tumorales provenant du taenia. On voit des petites vésicules qui va donner chacune une kyste intra-hépatique (rate ou poumon) cloisonné pouvant être hyper échogène. le seul traitement est chirurgical on peut parfois les drainer mais il faut bien les stériliser car si on les laisse sa peut parfois infecter tout le péritoine.

### Parasitoses

#### Kyste hydatique



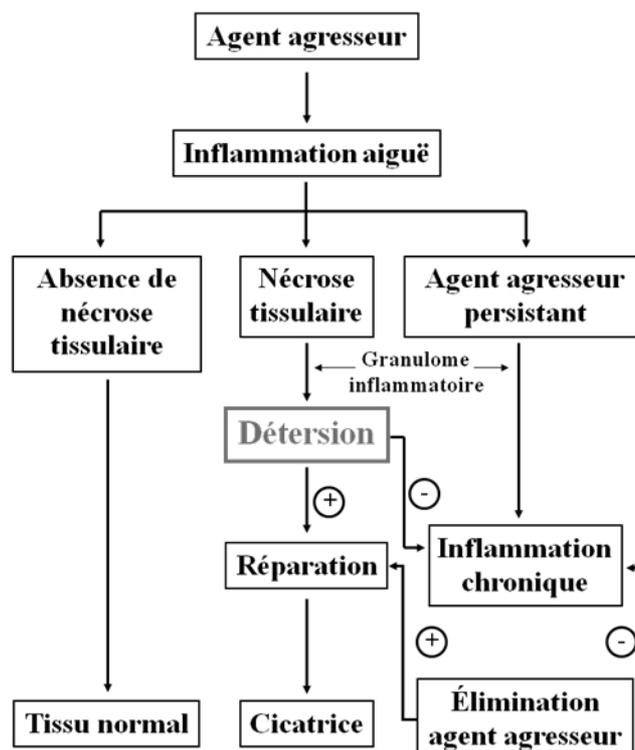
## Inflammations virales

### Introduction

C'est l'avant dernier cours sur la pathologie inflammatoire. Aujourd'hui on va s'intéresser aux inflammations provoquées par des virus. L'inflammation suit toujours le même schéma général. Dans le cas des inflammations virales, on va voir que le virus est un agent parfois assez difficile à faire sortir de la cellule, c'est donc un **agent agresseur persistant**. On va donc souvent être dans le cas **d'infections virales chroniques**.

Ex: - Hépatite B: 5 à 10% évoluent sur le mode d'hépatites chroniques  
- Hépatite C: 30%  
- HIV: infection chronique (il y aura plusieurs phases dans l'inflammation par le virus HIV : infection des LT CD4, ça reste comme ça pendant longtemps, puis quand ça aura altéré de façon importante la fonction des LT CD4 il y aura un syndrome d'immunodépression)

Les virus peuvent aussi donner des inflammations aiguës, et peuvent aboutir au schéma de l'inflammation classique avec la réparation et la cicatrice, à condition qu'il y ait eu de la nécrose tissulaire. (cf. schéma)  
Quand il n'y a pas de nécrose tissulaire, vous récupérez un tissu normal, ce qui arrive aussi fréquemment dans beaucoup d'infections virales. exemple : l'infection de la grippe



Le virus est une sorte de **parasite intracellulaire obligatoire**:  
il ne peut pas se développer, se multiplier et fabriquer toutes les protéines qui servent à sa constitution en dehors d'une cellule infectée par le virus, et le virus utilise le matériel de la cellule.

Les virus sont responsables d'infections qui sont extrêmement fréquentes.  
Les réactions virales peuvent être à l'origine d'une réaction inflammatoire dont la gravité est fonction de:

- la **virulence** du virus: son activité pathogène sur la cellule
- la **réponse immunitaire** de la personne infectée c'est à dire en fonction de l'importance de la réponse immunitaire, les lésions pourront être plus ou moins graves:

Si on a peu de réponse immunitaire, on aura une infections latentes, persistantes pouvant durer plusieurs années et se réactivant beaucoup plus tard

L'aspect morphologique peut dans certains cas être lui-même suffisamment spécifique pour être évocateur d'une infection virale et parfois même du virus responsable. On verra que les techniques d'immunohistochimie et d'hybridation moléculaire in situ sont très importantes pour détecter et déterminer quel virus est responsable de la réaction inflammatoire.

## I. Rappel structure du virus

Les virus sont des structures de très petite taille: entre 20 et 200 Angström.  
Ils sont constitués de différents éléments:

- un seul acide nucléique: ADN ou ARN (**obligatoire**)
- une capsid nucléique qui entoure et protège l'acide nucléique: il s'agit d'une structure protéique (**obligatoire**)
- une enveloppe protéique autour de la capsid (**facultative**)
- des enzymes: dans les virus complets il y a souvent des enzymes qui vont permettre aux virus de se répliquer à l'intérieur de la cellule quand ils auront infecté la cellule hôte (**facultatif**)

Tous les différents constituants protéiques du virus (surtout la capsid et l'enveloppe quand elle existe) sont des protéines donc ont des **propriétés antigéniques**. Ces protéines pourront être exprimées à la surface de la cellule infectée, et donc être à l'origine de la réponse immunitaire développée. Ce seront souvent les cellules de l'immunité inflammatoire, en particulier les lymphocytes, qui attaqueront les cellules infectées exprimant les protéines virales à leur surface.

exemple : Hépatite B (virus à ADN enveloppé)

*L'antigène HBs (Ag de surface, de l'enveloppe) est exprimé à la surface de la membrane hépatocytaire, reconnaissance par les LT circulants, cascade immunitaire, arrivée de LT cytotoxiques qui attaquent les hépatocytes exprimant l'antigène HBs à leur surface*

*→ les lésions retrouvées dans l'hépatite B ne sont pas liées à la virulence du virus dans l'hépatocyte mais à la **réaction immunitaire cytotoxique** par les LT contre les cellules qui portent HBs*

Donc les propriétés antigéniques des protéines du virus vont être importantes pour expliquer le mécanisme physiopathologique de certaines lésions observées.

## II. Le cycle viral

### 1. reconnaissance du virus par la cellule hôte :

Le virus doit obligatoirement rentrer dans une cellule pour se développer, donc pour cela il faut que la cellule le reconnaisse. Cette reconnaissance se fait grâce à la présence de **protéines de surface** sur l'enveloppe ou la capsid du virus reconnaissant des **récepteurs** à la surface de la cellule qui sera infectée.

→ les virus ne rentrent pas dans n'importe quelle cellule, ils ne peuvent rentrer que dans les cellules exprimant certains récepteurs membranaires qu'ils pourront reconnaître

*Ex: Hépatite B : antigène d'enveloppe = Ag HBs > reconnaissance de HBs par des récepteurs présents à la surface des hépatocytes .Le virus de l'hépatite B va donc souvent rentrer dans les hépatocytes (mais pas seulement).*

*Le SIDA (virus à ARN) : capable de reconnaître les LT mais aussi certains neurones (car ces deux types de cellules possèdent des récepteurs de surface capables de reconnaître ce virus) >infections des LT CD4 + manifestations neurologiques*

### 2. pénétration du virus dans le cytoplasme de la cellule et libération du matériel génétique viral par décapsidation :

les protéines de la capsid partent donc dans le cytoplasme.

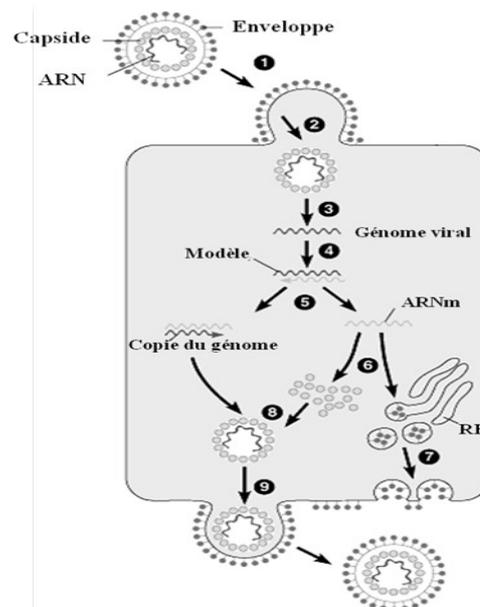
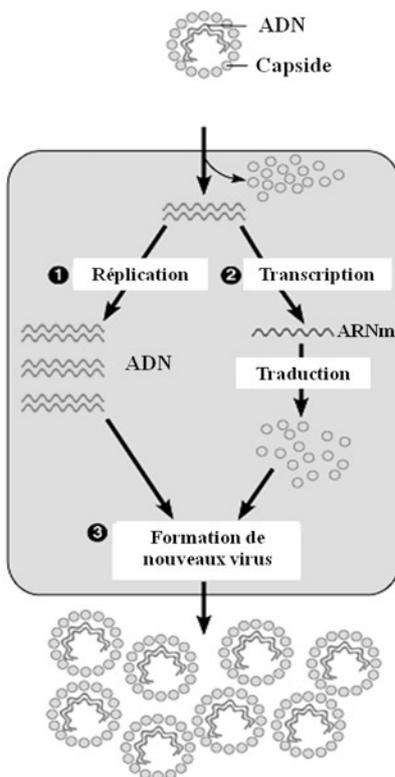
**Virus à ADN** : 2 branches à ADN:

réplication des branches

1 des 2 branches : transcription en ARN messager du virus , traduction en protéines du virus (la formation des protéines se fait dans le réticulum endoplasmique de la cellule hôte

Puis combinaison de l'ADN et des protéines de capsid (et de l'enveloppe si il y en a une)

Formation de nouveaux virus pouvant être libérés à l'extérieur de la cellule.



**Virus à ARN** : 1 seule branche :

- copie du génome en ADN puis retransformation en ARN
- transcription en ARN messager de la copie d'ADN
- passage dans le réticulum endoplasmique et formation des protéines virales

- Assemblage du virus complet (ARN+protéines+/-enveloppe) et libération.

**Remarque :**

Le virus ne se réplique pas toujours complètement et forme un nouveau virion (petit virus) complet. Parfois le cycle viral s'arrête et le matériel génétique viral (que ce soit de l'ADN ou de l'ARN après une reverse transcription en ADN) **s'intègre au génome de la cellule**. On n'en entend alors plus parler.

Plusieurs mécanismes peuvent alors se mettre en place :

- **Le génome va se réactiver** et se mettre à fabriquer les protéines nécessaires à la formation d'un nouveau virus, Des années plus tard, à l'occasion d'une circonstance X.

*exemple : varicelle (virus à ADN) : c'est un virus qu'on attrape quand on est petit. Le virus ne va pas donner des virions complets au départ. Le virus se met dans la corne postérieure de la moelle infection des neurones sensitifs mais aucune manifestation immédiate.*

*Quand on devient vieux ou immunodéprimé, l'ADN du virus de la varicelle se réactive -manifestations correspondant au territoire sensitif de la moelle infectée = zona (vésicules ressemblant aux vésicules de la varicelle mais beaucoup plus douloureux).*

→ *c'est le même virus qui est resté dans l'organisme pendant plusieurs dizaines d'années*

- **Intégration du matériel génétique viral à un endroit particulier : intégration à un endroit qui stimule un oncogène**  
- transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse

*exemple : hépatite B : l'intégration du matériel génétique viral dans le matériel génétique de l'hépatocyte provoque la transformation des cellules en hépatocytes tumoraux. certaines leucémies (leucémies T) sont dues à un virus particulier HTLV1 (human T lymphoma virus 1)*

Les conséquences de l'infection virale peuvent donc être :

- **immédiates** : production de virions complets, tuant les cellules hôtes, puis le système immunitaire se débarrasse des virions.  
*exemple : gastroentérite virale, grippe, etc.*
- **tardives** : intégration du matériel génétique viral dans la cellule .  
Le virus peut persister extrêmement longtemps : infections chroniques, formation de tumeurs.

### III. Voies de pénétration et de dissémination du virus dans l'organisme

#### **1. Voies de pénétration:**

Les portes d'entrée sont extrêmement variées :

- **voie respiratoire** : *myxovirus (grippe)*
- **voie digestive** : *poliovirus (poliomyélite)*
- **transfusion sanguine** : *hépatite B et C* mais plus maintenant (contrôles +++)
- **transmission sexuelle** : *hépatite B, HIV*. La transmission sexuelle se fait soit parce qu'il y a des petites abrasions muqueuses, soit parce que le virus est transmis par le sperme.
- **transmission iatrogène** : *hépatites B et C* (transfusions sanguines, toxicomanes qui se prêtent les aiguilles), *VIH* (toxicomanes)

(dans les prisons il y a beaucoup d'hépatites C à cause des aiguilles qui circulent et beaucoup de co-infection HIV-HCV(hépatite C) )

(Il y a environ 500 000 à 1 million de personnes encore infectées par le HCV en France. Le HCV est responsable dans 30% des cas d'hépatites chroniques pouvant évoluer en cirrhose qui est un facteur de carcinome hépatocellulaire.

La fréquence du carcinome hépatocellulaire a augmenté depuis une quinzaine d'années, elle descendra peut-être lorsqu'il n'y aura plus de personnes infectées depuis très longtemps par le HCV. On étudie en ce moment les carcinomes hépatocellulaires des personnes infectées il y a 20 ou 30 ans, quand on ne connaissait pas encore les modes de transmission)

#### **2. Voies de dissémination:**

Après que le virus ait pénétré dans l'organisme, l'infection peut :

- **Rester localisée à la porte d'entrée**  
*ex : rotavirus responsables des gastroentérites restent au niveau du tube digestif ( « chiasse carabinée » )*
- **diffusion à tout l'organisme**  
*ex : poliovirus : rentre au niveau du tube digestif puis se met dans la corne antérieure de la moelle épinière (d'où l'existence de paralysies lors de la poliomyélite)*  
*virus HIV : après contamination par transmission sexuelle ou par partage de seringue, le virus peut diffuser dans tout l'organisme (peut aller infecter n'importe quel LT CD4 ou passer la barrière hémato-encéphalique et aller infecter certains neurones)*

**La propagation se fait alors par:** -la lymphe,  
- le sang,  
- les cellules mononucléées circulantes infectées.

*ex : hépatite B ou C : le virus peut être libre dans le sang ou bien aller infecter des cellules mononucléées sanguines (plutôt des lymphocytes). Les virus peuvent donc aller se balader dans tous les organes.*

*C'est ce qui explique que, lorsqu'on transplante quelqu'un du foie parce qu'il a une cirrhose d'origine virale C, dans 99,9% des cas, il y a infection du greffon par le virus de l'hépatite C : il y a un petit stock de HCV qui n'est pas dans les hépatocytes qu'on a enlevés, mais qui circule dans le sang. Idem dans l'hépatite B sauf qu'on a des médicaments efficaces au moment de la transplantation et qui font qu'on va essayer de tabler sur tous les virus de l'HBV qui risquent de rester au moment de la transplantation. On va faire en particulier des injections de gammaglobulines anti-HBV à des doses très fortes dans les jours et les semaines qui suivent la transplantation. Donc la réinfection de greffon par l'hépatite B sont très rares, contrairement à l'hépatite C (pas de médicaments).*

#### **IV. Mécanismes de défense contre les infections virales**

- **mécanismes non spécifiques :**

- **Barrières anatomiques :**

- peau, muqueuses :

- les muqueuses qui sécrètent du lysozyme (mauvais pour l'enveloppe du virus ou la capsid protéique s'il n'y a pas d'enveloppe), l'acidité gastrique

- **Les interférons :**

- protéines synthétisées en réponse à une infection virale par les cellules infectées elles-mêmes mais aussi par les cellules de la réaction inflammatoire : les LT (IFN $\gamma$ ), d'autres lymphocytes ou des macrophages activés (IFN $\alpha$ ), ou encore les fibroblastes (IFN $\beta$ ).

L'action des interférons n'est pas du tout spécifique du virus ayant induit la synthèse.

Actions : \_ déclenchent la synthèse par la cellule d'enzymes qui s'opposent à la réplication du virus , action anti-répllicative virale,  
\_ augmentent la cytotoxicité des cellules tueuses vis-à-vis des cellules infectées par le virus : augmentation des HLA de type 1 à la surface des cellules infectées, qui sont reconnus par les cellules cytotoxiques.

- **mécanismes spécifiques :**

Par les antigènes viraux protéiques surtout. Les caractères de la réponse immunitaire dépendent du virus et de l'état immunologique de l'hôte (un malade immunodéprimé ne réagit pas du tout de la même manière qu'un malade immunocompétent)

- **immunité humorale :**

- Ac \_ neutralisent les virus circulants

- \_ participent à la lyse des cellules infectées en se fixant sur les Ag viraux à leur surface et en activant le complément

- \_ forment des complexes immuns circulants (avec des Ag de surface des cellules infectées) qui se baladent et peuvent aller se déposer dans la matrice extracellulaire, par exemple dans la paroi des vaisseaux et donner des dépôts fibrinoïdes (*périartérite noueuse, liée dans 30-40% des cas au virus HBV*)

- **immunité cellulaire :** lyse des cellules infectées :

Ces cellules expriment des Ag à leur surface permettant la reconnaissance par des LT et le recrutement de LT cytotoxiques qui, avec leur perforine, perforent la membrane de la cellule cible >entrée de granzymes du LTC dans la cellule et activation de la cascade aboutissant à l'apoptose de la cellule

## V. Conséquences biologiques des infections virales

- nécrose cellulaire, lyse cellulaire : infection aiguë  
*ex : grippe : on tousse et on crache parce que le virus de la grippe se met dans les cellules de l'épithélium bronchique et les tue, c'est ce qu'on crache*
- persistance à l'intérieur de la cellule : infection chronique  
*ex : hépatite : - A : infection aiguë*
  - B : dans 95% des cas : hépatite aiguë / sinon chronique
  - C : 30% des cas : infection chronique : nécrose, fibrose , aggravation en hépatite chronique puis en cirrhose
  - E : infection chronique)

## VI. Aspects morphologiques d'une infection virale et de ses conséquences cellulaires

Il faut savoir qu'il y a premièrement les conséquences de l'inflammation du tissu qui sont liées au virus lui-même, et deuxièmement il y a le témoin de la réaction inflammatoire qui est la réaction immunitaire.

### 1. Aspects morphologiques des cellules infectées par le virus

Il y a 6 aspects à connaître :

- **Aucune modification morphologique :**  
il faut alors aller chercher par microscopie électronique l'expression de :
  - certaines protéines virales : par immunohistochimie (*par ex Ac dirigé contre Ag du CMV*)
  - ou bien de matériel génétique viral : par hybridation in situ (*par ex mise en évidence de l'ARNm du virus EBV grâce à une sonde ADN ou un ARN complémentaire de cet ARNm, puis révélation par des Ac ou une autre sonde visible*)Mais la microscopie électronique n'est plus utilisée pour ça, on utilise plutôt des techniques de PCR.
- **inclusions virales cytoplasmiques ou nucléaires :**  
Assez caractéristiques des infections virales. Inclusions = agglomérats de protéines virales, associées à d'autres protéines de la cellule  
  
*ex : hépatite B, inclusions cytoplasmiques : en HES (hématéine éosine safran) : hépatocytes avec le noyau repoussé en périphérie et le cytoplasme en aspect de verre dépoli (délavé) = présence de HBs dans le RE des hépatocytes / en immunohistochimie avec un Ac anti-HBs : présence de dépôts bruns = complexes immuns*  
Herpès, inclusions intranucléaires  
CMV, inclusions cytoplasmiques ou intranucléaires

- **Ballonisation de la cellule :**  
Cellule clarifiée, agrandie = RE rempli d'eau  
-non spécifique: *par ex dans l'hépatite, il y a ballonisation, mais cette manifestation se retrouve non seulement dans l'inflammation virale, mais aussi dans n'importe quelle cause d'hépatite (médicaments, toxiques...)*
- **Apoptose :** non spécifique (beaucoup d'apoptoses n'étant pas d'origine virale : toxique...)
- **Anomalies de la multiplication cellulaires :**
  - cellules géantes multinucléées (≠ cellules qu'on a vues dans les granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires) = cellules infectées par le virus qui entraîne une modification de la cellule et donc des troubles de la multiplication cellulaire : il y a division du noyau sans division du cytoplasme.  
(*ex : rougeole : les cellules épithéliales bronchiques sont multinucléées, parfois les hépatocytes aussi.*)
  - hyperplasie : il y a trop de multiplication cellulaire donc il y a plus de cellules que normalement dans le tissu. Ca peut même donner des petites tumeurs bénignes  
*par ex papillomavirus qu'on attrape à la piscine et qui peut donner des verrues plantaires = hyperplasie de l'épiderme*
- **Transformation maligne :**  
intégration du matériel génétique viral au matériel génétique de la cellule infectée, soit à côté d'un oncogène, soit à côté d'un gène suppresseur de tumeur en l'inhibant et entraînant une prolifération cellulaire sans aucune régulation et aboutit à un cancer  
*ex : papillomavirus (seulement certains) → cancer du col de l'utérus  
carcinome hépatocellulaire (pas vraiment prouvé)  
EBV : certains lymphomes  
HTLV1 : certaines leucémies*

## 2. Réaction inflammatoire secondaire à l'infection virale

Cette réaction est variée : elle peut être faite de cellules mononucléées : LT (*hépatite B*), LB, polynucléaires (*Herpès*), macrophages.

Ces macrophages peuvent se transformer en cellules épithélioïdes et cellules géantes multinucléées.

Certains virus peuvent entraîner une réaction inflammatoire particulière caractérisée par une forme de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires (*par ex EBV ou CMV*)

### Evolution des infections virales :

- **élimination du virus**, avec infection aiguë sans nécrose > tissu normal
- **persistance du virus** dans la cellule > infection latente (aucune modification de la cellule, *par ex virus de la varicelle*)  
> infection chronique (petites lésions persistantes ou actives, *par ex hépatites chroniques à bas bruit*)  
> cancer
- **entrée du virus dans la cellule, modification de quelques fonctions de la cellule sans la tuer :**  
*par ex : HIV : rentre dans les LT CD4 et les empêche d'exercer leur rôle immunorégulateur > immunosuppression*

## **VII. Maladies à agents transmissibles non conventionnels**

Ce sont des infections neurologiques dues à des prions (prions = bouts de protéines, aucun acide nucléique). Elles surviennent chez des gens génétiquement prédisposés. Les prions ne sont pas immunogènes donc il n'y a pas de réaction avec des cellules de l'inflammation. On ne voit des lésions que dans les cellules infectées (par exemple des neurones vacuolisés). Les protéines des prions sont mal formées et l'infection se propage de proche en proche.

*Ex : Creutzfeld Jacob : maladie que l'on a beaucoup retrouvée au moment des trafics d'hypophyses (hormones de croissances) : on récupérait des hypophyses dans les salles de nécropsie sans vérifier leur état, or certaines hypophyses venaient de personnes ayant eu une maladie due à des prions, et comme ils préparaient des extraits en faisant des mélanges à partir de différentes hypophyses, il y a eu transmission du Creutzfeld Jacob à cause de ces prions aux enfants ayant reçu des hormones de croissance.*

## **VIII. Inflammations liées aux agents physiques**

Ces inflammations ne sont pas très spécifiques, on le verra quand on fera la pathologie iatrogène. Il y a quelques petits signes qui permettent de suggérer que parfois les lésions sont dues à des radiations ionisantes, et on verra les problèmes que ça peut poser chez les personnes traitées par des radiations ionisantes et chez qui on fait des biopsies.

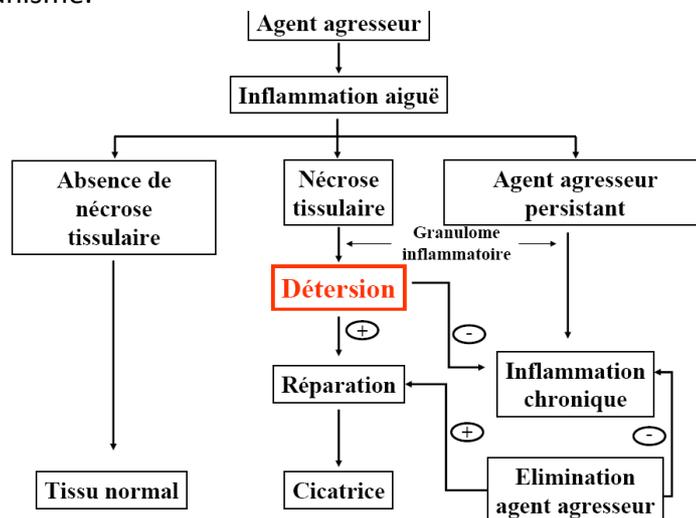
NB : toute cause de nécrose tissulaire peut être responsable d'une inflammation (par ex : infarctus du myocarde)

La prochaine fois : immunopathologie = lésions liées à un trouble de la régulation immunitaire

# IMMUNOPATHOLOGIE

## I. Introduction

La réaction immunitaire a souvent pour but de se débarrasser des agents « agresseurs », reconnus comme étrangers à l'organisme.



Points que l'on va voir ce cours :

1. Il y a un certain nb de maladies qui sont liées à une réponse immunitaire exagérée ; anormalement importante, en réponse à un agent agresseur = **Maladies par hypersensibilité**
2. **Maladies liées à la pathologie des greffes d'organe** : rejet de greffes d'organes et maladies du greffon contre l'hôte (observé après les greffes de moelle osseuse)
3. **Maladies auto-immunes (MAI)**. Réponse contre nos propres constituants tissulaires comme s'ils étaient « étrangers ».
4. **Les déficits des réactions immunitaires**

## II. Les maladies par hypersensibilité

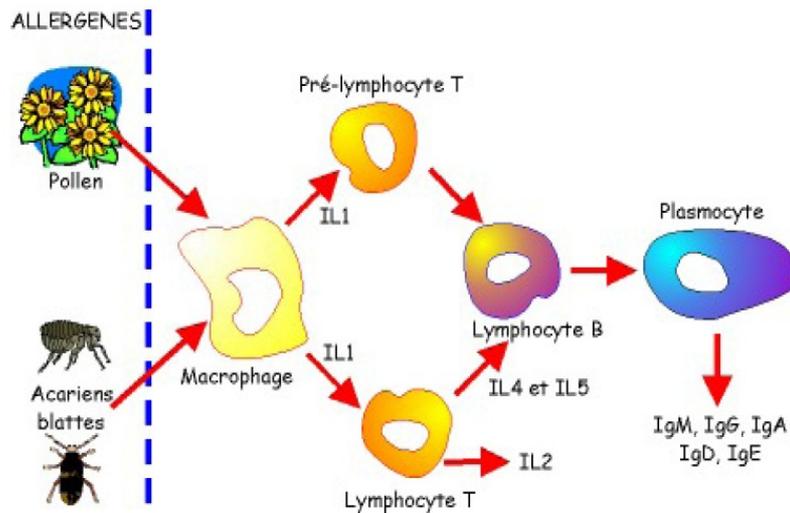
Ce sont des maladies pour lesquelles les réponses immunitaires sont anormalement importantes. L'hypersensibilité est une caractéristique individuelle, qui se manifeste chez un sujet qui est déjà sensibilisé à un Ag donné

4 types de maladies par hypersensibilité:

- Immédiate (dans les secondes qui suivent la greffe)
- Type 2: Ac cytotoxique
- Type 3: A immun complexe
- Type 4 ou retardée. Survient 2 ou 3 jours après la nouvelle exposition à l'Ag. Lié à une réaction cellulaire lymphocytaire

## 1) Hypersensibilité de type 1 ou immédiate

Survient immédiatement après le 2<sup>ème</sup> contact avec l'Ag. Elle s'observe souvent après l'exposition au pollen ou à des acariens.



Dans le pollen ou les acariens, il y a des Ag qui vont activer la réaction immunitaire.

Ils vont être présentés par des macrophages à des LT.

Ces LT vont activer les LB, qui vont se transformer en plasmocytes qui vont ensuite sécréter des Ac. Notamment des Ac de classe **IgE**.

Les Ac de la classe IgE vont se fixer sur des **basophiles** ou des **mastocytes**.

Ainsi quand on va avoir une 2<sup>ème</sup> exposition à des Ag qui viennent du pollen ou des acariens, ces Ag vont reconnaître les Ac fixés sur les basophiles/mastocytes.

Les **Ac** vont donc reconnaître :

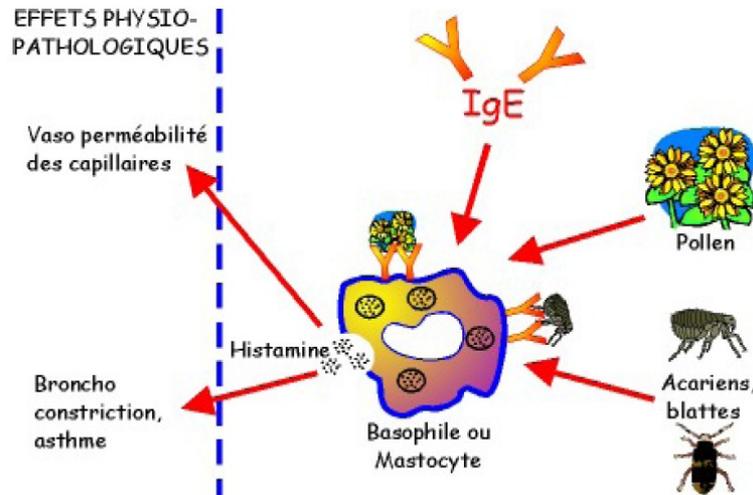
- Les basophiles par leur fragment **Fc** et
- Les Ag (qui arrivent pour la deuxième fois) par leurs fragments **Fab**.

Les Ag vont se mettre sur les Ac en faisant des **ponts** entre les molécules d'IgE => activation mastocytes/basophiles => **Dégranulation** : libération de leur contenu intra-lysosomal = médiateurs chimiques de l'inflammation très puissants (histamine, sérotonine, lipides pharmacologiquement actifs...)

Ces produits vont avoir des effets sur la *phase initiale de la réaction inflammatoire* cad sur la **phase vasculo-exsudative** (congestion, œdème, augmentation de la perméabilité, contraction des muscles lisses).

Ceci explique que cliniquement les manifestations de l'hypersensibilité immédiate vont être : de l'urticaire, du rhume des foins, des crises d'asthme (broncho-constriction), des œdèmes de Quincke, accidents anaphylactiques (avec bronchospasme et collapsus).

Cette réaction inflammatoire est surtout caractérisée par **réaction vasculo-exsudative** (congestion, l'œdème...). On trouvera des **PN Basophiles** qui vont sécréter des CK, chimiotactiques pour les **PN Eosinophiles**. On peut voir aussi des **mastocytes**.



## 2) Hypersensibilité de type 2 ou à Ac cytotoxique

Les Ac ici sont plutôt des **IgG** ou **IgM**. Ces Ig vont se diriger contre des Ag présents à la surfaces de certaines cellules: soit sur les Ag cellulaires soit sur des Ag fixés sur la membrane cellulaire.

Cela explique un certain nombre d'*anémies hémolytiques*, liées à des médicaments/toxiques.

Certains médicaments ou toxiques peuvent se comporter comme des haptènes qui viennent se fixer sur la membrane des GR.

Ils se fixent sur la membrane des GR. Puis des Ac vont venir, par leurs fragments Fab se fixer sur l'Ag (lui même fixé sur les GR).

Et lorsqu'il va y avoir cette réaction Ac-Ag à la surface du GR, il va y avoir fixation possible du complément créant un trou dans la membrane des GR, provoquant ainsi une et nécrose/lyse du GR.

Cela explique aussi les *accidents de transfusions sanguines*, provoquant une réaction des Ac contre des Ag qui sont présents à l'état normal sur la membrane du GR. Si on fait en sorte qu'il n'y ai pas exactement le même, on peut avoir une incompatibilité dans le système du groupe Rhésus. On va avoir une nécrose de la cellule sur laquelle vient se fixer l'Ig.

- Ca peut être une **Ig qui active le complément**, ou bien
- L'Ig fixée sur l'Ag de la membrane cellulaire peut aussi par son fragment Fab qui est libre, **fixer d'autres cellules**, par exemple des PNN, des monocytes, des cellules NK

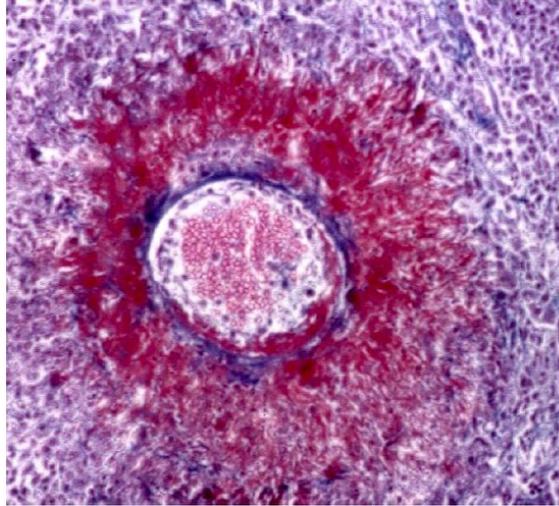
Donc finalement on retrouve soit une action directe de l'Ac cytotoxique, soit une action par l'intermédiaire de cet Ac, par d'autres cellules = Action cytotoxique Ac dépendante

### 3) Hypersensibilité de type 3 ou à immun complexe

Ces immuns complexes sont soit *circulants* soit *locaux* (in situ)

Quand un Ac rencontre un Ag, il se forme un complexe immun, et normalement ce complexe immun est éliminé par le système des phagocytes mononuclés.

Dépôts fibrinoïdes



#### 3 exemples de maladies à immun complexe :

(2 premiers : maladies à immuns complexes circulants )

- **Persistance d'un Ag synthétisé en excès, qui va entraîner la formation d'Ac dirigés contre lui.**  
Le complexe Ag-Ac va se mettre à circuler dans l'organisme.

*Ex : Hépatite B : formation du complexe AgHBS-Ac => se dépose dans la MEC, quand ca va dans la paroi d'une artère => va donner des complexes = dépôts fibrinoïdes => active le complément => entraîne Réaction Inflammatoire qui peut être **nécrosante**. C'est ce qu'on observe dans les panarthérites*

Complexe immun circulant, avec un Ag étranger

- **Lupus érythémateux disséminé. Ac dirigés contre l'ADN**

Production anormale d'Ac dirigés contre nos propres Ag. Cet Ac va se fixer sur un Ag (qui peut être circulant) et ca va donner un immun complexe circulant. Dans le Lupus érythémateux disséminé, on a des Ac dirigés contre l'ADN. Ces complexes Ag-Ac vont se déposer dans la MEC de différents organes, par exemple dans la MEC de la **paroi des vaisseaux** (vx) du rein, du péricarde, de la plèvre, des articulations, de la peau

Complexe immun circulant, avec un Ag normal de notre organisme

- **Maladie du poumon de fermier. (=>Immuns complexes in situ)**

Il va y avoir inhalation de certains Ag qui vont se retrouver niveau des muqueuses respiratoires. Les plasmocytes qui sont à l'intérieur du chorion de la muqueuse, vont sécréter des IgA. Le complexe Ag-Ac va donc rester sur place, au niveau de la paroi de la bronche (quasiment au niveau des cloisons inter-alvéolaires) à la fin des bronchioles terminales

Et ces complexes Ag-Ac localisés, secondaires à l'inhalation d'un Ag contenu dans le fumier, vont entraîner une activation de la réaction inflammatoire qui peut être responsable d'une nécrose tissulaire. Elle va donc nécessiter une réparation tissulaire qui peut se faire au prix d'une fibrose

La complication des maladies à immun complexes avec dépôts in situ, s'il y a eu nécrose, va donc être une **séquelle fibreuse**

Quand on a des dépôts d'immuns complexes in situ, on va avoir une activation des **LT** qui vont activer les **macrophages** qui vont les transformer en **cellules épithélioïdes et cellules géantes**

Une autre caractéristique histologique des maladies avec dépôts d'immuns complexes in situ est donc la **présence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires**

#### 4) Type 4: retardée ou à médiation cellulaire

Va mettre en jeu des **macrophages** et des **LT** qui vont déjà être sensibilisés une première fois par l'Ag. (**Pas d'Ac**) => Ainsi cette réaction va prendre un certain temps après l'exposition à l'Ag

Ce mécanisme est rencontré dans de nombreuses réactions immunitaires à des bactéries (ex : les infections par les mycobactéries de la tuberculose, de la Lèpre). On peut donc l'observer après des réactions avec des bactéries, des parasites, des champignons, et aussi par des maladies allergisantes de contact (expl : dermites de contact)

Caractéristique de la réaction par hypersensibilité à type retardée : sur les coupes histologiques on verra essentiellement des **granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires** (comme dans l'hypersensibilité de type 3)

Cette lésion est due au fait que les LT qui sont en contact avec l'Ag, vont être des **LT CD4+** qui vont activer des **macrophages** et qui vont les transformer en **cellules épithélioïdes et cellules géantes**

Ces LT CD4+ sont aussi capables d'activer d'autres cellules comme les CD8+

### III. Pathologies de la transplantation:

- Le rejet de greffe d'un organe (rein, cœur, foie, ...)  
= réaction de l'hôte contre l'organe étranger qui lui est greffé (contre l'allogreffe)

- La réaction du greffon contre l'hôte  
= ce sont les Lymphocytes qui sont donnés dans la moelle greffé qui vont attaquer les organes du receveur

Les lésions histologiques sont comparables car les mécanismes sont similaires

## 1) Rejet de greffe

**Ensemble de toutes les réactions locales et générales, développés par le receveur à l'égard d'un greffon venant d'un donneur qui est cliniquement différent** (différences mineures ou majeures)

Le problème de ces réactions c'est qu'elles peuvent aboutir à la destruction complète du greffon, si on ne met pas en œuvre très rapidement une immunosuppression forte lorsque l'on suspecte un rejet. Il faut donc faire le diagnostic de rejet de greffe très rapidement. Le *diagnostic* de rejet de greffe se fait sur des arguments **biopsiques** (et non cliniques !)

Le rejet ne se développera que dans des zones accessibles au SI. Il n'y a donc jamais de rejet de cornée, car c'est un organe qui n'est pas vascularisé.

Les mécanismes impliqués sont complexes: ils font intervenir le système HLA.

Les LT cytotoxiques vont s'accumuler dans le greffon (qui est génétiquement différent) et vont attaquer les cellules du greffon. Dans l'organe greffé les cellules attaquées vont être les cellules **épithéliales** et les cellules **endothéliales**, car ces cellules expriment beaucoup de CMH de type I. (Or les LT cytotoxiques reconnaissent le CMH de type I)

Signes histologiques : **Inflammation** au niveau des **structures épithéliales** et **vasculaires** (endothéliales)

Les Ac peuvent-ils intervenir dans les rejets de greffe ?

Oui, les Ac peuvent intervenir si les gens ont déjà été sensibilisés à des Ag du greffon qui sont communs avec des Ag qui ont été transmis par exemple lors de transfusions en pré-greffe. Mais les Ac vont surtout intervenir lors des rejets hyperaigus.

La grande majorité des rejets sont des **rejets liés aux LT cytotoxiques**, qui vont survenir de manière aigue, c'est-à-dire dans les jours/semains qui suivent la greffe de l'organe.

### Exemple transplantation rénale/hépatique :

**-Rejet hyper-aigu** faisant intervenir les Ac :

Juste après la greffe on peut avoir un rejet hyper-aigu (immédiat): on y voit surtout des Ac dirigés contre des Ag du système ABO, qui vont s'attaquer à l'organe, surtout au niveau des vx. Ça va donner des nécroses hémorragiques. Le greffon devient rapidement rouge, nécrosé, hémorragique et dans ce cas on est obligé de le retirer et de faire une 2<sup>ème</sup> greffe en hyper-urgence.

Il va y avoir de la **vasoconstriction**, de la **nécrose tissulaire**, des **phénomènes hémorragiques** => Phénomènes vasculo-exsudatifs. Il va aussi y avoir beaucoup de **PNN**

=> Dans ce cas là les immunosuppresseurs ne fonctionnent pas, il faut changer l'organe.

### **-Rejet aigu d'allogreffe**

S'il n'y a pas de rejet hyper-aigu, on peut voir un **rejet aigu de type cellulaire** (intervenant quelques jours/semains après). Ce rejet aigu de greffe est caractérisé par une **infiltration de l'organe par des LT cytotoxiques**. Et c'est à ce moment là que les immunosuppresseurs sont les plus efficaces.

(NB : Quand on greffe un organe, immédiatement après on commence le ttt immunosuppresseur)

On observe dans le rejet aigu de greffe,

- De rein : une atteinte des cellules tubulaires rénales et des vaisseaux du rein.
- De foie : une atteinte des cellules épithéliales du foie, des cellules épithéliales biliaires et des vaisseaux du foie (veines portes, veines hépatiques terminales, ...)

### 3 signes histologiques de rejet aigu de greffe :

- **Endothélite** : destruction de l'endothélium par les LT (destruction de l'endothélium de la veine porte et du canal biliaire inter-lobulaire)
- **Cholangite** : inflammation du canal biliaire
- **Inflammation de l'espace porte** par les LT

Des qu'on fait le diagnostic de rejet aigu de greffe on donne une immunosuppression forte (càd un gros bolus de corticoïdes). C'est un traitement très dangereux s'il est associé à une infection.

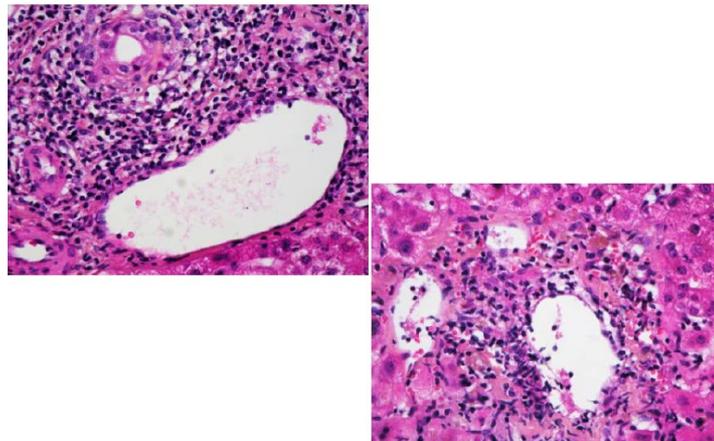
C'est pour cela que l'on fait une biopsie en urgence, pour savoir si les anomalies biologiques hépatiques sont dues au rejet ou pas. Car les signes cliniques et biologiques ne sont pas spécifiques.

Il ne s'agit pas d'une extemporané, car pour des lésions aussi fines, il faut inclure en paraffine. On fait donc une **inclusion rapide en paraffine** (3-4h).

Si on laisse évoluer les rejets aigus, comme toute inflammation, elle peut aller vers la chronicité.

Les rejets chroniques détruisent au fur et à mesure les organes ; les lésions vasculaires s'étendent aux gros vx. => **Lésions vasculaires** (athérosclérose)

### **Rejet aigu d'allogreffe hépatique**



### 2) Réaction du greffon contre l'hôte

Dans les hémopathies malignes par exemple, on reçoit une greffe de moelle osseuse. Cette greffe n'a pas pour but d'éliminer les cellules tumorales mais a pour but de corriger l'aplasie médullaire entraînée par les traitements chimiothérapeutiques.

Lorsque l'on fait une greffe de moelle, on greffe des LT. Dans ce greffon de moelle on donne des LT qui vont être étrangers. Ces **LT vont attaquer les organes du receveur** : les cellules **endothéliales**, les cellules **épithéliales**.

Les cellules épithéliales les plus touchées dans la maladie du greffon contre l'hôte sont :

- Les kératinocytes
- Les cellules du tube digestif
- Cellules épithéliales biliaires
- Les cellules des canaux excréteurs

Manifestations cliniques et biologiques : manifestations cutanées, digestives (diarrhées), choléstases biologiques avec possibilité de destruction des canaux biliaires, atteintes des canaux pancréatiques, sudoraux, ...

- 3 signes majeurs : peau, foie et tube digestif

Diagnostique : par biopsie en urgence comme dans le rejet de greffe.

On pourra observer des lésions endothéliales (avec Endothélite), des lésions des canaux biliaires interlobulaires

S'il s'agit bien d'une réaction du greffon contre l'hôte on met en place un traitement immunosuppresseur.

Cette maladie peut aussi évoluer de manière chronique (DIAP).

#### IV. Maladies auto-immunes

##### 1) Définition

= Réaction contre nos propres constituants immunitaires (absence de tolérance envers le « soi »)

Normalement le SI distingue le soi du non soi. Mais parfois il y a un risque d'échappement, au cours duquel on se met à produire des auto-Ac et des LT qui vont agir contre nos propres constituants tissulaires. Dans ce cas, nos propres constituants ne sont plus reconnus comme du « soi ».

##### 2) Spectre des maladies auto-immunes (MAI)

###### a) Maladies limitées à un organe

On parle de MAI spécifiques d'organe. Les Ac et les lésions sont limités à un seul organe.

Exemples :

- la *thyroïdite auto-immune*, responsable d'un goitre, d'une hypothyroïdie. Histologiquement on observe une infiltration de la thyroïde par des LT (qui vont stimuler les LB), avec une grosse population lymphocytaire. Et cette population lymphocytaire est capable de détruire ces cellules thyroïdiennes. Les Ac dans cette maladie sont dirigés contre la thyroglobuline (considéré comme « Ag »).
- le *diabète juvénile*. On voit une réaction immunitaire ou des Ac dirigées contre les cellules B des ilots de Langerhans du pancréas.
- La *myasthénie*. Maladie localisée aux muscles. On a ici des Ac dirigés contre les récepteurs à la sérotonine qui se trouvent au niveau des cellules musculaires striées.

b) Maladies généralisées : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, cirrhose biliaire primitive

Maladies pour lesquelles on a des Ac dirigés contre des Ag très largement répandues dans l'organisme, par exemple des Ac dirigés contre l'ADN ou des enzymes mitochondriales (Ac anti-mitochondrie)

Ces maladies posent le problème de savoir si les Ac sont délétères ou non :

- Probablement qu'ils ne sont pas délétères et qu'ils sont seulement le témoin qu'il y a une réaction immunitaire anormale.

Une réaction immunitaire anormale, par exemple lymphocytaire T qui va aller activer : d'autres lymphocytes cytotoxiques et qui expliquent les manifestations cliniques

- ou bien des LB qui vont sécréter de manière anormale des Ac.
- Parfois ces Ac sont délétères. Ils ne le sont pas par eux-même mais par le complexe Ag-Ac qu'ils forment.

c) Formes intermédiaires et maladies frontières

1) Lésions histologiques

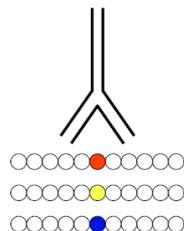
2) Mécanisme

a) Anomalies de la régulation immunitaire

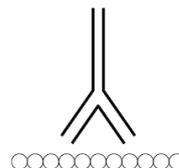
Il peut y avoir une hyperactivité des LB, des anomalies des LT auxiliaires qui stimuleraient trop les LB, un déficit dans les LT suppresseurs,

b) Reconnaissance anormale des auto-Ag

Anticorps antimicrobiens

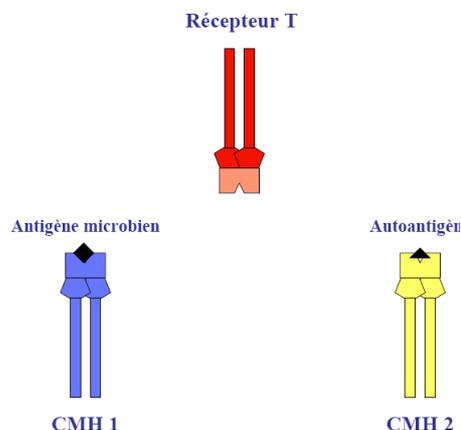


Autoanticorps



On peut faire des Auto-Ac parce qu'une protéine normale cellulaire a beaucoup de point en commun avec un microbe auquel on a été mis en contact auparavant.

On peut avoir été mis en contact avec un virus, pour lequel on a sécrété des Ac, et ce virus peut avoir des propriétés antigéniques communes avec certains de nos propres Ag cellulaire. On peut donc faire une MAI parce que l'Ac se trompe de cible.

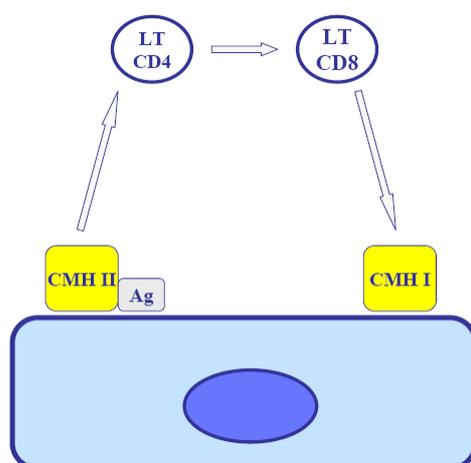


On a des Ag microbiens qui sont présentés par le CMH, ils ont des formes différentes mais ce que le Rc T va reconnaître n'est que ce qui est présenté à l'extérieur, cad le petit triangle (sur la diap). Si cette partie qui est présentée ressemble à un auto-Ag, les LT vont se fixer sur les Ag microbiens et sur les auto-Ag.

On dit que dans la cirrhose biliaire primitive, la réaction immunitaire se fait contre des Ag qui ressemblent à des bactéries avec lesquelles ont été en contact les gens.

Phénomène de ressemblance moléculaire.

### c) Prédisposition génétique



Une cellule épithéliale se met à exprimer de manière anormale le CMH de type II, au cours d'une réaction inflammatoire. Elle exprime à sa surface un Ag qui normalement n'est pas exprimé au niveau de la membrane. Cet Ag qui vient se mettre au niveau de la membrane, va se coller au CMH II qui normalement ne doit pas être reconnu s'il n'est pas étranger.

Le CMH II quand il se couple à l'Ag, l'ensemble va être reconnu comme étranger. Ce complexe CMH II-Ag va stimuler les LT CD4, qui vont eux même stimuler les LT CD8, qui vont à leur tour attaquer les cellules qui portent le CMH I => Mort de la cellule cible qui a produit l'Ag

Les Ac anti-mitochondrie dans la cirrhose biliaire primitive, sont le témoin de cette dis-régulation immunitaire. L'Ag reconnu ici, se trouve dans les mitochondries des cellules épithéliales biliaires ; il s'agit d'une pyruvate déshydrogénase. Et cette pyruvate déshydrogénase se comporte comme « étrangère » quand elle est couplée au CMH II de la cellule épithéliale biliaire.

## V. Déficits immunitaires

### 1) Congénitaux

### 2) Acquis

= Les traitements immunosuppresseurs qu'on donne chez les transplantés, ou les syndromes d'immunodépression (pré-infection par le virus HIV)

Ces déficits peuvent porter sur l'immunité humorale, sur l'immunité cellulaire, sur les macrophages, sur les cellules phagocytaires, sur les CPA, sur le complément ...

PAS D'ANOMALIE HISTOLOGIQUE SPECIFIQUE (infiltrations lymphoïdes, déplétions lymphoïdes, ...).

L'anapath n'a pas d'intérêt diagnostique dans les déficits immunitaires

### 3) Intérêt de l'étude anatomopathologique dans les complications liées à l'immunosuppression : infections opportunistes, syndromes lympho-prolifératifs

Ceux qui ont un déficit immunitaire sont susceptibles d'avoir des complications de leur déficit immunitaire. 2 types de complications :

- **Complications infectieuses**
- **Complications tumorales malignes** : Lymphomes. Ces lymphomes sont probablement liés à une infection par un virus.

# **PATHOLOGIE CIRCULATOIRE**

## **INTRODUCTION**

Les pathologies circulatoires sont les lésions du système circulatoire.

### **Fonctions du système circulatoire**

Le système circulatoire possède 2 fonctions principales:

- Une fonction de nutrition: transport de l'O<sub>2</sub> et des nutriments nécessaires à la nutrition des cellules et des tissus.
- Une fonction d'excrétion: transport hors de l'organisme des métabolites toxiques pour celui-ci.

### **Lésions du système circulatoire**

Toute perturbation du système circulatoire, qu'elle soit générale ou locale, va entraîner un certain nombre de conséquences sur la nutrition et la viabilité des tissus, ainsi que sur leur capacité à éliminer les produits toxiques qu'ils produisent.

Les lésions que l'on va avoir au niveau des tissus lors d'un problème vasculaire sont provoquées d'une part par le défaut d'apport en O<sub>2</sub> et d'autre part par la persistance de produits toxiques à l'intérieur de ceux-ci.

Le bon fonctionnement de ce système circulatoire va dépendre à la fois de facteurs hémodynamiques ( le débit cardiaque, les résistances périphériques...) et de l'intégrité des structures de ce système ( veines, artères, capillaires).

Les lésions que l'on va voir sont d'une part des lésions des vaisseaux eux même, et d'autre part des lésions qui sont les conséquences des altérations des différents éléments du système circulatoire.

## **2. LA CONGESTION**

### **Définition**

C'est l'augmentation de la quantité de sang qui est contenue dans un tissu , dans un organe ou dans un territoire de l'organisme et qui s'accompagne d'une vasodilatation de la zone touchée.

Il y a 2 types de congestions: l'active et la passive.

### **La congestion active**

La cause principale de celle-ci est la phase aiguë de la réaction inflammatoire (la 1ere phase de la RI). Elle résulte d'une vasodilatation **active**, médiée par des médiateurs chimiques de l'inflammation, avec un influx de sang artériel dans les tissus.

### **La congestion passive**

Elle est provoquée par un obstacle présent sur la circulation veineuse de retour qui draine un organe. Celle-ci peut touchée qu'une seule veine ou un groupe de veines , donc rester locale ou devenir généralisée si la lésion survient au niveau du cœur.

Une lésion du cœur droit va provoquer une congestion passive dans tout l'organisme.

Cette congestion passive s'accompagne d'un ralentissement du courant sanguin, qu'on appelle une stase. Cette stase sanguine va porter sur les veines, les veinules et les capillaires.

RQ: Dans la congestion active, on a une vasodilatation touchant les artères. Dans la congestion passive, on a un défaut de drainage veineux d'un tissu.

### **Conséquences tissulaires de la congestion passive: l'hypoxie aiguë ou chronique**

La première conséquence de la congestion passive est donc l'hypoxie de stase.

A chaque fois que l'on a un obstacle au retour veineux, on va avoir une stase sanguine dans les veines et dans les capillaires.

Le sang séquestré va se désaturer en O<sub>2</sub>, on va alors avoir une augmentation de la concentration de l'hémoglobine réduite qui lorsqu'elle dépasse 5g/ 100ml, prend la couleur bleu violet ( cela explique la cyanose des tissus observée lors d'hypoxie).

Les premières lésions vont porter sur les cellules endothéliales des veinules et des capillaires. Cela va provoquer une lésion de la paroi endothéliale responsable d'une hyperperméabilité passive de celle-ci.

Donc lors d'un obstacle au retour veineux, l'augmentation de la pression sanguine puis la lésion de la paroi endothéliale provoque une hyperperméabilité de celle-ci qui se traduit par un œdème tissulaire dit passif (on parle de transsudat: riche en eau et pauvre en protéines).

Si l'obstacle survient de manière aiguë (hypoxie aiguë), on va avoir un œdème associé à une nécrose tissulaire qui peut être hémorragique.

Si l'obstacle survient à bas bruit ( hypoxie chronique), on aura progressivement une atrophie du tissu qui va laisser place à une fibrose.

Il existe différents types de congestion passives: la congestion passive généralisée et la congestion passive localisée à un organe.

### **La congestion passive généralisée: l'insuffisance cardiaque**

Quand le cœur ne marche pas bien, il va y avoir une augmentation de la pression en amont dans le système pulmonaire et dans le système cave et donc un retentissement dans les tissus périphériques de l'organisme.

Le premier organe touché est le foie, il est drainé par 3 veines sus hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure (VCI) juste en dessous de l'abouchement de la VCI dans l'oreillette droite. Lors d'une insuffisance cardiaque droite, on a une augmentation de pression dans la VCI, dans les veines sus hépatiques, puis dans les veines centrolobulaires du foie.

On observe ainsi une congestion passive du foie, on parle de foie cardiaque.

Donc dans un foie cardiaque, on aura à la fois des lésions liées à la congestion passive, ainsi que des lésions ischémiques puisque il y aura un défaut d'apport sanguin par le système porte.

Aspect histologique du foie cardiaque:

Phase aiguë: dilatation sinusoidales (capillaires) et atrophie hépatocytaire, qui prédominent au niveau des régions centrolobulaires.

Les régions centrolobulaires seront aussi les plus touchées par les lésions ischémiques (nécrose ischémique) puisqu'elles sont loin des espaces porte, où se trouvent les artères et veines hépatiques.

Pendant cette phase aiguë, le foie augmente de volume et est douloureux.

Les lésions, sous traitements, peuvent disparaître.

Phase chronique: persistance centrolobulaire des lésions, avec apparition d'une fibrose qui est liée à l'hypoxie chronique.

A ce stade, les lésions sont beaucoup moins réversibles.

### **La congestion passive localisée à un organe ou à un groupe d'organe**

Le mécanisme est essentiellement lié à l'augmentation des pressions veineuses du à l'obstacle.

Ex: poumon de stase par rétrécissement mitral

Stade aigu: augmentation de la pression dans les veines pulmonaires gauches, puis dans les capillaires inter alvéolaires .

Cela provoque une congestion des cloisons inter alvéolaires, qui va s'accompagner d'un œdème( passage du sérum des capillaires vers les alvéoles).

Stade chronique: congestion et atrophie des cloisons qui va aboutir à une fibrose.

Ex: stase dans une veine périphérique: thrombose avec augmentation de pression en amont de l'obstacle et avec atrophie et œdème en aval de celui-ci.

Ex: carcinome hépatocytaire qui envahit les veines sus hépatiques, puis la VCI. On aura non seulement la tumeur dans le foie mais aussi les lésions liées à l'obstacle sur le retour veineux.

## **3. LA THROMBOSE**

### **Definition**

Coagulation du sang dans une cavité vasculaire ou dans le cœur chez un individu vivant. Le thrombus est le produit de la coagulation.

### **Rappel sur la coagulation**

#### **Première étape: rôle des plaquettes**

Mise en jeu des plaquettes qui réalisent 3 réactions concomitantes:

L'adhésion plaquettaire: lors d'une lésion endothéliale, il va y avoir une mise à nu du collagène. Les plaquettes qui circulent viennent interagir avec les fibres de collagène et adhèrent à celui-ci.

L'agrégation plaquettaire: Les plaquettes vont fixer des protéines, comme le fibrinogène, qui vont servir de liaisons entre celles-ci.

L'agrégation est régulée positivement par ATP , la thrombine

L'agrégation est régulée négativement par la prostacycline (secrétée par les cellules endothéliales saines) et le NO (monoxyde d'azote).

#### **Libération des facteurs plaquettaires**

#### **- Deuxième étape: formation du caillot fibrino-cruorique**

La dernière étape de la coagulation est la transformation du fibrinogène en fibrine.

La fibrine va former le filet qui va attraper ce qui passe dans le sang (GR, leuco) pour former le caillot fibrino-cruorique, à l'origine du thrombus qui adhère à la paroi des vaisseaux(différent de caillot post-mortem qui n'adhère pas).

## Physiopathologie

### Facteurs inhibant la formation de thrombose:

- Antithrombine 3: elle inactive la thrombine qui ne permet plus la transformation du fibrinogène en fibrine.
- Les protéines C et S: elles détruisent les excès de facteur 5 et 8 activés de la coagulation. Elle inhibent la formation finale de fibrine.

Un déficit congénital en ces protéines expose plus facilement les personnes aux thromboses.

- La cellule endothéliale: elle empêche les plaquettes d'adhérer au collagène sous jacent.

Elle exprime à leur surface la thrombomoduline, qui va lier la thrombine circulante et empêcher son action. Le complexe thrombomoduline/thrombine empêche la formation de fibrine et sécrète les protéines C et S.

Elle sécrète des molécules anticoagulantes et des substances activatrices du plasminogène, qui transforme le plasminogène en plasmine, qui lyse la fibrine.

Elle libère des prostacyclines et du NO.

### Facteurs favorisant la formation de thrombose

- Les lésions endothéliales
- Les facteurs hémodynamiques: la stase sanguine, les turbulences dans les cavités vasculaires (fav les collisions entre les plaquettes ce qui active l'agrégation).
- Les facteurs hormonaux: déficit en système inhibiteur de la coagulation, diminution du système fibrinolytique qui lyse la fibrine. Les androgènes ont des propriétés anti thrombotiques en favorisant la libération de plasmine. La thromboplastine tissulaire favorise la survenue de thrombose.

### Traitement préventifs

Les anticoagulants

## Morphologie

**Macroscopie:** Caillot rugueux, qui adhère à la paroi vasculaire et dilate les vaisseaux. La fibrine apparaît blanc à l'œil nu, donc associé à du sang le caillot a une couleur marron-rouge.

### Variétés topographiques

Les thromboses peuvent se faire n'importe où.

Il existe 2 types de thromboses:

- La thrombose oblitérante: le caillot oblitére totalement le vaisseau.
- La thrombose non oblitérante (murale)

Selon les vaisseaux atteints, on peut avoir des thromboses dans les veines des jambes, du système porte

Une thrombose peut avoir des conséquences différentes en fonction du type de vaisseaux: une thrombose dans une artère peut provoquer une ischémie et une embolie, une thrombose dans un petit capillaire peut provoquer un état de choc avec possible hémorragie.

## **Evolution**

### **La thrombolyse:**

Lyse des thrombus car le plasminogène est bien transformé en plasmine qui vient détruire la fibrine. Survient que si le caillot est très récent (inf à 48h) et n' a pas évolué vers une fibrose.

### **L'organisation du thrombus:**

Selon le modèle de la réparation tissulaire

### **Mobilisation**

Embolie fibrino-cruorique, surtout si le caillot est récent et surinfecté

### **Suppuration**

### **Calcification**

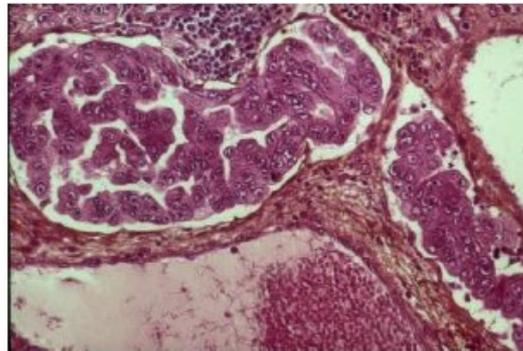
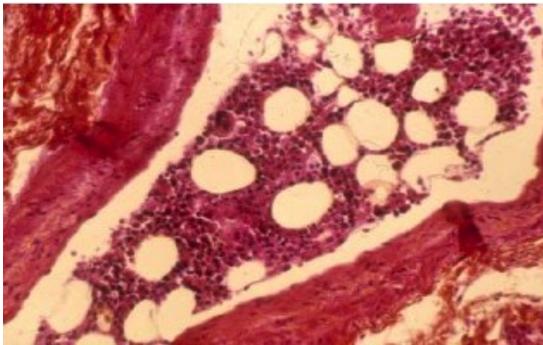
Le tissu conjonctif peut se calcifier

## Pathologies circulatoires (partie 2)

### I) EMBOLIES:

#### Definition :

C'est la projection dans le courant circulatoire d'un corps étranger au vaisseau endogène ou exogène qui s'appelle un embol. Il y a aussi la notion d'arrêt de cet embol dans un vaisseau dont le calibre est trop petit pour le laisser passer. Ça survient dans n'importe quel type de vaisseau : artères, veines, capillaires et lymphatiques (ex pour les lymphatiques : le mode d'extension des tumeurs). L'adjectif qui qualifie l'embolie précise soit la nature de l'embol (embolie graisseuse ou fibrino-cruorique) soit le point d'arrêt de l'embol (embolie pulmonaire)



#### Constitution :

- **Embol fibrino-cruorique** (le plus fréquent) : c'est la migration d'un thrombus, cela arrive le plus souvent quand le thrombus est récent et quand il est friable et fragmenté. Cela est favorisé aussi par l'infection car les polynucléaires sécrètent des enzymes qui vont lyser les constituants de l'embol. Le caillot pourra se lyser secondairement ou s'organiser selon le modèle inflammatoire et évoluer vers de la fibrose.
- **Embole microbien** : par ex le mécanisme de septicémie c'est la migration des germes ou le mode de dissémination de parasites ou les œufs de parasites (les schistosomes) dans l'organisme.
- **Embolie graisseuse** : quand fracture ouverte : car la moelle osseuse est essentiellement adipeuse et si effraction d'un vaisseau et donc il y aura migration adipeuse. Attention car cela peut donner des embolies pulmonaire.= EP
- **Embolie gazeuse** : plaie vasculaire à la suite d'un traumatisme et l'air entre dans le vaisseau. Aussi lors d'un accident de plongée.

- **Embolie artérioscléreuse** : que dans les artères. On peut avoir des embolies de cholestérol.
- **Embolie cellulaire** : dissémination d'une tumeur maligne ou embolie des cellules amniotiques au moment de l'accouchement.

### **Voie de cheminement :**

- **Embolie directe** : les plus fréquentes elles suivent le sens du courant circulatoire.

ex : EP à partir d'un caillot fibrino-cruorique d'une veine de MI qui va aller dans cœur droit et l'artère pulmonaire et s'y coince. Ou thrombus d'un infarctus du ventricule gauche on aura une embolie artérielle dans l'a. cérébrale antérieure ou bien l'artère rénale.

- **Embolie paradoxale** : on part du système veineux pour aller au système artériel par exemple à cause de la persistance du foramen ovale entre l'oreillette dte et gauche. On peut avoir une phlébite avec une thrombose qui va aller dans la veine ave inf puis dans l'oreillette droite et le caillot va passer dans l'oreillette gauche puis le ventricule gauche et on aura une embolie artériel alors que l'on est partie d'une veine.(Mais cela implique des conditions hémodynamiques particulières : pression du système droit soit assez importante)
- **Embolie rétrograde** : suit le sens inverse du courant circulatoire et cela implique toujours des conditions hémodynamiques particulières.

### **Conséquences de ces embolies :**

- **Générale** :  
Dépend du lieu où c'est arrêté l'embol et au caractère multiple et récidivant. Cela peut donner une mort subite.

ex : EP : embol à répétition > bouche branche de l'artère pulmonaire > Hypertension pulmonaire > Augmentation des pressions dans le ventricule droit > insuffisance cardiaque droite (cœur pulmonaire chronique).

Parfois on peut avoir des conséquences minimales à l'embolie pulmonaire : dyspnée quand phlébite on doit faire une scintigraphie pulmonaire.

Il y a aussi la septicémie quand on a la dissémination d'un germe lors d'un thrombus infecté.

Les métastases cancéreuses sont la généralisation d'une tumeur maligne.

- **Locale** :  
Si ça s'arrête dans une veine on aura une congestion.

Si c'est dans une artère c'est plus embêtant car on aura un défaut d'irrigation et on pourra aboutir à l'ischémie.

## II) L'ISCHEMIE :

### Definition :

L'arrêt de l'apport sanguin artériel dans un territoire donné de l'organisme. **Attention cela ne veut pas forcément dire qu'il y a obstruction de l'artère !!!** On peut avoir une ischémie avec des artères non bouchées

### Causes :

- Obstruction totale (thrombose, embolie, plaque d'athérosclérose) ou incomplète.

Parfois la sténose n'est pas très importante mais sténose + bas débit peut entraîner une ischémie aussi importante que si on avait une artère totalement bouchée.

compression extrinsèque par une tumeur, un hématome, tissu inflammatoire exubérant

- Spasme artériel prolongée après la prise de certains médicaments ou à cause du stress.
- Anévrisme artério-veineuse => shunt fréquent en pathologie cérébrale.

### Conséquences de l'ischémie :

- Hypoxie grave voir anoxie.
- Stade réversible : stades biochimiques que l'on ne voit jamais au microscope. La glycolyse sera augmentée, les lactates et les ions H<sup>+</sup> aussi et il y a moins de glycogène.  
Un peu après on aura des lésions ultrastructurales cad en ME : lésions mitochondriales, du RE. Diminution des enzymes du cycle de Krebs.
- Stade irréversible quand il y aura de la nécrose

ISCHEMIE N'EST PAS SYNONYME DE NECROSE . On peut avoir de l'ischémie avant la nécrose.

Si quelqu'un meurt d'un infarctus du myocarde dans les qq heures qui suivent la symptomatologie et bien on peut ne rien voir à l'autopsie parce que le tissu myocardique sera normal alors qu'il y a eu une ischémie. On commence à voir les lésions quand elles sont irréversibles cad au stade de nécrose !

### Formes évolutives des ischémies :

- forme aiguë : responsable le plus souvent d'un infarctus, d'une nécrose ischémique
- Ischémie chronique va donner la même chose que la congestion chronique : une atrophie tissulaire avec apparition d'une fibrose.

### Facteurs intervenant :

- ⇒ **Sensibilité tissulaire à l'anoxie** : les épithéliums sont plus sensibles que le tissu conjonctif. Le cœur le cerveau sont plus vulnérables que la peau. La durée d'ischémie aura son importance : pour 3 min d'ischémie on aura des lésions cérébrales mais pas cutanées.
- ⇒ **L'état fonctionnel du tissu ischémié** : plus un tissu est actif plus il sera sensible à l'hypoxie. Quand on fait une greffe on va réfrigérer le greffon pour diminuer l'activité métabolique.
- ⇒ **Mode de vascularisation du tissu ischémique** :
- Vascularisation artérielle unique et terminale : rein, myocarde
- Vascularisation double : poumon, foie (80% du sang vient de la veine porte et 20 % par l'artère hépatique)
- Circulation artérielle collatérale : conséquence moins grave !!

Plus on fera une ischémie brutale plus on aura de « chance » de faire une nécrose ischémique tissulaire plus elle est progressive plus le tissu va être atrophique et fibreux mais va mieux le supporter.

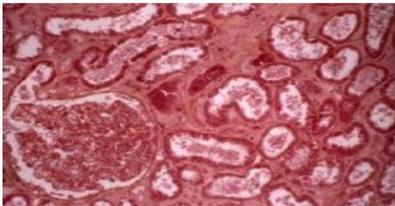
### III) L'INFARCTUS

Définition : Foyer circonscrit de nécrose ischémique dans un viscère en rapport avec l'interruption complète et brutale de la circulation **artérielle**. Mais encore une fois ne veut pas dire que les artères sont bouchées.

L'évolution : tissu de réparation et cicatrisation fibreuse (cause de la RI)

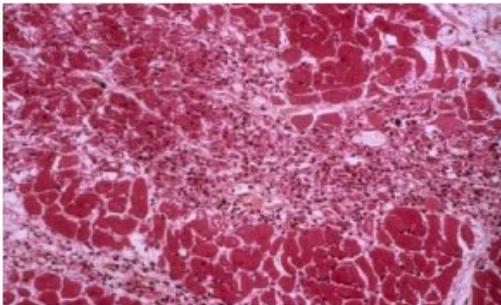
Caractéristiques morphologiques : dépend des conditions vasculaires locales

- **Infarctus avec nécrose ischémique pure NON HEMORRAGIQUE** : quand la vascularisation des organes est unique et terminale : rein , myocarde, cerveau , rate.  
Nécrose de coagulation où les cellules n'ont plus de noyau. MA macroscopiquement ces infarctus sont blanc autour c'est un peu rouge c'est la réaction vasculo-exsudative de la RI



en réaction à la nécrose du début. A la fin on aura une cicatrice fibreuse rétractile. Des qu'on a une nécrose dans un processus inflammatoire il faut qu'il y est la déterision et la constitution d'une fibrose.

- **Infarctus avec nécrose ischémique HEMORRAGIQUE** : survient dans les organes qui a :



- Double vascularisation artérielle comme le poumon : si on bouche l'artère pulmonaire par une EP on aura pendant quelques heures une nécrose ischémique pur. Cela va entrainer une RI et les médiateurs chimiques de l'inflammation vont dilater les sphincters de l'artère bronchique et le sang qui est à haute pression qui vient de l'aorte va venir sur un tissu fragiliser par la nécrose et va transformer cet infarctus ischémique pur en un infarctus hémorragique. C'est pour ça que dans l'infarctus pulmonaire de l'EP quand on décrit l'hémoptysie c'est jamais immédiatement après l'EP c'est un jour ou deux après l'EP et ça à une odeur par ce que c'est du tissu nécrosé ce n'est pas du sang pur.
- Obstacle au retour veineux. Ex : l'insuffisance cardiaque et qu'on fait une embolie artérielle.

- Lyse secondaire d'un caillot dans une artère cérébrale.
- Mobilisation secondaire : le caillot se met dans un vaisseau secondaire. Le sang arrive à haute pression.  
Les deux derniers s'observent souvent dans le cerveau.
- L'évolution sera un tissu de réparation qui est du tissu conjonctif riche en néo vaisseaux et en macrophages riches en fer puisqu'il y a eut de l'hémorragie. Puis on aura une cicatrice fibreuse.

#### IV) Infarctissement hémorragique :

Ne peut pas être différencié histologiquement et macroscopiquement des infarctus.  
N'est pas lié à l'atteinte de l'artère mais à un blocage brutal sur la **veine**.

Ex : Le volvulus de l'intestin : l'intestin tourne autour de l'axe vasculaire. Les veines mésentériques vont être les premières touchées. On va avoir une congestion dans les premières minutes puis une nécrose hémorragique.

La torsion du testicule est un autre exemple.

L'évolution est le tissu de réparation avec de la fibrose et la aussi des macrophages riches en fer.

#### V) Hémorragie :

C'est du sang qui passe en dehors du conduit vasculaire et peut survenir lors de traumatisme , lors d'une augmentation brutale de la pression. Il y a des hémorragies extériorisés tel que l'hémoptysie, l'épistaxis ou dans les cavités thoraciques, dans le péritoine. On peut avoir des hématomes interstitielle.

Il faut penser au syndrome hémorragique diffus quand on a des septicémie avec des lésions vasculaires au niveau des lites capillaires et qu'on a un passage des hématies dans les tissu interstitielle. Le purpura est un exemple d'hémorragie.

Les conséquences : destruction tissulaire et la compression par un hématome

L'évolution : dégradation des GR donc on aura des macrophages chargés en fer. Tissu normal ou cicatrice fibreuse riche en fer (peut entrainer une insuffisance respiratoire fonctionnelle car les deux feuillets de la plèvre se colle à cause de la fibrose idem pour le péricarde). Si les hématomes sont volumineux ils peuvent s'enkyster se suppur.

# GENERALITES SUR LES TUMEURS

## I] DEFINITION

### 1. Tumeur = Néoplasme

Un organe normal est constitué de cellules qui répondent à des stimuli qui sont capables de déclencher une prolifération cellulaire en taille ou en nombre. Si le stimulus est arrêté la croissance cellulaire revient à la normale.

Ex: une hypertrophie (augmentation de taille) une hyperplasie de l'endomètre.  
une hyperplasie réactionnelle à l'hypoxie.

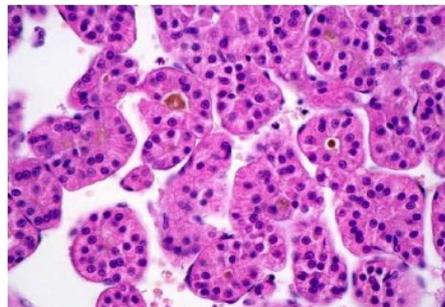
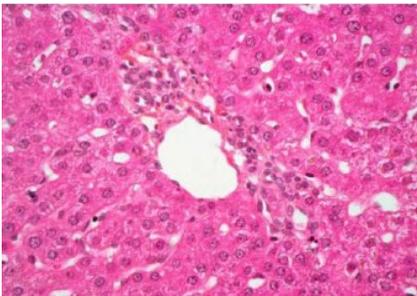
Ces processus sont dus à des stimuli hormonaux ou inflammatoires et s'arrêtent quand le stimulus se stoppe. C'est le propre même des cellules et des tissus qui ont une autorégulation normale.

Il existe des agents qui peuvent modifier le matériel génétique des cellules et qui peuvent induire une altération permanente de la croissance de ces cellules. Ces cellules ainsi modifiées génétiquement deviennent des cellules néoplasiques.

Elles ne répondent plus normalement aux signaux qui contrôlent la croissance cellulaire, la prolifération et la maturation. Elles vont se mettre à proliférer de manière excessive mais surtout de manière autonome, indépendante du stimulus, de telle manière à faire une masse tissulaire qui va être néoformée.

A la différence du tissu de réparation de la réaction inflammatoire qui s'arrête à un moment donné, la masse va continuer à croître et va s'appeler **un néoplasme**. Elle ne sera plus sensible à l'arrêt du stimulus et va donner une tumeur qui peut être macroscopiquement détectable par la vue, par la palpation ou par examen radiologique de dépistage.

**Tumeur** = Tissu qui ne répond plus à l'arrêt d'un stimulus portant sur la croissance cellulaire.



*Différenciation tumorale microscopique*

### 2. La Clonalité

Un clone est un ensemble de cellule qui provient d'une seule cellule initiale. Il existe des tumeurs polyclonales et des tumeurs oligoclonales et des tumeurs monoclonales.

- **Polyclonale** : tumeur qui se développe à partir de plusieurs cellules différentes
- **Oligoclonale** : tumeur qui se développe à partir de quelques cellules différentes
- **Monoclonal** : tumeur qui se développe à partir d'une unique cellule.

→ Les tumeurs bénignes sont habituellement des tumeurs **polyclonales** ou **oligoclonales**.  
→ Les tumeurs malignes sont habituellement des tumeurs **monoclonales**

C'est un moyen de faire le diagnostique, même s'il existe des limites.

La monoclonalité va être un critère de la malignité de la prolifération cellulaire.

Par exemple pour démontrer la prolifération d'un lymphoïde B sa (=un lymphome B) c'est-à-dire a une tumeur maligne qui a un phénotype B il faut rechercher un remaniement monoclonal des immunoglobulines.

### 3/ La différenciation tumorale



Les cellules tumorales expriment quelques caractères qui vont rappeler les caractéristiques de cellules normales de l'organisme. Elles ressemblent à des cellules normales de l'organisme par des :

- Caractères Morphologiques: formation malpighienne...
- Caractères Fonctionnelles: sécrétion d'insuline...

Ces caractéristiques peuvent être mises en évidence par des techniques.

Par exemple en recherchant des protéines de cellules normales à la surface cellulaire par immunohistochimie.

La tumeur peut ressembler à un tissu normal de référence.

La tumeur qui va se développer est constituée par la prolifération de cellules néoplasiques qui peuvent ressembler à des cellules normales de l'organisme soit sur le plan architectural (= différenciation morphologique) soit sur le plan fonctionnel car les cellules qui la composent ont la même fonction que les cellules du tissu normal de référence.

- La différenciation tumorale = la ressemblance à un tissu normal de référence.  
Les tumeurs très différenciées quand elle ressemble beaucoup au tissu de référence  
Moins la tumeur ressemble au tissu de référence moins elle est différenciée
- Tumeur Indifférencié : tumeur qui ne ressemble ni architecturalement ni fonctionnellement au tissu normal de référence.

Le tissu normal de référence n'est pas obligatoirement le tissu où la tumeur a pris naissance.

Exemple : le cancer le plus fréquent au niveau des bronches est le cancer épidermoïdal alors que la bronche normale est bordée par un épithélium de type glandulaire donc vous voyez que la différenciation de la tumeur n'est pas forcément celle du tissu où elle a pris naissance.

La différenciation tumorale est une ressemblance à un tissu normal de référence qui peut être autre que le tissu où a pris naissance la tumeur.

C'est important de préciser **le degré de différenciation** de la tumeur pour 3 raisons :

- Le comportement évolutif d'une tumeur va avec son degré de différenciation, Importance pronostic : les tumeurs bénignes sont très différenciées. Elles ressemblent beaucoup à un tissu normal. Les tumeurs malignes ont des degrés de différenciation différents qui varient.

Les plus différenciés ont un meilleur pronostic que les moins différenciés.

Quelques fois à l'intérieure d'une tumeur on retrouve des zones très différenciées mêlés à des zones moins différenciées.

*La différenciation se juge entre deux tumeurs différentes ou à l'intérieur de la même tumeur.*

- Une mauvaise différenciation d'une tumeur peut apparaître au cours de la progression de l'histoire naturelle de la tumeur.

Le clone cellulaire peut accumuler des anomalies génétiques successives qui va de moins en moins différencié la tumeur. La tumeur va proliférer un peu plus et le pronostic va devenir plus mauvais.

*La différenciation peut varier au cours du temps et de l'évolution d'un cancer.*

- La mauvaise différenciation d'une tumeur maligne est associée à des anomalies cytonucléaires morphologiques importantes. Chez une tumeur bénigne les anomalies cytonucléaires sont minimes.

Les méthodes d'évaluation de la différenciation tumorale sont variées :

- **La microscopie optique par Hématéine Eosine**
- **Histochimie simple** : PAS après digestion par l'amylase pour chercher le mucus.
- **Imunohistochimie** : Recherche d'expression de protéine qui sont exprimé par la cellule normale et par la cellule tumorale. Utilisation de panel d'anticorps pour déterminer des profils phénotypiques.
- **Biologie moléculaire et de cytogénétique** pour définir les caractéristiques cytogénétiques d'une tumeur.

Trouver le niveau de différenciation d'une tumeur n'en fait pas obligatoirement une tumeur maligne ou bénigne

Ex : Les tumeurs endocrines qu'elles soient malignes ou bénignes peuvent être extrêmement bien différenciées. Les critères de malignités des tumeurs endocrines ne relèvent pas seulement du niveau de différenciation.

#### 4/ Le stroma des tumeurs

Pour que les cellules tumorales puissent proliférer, il faut des facteurs qui permettent leur croissance. Ces facteurs sont apportés par le tissu de soutien, un tissu conjonctif bien vascularisé (= le stroma)

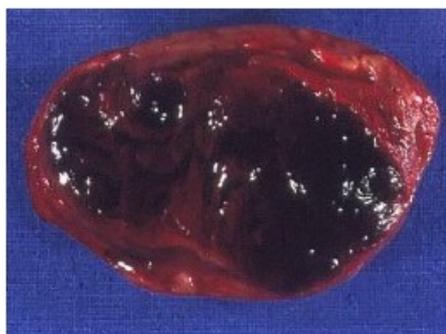
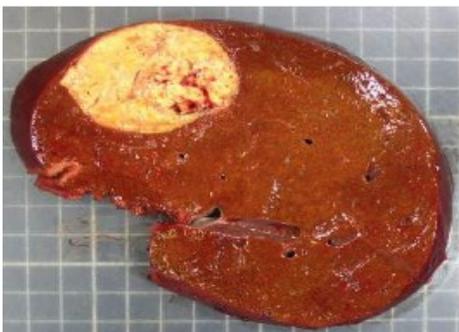
Le stroma est un tissu NON TUMORAL. Il induit la prolifération tumorale.

- **Stroma d'une tumeur** = Tissu conjonctif bien vascularisé qui apporte les éléments nécessaires à la croissance des cellules tumorales MAIS IL N'EST PAS TUMORAL !!
- **Une masse tumorale** = les cellules néoplasiques génétiquement modifiées qui prolifèrent + un stroma non tumoral qui ne prolifère pas.

#### II] Caractéristiques distinctifs entre tumeurs bénignes et malignes

##### 1/ tableau des caractéristiques

	Tumeur Bénigne	Tumeur Maligne
<b>Macroscopie</b>	-Bonne limitation -Capsule -Remaniement hémorragique nécrotique rare	-Mauvaise limitation - Absence de capsule -Remaniement hémorragique nécrotique fréquent
<b>Histologie</b>	-Bonne différenciation -absence d'anomalie cytologique -Refoulement sans envahissement du tissu entourant la cellule	-Différenciation variée -Présence d'anomalies cytologiques - Envahissement du tissu entourant la tumeur.
<b>Evolution</b>	-Croissance lente -développement local -Absence de métastases -Absence de récurrence après exérèse complète -Evolution habituellement bonne.	-Croissance rapide -développement locorégional -métastase possible -récurrence possible après exérèse complète de la tumeur -Mort sans traitement



### Explication :

Les tumeurs malignes sont mal limitées par rapport au tissu voisin où elles ont pris naissance et ont des contours irréguliers. Ces tumeurs envahissent le tissu où elles ont pris naissance, elles détruisent le tissu voisin.

Les tumeurs peuvent avoir une capsule fibreuse inconstante qui les sépare du tissu avoisinant. Exérèse d'une tumeur bénigne est facile car la capsule délimite la tumeur.

Seul caractéristique qui différencie formellement les 2 types de tumeurs= La présence ou non de métastases.

Tumeurs malignes évoluent toujours vers la mort.

## **2/ Limites des différences**

Il existe des tumeurs bénignes mal limitées histologiquement

Ex : Fibrome abdominal : nodules qui reproduisent des tumeurs qui sont dans la paroi abdominal. Exérèse complète difficile. Le risque de récurrence local est réel.

Ex : Un chondrome tumeur cartilagineuse bénigne. Quand ils sont situés au niveau des extrémités (main...) peuvent se transformer en tumeurs malignes.

*Certaines tumeurs peuvent entraîner des complications graves qui peuvent être dû à leur localisation ou à leur fonction.*

Ex : L'insulinome : tumeur bénigne qui secrète de l'insuline favorisant l'hypoglycémie.

Ex : Carcinome Hépatocellulaire : tumeur maligne qui n'envahit pas l'organisme. Ne donne jamais de métastases. (=Tumeur à malignité locale)

Ex : Tumeur à malignité atténuée donne des métastases mais très tard.

De temps en temps il est impossible de définir le type de tumeur uniquement sur des caractéristiques macroscopiques histologiques et même immuno-histochimique. Seule l'évolution nous le dira. S'il y a une survenue de métastase elle sera dite maligne.

## **3/ Les pseudo-tumeur**

Macroscopiquement la masse ressemble à une tumeur mais non histologiquement.

Les pseudo tumeur peuvent déformer les organes où elles siègent et peuvent être très impressionnantes. Elles sont souvent dues à un problème de régulation ou de réparation

Elles sont :

- Soit Inflammatoires : Tissu de réparation non régulée donnant une masse inflammatoire mais non tumorale.
- Soit Dystrophiques
- Soit liés à une déformation d'organe : Anomalie congénitale comme la polykistose hépatique.

Prélèvements histologiques obligatoires.

### III] Facteurs qui interviennent dans la croissance d'une tumeur

#### Le taux de croissance d'une tumeur dépend :

- du nombre de cellule en cycle
- du degrés de différenciation : tumeur bénigne très différenciée croit plus lentement que les tumeurs malignes peu différenciées
- du nombre de cellules en apoptose : plus on trouve des cellules en apoptose moins la tumeur va croître
- de la qualité de vascularisation du stroma : moins le stroma est vascularisé moins la tumeur prolifère
- du type de réponse immunitaire : Plus la RI est forte contre les cellules tumorales plus vous avez une chance de mieux réagir à l'attaque tumorale, moins la tumeur proliférera.

La vitesse de prolifération d'une tumeur est inconstante dans le temps, dépendant de facteurs hormonaux.

## PATHOLOGIE TUMORALE 2

### 4. Nomenclature et classification histologique des tumeurs

#### 4.1. Principes de nomenclature

Le nom qui est donné à une tumeur doit porter des informations sur :

- la différenciation de la tumeur (savoir comment cette tumeur est différenciée)
- la nature bénigne ou maligne de cette tumeur (si c'est un cancer ou pas)

Sur le compte-rendu d'anapath, il n'y a pas seulement le nom de la tumeur qui doit apparaître, il y a aussi le nom de l'organe où s'est développée la tumeur (pas toujours facile de savoir car quand vous avez une tumeur qui envahit toute une région c'est pas toujours très facile de savoir quel était le point de départ initial de cette tumeur).

/!\ Le point de départ initial ne veut pas dire le tissu de différenciation de la tumeur, la différenciation peut être différente du tissu d'où a pris naissance la tumeur !

**La différenciation de la tumeur** qui va entrer dans la terminologie de la tumeur, c'est-à-dire le type de tissu auquel la tumeur ressemble et reproduit, sera généralement indiquée par la **racine du nom**.

Exemple : on dira adéno pour glande, léiomyo pour muscle lisse.

**La nature bénigne ou maligne de la tumeur** sera généralement indiquée par le **suffixe du nom** :

- En général, on dira **-ome** pour les tumeurs bénignes.

Exemple : - Adénome veut dire tumeur bénigne à différenciation glandulaire

- Léiomyome veut dire tumeur bénigne à différenciation musculaire lisse

- Le suffixe **-carcinome** veut dire tumeur épithéliale maligne, c'est-à-dire une tumeur maligne à différenciation épithéliale.

Exemple : Adénocarcinome veut dire tumeur à différenciation épithéliale qui a en plus une différenciation glandulaire, c'est-à-dire une tumeur épithéliale glandulaire qui va architecturalement reproduire des structures qui ressemblent à des glandes ou qui fonctionnellement va produire du mucus ou qui fait les 2 à la fois. (Ça dépendra de son degré de différenciation)

Quelquefois on utilisera le terme de carcinome seul quand il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne dont on ne peut pas préciser la différenciation. On pourra également dire que ce carcinome est peu ou pas différencié. C'est ce qu'il se passe souvent quand on a une biopsie ganglionnaire où l'on est capable juste de dire si c'est un carcinome, soit en le regardant à l'HES, soit à l'immunohistochimie qui nous a permis de dire que ça exprimait de la cytokératine et donc que c'était un carcinome.

- Le suffixe **-sarcome** veut dire tumeur à différenciation conjonctive maligne.

Exemple : Léiomyosarcome veut dire tumeur maligne à différenciation conjonctive et reproduisant ce tissu musculaire lisse.

Quelquefois on utilisera le terme de sarcome seul quand il s'agit d'une tumeur dont on reconnaît qu'elle est conjonctive et maligne mais dont on ne peut pas préciser la différenciation (on ne sait pas si elle est musculaire lisse ou adipeuse ou musculaire striée etc...).

## 4.2. Tumeurs épithéliales

- Quand le tissu formé par la tumeur est épithélial :
  - *Si la tumeur reproduit du tissu malpighien :*

Tumeur bénigne → **Papillome** (formation de papilles, c'est la verrue), **Condylome**

Tumeur maligne → **Carcinome épidermoïde**

- *Si c'est une tumeur épithéliale à différenciation urothéliale :*

Tumeur bénigne → **Papillome** (le plus souvent)

Tumeur maligne → **Carcinome urothélial / transitionnel** (la muqueuse urinaire = muqueuse transitionnelle)

- *Si c'est une tumeur épithéliale à différenciation glandulaire :*

Tumeur bénigne → **Adénome**

Tumeur maligne → **Adénocarcinome**

## 4.3. Tumeurs conjonctives

- Les tumeurs conjonctives :

- *Si la tumeur reproduit du tissu fibroblastique :*

Tumeur bénigne → **Fibrome**

Tumeur maligne → **Fibrosarcome**

- *Si la tumeur reproduit du tissu osseux :*

Tumeur bénigne → **Ostéome**

Tumeur maligne → **Ostéosarcome**

- *Si la tumeur reproduit du tissu cartilagineux :*

Tumeur bénigne → **Chondrome**

Tumeur maligne → **Chondrosarcome**

- *Si la tumeur reproduit du tissu adipeux :*

Tumeur bénigne → **Lipome**

Tumeur maligne → **Liposarcome**

- *Si la tumeur reproduit du tissu musculaire lisse :*

Tumeur bénigne → **Léiomyome**

Tumeur maligne → **Léiomyosarcome**

Les tumeurs très fréquentes de l'utérus bénignes = fibromes utérins. (c'est pas toujours des léiomyomes utérins)

- *Si la tumeur reproduit du tissu musculaire strié :*

Tumeur bénigne → **Rhabdomyome**

Tumeur maligne → **Rhabdomyosarcome**

## 4.4. Autres tumeurs

- Les tumeurs où le tissu formé ressemble à un endothélium/ un petit vaisseau :

Tumeur bénigne → **Angiome** : Extrêmement fréquente. On a tous un angiome quelque part (peau, foie, cerveau...)

Tumeur maligne → **Angiosarcome** (le prof ne sait pas pourquoi on appelle sarcome les tumeurs endothéliales)

**Particularités : il y a certaines tumeurs qui ne répondent pas aux critères généraux de la nomenclature.**

- Une tumeur qui va reproduire des **mélanocytes** va être constituée de cellules qui ressemblent à des mélanocytes :

**Naevus naevocellulaire** : tumeur bénigne.

**Mélanome** : tumeur maligne qui fabrique des mélanocytes tumoraux malins

Ça se finit en -ome mais c'est malin! C'est même quelques fois très malin quand c'est invasif.

*Les dermatologues et les neurologues qui ont toujours des noms spéciaux à eux.*

- Une tumeur qui est faite de cellules **mésothéliales**, qui forment des cellules mésothéliales à différenciation mésothéliale (C'est-à-dire qu'il va exprimer à la fois la cytokératine et la vimentine par exemple) :

La tumeur bénigne est un mésothéliome qu'on dira bénin parce que là aussi il y a une particularité, c'est que quand c'est malin, on appelle ça aussi un mésothéliome. Donc il vaut mieux dire :

→ **Mésothéliome bénin** pour la tumeur bénigne

→ **Mésothéliome malin** pour la tumeur maligne

(C'est une tumeur liée à l'exposition à l'amiante)

- Une tumeur qui reproduit du tissu synovial :

Tumeur bénigne → Il n'y en a pas

Tumeur maligne → **Synovialomes malins**

*N.B. : Donc chaque fois que vous mettiez -ome pour une tumeur maligne, il vaut mieux dire malin à côté pour que l'on soit bien sûr.*

- Les tumeurs **hématopoïétiques** :

- Si la tumeur reproduit du tissu lymphoïde :

Tumeur bénigne → Il n'y en a pas

Tumeur maligne → **Lymphome** : Il vaut mieux dire malin et vous verrez qu'il y a une grande classification des tumeurs malignes lymphoïdes (Les lymphomes malins hodgkiniens, les lymphomes malins non hodgkiniens dans lequel vous verrez les B les T etc...pas à savoir, vous avez à savoir juste quelques exemples que vous verrez en TP).

- Si la tumeur reproduit du tissu **myéloïde**:

Tumeur bénigne → Il n'y en a pas

Tumeur maligne → **Syndromes myéloprolifératifs**, mais qui forment le plus souvent des choses qui ne sont pas des masses. Ça peut donner des masses dans les organes mais le plus souvent c'est les syndromes myéloprolifératifs que vous voyez parce que ce sont des tumeurs, des cellules qui prolifèrent mais qui circulent dans le sang : c'est de la leucémie aigue, leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde chronique, leucémie aigue lymphoblastique. Donc c'est plutôt des cellules circulantes qui prolifèrent.

- Dans les tumeurs du système nerveux :

- Tumeur qui reproduit du tissu **méningé** :

Tumeur bénigne → **Méningiome**

Tumeur maligne → Il n'y en a pas

- Tumeurs **gliales** :

Tumeur bénigne → **Astrocytome** (il y a certains astrocytomes qui sont quand même à évolution maligne)

Tumeur maligne → **Glioblastome**

- Tumeurs du système nerveux périphériques :

En général il n'y a pas de tumeur du neurone lui-même, c'est plutôt des tumeurs des gaines des nerfs.

Les tumeurs **bénignes** qui reproduisent des cellules de schwann, c'est des **schwannomes**, ou des **neurofibromes**. Ce sont des tumeurs bénignes qui vont reproduire à la fois des fibroblastes qui entourent la gaine des nerfs et qui vont reproduire aussi les cellules de schwann mais c'est pas l'action du neurone lui-même, mais plutôt la gaine des nerfs on les appelle les neurofibromes.

La tumeur maligne c'est la **tumeur maligne de la gaine des nerfs**. (il n'y a pas de tumeur maligne des neurones eux-mêmes, c'est toujours de ce qui entoure les nerfs)

- Tumeurs où le tissu formé est du tissu **germinal** :

- Ces tumeurs peuvent siéger dans les gonades ou en dehors des gonades. C'est-à-dire que vous pouvez avoir des tumeurs du tissu germinal qui peuvent être par exemple dans le médiastin ou dans le rétropéritoine et pas forcément dans les testicules ou dans les ovaires. Le plus souvent ce sont des tumeurs des testicules ou des ovaires mais **vous pouvez en avoir en extra-gonadique**.

C'est plus souvent des tumeurs **malignes** → à partir des gonies (1ères cellules : spermatogonies, spermatocytes etc...) vous avez des **séminomes** et **dysgerminomes**.

- A partir du disque embryonnaire :

Tumeur maligne → **carcinome embryonnaire**

- Tumeurs qui vont reproduire des annexes embryonnaires de manière totalement anarchique :

- Ça va être par exemple des **tumeurs du sac vitellin** qui sont extrêmement malignes et qui vont produire des structures qui vont avoir tendance à ressembler à du sac vitellin. (tumeurs assez rares)

- Il y a des tumeurs qui vont essayer de reproduire du placenta :

Il y en a qui sont plus ou moins bénignes → **Môle hydatiforme**

Il y a des tumeurs très hautement malignes → **Choriocarcinome**.

- L'embryon est pluritissulaire :

Tumeur bénigne → **Tératomes mature bénin** : le tissu qui est formé ressemble vraiment à du tissu normal. Vous avez des tumeurs qui sont faites avec des dents, des cheveux etc... par exemple vous avez des tumeurs de l'anus où vous trouvez des vraies dents, des cheveux etc... vous pouvez trouver tout ce que vous voulez, c'est téréatome mature bénin. Vous avez ces tumeurs là par exemple dans l'ovaire.

Tumeur maligne → Quand le tissu formé est peu différencié, qu'il est pluritissulaire et qu'il y a des anomalies cytonucléaire, c'est un **téréatome immature malin**.

- Il y a des tumeurs, appelés **tumeur du blastème**, qui vont former des ébauches embryonnaires qui ressemblent à un organe :

Vous aurez ainsi des tumeurs qui ressemblent à du système nerveux : **neuroblastome** (tumeurs très fréquentes de l'enfant).

Vous avez des tumeurs du blastème qui vont reproduire du foie embryonnaire : **hépatoblastome** (tumeurs de l'enfant aussi).

Vous avez un 3<sup>e</sup> type de tumeur de l'enfant du blastème aussi qui vont reproduire du rein embryonnaire : **néphroblastome**.

**Voilà pour les différents types de tumeurs. (cf tableau sur Diotime très important à connaître !)**

Donc les particularités que je vous ai signalé :

c'est le problème des -ome pour les lymphomes, synovialomes, blastomes etc... qui sont des tumeurs malignes.

Quelquefois la différenciation tumorale est indiquée dans certaines tumeurs en toute lettre sous la forme d'un substantif/adjectif qualificatif.

- Pour les tumeurs malignes vous entendrez, par exemple dans les tumeurs du foie, dire carcinome hépatocellulaire parce que c'est une tumeur épithéliale maligne mais dont la structure va ressembler à du foie parce que c'est bien différencié. Donc on peut donner le nom du tissu auquel ça ressemble, ça aussi c'est assez précis.

Autre exemple : Carcinome épidermoïde pour dire carcinome ressemblant à un épithélium kératinisé.

- Pour les tumeurs bénignes l'adjectif qualificatif apporte quelquefois un certain nombre de précisions complémentaires.

Exemple : vous avez des tumeurs glandulaires des voies biliaires où on pourrait s'arrêter à adénome des voies biliaires, mais parfois on dit adénome biliaire pour dire que les structures qui sont formées ressemblent vraiment à des petits canaux biliaires. C'est une tumeur assez fréquente qui est strictement bénigne et qu'on trouve dans le foie.

Autre exemple : vous entendrez parler d'adénome hépatocellulaire parce que tous les adénomes il y en a qui ressemblent à tel type d'organe donc c'est pour ça qu'on essaye de préciser.

Dernière chose c'est que dans la nomenclature, il faudrait que ça soit le plus simple possible pour que ce soit le plus compréhensible possible par tout le monde. Quelquefois on est incapable de dire à quoi ça ressemble (parce qu'on connaît pas l'histogenèse etc...) alors la tumeur se résume à une description. Parfois on est pas capable de dire si c'est bénin ou malin (même si c'est très rare), et si même on arrive à le dire on ne sait pas du tout quelle est la différenciation.

*« Il y a des gens de temps en temps qui disent des tumeurs truc machin..., c'est de la connerie ça ! Il faut que vous appreniez à ne pas accepter qu'on vous donne des noms propres pour des noms de tumeurs parce que si vous allez en Angleterre ou en Allemagne c'est pas le même nom et ça les dermatologues et les neurologues sont spécialisés dans les tumeurs avec des noms. »*

## 5. Aspects clinico-pathologique des tumeurs

Pour introduire, il faut vraiment insister sur le fait que la nature bénigne ou maligne d'une tumeur ne peut être affirmée de manière formelle QUE sur un examen anatomo-pathologique (AP). Donc ça ne peut pas être affirmé de manière formelle s'il n'y a pas d'examen AP.

- En particulier un diagnostic de malignité qui a des conséquences graves, pas simplement sur le plan du pronostic mais aussi sur le plan thérapeutique, exige toujours et sans exception un diagnostic AP. Vous ne pouvez pas dire à quelqu'un qu'il a un cancer/tumeur maligne s'il n'y a pas de preuve AP.

- En revanche, la nature bénigne d'une tumeur peut parfois être suggérée sur des arguments cliniques, radiologiques (parce qu'on a une certaine expérience, parce que ça dépend de la compétence des gens etc...).

Par exemple pour un angiome hépatique, un bon radiologue sait très bien le reconnaître, vous n'allez pas essayer de biopsier le foie avec une biopsie dirigée pour savoir s'il y a un angiome hépatique sachant que ça peut avoir un risque hémorragique.

Quelqu'un qui a un petit lipome cutané (on a tous un lipome cutané, une petite boule molle dans la peau) quand on est sûr que c'est bénin il n'y a pas besoin d'examen AP pour dire bénin.

- En revanche, s'il y a le moindre doute sur la malignité, vous devez absolument faire une biopsie ou un prélèvement pour un examen AP. Ou s'il y a quelque chose que vous avez pris pour un angiome et que ça grossit ou que vous avez pris pour un lipome uniquement sur des arguments cliniques et que ça se modifie ou un naevus qui se modifie, il faut faire une biopsie, faire un prélèvement, l'enlever en totalité pour voir si ça n'est pas été transformé en une tumeur maligne.

→ Donc pour faire le diagnostic, pour dire à quelqu'un qu'il a une tumeur maligne, il faut avoir une preuve AP. Pour dire à quelqu'un qu'il a une tumeur bénigne il faut vraiment être sûr de vous. S'il y a le moindre doute il faut une preuve AP.

### 5.1. Méthodes de diagnostic des tumeurs en pathologie

(Le corollaire pour la tumeur bénigne ça veut dire qu'il faut une surveillance des tumeurs bénignes. Vous ne laissez pas les gens partir comme ça avec un diagnostic de tumeur bénigne.)

C'est une activité qui est multidisciplinaire. Vous avez sûrement entendu parler des RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire), il y en a par exemple dans tous les services où l'on s'occupe de cancer.

Comme la preuve diagnostique est apportée par l'examen AP, comme le pronostic dépend notamment d'éléments apportés par cet examen, l'obtention d'un matériel tissulaire et cellulaire par différents moyens est indispensable :

- On peut avoir des prélèvements par **biopsie**, des biopsies qui permettent une étude histopathologique du tissu.

➤ Ces **biopsies** peuvent se faire **à l'aiguille**.

Et ce qu'il faut bien dire aux gens qui font des biopsies, en particulier les radiologues, c'est qu'il faut qu'ils essayent d'éviter les zones de nécrose car quand on est dans de la nécrose on ne peut rien dire dans de la nécrose tumorale.

Les biopsies peuvent se faire sous contrôle endoscopique au cours des fibroscopies digestives, bronchiques, ...

- Biopsies qu'on appelle **biopsie exérèse** où on enlève toute la lésion qui est suspecte.

Par exemple c'est ce qu'on fait quand on prend un polype colorectal, polype c'est un terme macroscopique, on ne sait pas histologiquement à priori ce que c'est, ça peut être une tumeur bénigne ou maligne ou une pseudo tumeur inflammatoire, ça peut être n'importe quoi. On le prend en totalité (polypectomie) et on fait l'examen histologique, ça s'appelle une biopsie exérèse.

Ces biopsies exérèses ont un but diagnostique et également un but qui permet de traiter parce que si le polype se révèle être une lésion inflammatoire ou une lésion tumorale bénigne et que vous l'enlevez en totalité c'est fini.

- Vous avez parfois des **biopsies incision chirurgicale** qui prennent un fragment de la lésion simplement, c'est pour faire un diagnostic précis mais sur un bon matériel. L'exérèse complète étant secondaire s'il s'avère que c'est une tumeur bénigne ou un cancer qui doit être enlevé de manière large.

Ça se fait par exemple dans les tumeurs osseuses, on ne va pas enlever un bout d'os pour savoir si c'est bénin ou malin, vous faites une biopsie-incision et à ce moment là vous voyez ce que c'est.

Quelquefois vous précisez le type de cancer, si c'est un cancer, et quelquefois il faudra même faire par exemple une chimiothérapie ou une radiothérapie avant l'intervention chirurgicale pour faire diminuer la taille de la tumeur et pour essayer de faire que l'exérèse chirurgicale soit le moins mutilant possible.

Par exemple il y a des chimiothérapies qui se font avant le traitement de l'ostéosarcome chez les gens jeunes.

Quelque soit le type de biopsie, c'est souvent très utile d'avoir à titre de comparaison un prélèvement dans la zone voisine de la lésion suspecte.

Exemple : le carcinome hépatocellulaire, quand il est très bien différencié, c'est une « salade » sur un prélèvement d'une petite taille pour savoir si par hasard on n'est pas à l'intérieur d'un lobule normal ou d'un nodule cirrhotique. Et est-ce que c'est un nodule cirrhotique ou un carcinome hépatocellulaire ? ça peut poser des problèmes de diagnostic difficiles, donc ce qu'on demande au radiologue quand on est en primo-diagnostic c'est chaque fois qu'on fait une biopsie de foie, parce que il y a un nodule suspect et que cette biopsie doit être dirigée, on lui demande un prélèvement sur la zone suspecte ET un prélèvement en dehors de la zone suspecte afin de comparer les lésions, et à ce moment-là le diagnostic peut être beaucoup plus facile.

Par exemple, quelqu'un qui est suivi pour une cirrhose et qu'il y a un nodule qui apparaît grossi sur ce foie cirrhotique, le 1<sup>er</sup> diagnostic est qu'on suspecte un carcinome hépatocellulaire. S'il est très bien différencié, si vous avez un tout petit fragment juste dans le nodule ça peut être difficile d'affirmer le carcinome hépatocellulaire. Mais si vous avez le nodule cirrhotique à côté pour comparer c'est là où vous verrez les différences, par exemple une anomalie cytonucléaire, ce qui vous permettra quelquefois d'affirmer le diagnostic de carcinome, ce que vous n'auriez pas pu faire si vous n'aviez pas la biopsie de comparaison.

Autre chose qu'il faut faire de temps en temps en cas de biopsie chirurgicale ou de biopsie exérèse, c'est d'éviter de brûler la lésion suspecte par le bistouri électrique, parce que à chaque fois que vous brûlez la lésion il y a des artéfacts qui se forment et qui empêchent une interprétation histopathologique correcte.

Une fois que vous avez les prélèvements, c'est fixé, c'est inclus dans de la paraffine, c'est coupé c'est coloré... parfois c'est utile de congeler des prélèvements. Pour savoir quand est-ce qu'il faut congeler ou non quand c'est un problème de tumeur il faut se mettre en contact avec l'anat path, ou il faut savoir quelle est l'idée diagnostique que vous avez, parce que quelquefois il faut congeler pour faire des cultures cellulaires, faire des examens cytogénétiques, donc c'est important que ça soit congelé immédiatement. Si vous le mettez tout de suite dans le fixateur, parfois c'est inutilisable pour certaines techniques. Donc au moindre doute vous prenez contact avec l'anatomopathologiste, après on fera des examens complémentaires.

Donc ça c'était l'examen des biopsies.

- Vous avez l'examen des **pièces opératoires**.

L'examen anatomopathologique d'une pièce opératoire, ça c'est SYSTEMATIQUE au cours de toute intervention chirurgicale pour une tumeur. Quand on aura cette tumeur qui arrive au labo d'anat path, elle va d'abord être examinée à l'état frais non fixé parce que si c'est un cancer il faudra prélever et garder dans des tumorothèques, des congélateurs pour que ce soit utilisable pour des recherches en biologie moléculaire. Ce sont des fonctions de plus

en plus importantes des labo d'anat path : sélectionner les prélèvements qui vont être gardés en tumorothèque sur lesquels on pourra extraire les ADN, les ARN etc...

Il n'y a que les anat path qui peuvent savoir où se trouvent les zones pathologiques, parce que ils ont l'expérience macroscopique. Et parfois il faut qu'ils fassent un contrôle histologique pour être sûr que l'examen en biologie moléculaire on le fait sur la zone anormale et pas sur une zone de nécrose ou une zone qui est strictement normale. Donc examen de la pièce fraîche : on photographie la pièce fraîche, après on coupe on met à fixer et on fait un examen macroscopique, pas seulement sur la pièce fraîche mais aussi sur la pièce fixée, on sélectionne les prélèvements qui vont être donnés pour l'inclusion en paraffine etc... Faire au maximum, sur les grosses pièces opératoires, des photographies parce que ça peut servir de document qui peut être utilisé même de manière médico-légale. Les prélèvements doivent être très très précisément numérotés pour savoir exactement ce qu'on a fait.

Alors l'examen macroscopique va permettre de faire le diagnostic ou de confirmer le diagnostic parce que souvent la pièce opératoire on l'avait déjà biopsier avant qui permettait de dire si c'est un cancer.

Ça permet de faire le diagnostic ou de confirmer le diagnostic, mais surtout l'examen de la pièce opératoire va être fondamental pour préciser l'extension loco-régionale ainsi que l'existence d'éventuelles extensions intra-vasculaire dans les gaines des nerfs dans les lymphatiques etc... On va faire systématiquement l'examen histologique de tous les ganglions des chaînes ganglionnaires qui sont sur la pièce opératoire pour voir s'il n'y a pas de métastases ganglionnaires car l'étude de l'extension loco-régionale des ganglions va nous permettre de définir le stade de notre tumeur maligne. Donc ça va nous permettre de donner un élément pronostique majeur.

Actuellement il faut savoir que par exemple pour les cancers du colon on est encore, comme élément pronostique statistiquement valide, que l'extension intra-pariétale du cancer avec l'existence ou non de métastases ganglionnaires. C'est le seul facteur pronostique encore valide, toutes les techniques de biologie moléculaire pour l'instant n'ont pas été validé comme ayant une valeur pronostique majeur.

Donc vous voyez qu'on reste à des choses de base. Mais ça c'est très consommateur de temps, quand on étudie un colon où il faut chercher tous les petits ganglions dans la graisse avant de les retrouver... nous on ne sait plus faire. Donc ça c'est l'évaluation pronostique.

Donc là je vous ai parlé des examens histopathologiques.

- **L'examen cytologique** seul n'est pas suffisant pour affirmer un diagnostic de tumeur, et en particulier pour apprécier l'existence de facteurs pronostiques et en particulier pour une tumeur maligne.

En revanche l'examen cytologique est utile en complément de l'examen histologique car l'examen cytologique (en étalant les cellules etc...) permet parfois de mieux analyser les anomalies cytonucléaires. Mais attention retenez que les anomalies cytonucléaires vous pouvez les avoir par autre chose que les tumeurs malignes. Par exemple quelqu'un qui a eu des radiations ionisantes, ça rend les cellules très patatoïdes.

Cet examen cytologique peut être sur des cellules desquamées. Par exemple un frottis cervico-vaginal est utile pour le diagnostic et pour le dépistage des cancers du col. (toutes les jeunes femmes et même les femmes un peu plus vieilles ont des frottis cervico-vaginaux normalement tous les 3 ans)

Les cellules peuvent être obtenues par brossage au niveau des bronches des voies biliaires (ça c'est difficile à analyser), elles peuvent être observées dans des liquides d'épanchement (liquide d'épanchement pleural, péritonéal etc...), dans les produits d'aspiration et bien sûr ça peut être des produits cytologiques par aspiration. Ça peut être étalé c'est des frottis, ça peut être cyto-centrifugé etc... On peut faire différentes techniques complémentaires on peut faire de l'histochimie, de l'immunohistochimie, de la cytométrie en flux etc...

Photo : pièce opératoire

On voit que c'est une tumeur mais l'extension il faut la préciser. Vous avez la tumeur principale mais à côté il y a pleins de petits nodules et ces nodules là ils ont une « sale gueule » c'est pas pareil qu'un nodule cirrhotique. Donc là, c'est pas sûr que les radiologues aient fait le diagnostic d'extension sur examen radiologique. C'est seulement l'examen macroscopique qui vous dira qu'il y a des petits nodules appelés nodules satellites et ça c'est un mauvais pronostic, c'est-à-dire que c'est un facteur de mauvais pronostic ou facteur de récurrence de la tumeur. Plus vous avez des petits nodules à côté d'un nodule principal, plus il y a de chances qu'il y ait des cellules tumorales qui aient déjà migré dans les vaisseaux et qui sont capables de donner des métastases.

Photo : examen cytologique

Voilà une cellule presque normale, vous voyez à côté qu'il y a des cellules avec de grosses anomalies cytonucléaires. Mais là-dessus vous n'avez pas le droit d'affirmer un cancer.

On verra les seules exceptions sur un examen cytologique où on a le droit de dire que c'est un cancer, c'est quand on sait que quelqu'un a déjà un cancer primitif : on fait l'examen cytologique sur un nodule qui peut être métastatique et si on voit des cellules très anormales et qu'il y a un nodule radiologique mais qu'on sait qu'il a un cancer primitif, à ce moment là il n'y a pas besoin de faire de biopsie. En revanche en 1<sup>er</sup> diagnostic vous n'avez pas le droit, même si vous avez ici des énormes noyaux ça ça ressemble vraiment à des cellules tumorales malignes, ça en est ici du cancer parce qu'on a la preuve histologique mais ça pourrait très bien être du à des radiations ionisantes.

## 5.2. Histopronostic des tumeurs

Quand on a fait cet examen, → déterminer quel est l'histopronostic des tumeurs qu'on a étudié. Les facteurs histopronostiques sont essentiels : Le grade et le stage.

### 5.2.1 Grade

Le grade c'est essentiellement les **caractéristiques** de la tumeur.

Le grade pronostique d'une tumeur est essentiellement évalué en fonction de **3 paramètres** :

- l'importance des anomalies cytonucléaires
- le degré de différenciation tumorale
- nombre de cellules tumorales en mitose

*Photo 1* : ici une cellule très anormale, son noyau est éclaté, elle est grosse...

*Photo 2* : ça c'est une tumeur très bien différenciée, ça ressemble à des travées hépatocytaires.

*Photo 3* : nombre de cellules en cycle. On a utilisé un marqueur qui marque l'antigène KI-67 qui est exprimé quand les cellules sont en cycle de division. Plus vous avez des cellules en cycle, et plus c'est un critère de malignité.

Le grade peut dépendre aussi d'autres éléments qui ne sont pas seulement cytologiques, c'est l'étendue de la nécrose tumorale, l'existence d'invasion vasculaire, le type de stroma et on fait un score. Mais sachez les principes généraux parce qu'après ça va être différent d'un organe à l'autre et en fonction du type tumoral.

### 5.2.2. Stade

Le stade histopronostique c'est l'**extension** de la tumeur.

*Photo 1*: Colorectum ouvert. Dans le rectum vous avez un « chou fleur » qui est ulcéré au centre. Là vous ne voyez pas l'extension en profondeur.

Et quand vous le coupez, (*photo 2*) voilà de la paroi colique normale fixée et voilà la tumeur, et vous voyez que tout ce qui est blanc c'est de la tumeur qui envahit toute la paroi jusqu'à la musculature, mais là ça ne dépasse pas la musculature. En revanche, on voit tout de suite que dans la graisse périmrectale il y a des ganglions blancs qu'il faudra voir en histologie parce qu'ils sont très suspects et probablement qu'il y a de l'adénocarcinome. Ça c'est le stade d'extension loco-régionale avec présence ou non de métastases ganglionnaires.

*Photo 3* : foie chez quelqu'un qui a fait un cancer du colon avec de grosses métastases hépatiques (et qui en est mort). Ça fait parti aussi de l'extension du cancer du stade du cancer.

## **C'est pourquoi l'OMS a proposé une classification appelée classification TNM (important !):**

**T** (tumor): taille de la tumeur initiale.

**N** (node) : ganglion lymphatique. L'existence ou non de métastases dans les ganglions lymphatiques qui sont juste à côté de la tumeur. (N+ ou N-). Quelques fois on précise le nombre de ganglions qui sont métastatiques.

**M** : L'existence ou non de métastases à distance de l'organe où la tumeur a pris naissance.

Donc N c'est les ganglions à côté de la tumeur, et M c'est les métastases à distance ou bien des localisations dans un autre organe.

Ce stade TNM au début est apprécié sur des données cliniques et radiologiques. Quand le stade TNM est déterminé également sur des données pathologiques, c'est-à-dire anatomopathologiques, on l'appelle le stade PTNM, P pour pathologique, c'est-à-dire que c'est un TNM Pathologique.

### **5.3. Effets de la tumeur sur l'hôte**

Les tumeurs bénignes ou malignes peuvent avoir des effets délétères même si elles sont bénignes. Ces effets peuvent être loco-régionaux ou généraux.

#### **5.3.1. Effets locaux**

Dans les effets loco et généraux, certaines tumeurs bénignes, bien qu'elles soient petites, peuvent avoir des conséquences locales qui sont graves du fait de leur localisation.

Exemple : - Un adénome situé dans l'hypophyse va vous comprimer le chiasma optique.

- Un neurinome/schwannome va vous donner une surdité, une hypertension intracrânienne.

Quelquefois, même quand la tumeur est petite, à ses complications locales peuvent s'associer des complications générales.

Exemple de l'adénome hypophysaire qui est de petite taille : localement il vient comprimer le chiasma optique et vous entraîner une hémianopsie. En plus de ça, comme ces adénomes sont des tumeurs endocrines, elles peuvent sécréter des hormones qui peuvent avoir des effets généraux.

Certaines tumeurs peuvent se nécroser, s'abcéder, se rompre surtout si c'est en rapport direct avec une cavité (par exemple séreuse).

Vous pouvez avoir un adénome hépatocellulaire qui peut être hémorragique, et quand il devient hémorragique et s'il est juste sous-capsulaire il peut se rompre et donner un hémopéritoine.

Il y a des tumeurs qui sont dans des organes creux.

Par exemple si ça perfore des 2 côtés jusque dans le péritoine vous pouvez avoir une péritonite, et le cancer peut être responsable parfois de perforation de l'organe ça peut être révélateur de la tumeur.

Il peut y avoir des hémorragies (les hémorragies et la nécrose c'est surtout la tumeur maligne), et cette nécrose et cette hémorragie favorisent aussi la rupture tumorale dont je viens de vous parler : rupture d'un carcinome hépatocellulaire, d'un adénome hépatocellulaire, rupture de tout ce que vous voulez.

### 5.3.2. Effets hormonaux

A côté des effets loco-régionaux, vous avez des effets hormonaux.

Les tumeurs endocrines, ça c'est important parce que dans quelques cas les tumeurs endocrines peuvent être très sécrétantes quelles soient bénignes ou malignes, ça peut donner des complications qui sont graves.

Vous pouvez avoir une toute petite tumeur du pancréas, qu'on appelle insulinome, qui comme son nom l'indique sécrète de l'insuline, et même si la tumeur est très petite si elle est très bien différenciée fonctionnellement vous pouvez avoir des hypoglycémies qui peuvent être graves voire mortelles. Il suffit d'enlever la tumeur et c'est guérit (tumeur bénigne).

### 5.3.3. Effets systémiques non hormonaux

Ça se voit surtout dans les cancers. Vous savez que le cancer évolue vers la mort, ça évolue vers la fatigue, la cachexie où on perd complètement ses muscles car on sécrète des tas de cytokines.

Parmi ces cytokines il y a le **TNF $\alpha$** , l'**IL6**, l'**IFN $\gamma$**  qui vont avoir un effet sur le **tissu musculaire strié** :

- soit en augmentant la dégradation de la myosine
- soit en diminuant la transcription du gène de la myosine

Ce qui fait que les gens qui ont un cancer vont progressivement évoluer vers la cachexie car ils ont beaucoup de sécrétions (par exemple de TNF $\alpha$ ). Et cela a bien été démontré à l'échelon moléculaire cette action sur la transcription de la myosine et sur l'augmentation de la dégradation de la myosine.

Par quelles cellules sont sécrétées ces cytokines ?

- soit par les cellules inflammatoires du stroma tumoral
- soit par les cellules de la réaction inflammatoire qui est générale et qui est induite par la tumeur qui se comporte comme un agent étranger dans l'organisme. (les cellules tumorales peuvent entraîner des réactions immunologiques, ça peut entraîner la sécrétion de cytokines qui peuvent avoir un effet général sur l'organisme)

Donc c'est la perte de poids, l'anorexie, la fièvre, l'anémie, la cachexie qu'on observe dans les cancers.

→ Suite.

### 5.3.4. Syndromes paranéoplasiques

Les syndromes paranéoplasiques (SP) sont observés dans environ **10% des cancers**.

Ça peut être des SP de différents types :

- **SP endocriniens :**

Ils peuvent être dus à la production anormale, par les cellules tumorales qui sont dérégulées, d'hormones qui normalement ne devraient pas être sécrétées par la cellule normale de référence à laquelle ressemble la tumeur.

Exemple : L'insulinome. Ça ressemble à une tumeur endocrine du pancréas, ça fabrique de l'insuline.

Mais vous avez par exemple des tumeurs des bronches qui se mettent à fabriquer de la parathormone ou autre chose qui fait entraîner une hypercalcémie.

Donc vous voyez que les cellules tumorales, comme elles sont complètement dérégulées dans leurs mécanismes, se mettent à fabriquer par exemple des hormones qui normalement ne sont pas du tout fabriquées par la cellule de la bronche ou de l'hépatocyte normal.

Même si c'est un carcinome hépatocellulaire, de temps en temps vous en avez avec une hypercalcémie.

- **SP neurologiques :**

Les cellules tumorales de certaines tumeurs vont être des cellules qui vont entraîner la fabrication d'anticorps qui vont reconnaître des épitopes qui sont communs aux cellules tumorales et aux cellules de certaines gaines nerveuses et donc vous allez avoir des **neuromyopathies** qui peuvent être paranéoplasiques.

- **Quelquefois les SP on ne sait pas pourquoi, ils sont là, ils ont une cause indéterminée :**

Exemple : certaines maladies cutanées dans les cancers du poumon, de l'estomac, du pancréas, où l'on observe un **hippocratisme digital**. Pourquoi il y a une hypertrophie cutanée de la dernière phalange ? On ne le sait pas. Ça c'est un SP de nature indéterminée.

Autre exemple : vous pouvez avoir des thromboses cardiaques ou cérébrales qui peuvent survenir chez des gens qui ont des cancers bronchiques ou pancréatiques. Pourquoi il va y avoir de temps en temps un certain nombre de lésions endothéliales qui vont favoriser la thrombose ? On ne le sait pas mais n'empêche que ça va être la complication de certains cancers.

**Les SP ils sont très importants à connaître car :**

- ils peuvent être **révélateurs d'une tumeur occulte** qui n'était pas connue jusqu'à maintenant, notamment d'une tumeur maligne.
- ils peuvent être **graves et mortelles par eux-mêmes**, par exemple une hypercalcémie paranéoplasique peut être très grave, car des cellules tumorales qui sécrètent de la parathormone qui va faire décharger du calcium par l'os peut entraîner des complications graves du fait de l'hypercalcémie elle-même.
- ils peuvent de temps en temps **simuler des métastases cancéreuses**, c'est-à-dire que quand on voit un SP il ne faut pas le prendre pour une métastase parce que sinon vous allez faire des thérapeutiques inadaptées. Exemple de l'hypercalcémie paranéoplasique : vous pouvez avoir une hypercalcémie soit parce qu'il y a la métastase osseuse qui détruit l'os dans le cas d'une tumeur primitive qui a envoyé des métastases dans l'os. Ou bien vous pouvez avoir une hypercalcémie paranéoplasique qui est liée à la sécrétion de parathormones par la tumeur primitive. C'est pas la même chose parce que quand c'est seulement un SP, la tumeur est locale et n'a pas de métastases. Donc c'est pas du tout le même traitement que si vous avez la tumeur + des métastases osseuses et là on change radicalement à la fois le pronostic et les modalités thérapeutiques.

# Cellules cancéreuses, tumeurs maligne et défense anti-tumorale

## I/ Introduction

On va surtout s'intéresser aux cellules cancéreuses à l'intérieur des tumeurs malignes.

Le cancer est une prolifération cellulaire anormale, qui échappe aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire et surtout qui envahit et qui détruit le tissu ou se développe cette tumeur maligne.

Les cellules qui constituent une tumeur maligne sont capables de disséminer dans tout l'organisme en donnant ce qu'on appelle des métastases cancéreuses. Cela peut récidiver souvent après un traitement même si on a l'impression d'avoir enlevé la tumeur en totalité parce qu'il reste probablement des cellules tumorales cancéreuses circulantes capables de faire des métastases à distance alors qu'on a enlevé la tumeur primitive.

Dans le tissu cancéreux, il y a d'une part les cellules cancéreuses qui prolifèrent et d'autre part le tissu de soutien **qui n'est pas tumoral**. C'est un tissu conjonctif nourricier, non tumoral, qui vient de l'hôte, qui est vascularisé et qu'on appelle le stroma des cancers.

## II/ Les cellules cancéreuses

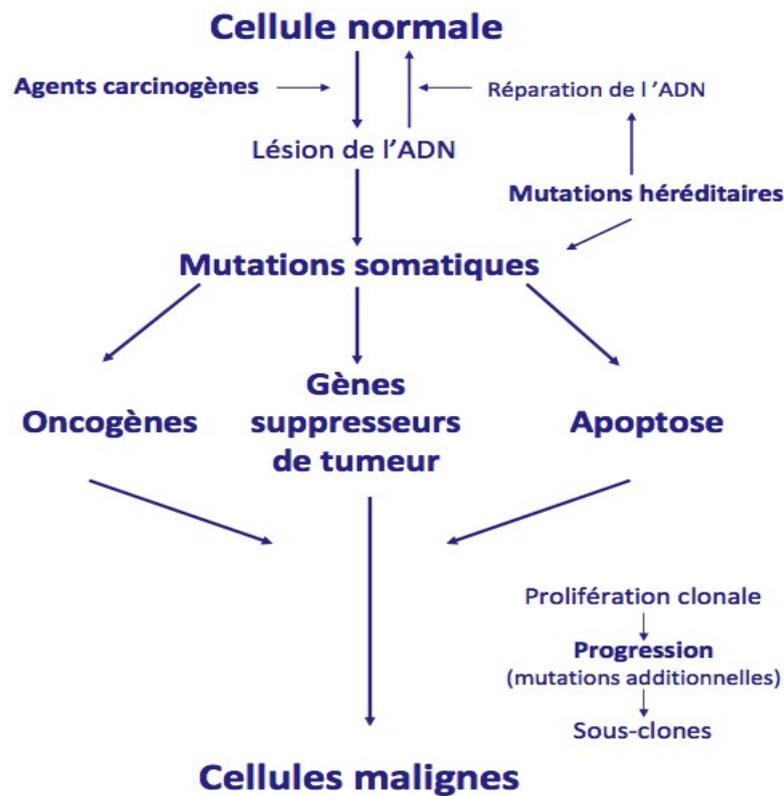
### A/ Bases moléculaires du cancer

Les cellules cancéreuses ont un certain nombre de caractéristiques qui permettent de les différencier d'une cellule normale. Ces caractéristiques phénotypiques, qui donnent leur aspect aux cellules, sont liées à la survenue dans le clone de cellules tumorales d'anomalies moléculaires d'origine génétique. Celles-ci vont donner à ce clone un avantage prolifératif et va permettre aux cellules tumorales de croître et de se multiplier au dépend des cellules normales.

Les caractéristiques de ces cellules tumorales malignes sont de différents types :

- Il y a des **anomalies morphologiques** qui permettent de les reconnaître (c'est comme ça qu'on va faire des diagnostics de cancer)
- Il y a des **anomalies fonctionnelles** de ces cellules tumorales qui sont des anomalies de croissance et de prolifération
- Il y a des **anomalies cytogénétiques** qu'on est capable de reconnaître soit par des examens cytogénétiques usuels, soit par des techniques morphologiques appliqués à la cytogénétiques (on verra un exemple pour le cancer du sein).

## 1-Schéma général de la transformation maligne d'une cellule



## 2- Mécanisme de la transformation maligne d'une cellule

Sous l'effet d'un certain nombre d'*agents carcinogènes* (qui peuvent être des agents carcinogènes iatrogènes à l'organisme comme des médicaments, des produits chimiques toxiques, des virus, des radiations ionisantes) il va y avoir des *lésions de l'ADN* qui se font à l'intérieur de cette cellule normale. Habituellement il y a une *réparation de l'ADN* qui se fait par différents mécanismes et qui va permettre de réparer l'ADN altéré et de redonner son caractère normal à la cellule.

Mais de temps en temps cette lésion de l'ADN est permanente et elle va entraîner des *mutations somatiques* à l'intérieur de la cellule. Ces mutations peuvent se situer à différents endroits et peuvent toucher des gènes qui vont être impliqués dans la cancérogénèse.

Il y a trois groupes de gènes qui vont être impliqués dans la cancérogénèse :

- les **oncogènes**
- les **gènes suppresseurs de tumeur**
- les **gènes qui interviennent dans l'apoptose cellulaire**

### **a) Oncogènes**

Les oncogènes sont des gènes qui existent dans une cellule à l'état normal. Mais lorsqu'ils sont mutés, ils peuvent être **activés** et leur activation va stimuler la prolifération des cellules et va donner un clone cellulaire tumoral malin. C'est une première possibilité.

### **b) Gènes suppresseurs de tumeurs**

Deuxièmement les mutations somatiques peuvent **inactiver** ces gènes suppresseurs de tumeur. On en verra deux exemples un peu plus loin.

### **c) Inhibition de l'apoptose**

Enfin, il y a des gènes qui sont impliqués dans le contrôle de l'apoptose. Si on a une propulsion de protéines qui vont inhiber l'apoptose des cellules, on va avoir une prolifération cellulaire, une immortalisation des cellules. Ces cellules ne peuvent plus mourir de leur mort naturelle (car apoptose = mort cellulaire naturelle).

Les oncogènes activés, les gènes suppresseurs de tumeur inhibés, et l'inhibition de l'apoptose cellulaire vont conduire à la prolifération de ces cellules et leur donner leurs caractéristiques malignes.

Ces cellules malignes une fois qu'elles prolifèrent et qu'elles donnent un clone de cellule tumorale maligne, il peut y avoir d'autres mutations additionnelles qui peuvent survenir dans un deuxième temps. Ces mutations additionnelles vont être responsables de la progression de la tumeur maligne et de la formation de sous-clones de cellules tumorales malignes.

Ces sous-clones sont importants parce que au cours de la progression tumorale ils vont être impliqués par exemple dans la formation de cellules qui vont acquérir un certain nombre de nouvelles propriétés qui vont par exemple leur permettre de disséminer en dehors du foyer primitif et devenir métastatique. C'est pour ça que les cancers primitifs ne donnent pas au départ forcément de métastases, mais ils peuvent métastaser dans un deuxième temps.

De la même manière ça sera des sous clones qui vont être impliqués par exemple dans la sensibilité au traitement anti-cancéreux (que ce soit aux radiations ionisantes ou au traitement chimiothérapique). On va avoir des mutations qui vont transformer les cellules malignes et qui vont former des sous clones qui vont devenir résistants à des chimiothérapies qui au début étaient efficaces. Et on a une croissance sélective de cellules tumorales qui sont résistantes aux chimiothérapies qui étaient au départ efficaces. Donc on a une nouvelle progression cellulaire tumorale maligne qui est cette fois-ci résistante au traitement chimiothérapique.

Donc ces sous-clones sont importants, et on verra qu'ils sont parfois reconnaissables rien qu'en regardant histologiquement ou à l'examen immuno histochimique. Parce que on verra que les tumeurs malignes sont souvent composées de population cellulaires hétérogènes par leur expression phénotypique. Cette expression phénotypique différente traduit bien les modifications génétiques de la cellule qui sont différentes.

## d) Gènes réparateurs de l'ADN

### Quatrième mécanisme de cancérogénèse:

On peut avoir des mutations qui sont souvent héréditaires et qui **inhibent** les gènes qui contrôlent la réparation de l'ADN. Donc il y a un défaut de réparation de l'ADN et donc il y a un défaut quand il y a une lésion de l'ADN de retour à la cellule normale. Sa intervient aussi sur la régulation de l'apoptose ces mutations héréditaires peuvent aussi intervenir sur la régulation de la croissance cellulaire.

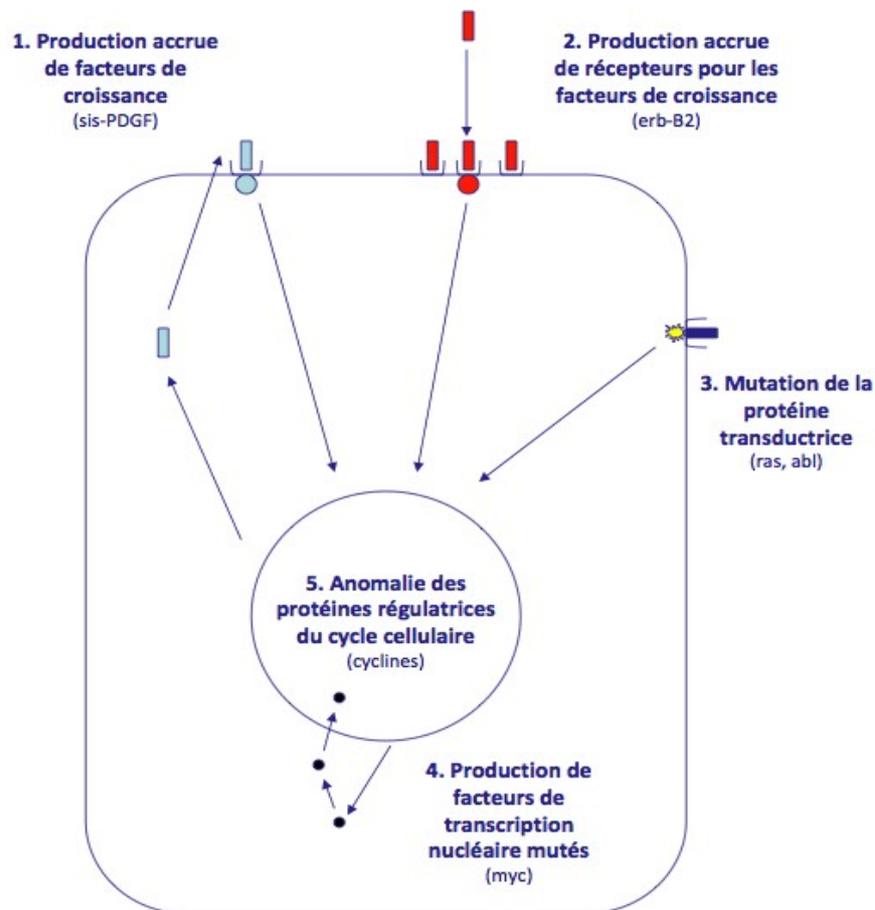
Ces mutations de la réparation de l'ADN sont important en particulier dans certains cancers familiaux du colon ou du sein.

#### ⇒ En résumé :

On a vu qu'il y avait quatre mécanismes essentiels dans le schéma général de transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse maligne:

l'expression anormale d'oncogène, la perte d'activité des gènes suppresseurs de tumeurs ou gènes anti-oncogènes, la surexpression de gènes qui codent pour des protéines qui inhibent l'apoptose et enfin la lésion des gènes qui interviennent dans la réparation normale de l'ADN.

## a) Les oncogènes :



Les oncogènes sont des gènes qui agissent de manière dominante c'est-à-dire que le phénotype est anormal lorsqu'il y a une lésion d'un seul allèle (c'est différent des gènes suppresseurs de tumeur qui sont récessifs).

Les oncogènes peuvent agir de cinq manières au niveau d'une cellule (voir schéma) :

**- Par production accrue par la cellule tumorale de facteurs de croissance :**

par exemple ici le PDGF (Plaquet Derived Growth Factor) qui va être synthétisé de manière permanente et qui va stimuler en permanence le récepteur au PDGF qui est sur la cellule, ce qui entraîne un accroissement de la prolifération cellulaire tumorale.

**- Par production accrue par la cellule tumorale de récepteurs aux facteurs de croissance :**

c'est-à-dire que la cellule tumorale présente au niveau de la membrane plus de récepteurs que normalement pour certains facteurs de croissance qui fait que les facteurs de croissance vont remplir tous les récepteurs et vont stimuler la cellule et la prolifération cellulaire.

C'est par exemple ce qu'on observe dans les cancers du sein quand il y a une sur expression des récepteurs pour l'EGF (Epidermal Growth Factor) c'est-à-dire quand il y a une sur expression de erb-B2. Cela a une importance pas seulement diagnostique mais surtout pronostique et surtout thérapeutique (parce qu'il y a des médicaments qui vont agir sur ces récepteurs) quand la cellule tumorale l'exprime. C'est fait de manière obligatoire : chaque fois qu'on a un cancer du sein, on a une sur-expression de erb-B2. C'est pas démontré pour d'autres tumeurs malignes mais pour le cancer du sein il faut le faire.

**- Par mutation de la protéine transductrice** et c'est important parce qu'en pratique anatomopathologique on l'a dans deux condition qui sont la LMC (Leucémie Myéloïde Chronique) avec la mutation abl et dans le cancer du colon avec la mutation ras. Et là aussi tout patient qui a une suspicion ou une démonstration de LMC ou de cancer du colon on doit lui faire une recherche pour le cancer du colon de mutation Ki-ras et pour la LMC de mutation abl.

Qu'est-ce qui se passe quand on a une mutation de la protéine transductrice ? Normalement quand un facteur de croissance agit sur son récepteur, dès qu'il a agit la protéine est désactivée (sa agit qu'une seule fois). Lorsqu'on a des protéines transductrices qui sont mutées, elles agissent en permanence donc elles restent actives après la libération du facteur de croissance à son récepteur. Donc ça va continuer à activer de manière permanente la croissance cellulaire. Et c'est ce qui se passe quand le cancer du colon est muté Ki-ras ou dans la LMC.

**- Par production de facteurs de transcription nucléaires mutés** : ces facteurs de transcription vont pouvoir entrer dans le noyau et se lier à l'ADN et vont activer la transcription ce qui va stimuler anormalement la croissance cellulaire.

C'est l'exemple leucémique qui code pour un facteur de transcription muté.

**- Par anomalie des protéines régulatrices du cycle cellulaire**, en particulier des cyclines, qui vont faire que la cellule va continuer à se multiplier en permanence.

## **b) Les gènes suppresseurs de tumeurs**

Les gènes suppresseurs de tumeur agissent dans les tumeurs malignes de manière récessive c'est-à-dire que le phénotype malin ne peut se développer que si les deux allèles sont anormaux, le résultat étant une incapacité à inhiber la croissance cellulaire.

Deux exemple : l'un est historique mais concerne une tumeur plutôt rare, l'autre une tumeur très fréquente.

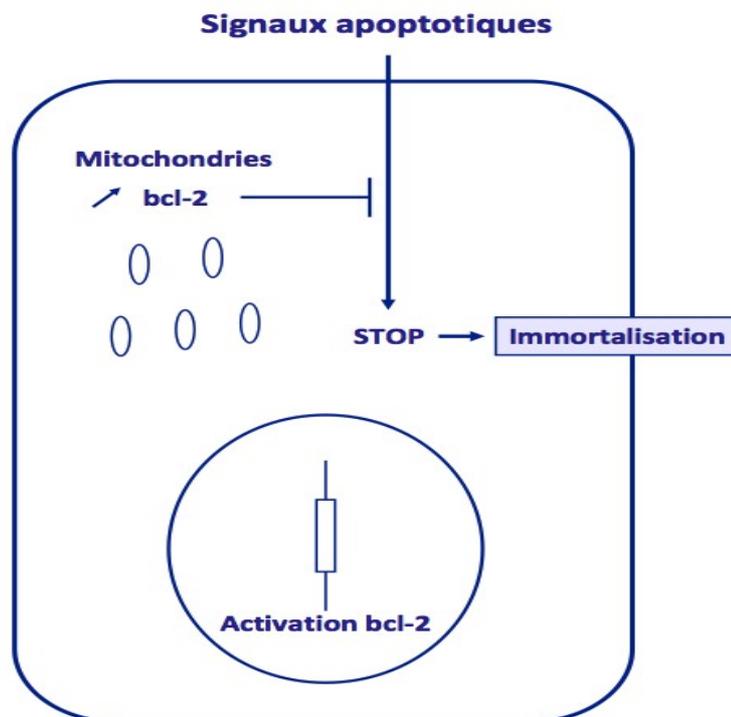
- Premier exemple de gène suppresseur de tumeur : le gène « rétinoblastome ». C'est un gène qui se situe sur le chromosome 13, qui intervient dans la régulation du cycle cellulaire. Il a été

décrit pour la première fois dans une tumeur maligne de la rétine qui est peu fréquente chez l'enfant: le rétinoblastome. Maintenant il est décrit dans d'autres tumeurs et on l'appelle comme ça mais c'est un gène qui contrôle une partie du cycle cellulaire. On l'a observé pour la première fois dans une forme familiale de rétinoblastome de tumeur maligne et les enfants atteints de cette tumeur maligne de la rétine avaient de manière constitutionnelle génétique un gène muté inactif et un gène normal actif. Ces enfants développent un rétinoblastome quand ils font une lésion du deuxième allèle.

Il y a des rétinoblastomes qui ne sont pas familiaux. Les gens qui ont un rétinoblastome qui n'est pas familial, n'ont pas de mutation constitutionnelle d'un des deux allèles. Donc il faut qu'ils aient les mutations des deux allèles pour avoir le rétinoblastome. Ce qui explique que les formes sporadiques non familiales de rétinoblastome sont beaucoup plus rares que les formes familiales.

- Deuxième exemple c'est la mutation du gène p53. Cette mutation est observée dans plein de tumeurs. Le gène p53 est localisé sur le chromosome 17. Les mutations de ce gène peuvent être observées dans les cancers du colon, du foie, des bronches, dans plein de cancers, et on doit savoir que la protéine p53 codée par le gène suppresseur de tumeur p53 intervient dans la régulation du cycle cellulaire, dans la régulation de l'apoptose en réponse à une lésion de l'ADN. Quand une cellule a une lésion de l'ADN le gène p53 est activé et quand il est normal, ça entraîne la mort de la cellule pour éviter que les cellules mutées et anormales génétiquement continuent à se multiplier. Ça intervient dans l'apoptose des cellules quand l'ADN est anormal. Quand le gène p53 est muté, la protéine est mutée et elle n'a plus sa fonction normale d'intervenir dans l'inhibition de la croissance cellulaire.

### c) Inhibition de l'apoptose



On peut avoir une surexpression des gènes qui codent pour des protéines qui inhibent l'apoptose et cela va permettre la poursuite du cycle cellulaire et surtout l'immortalisation des cellules. Un exemple de gène qui code pour une protéine inhibitrice de l'apoptose c'est le gène Bcl 2. Quand ce gène Bcl 2 est activé, on va avoir une augmentation très importante de la production de la protéine Bcl 2

exprimée au niveau des mitochondries (c'est dans les mitochondries qu'est produit Bcl 2). Or Bcl 2 a une fonction essentielle : bloquer la cascade qui suit la réponse à des signaux apoptotique (Fas/ Fas ligand) et qui aboutit normalement à l'apoptose cellulaire.

Bcl 2 inhibe l'action des signaux apoptotiques sur la cellule donc sa entraîne l'immortalisation de la cellule. On peut avoir des hyperexpression de Bcl 2 dans différentes tumeurs comme par exemple dans des lymphomes.

#### **d) Les gènes réparateurs de l'ADN :**

Ce sont des gènes qui agissent de manière récessive.

- **Les gènes BCRA1, BCRA2** dans les cancers du sein plutôt familiaux. C'est important parce que quand on a un cancer du sein familial on fait une enquête génétique, et s'il y a une anomalie de ce gène, de temps en temps sont proposées (moins en France et en Europe qu'aux Etats-Unis) des mammectomies préventive chez les gens qui ont le gène muté. Ce sont des personnes très jeunes, pour éviter qu'elles aient un cancer du sein à partir d'un certain âge, ce qui n'est pas une décision très simple.
- Dans certains cancers coliques familiaux où il y a une anomalie dans des gènes qu'on appelle RER (Replication Error Repair).

### **3- La carcinogénèse est un processus multi-étapes : modèle de l'adénocarcinome du colon**

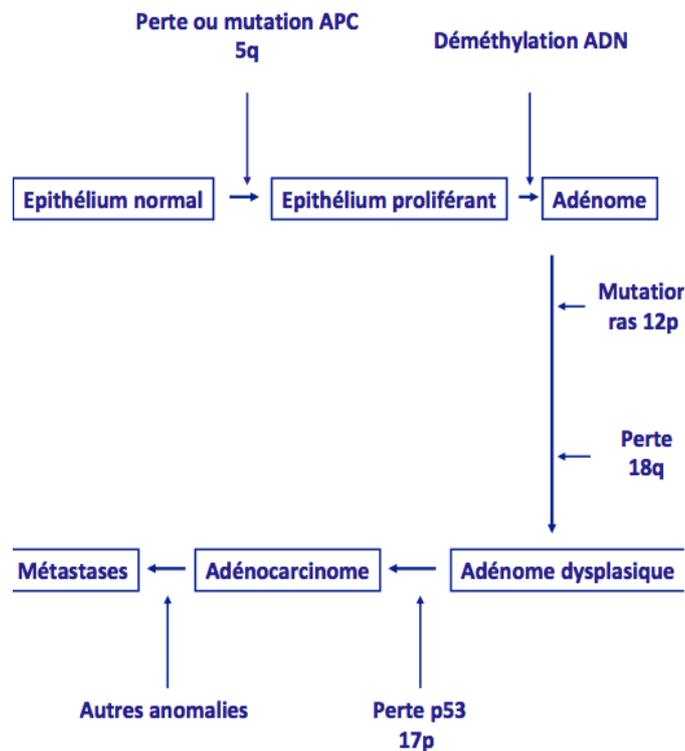
Ce n'est pas une seule mutation qui va faire qu'une cellule normale va devenir une cellule maligne.

Pour sa il faut prendre le modèle de l'adénocarcinome du colon. C'est la première fois qu'on a put démontrer clairement que la carcinogénèse étaient un processus multi-étapes. C'est un processus multi-étapes aussi bien sur le plan phénotypique (c'est-à-dire l'aspect des cellules) que sur le plan génétique (pourquoi les cellules ont cet aspect). Il y a une bonne correspondance entre le génotype et ce qu'on voit au microscope. Ces caractéristiques des cellules tumorales malignes dans le cancer du colon sont progressivement acquises au cours de l'évolution depuis l'épithélium normal jusqu'à l'adénocarcinome et même jusqu'aux métastases. Les anomalies génétiques s'accumulent progressivement et elles vont intervenir dans la croissance tumorale, aussi bien dans le potentiel d'envahissement local que dans la capacité d'envoyer des métastases à distance.

Si on prend un épithélium colique normal qui a une *perte ou une mutation du gène APC* (qui se trouve sur la partie longue du chromosome 5). Cet épithélium va proliférer un peu, mais c'est comme si c'était un peu hyperplasique.

La dessus il y a une *déméthylation de l'ADN* (donc des modifications de l'ADN) qui vont faire que cet épithélium proliférant va donner une petite tumeur adénome qui est une tumeur bénigne glandulaire.

## Carcinogénèse colorectale



Sur cet adénome, il peut y avoir des mutations différentes comme *la mutation Ki-ras*, *la perte du bras long du chromosome 18* et cet adénome va commencer à avoir des cellules avec des anomalies cytonucléaires, mais c'est pas invasif, ça reste dans les limites de la membrane basale. Mais les cellules qui le compose commencent à avoir un aspect irrégulier. C'est ce qu'on appelle un adénome dysplasique.

Et quand les cellules de cet adénome dysplasique auront perdues le gène *p53* qui est un gène inhibiteur de tumeur situé sur le chromosome 17, à ce moment-là, les cellules vont pouvoir envahir la membrane basale et le chorion sous-jacent et on passe d'un adénome qui n'envahit pas la membrane basale à un adénocarcinome. A partir du moment où on a envahi la membrane basale on est devenue un cancer épithélial carcinome (adénocarcinome), cancer épithélial à différenciation glandulaire.

Et après sur les cellules tumorales on a d'autres anomalies qui peuvent survenir et qui font que les cellules tumorales vont acquérir des propriétés par exemple la sécrétion de métalloprotéases, de protéines... qui leur permettent d'aller envahir encore plus les petits vaisseaux et d'aller donner des métastases à distance dans un autre organe et on peut avoir ainsi essentiellement d'abord des métastases ganglionnaires puis des métastases hépatiques.

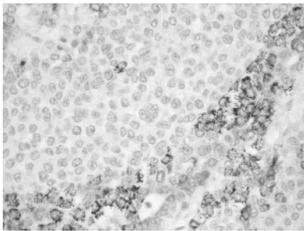
Donc à toute cette chaîne de mutations génétiques correspondent des choses que l'on peut reconnaître. C'est pour ça qu'on dit que, dans le colon, l'adénome est une lésion pré-cancéreuse. C'est parce qu'on sait que si on ne surveille pas les patients qui ont un adénome et si on n'enlève pas le moindre adénome colique qui survient, il y a des risques d'avoir des mutations génétiques qui vont faire de cet adénome un adénocarcinome. Il y a d'autres exemples où on a pu montrer la séquence adénome ou tumeur épithéliale bénigne avec une tumeur épithéliale maligne mais pour le colon c'est là où ça a été démontré le plus clairement.

Donc c'est un processus multi-étapes et à chaque modification génétique correspond une modification phénotypique.

#### **4- Hétérogénéité tumorale : sous-clone cellulaire**



On a un carcinome hépato-cellulaire sur une cirrose. C'est évident dès la macroscopie, on a un gros nodule tumoral bien différencié car il fabrique de la bile (il y a pas un autre organe dans l'organisme qui fabrique de la bile à part les hépatocytes).



Quand on regarde cette tumeur histologiquement, et qu'on fait un marquage immunohistochimique par un Ac dirigé contre un Ag hépatocytaire, (donc qui marque les cellules hépatocytaires), on voit que dans la même tumeur, il y a des cellules tumorales malignes qui l'expriment, et d'autres qui l'exprime pas du tout.

**Donc dans une même tumeur il y a une hétérogénéité des cellules tumorales malignes .**

##### **a) Sous-clones de cellules à potentiel métastatique**

Cette hétérogénéité est due à l'existence de clones génétiques différents issus de mutations acquises différentes :

au cours de l'évolution de la tumeur dans le temps, il est bien établie que les tumeurs deviennent moins différenciées et plus agressives en général. C'est du à l'émergence de sous-population cellulaire ou sous clones cellulaires qui ont acquis de nouvelles modifications génétiques. Sa explique le potentiel métastatique d'une partie des cellules tumorales qui vont pouvoir migrer et métastaser à distance parce qu'elles acquièrent des nouvelles propriétés comme des modifications dans leur mobilité, dans leur adhérence intercellulaire, dans leur pouvoir d'envahissement.

##### **b) Sous-clones de cellules résistant au traitement**

Sa explique aussi l'absence de réponse au traitement d'une tumeur maligne qui au départ répondait au traitement. C'est parce qu'il y a la sélection d'un sous clone cellulaire qui était au début rare et qui ne répondait pas au traitement, et, lorsque les autres cellules ont répondues au traitement, il y a eu un avantage sélectif pour eux.

## B/ Anomalies cytologiques

Ce sont les anomalies cytologiques et histologiques qui permettent en anathomopatologie de faire le diagnostic de cancer.

**Rappel : il ne peut pas y avoir de diagnostic positif de cancer sans un examen anathomopathologique. C'est légal.**

Ces anomalies cytologiques sont la conséquence phénotypiques d'anomalies moléculaires qui concernent par exemple les molécules d'adhérences des cellules entre elles, ou des cellules aux membranes basales, qui concerne le cytosquelette des cellules, les différents organites intra-cellulaire dont le noyau et les chromosomes.

### 1- Description cytologique

Les anomalies des cellules tumorales malignes sont des anomalies nucléaires et cytoplasmiques. Ces anomalies portent surtout sur le noyau.

Il y a dans une cellule maligne par rapport à une cellule normale :

- **Une anysocytose** c'est-à-dire qu'au sein de la tumeur maligne, on observe des différences de taille entre les cellules. Quand il y a une grosse anysocytose c'est pas très bien.
- **Une anysonucléose**, c'est-à-dire que si on prend deux cellules côte à côte, la taille cette fois si seulement des noyaux est irrégulière d'une cellule à l'autre.

Donc :

**Anysocytose** : irrégularité de taille d'une cellule à l'autre dans une même tumeur.

**Anysonucléose** : irrégularité de taille du noyau d'une cellule à l'autre.

Les irrégularités nucléaires peuvent être monstrueuses.

- **Une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique** : on a une augmentation de la taille des noyaux, mais comme cette augmentation est souvent plus importante que l'augmentation de la taille du cytoplasme, on a ce qu'on appelle une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique dans les cellules tumorales malignes. C'est très important. On verra sa dans les frottis cervicaux vaginaux.
- **Les noyaux sont souvent très hyperchromatiques** (ils sont colorés en bleu foncé), ils contiennent une **chromatine en motte**, et la **membrane nucléaire est épaisse** ; les **nucléoles sont très volumineux, irréguliers, multiples** parce qu'il y a beaucoup de synthèse d'ARN ribosomal (pour faire de la protéine). Parfois les cellules tumorales sont **multi-nucléés** (voir diapo). C'est pas la même chose que les cellules géantes multi-nucléées de la réaction inflammatoire (qui viennent des macrophages). Là c'est des cellules tumorales qui sont multi-nucléés parce qu'il y a un défaut dans la division de la cellule des protéines par exemple du fuseau cellulaire qui sont anormales, et il y a plein de noyaux qui restent et elles sont dans un seul cytoplasme.

- **Les mitoses sont nombreuses et sont quelques fois très anormales** : au lieu d'avoir métaphase, anaphase... qu'on peut voir dans un tissu normal, on a des mitoses qui sont multipolaires, c'est n'importe quoi. On décrit ici quelque chose de caractéristique.
- **Souvent les cellules ont un cytoplasme beaucoup plus basophile** que les cellules normales correspondantes parce qu'il y a une augmentation du contenu dans ce cytoplasme d'acides nucléés surtout d'ARN (ARN ribosomal, ARN messager) qui va permettre l'augmentation de la synthèse des protéines puisqu'il y a une prolifération cellulaire importante.

Donc il y a plein d'anomalies de ce type-là dans les cellules tumorales malignes.

Les mitoses et le degré de prolifération est souvent exprimé en immunohistochimie par l'expression de l'Ag Ki67, protéine exprimée quand la cellule rentre en phase S, en prolifération. Et bien il y a beaucoup plus de cellules qui expriment dans leur noyau l'Ag Ki67 que dans le tissu normal correspondant. Ça traduit le fait qu'il y a une prolifération cellulaire importante. L'expression de cet Ag Ki67 est parfois un facteur pronostique important.

#### On peut avoir des inclusions intra cytoplasmiques qui peuvent correspondre :

- **A des signes de différenciation fonctionnelle de la cellule** : par exemple sur la diapo on a des cellules dans un cancer de l'estomac qui ont une petite vacuole, qui, lorsqu'elle est colorée par le PAS après digestion par l'amylase est positive : c'est du mucus (NB : on peut dire que c'est un adénocarcinome car même s'il est mal différencié architecturalement il est bien différencié fonctionnellement). Donc on peut avoir des inclusions claires sur l'HES qui correspondent à un signe de différenciation fonctionnelle de la cellule, par exemple une mucosécrétion. Dans un liposarcome ça sera l'accumulation de graisse à l'intérieur des cellules tumorales.
- **A des protéines** : une cellule tumorale est tellement dérégulée qu'elle peut se mettre à synthétiser des protéines qui, dans la cellule normale de référence à quoi ressemble la tumeur, ne sont ni sécrétées, ni synthétisées parce que le gène y est réprimé.

Par exemple on peut avoir des tumeurs du rein qui se mettent à synthétiser du fibrinogène ; et bien l'accumulation de fibrinogène dans la cellule tumorale peut donner une inclusion d'un type particulier.

- **A des agrégats de protéines** à l'intérieur du cytoplasme de la cellule tumorale qui n'existe pas normalement dans la cellule normale de référence à laquelle ressemble la cellule tumorale maligne. Par exemple on peut voir dans certains carcinomes hépato-cellulaires, ou certains cancers du rein ou du poumon, la cellule tumorale maligne qui se met à agréger tous les filaments de cytokératine les uns avec les autres ce qui fait des inclusions intra cytoplasmiques qu'on appelle des corps de Mallory, qui ressemblent à ce qu'on voit dans un hépatocyte normal quand il est alcoolisé, mais qu'on voit pas dans un hépatocyte strictement normal.

Donc on peut avoir des inclusions dans les cytoplasmes des cellules tumorales qui correspondent soit à des signes de différenciation fonctionnelle, soit à des substances ou à des protéines anormalement sécrétées par la cellule, soit à des agrégats de protéines à l'intérieur du cytoplasme de cellules tumorales.

## 2-Valeur diagnostique

Quelle est la valeur diagnostique des anomalies cytologiques qu'on vient de décrire ?

Ces anomalies cytologiques ne sont pas constantes, par exemple quand on a une tumeur maligne très bien différenciée, la cellule cancéreuse ressemble très étroitement à une cellule qui est normale. Dans certaines tumeurs endocrines malignes par exemple, lorsqu'elles sont très bien différenciées, il est très difficile d'y trouver des anomalies cytologiques.

A l'inverse on peut avoir des anomalies cyto-nucléaires impressionnantes qui peuvent être observées dans des processus pathologiques qui ne sont pas tumoraux.

Exemple : certaines réactions inflammatoires après radiation ionisante. On peut avoir des grosses anomalies cyto-nucléaires, alors que ce n'est pas un cancer. Ce qui pose d'ailleurs un problème quand quelqu'un a été traité pour un cancer (ex : certains cancer du sein) et qu'il y a eu des radiations ionisantes qui ont été données et qu'on fait une biopsie après et qu'il y a des grosses anomalies cyto-nucléaires, on ne sait pas si c'est la récurrence ou si c'est l'effet des radiations ionisantes.

Donc les anomalies cytologiques peuvent être vues dans des conditions pathologiques qui ne sont pas tumorales. C'est pour ça qu'il faut insister sur le fait que des critères cytologiques seuls ne doivent pas être les seuls critères pour dire qu'une tumeur est maligne. Cela peut être très intéressant pour dépister une tumeur maligne sur un frottis cervico-vaginal par exemple, mais l'examen cytologique seul d'un prélèvement ne permet pas de dire qu'on a à faire à une tumeur maligne. Il faudra un examen histologique qui permettra de voir si cette tumeur envahit le tissu avoisinant.

Donc le cytogénétique c'est intéressant surtout pour le dépistage. La preuve du cancer elle doit être faite par un examen histologique dans 99,9 % des cas. Il y a des cas où on peut dire cancer sur un examen cytologique seul : c'est quand on sait qu'il y a déjà un cancer et qu'on est par exemple dans une métastase on peut faire un prélèvement juste cytologique parce que c'est moins traumatisant et qu'on voit des cellules très anormales et qui ressemblent à celles du cancer primitif. A ce moment-là ça suffit, pas besoin d'embêter le patient avec une autre biopsie.

Donc retenir que toutes les anomalies cyto-nucléaires citées, même la prolifération (dans un tissu de réparation par exemple on peut avoir une prolifération importante), peut se voir dans des tumeurs qui ne sont pas malignes. Le corollaire : pas de diagnostic de tumeur maligne seulement sur un examen cytologique.

## 3- Intérêt pronostique

Les anomalies cytologiques peuvent avoir dans une tumeur maligne diagnostiquée un intérêt pronostique et pour un même type de tumeur maligne les anomalies cytologiques peuvent varier. L'évaluation de l'intensité de ces anomalies cytologiques va permettre de définir un grade cytologique de malignité, et ce grade intervient dans l'histo-pronostic. Cependant la relation entre un domaine cytologique et pronostic n'est pas toujours clairement observée.

## C/ Anomalies de la croissance et de la prolifération cellulaire

- **Dérégulation de l'équilibre prolifération-apoptose :**

On peut avoir des anomalies de la croissance et de la prolifération cellulaire dues au fait qu'il y a un déséquilibre entre la multiplication et la mort des cellules dans les tumeurs malignes. A l'état normal il y a un équilibre très net entre la multiplication des cellules (par exemple à la suite d'une petite agression inflammatoire) et la mort par apoptose de ces cellules.

Dans le cancer cet équilibre est dérégulé, et les cellules tumorales peuvent se mettre à croître en l'absence de stimuli mitogènes, et elles sont moins nombreuses à mourir en raison d'une inhibition de l'apoptose.

- **Transplantabilité :**

Les cellules tumorales malignes lorsqu'elles sont explantées d'une tumeur maligne, si on les met en culture, elles se mettent à pousser dans des gels semi-liquides et c'est différent d'une cellule normale. Une cellule normale si on la met à pousser elle ne pousse pas.

- **Immortalisation :**

Les cellules tumorales malignes peuvent survivent indéfiniment dans le milieu de culture, et elles ne meurent pas par apoptose après un certain nombre de mitoses. Elles sont immortelles. Et on peut avoir par exemple des lignées tumorales humaines comme la lignée de cellules tumorales ELA qui viennent d'un cancer du col utérin d'il y a 60 - 70 ans. Sa vient d'une seule patiente qui avait un cancer du col utérin.

Les cellules tumorales malignes expriment de manière anormalement importante la télomérase. C'est peut-être sa qui explique en partie leur immortalité. La télomérase sert à synthétiser des bouts de chromosome, et à l'état normal, une cellule qui vieillit raccourcit un peu, et quand elle rétrécit ses bras de chromosomes, elle finit par mourir. Dans les cancers, la télomérase est souvent activée en permanence, ce qui fait qu'elle ne laisse pas les chromosomes se raccourcir donc elle ne laisse pas vieillir et mourir normalement une cellule. Donc il y a une immortalisation des cellules par une activation de la télomérase.

- **Perte de l'inhibition de contact :**

Les cellules cancéreuses ont perdues l'inhibition de contact. Quand on les met dans une boîte de culture, elles se mettent les unes sur les autres n'importe comment. Alors que les cellules normales quand elles sont les unes à côté des autres elles arrêtent leur mouvement et leur division dès qu'il y a une couche, et on obtient qu'une couche monocellulaire.

- **Perte de l'adhésion inter-cellulaire :**

C'est comme si les signaux entre les cellules les unes à côté des autres qui ordonnent l'arrêt de la prolifération dès que les cellules se touchent sa ne marche plus dans les cellules tumorales. D'ailleurs quand on regarde les molécules d'adhérence par examen immunohistochimique sur des cellules cancéreuses, souvent on voit que les cellules cancéreuses ne sont pas cohésives entre elles donc il y a peu de contact de signalisation inter cellulaire. Donc il y a une anomalie de la régulation des molécules d'adhérence exprimées à la surface des cellules tumorales. Souvent les molécules tumorales malignes ont perdues un certains nombre de molécule d'adhérence.

- **Indépendance vis-à-vis des facteurs de croissances :**

- **Anomalies de la différenciation :**

Les cellules cancéreuses ont des anomalies de leur différenciation aussi bien architecturales que fonctionnelles, toujours par rapport à un tissu de référence et pas par rapport au tissu où se développe la tumeur.

## **D/ Anomalies cytogénétiques**

### 1- Les différents types de remaniement chromosomiques

Les remaniements chromosomiques sont très fréquents dans les cellules tumorales. Ils ont une signification physiopathologique et ils ont quelque fois même un intérêt diagnostique. On a différents types de remaniement chromosomique :

- on peut avoir des **anomalies quantitatives** de certains chromosomes par exemple dans certaines cellules tumorales il n'y a que la moitié des chromosomes (on peut avoir des monosomies, des disomies, des trisomies, des tétrasomies), il y a des chromosomes en un, deux, trois exemplaires...

- on peut avoir des **anomalies qualitatives** de certains chromosomes c'est-à-dire qu'on peut avoir des isochromosomes, des chromosomes qui se mettent en anneau ou bien des translocations d'un bout de chromosome sur un autre chromosome (c'est important).

- on peut avoir des **anomalies de la ploïdie**, ce qu'on appelle l'aneuploïdie : le génome des cellules tumorales ne contient pas forcément 2n chromosomes 46 chromosomes comme une cellule normale diploïde mais quelques fois 3n chromosomes, 4n chromosomes, 8n chromosomes et ces anomalies de la ploïdie on peut très bien les étudier par cytométrie en flux.

### 2- Conséquences physiopathologiques

Quelles sont les conséquences physiopathologiques de ces anomalies cytogénétiques ?

Au tout début, il y a 30 ans, on considérait que ces anomalies cytogénétiques étaient secondaires à la progression de la cellule tumorale. En fait les anomalies cytogénétiques ont probablement un rôle essentiel dans l'oncogenèse et elle doivent être reliée à une mutation qu'on observe dans les cellules et qui transforme la cellule normale en une cellule tumorale. Par exemple dans certains lymphomes B on a des translocations qui vont mettre en contact un promoteur du gène des Immunoglobulines (= Ig) avec un oncogène. Le promoteur du gène des Ig va stimuler l'oncogène dont l'expression va être augmentée et entraîner la transformation d'une cellule lymphoïde en un clone lymphoïde tumoral malin dont la croissance est totalement dérégulée. Dans certaines hémopathies myéloïdes ou dans certaines tumeurs ( ?) on a vu qu'il pouvait y avoir des translocations qui vont mettre deux gènes en contact, et ces gènes vont fusionner et faire une protéine de fusion qui va aider à transformer la cellule normale en une cellule maligne. C'est ce qu'on observe par exemple dans la Leucémie Myéloïde Chronique (=LMC).

### 3- Intérêt diagnostique

Sa a un intérêt diagnostique parce qu'on recherche l'expression de la protéine de fusion et on recherche la mutation dans le gène abl par exemple, et sa va aussi avoir un intérêt thérapeutique parce qu'on peut avoir des médicaments dirigés contre la protéine de fusion.

Dans certains cancers du colon on peut avoir une perte chromosomique qui peut être responsable d'une activation ou bien de la délétion d'une région qui contient par exemple le gène p53. On a un petit bout de chromosome 17 qui s'en va et c'est sur ce chromosome 17 qu'existe le gène p53, et bien on a une perte de gène suppresseur de tumeur.

Certains remaniement chromosomiques sont spécifiques de certaines tumeurs, et donc ça a un intérêt diagnostique majeur en particulier dans des tumeurs dont on arrive pas à dire la différenciation uniquement en les regardant à l'HES, ou bien en faisant un examen immunohistochimique.

On sait déjà l'intérêt de la recherche de la mutation abl et des anomalies cytogénétiques dans la LMC mais ce qu'il faut savoir aussi c'est que dans certains sarcomes, en particulier des sarcomes des tissus mous, où la morphologie simple n'est pas contributive, et bien c'est seulement l'existence de certaines translocations qui va nous faire porter le diagnostic.

Par exemple certains rhabdomyosarcome de l'enfant, pour lesquels le diagnostic n'est fait que par l'examen immunohistochimique parce que quand on regarde la cellule, on voit bien que c'est une tumeur maligne, mais la différenciation n'est pas évidente. On est obligé d'aller jusqu'à la cytogénétique.

Cet examen cytogénétique peut se faire de deux manières :

- **De manière classique** par l'examen cytogénétique sur des cellules tumorales qu'on va mettre en culture, après on regarde la métaphase, puis on sépare les cellules, on regarde si il y a un chromosome qui est plus long que l'autre (c'est lourd, difficile...).

- **Par les techniques de biologie moléculaire** : technique plus élégante, mais qui ne permet pas d'étudier toutes les translocations. Les techniques de biologie moléculaire utilisent l'hybridation nucléotidique in situ fluorescente (= FISH= Fluorescence In Situ Hybridation) : on applique certaines sondes qui sont complémentaires de certaines parties du chromosome et on peut savoir par exemple s'il y a certaines zones qui sont surexprimées, ou certaines zones qui manquent. C'est une étude cytogénétique qui peut se faire sur des cellules interphasiques, et ça peut se faire sur du tissu inclut en paraffine. Et c'est ce qu'on fait quand on recherche par exemple par FISH la surexpression de erb-B2 dans les cancers du sein.

Sur diapo :

En métaphase, on a un chromosome avec le bras p qui est marqué en rouge, et le bras q qui est marqué en vert. Ça c'est normal. Mais on voit aussi des chromosomes qui ont que du rouge, et ça c'est pas normal.

Le statut erb-B2 en immunohistochimie, on peut le faire dans les cancers du sein :

- quand c'est totalement négatif il n'y a pas de problème. Quand c'est un cancer : alors on dit que le cancer du sein ne surexprime pas erb-B2, il n'y a pas besoin de mettre de traitement par la septine.

- En revanche quand ce cancer exprime de manière diffuse et de manière nette erb-B2 tout autour de toutes les cellules, on s'arrête à l'ImmunoHistochimie : le cancer exprime erb-B2 donc on peut mettre le traitement par la septine (traitement qui coûte cher).

- Et quand on est dans un cas intermédiaire où c'est pas toutes les cellules, moins que toutes les cellules, à ce moment là on fait une FISH pour voir s'il y a vraiment une surexpression de récepteurs à l'EGF (=erb-B2).

Avec FISH : on montre qu'il y a une surexpression du gène qui code pour le récepteur à EGF. Et sa se voit sur des coupes de tissu inclus en paraffine. Donc on peut prendre des tissus qu'on a en stock depuis plusieurs années.

(profil normal : un peu rouge)

## Pathologie tumorale (4<sup>ème</sup> partie)

On va continuer le cours sur les cellules cancéreuses, les tumeurs malignes. On poursuivra avec la défense anti-tumorale et on commencera l'histoire naturelle du cancer en fin de cours.

Précédemment, on avait parlé des cellules cancéreuses, des différents mécanismes qui permettent d'expliquer la transformation d'une cellule normale en une cellule maligne avec :

- les oncogènes
- les gènes suppresseurs de tumeurs,
- l'inhibition de l'apoptose,
- les gènes réparateurs de l'ADN.

On avait vu quelles étaient les anomalies cytologiques importantes, les anomalies cytogénétiques et les anomalies fonctionnelles.

Enfin, on avait parlé de l'intérêt diagnostique des anomalies cytologiques, avec les limites de l'examen cytologique par rapport à l'examen histopathologique.

### **I. Stroma des cancers**

Une tumeur est faite de cellules qui prolifèrent, et entre les cellules qui prolifèrent, il y a ce qu'on appelle le stroma des cancers.

C'est le tissu de soutien des cellules tumorales qui prolifèrent, et ce tissu (qui n'est pas un tissu tumoral) est un tissu conjonctif vascularisé.

Cette vascularisation peut être riche, peut être plus ou moins grêle (qui est d'une longueur, d'une minceur ou d'une finesse un peu excessive) et va permettre l'apport d'un certain nombre de facteurs de croissance aux cellules tumorales et donc leur multiplication.

#### **1. Constitution du stroma**

Le stroma a une certaine constitution. Comme tout tissu conjonctif il est constitué de fibroblastes, d'une matrice extracellulaire, de vaisseaux (des artères, des veines, des lymphatiques) et de nerfs. C'est un tissu conjonctif tout à fait normal.

Il peut contenir également des cellules de la réaction inflammatoire et notamment un certain nombre de cellules qui interviennent dans la réaction immunologique, des cellules immunocompétentes qui pourraient avoir un rôle dans la défense de l'organisme contre la tumeur elle-même (c'est pour cette raison qu'on verra après le stroma de la tumeur le problème de la défense anti-tumorale).

Les vaisseaux sont essentiels pour la croissance des cellules tumorales.

Le développement du réseau vasculaire est dû à la production d'un certain nombre de facteurs angiogéniques comme le VEGF ou le FGF. Ces facteurs angiogéniques peuvent être produits par les cellules tumorales elles-mêmes (quelques fois). Ils peuvent être également produits par les cellules de la réaction inflammatoire ou les myofibroblastes (contenus dans le tissu conjonctif du stroma tumoral).

#### **2. Les différents types de stroma**

Il y a différents types de stroma sur le plan morphologique : on peut les distinguer selon différents critères.

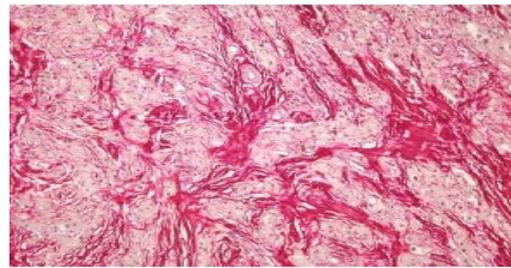
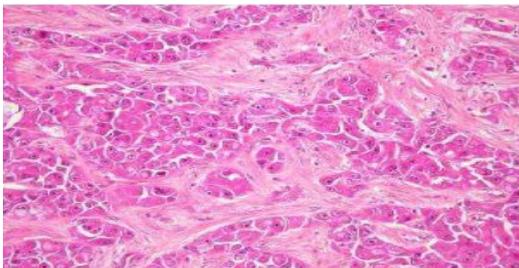
## 2.1. Selon l'importance et le type de la matrice extracellulaire

On peut avoir des stromas qui se distinguent selon l'importance de la matrice extracellulaire.

Dans certaines tumeurs le stroma peut être extrêmement abondant et fibreux.

Un exemple de carcinome hépatocellulaire. C'est un exemple un peu particulier parce qu'on voit, en particulier sur la photo de gauche qu'il y a des grosses bandes de fibrose qu'on met bien en évidence ici par la coloration par le rouge Sirius (puisque le rouge Sirius c'est une coloration du collagène) et on voit ici que les cellules qui prolifèrent sont les cellules roses à gauche et que la fibrose c'est tout ce qui est rouge, à droite.

On voit que le stroma de ce type de carcinome hépatocellulaire est extrêmement fibreux.



Il y a un certain nombre de tumeurs qui peuvent avoir un stroma extrêmement fibreux, riche en fibres de collagènes ou en fibres élastiques, et qui peut-être pauvre en vaisseaux.

Souvent, l'évolution de ces tumeurs est un peu plus lente que quand le stroma n'est pas fibreux.

Il existe des cancers à stroma fibreux dans d'autres types de cancer que ce carcinome hépatocellulaire,

*Exemple :certains cancers du sein ou certains cancers des voies biliaires (donc les cancers des voies biliaires qui ont un stroma fibreux abondant évoluent plus lentement que les cancers des voies biliaires qui ont peu de stroma fibreux).*

A l'inverse quelques fois, la matrice extracellulaire dans les tumeurs peut être extrêmement peu abondante. Elle peut être très grêle faite seulement de vaisseaux et de rares fibres de collagène, de rares fibres d'élastine. L'avantage est alors aux cellules tumorales.

(peut-être que ces tumeurs, étant donné que c'est bien vascularisé par rapport au nombre de cellules tumorales et par rapport à la matrice extracellulaire, vont mieux proliférer et avoir une moins bonne évolution).

Le stroma peut contenir toute sorte de tissu conjonctif (ce n'est pas seulement du tissu conjonctif banal avec des fibres de collagène des fibres d'élastine) on trouve dans certains stromas tumoraux de l'os ou du cartilage. Mais cet os et ce cartilage sont histologiquement normaux, ils ne sont pas tumoraux.

## 2.2. Selon l'importance de la vascularisation

Il existe des stromas pouvant être distingués **selon l'importance de la vascularisation**. Quand les tumeurs sont extrêmement bien vascularisées, les cellules tumorales se développent de manière optimale. En revanche quand elles sont mal vascularisées, il peut y avoir une nécrose ischémique de la tumeur, surtout en son centre.

C'est l'application typique de ce qu'il se passe quand on fait ce qu'on appelle une embolisation tumorale (ou une chimio-embolisation tumorale) dans un but thérapeutique.

- On va injecter dans l'artère qui nourrit la tumeur maligne une substance, un corps étranger qui va venir se bloquer dans des petits vaisseaux nourriciers de la tumeur maligne.
- En se bloquant dans les petits vaisseaux nourriciers artériels de la tumeur maligne, il va y avoir une nécrose ischémique de la tumeur maligne, c'est ce qu'on appelle l'embolisation tumorale.
- Quand, en plus de l'embolisation tumorale, on rajoute au produit étranger qui vient se bloquer dans le vaisseau, un petit peu de chimiothérapie, c'est une chimio-embolisation.
- En mettant l'embolie après la chimiothérapie, on entraîne une destruction chimiothérapique des cellules tumorales, et en plus, on entraîne une ischémie et on empêche que le produit chimiothérapique revienne et refoule.

Donc de temps en temps on entendra parler d'embolisation tumorale, c'est simplement arrêter la vascularisation artérielle de la tumeur.

Quand on entendra parler de chimio-embolisation d'une tumeur maligne, c'est qu'on ajoute à cette ischémie dû à un arrêt mécanique de la vascularisation artérielle de la tumeur, de la chimiothérapie.

Donc ça peut être utilisé à but thérapeutique ; on arrête la vascularisation artérielle dans le stroma de la tumeur, qui est le stroma nourricier (et pour répéter ; le stroma n'est pas tumoral).

## 2.3. Selon l'importance et le type de la réaction inflammatoire

Certains stromas se distinguent **en fonction de l'importance et du type de la réaction inflammatoire**. Par exemple certains cancers du testicule, de l'estomac sont très particulier parce qu'ils ont un stroma très riche en cellules lymphoïdes.

D'autres tumeurs malignes ont un stroma qui par exemple va contenir des granulomes et des cellules géantocellulaires, c'est-à-dire des petits amas de cellules dérivés des macrophages liés à la transformation de macrophages en cellules épithélioïdes.

On peut les voir dans certains cancers de l'œsophage, dans certains lymphomes (à côté de la prolifération lymphoïde B ou T, vous avez la formation de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires). On peut en avoir aussi dans le stroma de certaines tumeurs testiculaires, par exemple les séminomes.

Parfois les granulomes épithélioïdes ne sont pas liés simplement à l'existence de ces cellules tumorales qui se comportent comme des porteurs d'antigènes mais ça peut être lié aussi à la nécrose de la tumeur. La nécrose de la tumeur entraîne une réaction inflammatoire (on se rappelle que toute nécrose tissulaire peut entraîner une RI).

L'existence d'une réaction inflammatoire à l'intérieur d'un stroma tumoral peut avoir une valeur pronostique témoignant simplement de la bonne réaction de l'organisme vis-à-vis des cellules tumorales qui se comportent comme des cellules porteuses d'antigènes étrangers à l'organisme.

Par exemple, certains carcinomes hépatocellulaires peuvent avoir un stroma lymphoïde abondant, plutôt de type T (la prolifération lymphoïde étant réactionnelle et non tumorale). Ces carcinomes hépatocellulaires à stroma lymphoïde ont apparemment un meilleur pronostic que les carcinomes hépatocellulaires standards (ce n'est pas une règle absolue). Ce n'est pas vrai que chaque fois que vous

avez un stroma lymphoïde abondant le pronostic de la tumeur est bon. Mais ça peut témoigner d'une bonne réaction immunitaire de l'hôte qui abrite ces cellules tumorales.

Le type de la RI peut avoir un intérêt diagnostique, ça peut-être considéré comme argument en faveur d'un type de tumeur (par exemple, présence de granulomes épithélioïdes dans les séminomes testiculaires ou les lymphomes hodgkiniens).

Quand on a par exemple un ganglion pelvien ou de la chaîne lombo-aortique avec des cellules pas très bien différenciées, chez un homme jeune et qu'il y a des granulomes épithélioïdes dans le stroma, il faut vraiment aller chercher une tumeur testiculaire.

## II. Défense antitumorale

Les cellules tumorales peuvent exprimer des antigènes à leur surface. Certains de ces antigènes sont reconnus comme étrangers à l'organisme et par le système immunitaire (par des cellules présentatrices d'antigènes etc.) qui va tenter, de manière très peu efficace d'ailleurs, de se débarrasser de ces cellules tumorales considérées comme étrangères : c'est *l'immunosurveillance*.

### 1. Antigènes tumoraux

Pourquoi les tumeurs peuvent être considérées comme étrangères à l'organisme ? Parce qu'il y a présence d'antigènes, qu'on appelle tumoraux.

Ces antigènes tumoraux sont de différents types, schématiquement il y a deux catégories :

- Des antigènes qu'on appelle spécifiques de tumeurs parce qu'ils ne sont présents que sur les cellules tumorales
- Des antigènes qu'on appelle associés aux tumeurs parce qu'on les trouvent aussi bien dans les cellules tumorales que dans les cellules du tissu auquel la tumeur ressemble, c'est-à-dire au tissu correspondant à la différenciation de la tumeur.

#### 1.1. Antigènes tumoraux spécifiques

Ils sont présents uniquement sur les cellules tumorales et ne sont pas exprimés par les cellules normales correspondantes (du tissu auquel la tumeur ressemble).

- **Il y a des antigènes normaux qui sont codés par un gène non transcrit à l'état normal.**

Par exemple certaines mucines dans les adénocarcinomes du pancréas et de l'ovaire, sont exprimées dans les cellules tumorales, mais ne sont pas exprimées dans les cellules normales du pancréas ou de l'ovaire.

Avec des anticorps dirigés contre ces mucines modifiées non exprimées, on peut diagnostiquer le type de la tumeur et le type de différenciation fonctionnelle de la tumeur.

A l'état normal, la cellule correspondante ne l'exprime pas !

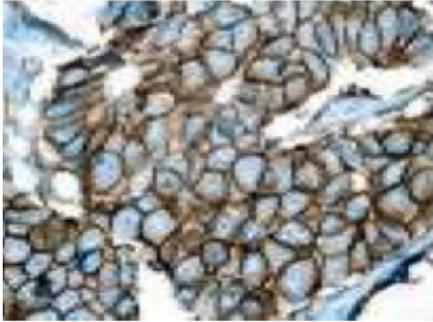
- **Les antigènes spécifiques de tumeurs peuvent résulter du produit d'un gène de fusion ou d'une mutation d'un oncogène ou encore d'une mutation d'un gène suppresseur de tumeur.** Par exemple la protéine P53, anormale, est produite par un gène muté (gène suppresseur de tumeurs). La protéine P53 venant de ce gène muté s'accumule dans le noyau (normalement cette protéine est vite dégradée) dans certains cancers du colon ou du poumon, et on a des anticorps dirigés contre cette protéine P53 mutée.

Autre exemple, on peut avoir des produits de Kras muté dans certains adénocarcinomes pancréatiques ou coliques. Kras est un oncogène.

- **On a des oncogènes surexprimés**

Par exemple dans certains cancers du sein, erb-b2.

On peut détecter sa surexpression dans un cancer du sein (un adénocarcinome mammaire) et c'est fondamental à détecter de manière systématique parce que s'il est exprimé on pourra donner le traitement ciblé correspondant, s'il n'est pas exprimé ça ne sert à rien de donner le traitement par l'Herceptine.



*Antigène tumoral spécifique HER-2*

- **Des antigènes viraux peuvent être exprimés dans certaines tumeurs.**

On a dit qu'une des modifications cellulaires via l'inflammation virale pouvait être la transformation maligne de la cellule infectée par le virus.

Par exemple un des peptides produit par le papilloma virus humain, le peptide E7, peut être détecté par immuno-histochimie dans le cancer du col utérin.

Par exemple la protéine membranaire de latence issue du virus Epstein Barr peut être détectée dans certains lymphomes (lymphomes de Burkitt) ou dans certains carcinomes naso-pharyngien.

On voit que le virus lui-même peut mettre en évidence certaines de ces protéines, uniquement dans la tumeur. Donc tout ça, ce sont des antigènes qu'on peut considérer comme tumoraux spécifiques.

## **1.2. Antigènes associés aux tumeurs**

Il existe des antigènes associés aux tumeurs c'est-à-dire qui sont présents aussi bien dans la cellule tumorale que dans certaines cellules normales auxquelles ressemblent les cellules tumorales, sur lesquelles elles prennent leur différenciation.

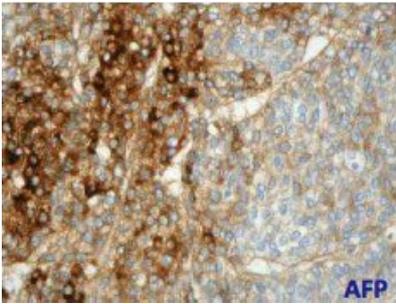
En particulier tous les antigènes onco-fœtaux ou embryonnaires, qui sont normalement exprimés dans les tissus en cours de développement mais qui sont réprimés dans les tissus adultes normaux.

Quand le cancer se développe il va y avoir une expression de ces antigènes qui ne sont plus réprimés. Ils vont se mettre à réapparaître.

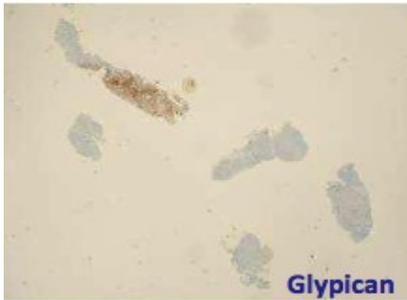
Leur expression et leur détection dans les tissus peut avoir un intérêt diagnostique ainsi qu'un intérêt évolutif.

Par exemple : l'alphafoetoprotéine dans le carcinome hépatocellulaire.

L'alphafoetoprotéine est exprimée par les hépatocytes normaux mais son expression s'arrête quelques mois après la naissance. Quand on a un carcinome hépatocellulaire, l'alphafoetoprotéine réapparaît dans les cellules tumorales sous la forme de ce produit brun qui est mis en évidence par immuno-histochimie.

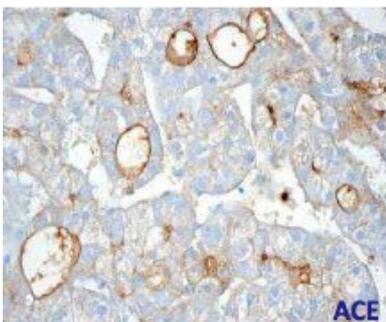


Autre exemple dans les carcinomes hépatocellulaires on a aussi l'expression d'une autre protéine onco-fœtale qu'on appelle le glypican. Elle est assez spécifique des carcinomes hépatocellulaires mais peut être observée dans d'autres tumeurs.



Dernier exemple, il y a ce qu'on appelle l'antigène carcino-embryonnaire, exprimé dans plusieurs types d'adénocarcinomes, par exemple les adénocarcinomes gastro-intestinaux. L'alphafoetoprotéine et le glypican avait plutôt une valeur diagnostic, là ce n'est pas tellement une valeur diagnostic mais plutôt une valeur dans le suivi évolutif.

Pour le suivi de quelqu'un qui a été opéré d'un cancer du colon qui exprimait l'antigène carcino-embryonnaire, il suffira de surveiller l'évolution de la concentration sérique de l'antigène carcino-embryonnaire (qu'on peut obtenir par un examen de sang). Si le taux augmente, ça signifie qu'il y a soit une récurrence, soit une métastase.



**Des antigènes de différenciation peuvent être spécifiques d'un état de différenciation dans lequel les cellules tumorales se sont arrêtées.**

Par exemple dans les maladies hématologiques avec une prolifération lymphoïde.

On sait que dans l'évolution des cellules lymphoïdes, dans leur maturation normale, il y a des pertes d'antigènes et des acquisitions d'antigènes.

On peut classer des lymphomes malins non hodgkiniens, non seulement en B en T mais en plus en sous types de lymphomes B en sous types de lymphome T. Ceci peut avoir un intérêt thérapeutique car on va classer ces lymphomes en fonction de l'état de différenciation de la cellule tumorale : l'antigène CD10, marqueur des précurseurs des cellules lymphoïdes B, est exprimé dans certains lymphomes non hodgkiniens B ou dans certaines leucémies B.

L'antigène spécifique de prostate est exprimé aussi bien par l'épithélium prostatique normal que par les cellules de l'adénocarcinome prostatique.

Certains antigènes exprimés par les cellules normales et les cellules tumorales vont induire une réaction immune contre ces deux types de cellules. Exemple : la formation d'anticorps dirigés contre la tyrosinase du mélanocyte normal et du mélanocyte tumoral explique la régression de certains mélanomes accompagnée d'une dépigmentation de l'épiderme voisin.

## 2. Réaction immunitaire antitumorale

Les réactions immunitaires cellulaires ou humorales sont dirigées contre ces antigènes tumoraux.

### 2.1. Réaction immunitaire cellulaire

La réaction immunitaire de type cellulaire va faire intervenir des lymphocytes cytotoxiques, des cellules tueuses natural killer (des cellules NK), des macrophages parfois transformés en cellules épithélioïdes. Les granulomes épithélioïdes et géantocellulaires dont on a parlé, peuvent avoir une action toxique (en sécrétant des produits toxiques) contre les cellules tumorales.

Cette réaction immunitaire cellulaire explique:

- L'infiltration lymphoïde qu'on peut avoir dans le stroma de certains cancers (dont le pronostic serait peut être meilleur).
- La présence de granulome épithélioïde et géantocellulaire dans le stroma de certains cancers (meilleur pronostic ?)
- L'utilisation des lymphocytes T sensibilisés ou bien des cellules NK non sensibilisées, dans certains protocoles d'immunothérapie de certains cancers.

### 2.2. Réaction immunitaire humorale

Elle pourrait participer à la destruction des cellules tumorales : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ; activation du système du complément dont certains facteurs pourraient être toxiques pour les cellules tumorales (en allant faire des petits trous dans la membrane des cellules tumorales).

## 3. Immunosurveillance

L'immunosurveillance des tumeurs, due à ces deux types de réaction immunitaire, peut intervenir dans la formation et dans la progression des tumeurs. Elle est certainement très imparfaite et peu efficace puisque, très souvent, les tumeurs malignes surviennent et continuent à progresser chez des sujets ayant un système immunitaire apparemment normal.

Les cellules tumorales vont se mettre à développer des mécanismes leur permettant d'échapper au système immunitaire.

Quels sont ces mécanismes ?

- **une croissance sélective de cellules tumorales n'exprimant pas les antigènes tumoraux** parce qu'il y a eu une élimination au départ des sous clones cellulaires qui exprimaient l'antigène tumoral (élimination des sous-clones très immunogènes).

Exemple avec l'alphafoetoprotéine, il y a des cellules tumorales ressemblant à des hépatocytes qui expriment l'alphafoetoprotéine et d'autres qui ne l'expriment pas. Peut être que si on avait un médicament contre l'alphafoetoprotéine, on tuerait toutes les cellules tumorales et donc il y aurait un

avantage sélectif pour celles qui n'expriment pas certains antigènes tumoraux : c'est un mécanisme possible.

- **Réduction de l'expression des gènes du système HLA**, notamment de type 1 qui sont sensibles aux lymphocytes T cytotoxiques, au niveau de la cellule tumorale, empêchant une bonne réaction immune.
- **L'absence d'expression de molécules co-stimulatrices par les cellules tumorales**, étant nécessaires à la sensibilisation des lymphocytes T.
- **Une immunosuppression par les agents carcinogènes eux-mêmes** (qui sont responsables du cancer) ou par des molécules synthétisées dans la tumeur.

Par exemple, les cellules tumorales sont capables de synthétiser une molécule qui est un facteur de croissance : le TGF bêta. Cette substance est immunosuppressive, elle a un effet négatif sur la réaction immunitaire.

- **Une apoptose des lymphocytes T cytotoxiques dirigée contre les cellules tumorales.** Parce que les cellules tumorales, c'est démontré dans certains modèles de cancer chez l'homme, expriment le Fas-ligand, or les lymphocytes T cytotoxiques expriment le Fas. Par le fait qu'elles expriment le Fas-ligand, elles vont activer les Ly T et elles vont tuer les Ly T cytotoxiques.

(exemples du carcinome hépatocellulaire et du mélanome dont les cellules tumorales malignes peuvent exprimer le ligand de la molécule Fas).

Donc il va y avoir finalement une apoptose, les cellules tumorales vont se comporter un petit peu comme des cellules tueuses des cellules immunitaires (censées agir sur les cellules tumorales).

Donc on a vu que dans la grande majorité des cas, le système immunitaire est bon, mais la tumeur continue à se développer.

C'est quand même très intéressant de noter que même si cette immunosurveillance est imparfaite, la prévalence des tumeurs malignes est beaucoup plus élevée chez les sujets qui sont immunosupprimés, soit parce qu'ils sont transplantés (ils ont un traitement immunosuppresseur), soit parce qu'ils ont une immunosuppression par déficit immunitaire congénital ou induit par le VIH.

Par exemple on sait très bien que les syndromes lympho-prolifératifs malins sont beaucoup plus fréquents chez les patients transplantés. Ils font des lymphomes après transplantation ce qu'on appelle des syndromes lympho-prolifératifs post transplantation, et ce qui est intéressant c'est que ces syndromes lympho-prolifératifs post transplantation sont le plus souvent reliés à une infection par le virus EBV.

Les malades VIH font des lymphomes aussi liés à une infection, par le virus Epstein Barr, dans la grande majorité des cas.

Les malades transplantés et immunosupprimés, développent plus fréquemment des tumeurs, même autre que lymphoïdes (tumeurs ORL, tumeurs cutanées) que les sujets non immunosupprimés. Cette fréquence étant encore augmentée s'ils ont des lésions précancéreuses, pouvant n'être plus surveillées par un bon système immunitaire et donc pouvant se transformer en tumeur maligne.



# HISTOIRE NATURELLE DU CANCER

## 1. Introduction

L'histoire naturelle d'une tumeur maligne, c'est-à-dire son évolution spontanée, depuis la formation du clone initial de cellules génétiquement modifiées jusqu'à la dissémination métastatique dans tout l'organisme, passe par différents stades qui ont certaines caractéristiques génétiques, moléculaires et morphologiques.

### 1.1. Présentation du plan

Cette évolution sera schématiquement divisée en quatre stades :

- 1 les états précancéreux et la dysplasie ;
- 2 la phase initiale du cancer qu'on appellera cancer "in situ" ;
- 3 la phase locale et locorégionale d'extension du cancer ;
- 4 la phase générale du cancer, c'est à dire les métastases.

### 1.2. Remarques générales

Trois remarques générales doivent être faites.

1. Ce schéma général est valable pour la plupart des cancers, mais non pour tous. Par exemple, certaines tumeurs malignes ne donnent jamais de métastases (carcinome basocellulaire, très invasif localement et loco-régionalement).

Les états précancéreux ne sont pas connus pour beaucoup de cancers. On le connaît par exemple pour l'adénocarcinome du colon, on avait vu le schéma multi-étapes depuis la muqueuse normale jusqu'au polyadénome.

Il y a d'autres cancers comme l'adénocarcinome gastrique où de temps en temps on peut avoir une filiation entre dysplasie et carcinome. Mais il y a beaucoup de cancers pour lesquels on ne connaît pas la filiation.

2. La phase de cancer "in situ" est souvent facile à reconnaître morphologiquement dans les tumeurs se développant dans un épithélium car le point de départ se trouve dans une structure histologique, l'épithélium, qui est limitée par une barrière naturelle bien visible, la membrane basale : le cancer "in situ" ne franchit pas cette membrane basale.

*Exemple : un carcinome épidermoïde in situ du col utérin sera considéré comme in situ tant qu'il sera intra-épithélium malpighien, qu'il n'aura pas franchi la membrane basale. C'est fondamental parce que comme ça n'a pas envahi le tissu conjonctif sous-jacent, si on l'enlève à ce stade là, il n'y aura jamais de métastases.*

Le diagnostic au stade de cancer in situ est fondamental.

On verra que le pronostic d'un mélanome est essentiellement lié à son épaisseur et à son degré d'invasion dans le tissu. Tant qu'il reste intra-épithélial si on l'enlève à ce stade, la guérison est garantie, mais quand il est passé dans le tissu conjonctif, il peut faire beaucoup de dégâts...

Donc cette phase de cancer in situ c'est visible surtout dans les structures épithéliales mais ce ne sont pas forcément des tumeurs épithéliales. C'est fondamental pour le pronostic, raison pour laquelle on

fait des dépistages par exemple pour le cancer du col (pour traiter le stade in situ s'il y a un cancer du col qui se développe).

En revanche, cette phase "in situ" est impossible à individualiser morphologiquement pour un sarcome, tumeur maligne conjonctive, car il n'y a pas de barrière naturelle visible.

3. La distinction entre dysplasie et cancer "in situ" peut être impossible morphologiquement.

## 2. Etats précancéreux et dysplasie

### 2.1. Etats précancéreux

Il peut s'agir, soit de lésions non tumorales, soit de lésions tumorales bénignes (ex : adénome colique).

#### 2.1.1. Lésions non tumorales

Ces lésions non tumorales sont associées en général à un risque accru de survenue ultérieure d'un cancer

Elles ont en commun le fait d'être caractérisées par une stimulation persistante de la prolifération cellulaire qui peut secondairement devenir clonale, c'est-à-dire tumorale.

Par exemple :

- **L'hyperplasie de l'endomètre** qui prédispose à des carcinomes qui vont reproduire l'endomètre (carcinomes endométriaux).
- **L'hyperplasie des canaux galactophores et des lobules mammaires** qui prédisposent au cancer du sein (très important car très fréquents).
- **Les maladies auto-immunes chroniques**, où plein de cellules lymphoïdes vont être activées. Ces cellules lymphoïdes peuvent se mettre à proliférer de manière clonale et donner un lymphome (thyroïdite auto-immune et lymphome thyroïdien). Le stroma lymphoïde peut devenir clonal, les cellules lymphoïdes qui au début n'étaient pas tumorales, vont se mettre à proliférer de manière clonale (on peut avoir des lymphomes du tube digestif dans le cadre d'une maladie cœliaque).
- **Cancers cutanés sur cicatrices de brûlure ou de radiodermite** ; une des conséquences possibles de la cicatrisation c'est qu'elle devienne -plasique et secondairement tumorale maligne.
- **Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose** ; dans le foie, quand vous avez une cirrhose avec des nodules de régénération on voit de temps en temps un nodule qui devient beaucoup plus gros.

Ce nodule de régénération on peut le considérer quand il est très gros comme ça, comme un état précancéreux.

C'est pour ça qu'il faut surveiller tous les cirrhotiques dès qu'on fait le diagnostic de cirrhose, en leur faisant des échographies du foie et un dosage de l'alphafoetoprotéine régulièrement tous les 6 mois, dans le but de dépister la survenue d'un carcinome hépatocellulaire sur un gros nodule qui apparaît.

### 2.1.2. Tumeurs bénignes

Certaines tumeurs bénignes deviendront malignes si on ne les enlève pas. Les exemples les plus connus sont ceux des polypes adénomateux du côlon (qui pourront devenir des adénocarcinomes coliques) ou des tumeurs épithéliales urothéliales (qui pourront devenir des carcinomes urothéliaux). Il faut souligner que ces états précancéreux, non tumoraux ou tumoraux bénins, deviennent des cancers en passant le plus souvent par l'intermédiaire d'une dysplasie.

## 2.2. Dysplasie

### 2.2.1. Définition

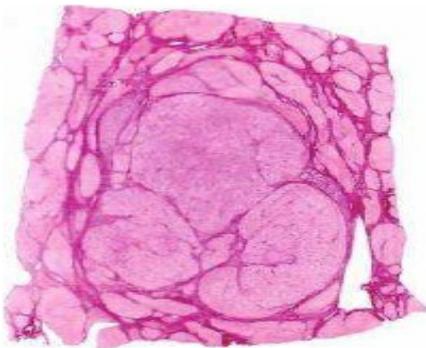
La dysplasie est une lésion non tumorale acquise consistant en une anomalie de différenciation, de maturation et de multiplication d'un groupe de cellules dans un tissu. C'est souvent le témoin histologique du risque de passage d'un état précancéreux vers un cancer. Elle peut donc être considérée comme une lésion précancéreuse.

Rappelons que la dysplasie peut avoir une autre signification pathologique, en tant que maladie du développement d'un tissu ou d'un organe dans le cadre d'une maladie constitutionnelle malformative (par exemple, dysplasie rénale, dysplasie osseuse).

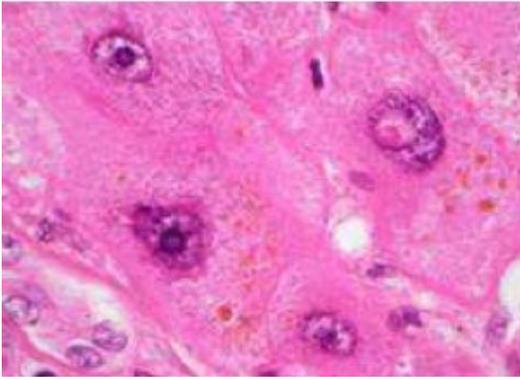
### 2.2.2. Description cytologique

La dysplasie est surtout bien visible dans les épithéliums où les cellules épithéliales dysplasiques peuvent être facilement distinguées des cellules normales voisines. Ces cellules restent dans les limites de l'épithélium. Ça ne franchit pas la membrane basale, ce n'est pas un cancer.

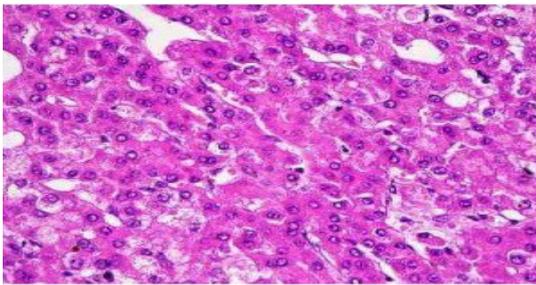
Le rapport nucléo-cytoplasmique et le nombre de mitoses peuvent être augmentés, autrement dit on voit les anomalies cytologiques qui font que ces cellules dysplasiques vont commencer à ressembler à des cellules tumorales malignes.



On va décrire des degrés de dysplasie, il y a des degrés de dysplasie légère et des degrés de dysplasie sévère (dysplasies de haut ou bas grade). Quand la dysplasie est légère, il y a peu d'anomalies cytonucléaires, quand la dysplasie est sévère, il y en a beaucoup. Quand la dysplasie est de haut grade, les cellules dysplasiques ressemblent étroitement à des cellules tumorales malignes.



On a là une dysplasie dite à grandes cellules des hépatocytes, les noyaux sont gros.



Là c'est une dysplasie à petites cellules, on a encore le rapport nucléo-cytoplasmique augmenté.

C'est une dysplasie, on ne parle pas de cancer. Mais quand on voit ça, il faut surveiller (pour éventuellement enlever cette dysplasie si on a le moindre doute avec une tumeur maligne).

*Exemple : sur un frottis cervico-vaginal, ces cellules peuvent être difficiles à distinguer de celles provenant d'un cancer "in situ" ou même invasif.*

Cela rappelle l'importance de l'examen histopathologique de l'architecture tissulaire dans le diagnostic du cancer. On n'a pas le droit de parler de carcinome uniquement avec les résultats cytologiques !

*Exemples :*

- dysplasie du col utérin ;
- dysplasie sur gastrite chronique ;
- dysplasie hépatocellulaire dans un nodule cirrhotique.

### **2.2.3. Intérêt pronostique**

Le tissu dysplasique n'est pas tumoral. Si le stimulus initial est arrêté, le tissu peut redevenir histologiquement normal (par exemple dans la dysplasie gastrique ou du col utérin).

Il est cependant généralement indiqué de faire l'exérèse d'une lésion dysplasique car, laissée en place, celle-ci pourra évoluer vers un cancer "in situ" puis vers un cancer invasif.

### 3. Phase initiale du cancer : cancer "in situ"

#### 3.1. Définition

Le cancer "in situ" est un cancer au stade initial de son développement, restant limité au tissu qui lui a donné naissance.

Les synonymes de cancer "in situ" sont : cancer non invasif, cancer au stade 0 (dépend de l'organe).

#### 3.2. Description histopathologique

Ce stade initial, non invasif, est surtout bien vu dans les tissus qui ont une barrière naturelle, à savoir les tissus épithéliaux limités par leur membrane basale. C'est le franchissement ou non de cette limite naturelle qui permettra de distinguer les cancers invasifs, qui la franchissent, des cancers "in situ" non invasifs, qui ne la franchissent pas. On parlera donc de cancer "in situ" surtout à propos des tumeurs épithéliales malignes, c'est-à-dire des carcinomes, et les termes de carcinome "in situ" ou de carcinome intra épithélial seront utilisés.

##### 3.2.1. Anomalies cytologiques

Les cellules tumorales du cancer "in situ" ont toutes les caractéristiques déjà décrites des cellules cancéreuses : augmentation de la densité cellulaire, augmentation du rapport nucléocytoplasmique, anisocytose et anisocaryose, augmentation du nombre des mitoses, anomalies des mitoses, basophilie cytoplasmique, présence de mitoses sur toute la hauteur d'un épithélium comme l'épithélium malpighien où, à l'état normal, elles ne sont observées que dans la couche basale.

Ces cellules tumorales sont donc faciles à distinguer des cellules épithéliales voisines normales. En revanche, la distinction avec une dysplasie est parfois impossible.

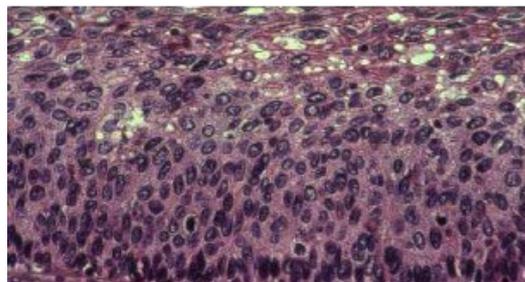
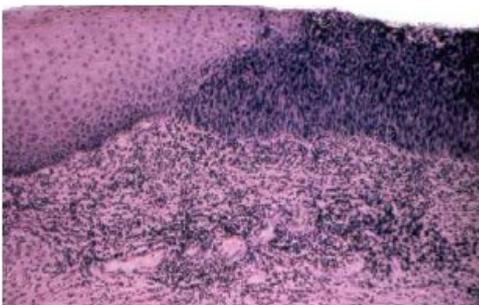
##### 3.2.2. Respect de la membrane basale pour les tumeurs malignes intra-épithéliales

Le respect de la membrane basale et l'absence d'envahissement du chorion conjonctif sous-jacent sont les caractéristiques essentielles du carcinome "in situ" (par exemple, carcinome du col utérin).

#### 3.3. Intérêt pronostique

Le pronostic du cancer "in situ" est nettement meilleur que celui du cancer invasif car les cellules tumorales malignes n'entrent pas en contact avec les vaisseaux du tissu conjonctif et le cancer ne donnera donc pas de métastases.

Un cancer "in situ" doit donc toujours être enlevé en totalité afin d'éviter l'invasion et le reste de l'évolution naturelle du cancer. Cette ablation sera beaucoup plus limitée et moins délabrante que celle d'un cancer invasif.

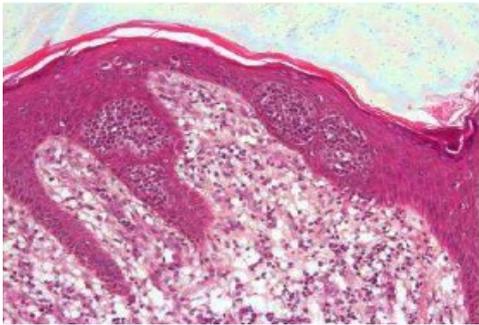


Au niveau du col utérin.

- On a un carcinome sur la droite de la première image. Sur la gauche de l'image on a un épithélium normal avec une maturation normale, une charge en glycogène normale.
- A droite, la membrane basale est parfaitement respectée, mais en revanche les cellules du haut, à la surface, ressemblent comme deux gouttes d'eau aux cellules du bas.
- Il n'y a pas de maturation normale, il n'y a pas de charge en glycogène normale, et quand vous regardez à un plus fort grossissement la zone de droite (2eme image), on a des anomalies cytonucléaires avec des gros noyaux, des gros rapports nucléo-cytoplasmiques, des cellules basophiles et des mitoses sur toute la hauteur de l'épithélium.

Dans un épithélium malpighien normal, on rappelle que les mitoses ne sont observées que dans les couches basales. Là il y en a partout.

On voit la différence très nette entre à gauche l'épithélium du col utérin normal et à droite le carcinome in situ. Si on enlève le cancer à ce stade là, c'est guéri.



Exemple de tumeur maligne intra-épithéliale particulière :

Un épithélium cutané (kératine) et on voit qu'il y a des sortes de petits amas de cellules tumorales à l'intérieur de l'épithélium.

- Les mélanocytes, qui ne sont pas des cellules épithéliales mais qui sont à l'état normal mêlés aux kératinocytes à l'intérieur de l'épithélium malpighien, forment des amas tumoraux malins qui restent confinés à l'intérieur de l'épiderme et ne franchissent pas la membrane basale.
- Le mélanome sera invasif quand il aura détruit et franchi la membrane basale.

C'est un mélanome mais que l'on considère in situ parce qu'il n'a pas franchi la membrane basale. Si on traite le mélanome à ce stade là, c'est guéri. C'est l'intérêt pronostic.

## 4. Phase locale et locorégionale d'extension du cancer

Cette phase comporte une extension dans l'organe où le cancer s'est développé puis une extension dans les tissus et les organes voisins.

### 4.1. Extension locale

Ici encore, c'est dans les carcinomes, tumeurs épithéliales malignes, qu'on observe au mieux l'invasion, c'est-à-dire le franchissement de la membrane basale par les cellules cancéreuses. Celles-ci vont se multiplier dans le chorion conjonctif et s'organiser selon une architecture plus ou moins reconnaissable (différenciation architecturale). Les amas cellulaires cancéreux vont modifier la structure histologique normale de l'organe et induire la formation du stroma.

L'invasion du tissu conjonctif on commence à l'avoir ici. C'est un tube digestif, on voit dans le coin à gauche en haut c'est normal, et tout ce qui est blanc c'est de la tumeur. Ça a dépassé la muqueuse, ça l'a envahit et la ça commence à envahir la musculaire muqueuse et la sous-muqueuse.

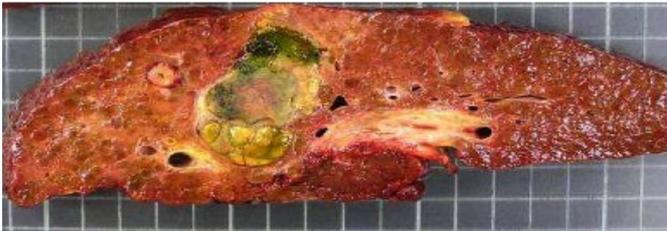


L'invasion du tissu conjonctif est notamment liée à la production d'enzymes protéolytiques comme les collagénases, synthétisées par les cellules tumorales.

L'induction du stroma est notamment liée à la production de facteurs de croissance angiogéniques, qui vont stimuler la prolifération des fibroblastes et des cellules endothéliales et donc donner des petits vaisseaux qui vont nourrir la tumeur.

Le cancer va ainsi constituer :

- **Dans un organe plein comme le foie ou le rein, une masse nodulaire arrondie ;**



- **Dans une paroi, comme la paroi digestive ou urinaire, une infiltration progressive des différents plans de cette paroi**, c'est-à-dire de la muqueuse, de la sous-muqueuse, de la musculature, puis de l'adventice ; l'importance de cette infiltration permettra ainsi de donner un stade d'extension intrapariétale qui aura une valeur pronostique.

C'est fondamental de faire dans le bilan macroscopique le prélèvement de tous les ganglions de la chaîne ganglionnaire qui est attenante à la tumeur. L'extension intra-pariétale va avoir une valeur pronostic (stade TNM).

Il est important de souligner qu'à ce stade, les cellules tumorales peuvent envahir les vaisseaux, surtout les lymphatiques et les veines, mais aussi les gaines nerveuses. Les cellules tumorales pourront alors migrer et être à l'origine, non seulement de foyers secondaires dans le même organe, mais aussi de foyers secondaires métastatiques dans d'autres organes de l'organisme.



*C'était un malade avec cancer du colon, quelques années après, son foie truffé de métastases hépatiques.*

## 4.2. Extension locorégionale

Le cancer peut envahir par contiguïté les tissus et les organes voisins. Ainsi, une séreuse (par exemple, la plèvre ou le péritoine) et la cavité correspondante pourront être envahies ; de même, un cancer situé sous la peau pourra secondairement la détruire et l'ulcérer.

## 4.3. Conséquences clinico-pathologiques

Les manifestations cliniques de la tumeur maligne seront liées aux conséquences de cette extension locale et locorégionale.

- Un effet de masse est, par exemple, provoqué par des nodules du foie ou du rein.
- La compression d'un canal excréteur est responsable d'une rétention en amont : ainsi, un cancer du pancréas se manifeste par un ictère obstructif s'il comprime ou envahit la paroi du canal cholédoque.

L'invasion complète de la paroi d'un canal peut ulcérer son épithélium et entraîner, non seulement une rétention en amont, mais aussi une hémorragie : ainsi, un cancer des voies biliaires peut être responsable d'une hémobilie, et un cancer du rein qui envahit les cavités pyéliquies d'une hématurie.

- **La compression ou l'envahissement d'un plexus nerveux peut être responsable de douleurs :** ainsi, un cancer du pancréas comprimant ou envahissant le plexus coeliaque peut être responsable de violentes douleurs épigastriques.
- **Une compression ou un envahissement d'une veine peut être responsable d'une stase :** un carcinome hépatocellulaire touchant les veines hépatiques peut ainsi être responsable d'un syndrome de Budd-Chiari.
- **Une compression ou un envahissement d'une artère peut être responsable d'une ischémie dans le territoire d'aval :** un sarcome d'un membre touchant une artère peut ainsi induire une ischémie.

Au total, l'évaluation précise de l'étendue de l'extension locale et locorégionale constituera un élément important pour la détermination du stade de la tumeur : ce stade aura une importance pronostique majeure.

## **Pathologie tumorale : les métastases**

### Plan du cours :

#### **I. Phase générale du cancer**

##### I. 1 - Définitions

##### I. 2 - Voies de dissémination métastatique

I. 2. 1) Lymphatique

I. 2. 2) Hématogène

I. 2. 3) Autres

##### I. 3 - Prévalence

##### I. 4 - Mode évolutif

I. 4. 1) Date d'apparition par rapport à la tumeur primitive

I. 4. 2) Evolution

##### I. 5 – Localisation

##### I. 6 - Aspects anatomo-pathologiques

I. 5. 1) Macroscopie

I. 5. 2) Histologie

#### **II. Biologie de l'invasion tumorale et de la dissémination métastatique**

##### II. 1 - Invasion de la matrice extra-cellulaire (MEC)

II. 1. 1) Perte de l'adhésion inter-cellulaire

II. 1. 2) Adhésion à la MEC

II. 1. 3) Dégradation de la MEC

II. 1. 4) Migration des cellules tumorales

##### II. 2 - Dissémination et implantation à distance

II. 2. 1) Migration des embolus tumoraux

II. 2. 2) Arrêt des embolus tumoraux

II. 2. 3) Pourquoi une migration préférentielle des métastases ?

## I. 1 – Définitions

La caractéristique essentielle d'une tumeur maligne est de donner des métastases à distance du foyer primitif de la tumeur : c'est la phase générale, terminale, de diffusion du processus cancéreux dans tout l'organisme. C'est vraiment spécifique des tumeurs malignes, les tumeurs bénignes ne donnent jamais de métastases.

La métastase est une apparition dans un autre point de l'organisme, d'une lésion identique à la lésion d'origine. Cela s'applique aux métastases cancéreuses, mais ce peut être aussi des métastases septiques, qui sont par exemple l'embolie d'un foyer infectieux dans un autre organe. La métastase est due à la migration de cellules tumorales dans l'organisme.

### Il y a plusieurs choses générales à savoir sur les métastases :

- les métastases peuvent être multiples et survenir dans plusieurs organes : par exemple, vous pouvez partir d'un cancer du côlon, avoir des métastases hépatiques, ganglionnaires, pulmonaires.

- les métastases peuvent révéler la maladie cancéreuse : vous pouvez ne pas savoir qu'il y a une tumeur primitive, et la maladie cancéreuse ne se révélera qu'au stade terminal c'est-à-dire au stade de métastases. C'est important parce que l'anapath aura un rôle ici.

- les métastases peuvent avoir la même différenciation que la tumeur primitive, c'est-à-dire qu'elles peuvent ressembler à la tumeur primitive, ou bien elles peuvent être encore plus différenciées et donc ressembler à un tissu original de base (rare). Le plus souvent, elles sont moins différenciées que la tumeur primitive, parce que dans la tumeur primitive, il y a des mutations génétiques avec des sous-clones qui vont se faire et en général, plus on va dans la progression de la tumeur, moins la tumeur est différenciée. Donc les métastases peuvent avoir la même différenciation, elles peuvent être plus différenciées mais c'est rare, et le plus souvent elles sont moins différenciées que la tumeur primitive.

- les métastases peuvent être le point de départ pour donner naissance à d'autres métastases dans d'autres organes.

## I. 2 - Voies de dissémination métastatique

vaisseaux lymphatiques, veines ou artères, ou bien la gaine des nerfs.

### I. 2. 1) Lymphatique

Quand la tumeur envahit le tissu conjonctif (TC), les cellules tumorales vont pouvoir détruire et pénétrer la paroi des capillaires lymphatiques, et les cellules tumorales vont pouvoir aller dans les lymphatiques et les ganglions qui drainent le territoire où il y avait la tumeur primitive. Cela va aller de relais ganglionnaire en relais ganglionnaire, puis dans la circulation sanguine, puis dans plein d'organes.

Parfois les cellules tumorales peuvent traverser un ganglion sans s'y implanter : elles vont dans un autre relais ganglionnaire un peu plus distal. Cela a des implications thérapeutiques : pour le ganglion sentinelle quand on opère un cancer du sein. On est sûrs que quand on va chercher un ganglion, le plus distal, qu'il y a des cellules tumorales à l'examen extemporané dessus, ça veut forcément dire que dans la chaîne ganglionnaire avant, il y en a eues.

Les cellules peuvent passer les ganglions sans former de petits nodules et aller dans des relais ganglionnaires un peu plus loin.

Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes dans les carcinomes (càd dans les tumeurs malignes) : par exemple du sein (c'est pour ça qu'on fait un curage ganglionnaire), de la thyroïde, du col utérin. Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes dans les mélanomes aussi.

Donc les cellules tumorales peuvent disséminer par voie lymphatique.

### I. 2. 2) Hématogène

Les cellules tumorales peuvent aussi disséminer par voie hématogène, càd par le sang. Une fois que cela a progressé de manière loco-régionales, ça va pouvoir envahir par exemple les petits vaisseaux. Ça commence en général plutôt par les veines, car les veines ont une paroi plus fragile que les artères. Ça va aller dans les capillaires, les veines, et ça va donner des métastases. Le siège des métastases va dépendre du mode de drainage de l'organe où s'est développée la tumeur primitive.

Si vous avez une tumeur primitive qui s'est développée dans le tube digestif, elle va aller dans les veines du système porte, donc le foie est le siège préférentiel des métastases des cancers colo-rectaux par exemple. Quand vous avez une tumeur primitive qui siège dans un territoire drainé par la veine cave supérieure ou inférieure, c'est le poumon qui va être le siège préférentiel des métastases d'un cancer ORL par exemple, ou d'un cancer qui vient des jambes.

En pratique, tous les organes qui sont très richement vascularisés vont être le siège de métastases : il n'y a pas que le foie ou le poumon. Parce qu'ils sont richement vascularisés, ces organes vont pouvoir accueillir des embolies qui vont pouvoir s'arrêter : ce sont des organes filtres pour les cellules cancéreuses. Il y a comme exemple le foie ou le poumon, mais aussi les os, le cerveau ou les surrénales : ce sont des organes où il y a fréquemment des métastases.

Les métastases hématogènes sont très fréquentes dans les sarcomes (tumeur conjonctive maligne), mais aussi dans les carcinomes.

Dans cette dissémination hématogène, on peut détecter des cellules tumorales qui circulent : il y a des méthodes, cytologie ou biologie moléculaire, pour détecter les cellules tumorales circulantes. Si par exemple, on a des cellules, on les broie, et on détecte de l'ARNmessenger de l'albumine, ça voudra dire qu'il y a des cellules d'origine hépatocytaire qui se balladent dans le sang. C'est un moyen indirect de détecter la présence de cellules qui ont un phénotype hépatocytaire ; un hépatocyte normal ne se ballade pas dans le sang, en revanche, les cellules malignes d'un carcinome hépato-cellulaire peuvent se balader.

Attention : ce n'est pas parce qu'on a des cellules tumorales malignes qui circulent dans le sang que ça va avoir forcément une incidence sur le pronostic. On ne peut pas dire qu'elles vont s'implanter et donner des métastases, parce qu'il y a des mécanismes de surveillance, qui vous permettent des fois de vous débarrasser de cellules tumorales isolées. On ne connaît pas encore précisément la valeur clinique de la présence de cellules tumorales circulantes quand on a une tumeur maligne. Ce sont encore des sources d'étude.

### **I. 2. 3) Autres**

Vous avez les voies canales par exemple, ou l'arbre trachéo-bronchique. Quand vous avez une tumeur de l'urothélium au niveau des calices, vous pouvez très bien avoir des localisations secondaires au niveau du bas de l'uretère ou de la vessie.

Les cellules tumorales malignes peuvent se balader dans les cavités séreuses : par exemple quand vous avez un cancer de l'ovaire, qui est le seul organe intra-péritonéal (le tube digestif n'est pas intra-péritonéal, il est seulement recouvert), la grande complication est que les cellules tumorales vont pouvoir aller se balader dans la cavité péritonéale. C'est pour cela que vous avez fréquemment des métastases péritonéales dans un cancer de l'ovaire. Vous avez ainsi des métastases qui peuvent aller jusque dans la paroi gastrique. Inversement, si vous aviez un cancer de la paroi gastrique qui détruit le péritoine, les cellules tumorales peuvent aller se balader dans une autre partie du péritoine, et donner des métastases péritonéales. Dans les cancers digestifs, lorsqu'ils sont invasifs, peuvent donner des métastases péritonéales, et une ascite tumorale.

Il y a aussi les gaines nerveuses comme voie de dissémination. C'est important parce qu'il y a des petits nerfs dans le TC qui envahit lors de l'envahissement loco-régional de la tumeur. C'est par exemple fréquent d'avoir des envahissements péri-nerveux dans la gaine du nerf, entre les cellules de Schwann, dans les carcinomes de la prostate ou du pancréas. C'est pour cela que les carcinomes du pancréas sont souvent douloureux : pas seulement parce qu'ils compriment le plexus, mais aussi parce qu'ils ont un mode de dissémination péri-nerveux.

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) est aussi un mode de transport des cellules tumorales. Ainsi, les tumeurs du cerveau ne se propagent que comme cela. Quand vous avez une tumeur du système nerveux central, vous n'avez jamais de tumeur à distance : ça ne donne pas de métastases par voie hématogène ailleurs. En revanche, vous avez souvent des localisations multiples le long du névraxe, parce que les cellules tumorales circulent le long du LCR. Chaque fois que ça s'implante, ça peut être le point de départ pour une nouvelle migration de cellules tumorales un peu plus loin dans le LCR.

Quand vous ponctionnez, quand vous faites une biopsie à l'aiguille sur une tumeur maligne, on voit souvent apparaître sur le trajet de ponction de l'aiguille des petits foyers de cellules tumorales malignes. C'est un problème parce que l'indication d'une transplantation hépatique chez un malade cirrhotique est l'apparition d'un nodule, qui est suspect d'être un carcinome hépato-cellulaire : si on fait une ponction biopsie à l'aiguille pour faire le diagnostic de carcinome (qui posera l'indication de transplantation hépatique), le gros risque est de disséminer des cellules tumorales le long du trajet de l'aiguille. Et une fois que vous avez fait la transplantation, vous êtes obligés de mettre un gros traitement immunosuppresseur, et à ce moment, les cellules se mettent à proliférer. On voit alors des nodules de cellules métastatiques se développer le long du trajet de ponction biopsique.

Quelque soit le mode de dissémination des cellules tumorales, l'existence de métastases sera un élément fondamental du pronostic, parce que cela va aggraver le stade de la tumeur TNM (taille de la tumeur, ganglion, métastases).

### I. 3. Prévalence

La prévalence des métastases varie beaucoup en fonction du type de cancer primitif. La grande majorité des tumeurs malignes donne des métastases (cancer du sein, des bronches, du côlon, du foie, mélanomes..)

Il y a deux tumeurs qui ne donnent JAMAIS de métastase : c'est le carcinome baso-cellulaire et le sarcome de la peau. L'autre particularité des métastases est que la tumeur du cerveau ne donne pas de métastase en dehors du névraxe.

### I. 4. Mode évolutif

#### *I. 4. 1) Date d'apparition par rapport à la tumeur primitive*

Il faut savoir que les métastases peuvent survenir extrêmement tardivement : après le diagnostic de la tumeur primitive, et après quelquefois même le traitement de la tumeur primitive, parce qu'il reste des cellules circulantes qu'on a pas réussi à éradiquer. Cela peut survenir des années après : par exemple, une femme qui a un cancer du sein, qui a eu sa chirurgie, ensuite sa chimiothérapie et sa radiothérapie, peut rester comme cela pendant 5 ans, puis avoir d'un coup une métastase osseuse.

C'est la même chose pour les mélanomes, qui peuvent survenir des années après (le prof a eu une biopsie hépatique de quelqu'un qui avait un mélanome rétro-auriculaire il y a 4 ans : tout le monde pensait qu'il était guéri, pourtant il avait plein de nodules dans le foie : c'était un mélanome à la biopsie.)

Donc les métastases peuvent survenir très longtemps après le diagnostic, voire le traitement de la tumeur primitive. Souvent, les métastases sont découvertes en même temps que le cancer primitif :

- soit dans le cadre du bilan d'extension (TNM) quand on fait le diagnostic de cancer primitif
- soit parce que les métastases elles-mêmes sont symptomatiques.

Les métastases peuvent être révélatrices d'un cancer qui était jusque-là méconnu, surtout quand ce cancer est de petite taille au départ. Par exemple, les cancers du sein ou du pancréas, qui peuvent donner des métastases de toute petite taille. C'est à ce moment qu'on peut faire un examen anatomo-pathologique sur un ganglion ou un bout de foie par exemple, et c'est là que la différenciation va être très importante, parce qu'en regardant l'architecture de la tumeur et les marqueurs biochimiques, on saura comment explorer le patient. Ça peut donner des priorités dans l'exploration du patient.

Les métastases peuvent être révélatrices, mais quelquefois on n'arrive pas du tout à trouver le cancer primitif. Il y a environ 5 à 10 % de tumeurs malignes qui se révèlent par des métastases, dont on ne connaît pas du tout le siège des métastases. Les traitements qui vont être donnés pour ça sont alors un peu pifométriques : il y a des protocoles pour les gens dont on ne sait pas quelle est la tumeur primitive.

#### *I. 4. 2) Evolution*

L'évolution varie beaucoup en fonction du type de la tumeur.

Par exemple, si vous avez un cancer du pancréas avec des métastases hépatiques, c'est foutu dans les 6 mois. En revanche, si vous avez un cancer neuroendocrine du tube digestif, avec des métastases hépatiques, vous pouvez vivre 10-15 ans. Quand vous avez un cancer du sein avec des métastases osseuses, vous pouvez vivre 5 ans avant qu'on vous découvre la métastase osseuse, puis 5 ans après qu'on vous l'ait enlevée.

## I. 5. Localisation

Le foie, le poumon, ainsi que l'os sont des lieux fréquents de métastases. Quand un malade a une métastase osseuse révélatrice, il y a quelques localisations qu'il faut chercher en premier parce que ce sont les cancers qui donnent le plus fréquemment des métastases osseuses : REIN, SEIN, THYROÏDE, PROSTATE.

## I. 6. Aspects anatomo-pathologiques

### I. 6. 1) Macroscopie

C'est souvent des masses arrondies, blanchâtres, petites, grosses ou moyennes. Cela peut être nécrosé ou hémorragique, ça dépend du type de vascularisation : si c'est mal vascularisé, il peut y avoir une nécrose ischémique, qui peut être remplacée par une cicatrice fibreuse. C'est pour cela que les métastases hépatiques ont un aspect ombiliqué : parce qu'il y a de la fibrose au centre.

Les nodules métastatiques peuvent être uniques, ou alors ça peut faire plein de nodules tumoraux partout : c'est une milliaire tumorale.

En fonction de l'importance des nodules métastatiques, ça peut augmenter la taille normale de l'organe : quelquefois les foies métastatiques peuvent être monstrueux. MAIS A L'INVERSE : quelquefois les métastases ne donnent pas de modification macroscopique. Cela veut dire que dans les ganglions qui drainent le territoire de la tumeur, comme il n'y a pas de modification macroscopique, que TOUS les ganglions doivent être prélevés systématiquement dans un bilan d'extension : c'est un curage ganglionnaire devant donner lieu à un examen histologique. Vous pouvez très bien avoir des métastases ganglionnaires, dans n'importe quel cancer, alors que vous ne voyez rien du tout macroscopiquement.

L'examen histologique de tous les ganglions faisant partie d'un curage ganglionnaire est absolument indispensable. C'est cela qui nous donnera le stade N du stade TNM. Les chimiothérapies, les radiothérapies et les protocoles thérapeutiques dépendent essentiellement de ce stade TNM.

### I. 6. 2) Histologie

Elle est identique à la tumeur primitive, avec même une différenciation architecturale ; le plus souvent c'est moins différencié, quelquefois c'est plus différencié.

## II. Biologie de l'invasion tumorale et de la dissémination métastatique

Pour que les cellules tumorales quittent le cancer primitif et pénètrent dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et pour qu'elles donnent une prolifération secondaire dans un autre organe, il faut qu'elles suivent différentes étapes. A chacune de ces étapes, les cellules tumorales peuvent mourir, soit parce qu'elles sont tuées par des cellules du système immunitaire, soit parce qu'elles vieillissent avant d'arriver à leur site secondaire.

Pour qu'elles arrivent bien au site secondaire, il faut qu'il y ait une bonne combinaison de gènes, parce qu'à chaque fois, ces cellules sont transformées pour pouvoir subir ces différentes étapes : elle ont des accumulations de modifications, qui vont faire qu'elles ont finalement la bonne combinaison de gènes qui vont permettre de partir de la tumeur primitive et d'arriver au foyer secondaire métastatique.

### II. 1. Invasion de la MEC

D'abord, les cellules doivent envahir la MEC de l'endroit où elles sont. Puis elles disséminent par les vaisseaux (si on prend comme exemple une dissémination vasculaire) et vont s'implanter à distance. L'invasion de la MEC est nécessaire au départ, au niveau du cancer primitif, et c'est important aussi à l'arrivée parce qu'il faut que ça détruise la MEC et la membrane basale pour aller recoloniser un TC ou un parenchyme épithélial.

#### III. 1. 1) Perte de l'adhésion intercellulaire

Il y a une perte des molécules d'adhérence entre les cellules tumorales dans le cancer primitif. Quand les cellules tumorales sont différenciées, elles ont ces molécules d'adhérence : certaines de ces cellules sont modifiées génétiquement de telle sorte qu'elles perdent ces molécules. Par exemple, quand la E-cadhérine est perdue, les cellules se sentent déjà plus libres car il n'y plus d'adhérence aux autres cellules. C'est une modification génétique qui fait qu'elles ne vont plus exprimer la E-cadhérine et ne vont plus rester attachées aux cellules d'à côté.

#### II. 1. 2) Adhésion à la MEC

Les cellules vont elles-mêmes adhérer aux constituants de la MEC, sous l'épithélium tumoral. Elles vont se coller en particulier à la fibronectine, à la laminine, parce que sur les cellules tumorales, il y a des récepteurs à la laminine et fibronectine. Plus il y aura de récepteurs sur la cellule tumorale, plus elle va adhérer à la MEC, et plus elle aura un potentiel métastatique.

#### III. 1. 3) Dégradation de la MEC

Une fois que les cellules ont adhérer à la MEC, elles vont relâcher un certain nombre de protéases capables de détruire la MEC. Il y a des tas de métalloprotéases : par exemple la collagénase de type IV.

En même temps, il va y avoir une régulation avec des anti-protéases. Ce qui est important, c'est la balance entre protéases et anti-protéases : quand c'est en faveur des protéases, les cellules tumorales vont continuer à avancer dans la MEC.

Donc au niveau du front de la tumeur maligne, il y a toujours une balance en faveur des protéases. Cela peut même être un marqueur d'évolutivité dans certains cancers : par exemple dans le cancer du sein, il y a une protéase qui est la cathepsine. Si cette cathepsine est dosable au niveau du sang, on sait que ces cancers ont un plus mauvais pronostic que les cancers du sein qui ne fabriquent pas de cathepsine.

## **II. 1. 4) Migration des cellules tumorales**

La migration dans la MEC dépend des facteurs autocrines de motilité qui vont faire que ces cellules tumorales vont être de plus en plus mobiles. Il va aussi y avoir des produits de clivage de certains constituants de la MEC (fibronectine), qui sont capables de stimuler la prolifération cellulaire et l'angiogenèse et qui sont chimiotactiques pour d'autres cellules tumorales.

Les cellules tumorales viennent alors dans l'organe où elles doivent s'implanter, et font la même chose qu'au départ mais dans l'autre sens.

## **II. 2. Dissémination et implantation à distance**

### **III. 2. 1) Migration des embolus tumoraux**

L'embolie n'est pas que des thrombus, ça peut être des cellules, du gaz, de l'air...

### **II. 2. 2) Arrêt des embolus tumoraux**

Les embolus tumoraux s'arrêtent parce que les cellules tumorales ont des molécules leur permettant d'adhérer aux cellules endothéliales : dans le cancer du côlon, il y a une expression d'une molécule : le CD44, qui s'arrête dans des cellules exprimant le récepteur au CD44. Ces cellules tumorales vont donc s'arrêter sur ces cellules endothéliales un peu particulières, et des groupes de cellules tumorales vont alors s'implanter dans le deuxième organe.

### **III. 2. 3) Pourquoi une localisation préférentielle des métastases ?**

Il y a certains organes qui sont très richement vascularisés, ils sont considérés comme des organes filtres parce qu'il y a plein de vaisseaux et de capillaires : il y a plus de chances que ça s'arrête dedans. Il y a le poumon, le foie, l'os...

Les cellules tumorales peuvent exprimer des molécules d'adhérence dont les ligands sont présents sur les cellules endothéliales de certains organes mais pas d'autres : par exemple le CD44 exprimé par les cellules cancéreuses de l'adénocarcinome colique.

Il y a aussi certains organes capables de libérer des substances chimiotactiques, qui attirent les cellules tumorales exprimant le récepteur spécifique pour cette substance chimiotactique. Par exemple, il y a le SDF : il est fabriqué par certains organes (l'os). A chaque fois qu'il y a des cellules tumorales qui circulent, l'os va alors être le lieu de métastases préférentiel pour des cellules tumorales qui expriment le ligand du SDF. Le ligand est le CXCR4.

Certains organes peuvent fabriquer des substances anti-protéases. Ils empêchent alors la colonisation et la dégradation par les protéases par les cellules tumorales. Donc ici, c'est plutôt : pourquoi certains organes ne sont pas le siège de métastases. Ces organes forment en fait un environnement complètement défavorable à la colonisation par les cellules tumorales.

Il n'empêche que la localisation des métastases reste souvent imprévisible.

# **Etiologie et épidémiologie des cancers**

Plan du cours :

## **I. Introduction**

### **II. Principaux agents de la carcinogenèse**

#### **II. 1. Carcinogenèse classique**

II. 1. 1) Schéma général

II. 1. 2) Remarques sur le schéma général

II. 1. 3) Exemples d'agents oncogènes initiateurs en pathologie humaine

II. 1. 4) Exemples d'agents chimiques promoteurs de la carcinogenèse en pathologie humaine

#### **II. 2. Radiations**

II. 2. 1) Rayons ultraviolets

II. 2. 2) Radiations ionisantes (au prochain cours)

## **I. Introduction**

La carcinogenèse est une suite d'événements biologiques qui aboutit à la constitution d'une tumeur. Il y a des modifications du génome des cellules, qui sont à l'origine d'anomalies de l'apoptose, de la croissance cellulaire, etc. La carcinogenèse est un processus multi-étapes pouvant prendre plusieurs années.

Il y a beaucoup d'agents iatrogènes qui peuvent être responsables de modifications génétiques et qui induisent une transformation néoplasique. Ces agents sont extrêmement variés et surtout (à retenir), ils peuvent agir de façon synergique.

Il y a trois types d'agents qui peuvent entraîner des cancers : les carcinogènes chimiques, les radiations ionisantes, et des micro-organismes : des virus oncogènes surtout. Un virus oncogène est oncogène souvent pas seul, mais parce qu'il est associé à la prise de carcinogènes chimiques.

Il y a d'autres facteurs qui interviennent : la constitution génétique de l'individu (par exemple les cancers familiaux, quand vous avez le gène du Rétinoblastome de manière constitutionnelle), les facteurs environnementaux (par exemple quand on habite à côté d'une usine), et des facteurs individuels.

## **II. Principaux agents de la carcinogenèse**

Pour savoir si un agent est carcinogène, il faut à la fois des études épidémiologiques et expérimentales sur l'animal. C'est comme cela qu'on a pu identifier un certain nombre d'agents associés à des tumeurs. Par exemple, ce sont sur des arguments épidémiologiques que l'on a pu voir que la prévalence de certaines tumeurs variaient en fonction du sexe (statut hormonal), de l'âge, de la région du monde (climat et exposition à certaines toxiques ou infections virales). Ces arguments ont ensuite été démontrés de façon expérimentales, sur des modèles animaux, avec des cultures de tissus.

Des exemples : tabagisme et cancer broncho-pulmonaire, papilloma-virus et cancer du col utérin, virus de l'hépatite B et carcinome hépato-cellulaire, si vous travaillez dans l'industrie du caoutchouc, vous avez plus de chance d'avoir un cancer de la vessie, soleil et cancer de la peau (surtout si vous êtes très blanc).

## II. 1. Carcinogenèse classique

### II. 1. 1) Schéma classique

Vous avez un agent carcinogène qui peut se fixer directement à l'ADN et entraîner une cellule initiée qui va devenir tumorale. Quand il se fixe sur l'ADN, ça peut être réparé et redevenir une cellule normale, ou bien la cellule peut être détruite et mourir. Quelquefois, cet agent carcinogène n'agit pas directement sur l'ADN, mais par une activation métabolique : le dérivé métabolique, avant de se fixer sur l'ADN, peut parfois être excrété (bile, urine) donc il est éliminé. Mais s'il n'est pas éliminé, le produit de cette activation métabolique peut être délétère pour l'ADN et entraîner une cellule initiée, avec une lésion permanente de l'ADN.

Une fois qu'on a la lésion permanente, on a un clone pré néoplasique (c.à.d. quelques cellules) et quand ça sera visible macroscopiquement, ça donnera une tumeur maligne.

### III. 1. 2) Remarques sur le schéma général

Là-dessus, vous avez des mutations additionnelles qui vont faire que la tumeur ne sera pas faite que d'un seul clone d'une cellule tumorale mais de plusieurs. Ces sous-clones cellulaires vont devenir soit métastatiques, soit résistants. Cela explique l'hétérogénéité des cellules, dans leur potentiel métastatique et dans la réponse au traitement.

### IV. 1. 3) Exemples d'agents oncogènes initiateurs en pathologie humaine

Les agents qui entraînent une lésion permanente de l'ADN sont des agents initiateurs, alors que la promotion de la tumeur se fait par les agents promoteurs.

Par exemple, les agents alkylants ont une action directe sur l'ADN. Le paradoxe est que ces agents alkylants sont souvent des médicaments anticancéreux : vous traitez un patient pour un cancer et il va développer un lymphome en complication à ce traitement.

Les hydrocarbures polycycliques, qui sont produits par la combustion du tabac et qui nécessitent une activation métabolique, vont vous donner un cancer du poumon et de la vessie.

Les métabolites des amines aromatiques, concentrés dans les urines, vont donner des carcinomes urothéliaux ; c'est pourquoi les gens qui travaillent dans le caoutchouc ont des cancers de la vessie.

L'aflatoxine, contenue dans un champignon : l'aspergillus (jaune en latin), est retrouvée dans des graines d'arachide mal stockées dans certains pays du monde puis intégrées dans l'alimentation. Cette aflatoxine est responsable d'une mutation du gène suppresseur de tumeur p53. C'est donc un agent initiateur du carcinome hépato-cellulaire et ça agit en synergie avec le virus de l'hépatite B.

D'autres exemples importants : l'amiante et les mésothéliomes, ou l'amiante et certains cancers broncho-pulmonaires.

Les monomères de chlorure de vinyle (pas les polymères, qui sont des plastiques) et certains carcinomes ou angiosarcomes.

#### **V. 1. 4) Ex d'agents chimiques promoteurs de la carcinogenèse en pathologie humaine**

Par exemple, les œstrogènes promeuvent des tumeurs du foie, des cancers de l'endomètre.  
Les régimes en graisses sont des promoteurs du développement du cancer du côlon.

### **II. 2. Radiations**

Aussi bien les rayons UV que les radiations ionisantes, peuvent donner des cancers. Ces cancers peuvent survenir après des périodes de latence très longues. C'est dû aux effets cumulatifs des radiations, qui agissent directement sur l'ADN. Chez l'être humain, il faut être extrêmement prudent avant de dire qu'un cancer est dû aux radiations : il doit y avoir des études expérimentales et épidémiologiques (sinon on fait peur à tout ceux qui ont des radiations pour leur traitement de cancer).

#### **III. 2. 1) Rayons ultraviolets**

Les rayons UV donnent des cancers de la peau : des baso-cellulaires (qui ne donnent jamais de métastases), des carcinomes épidermoïdes et des mélanomes ; surtout chez les gens de couleur blanche.

Vous avez des anomalies génétiques de la réparation de l'ADN : il y a une maladie qui s'appelle Xeroderma Pigmentosum. C'est une maladie de peau, les gens ont une incapacité totale à réparer l'ADN quand ils vont au soleil, et ont 2000 fois plus de chances de développer un cancer de la peau.

#### **II. 2. 2) Radiations ionisantes**

Les effets carcinogènes des radiations ionisantes seront étudiés quand on fera la pathologie iatrogène.

# **Pathologie tumorale : les métastases**

Plan du cours :

## **I. Phase générale du cancer**

### **I. 1 - Définitions**

### **I. 2 - Voies de dissémination métastatique**

#### **I. 2. 1) Lymphatique**

#### **I. 2. 2) Hématogène**

#### **I. 2. 3) Autres**

### **I. 3 - Prévalence**

### **I. 4 - Mode évolutif**

#### **I. 4. 1) Date d'apparition par rapport à la tumeur primitive**

#### **I. 4. 2) Evolution**

### **I. 5 - Localisation**

### **I. 6 - Aspects anatomo-pathologiques**

#### **I. 5. 1) Macroscopie**

#### **I. 5. 2) Histologie**

## **II. Biologie de l'invasion tumorale et de la dissémination métastatique**

### **II. 1 - Invasion de la matrice extra-cellulaire (MEC)**

#### **II. 1. 1) Perte de l'adhésion inter-cellulaire**

#### **II. 1. 2) Adhésion à la MEC**

#### **II. 1. 3) Dégradation de la MEC**

#### **II. 1. 4) Migration des cellules tumorales**

### **II. 2 - Dissémination et implantation à distance**

#### **II. 2. 1) Migration des emboles tumoraux**

#### **II. 2. 2) Arrêt des emboles tumoraux**

#### **II. 2. 3) Pourquoi une migration préférentielle des métastases ?**

## I. Phase générale du cancer

### 1 – Définitions

La caractéristique essentielle d'une tumeur maligne est de donner des métastases à distance du foyer primitif de la tumeur : c'est la phase générale, terminale, de diffusion du processus cancéreux dans tout l'organisme.

C'est vraiment spécifique des tumeurs malignes, les tumeurs bénignes ne donnent jamais de métastases.

La métastase est une apparition dans un autre point de l'organisme, d'une lésion identique à la lésion d'origine. Cela s'applique aux métastases cancéreuses, mais ce peut être aussi des métastases septiques, qui sont par exemple l'embolie d'un foyer infectieux dans un autre organe.

La métastase est dûe à la migration de cellules tumorales dans l'organisme.

Il y a plusieurs choses générales à savoir sur les métastases :

- **les métastases peuvent être multiples et survenir dans plusieurs organes** : par exemple, vous pouvez partir d'un cancer du côlon, avoir des métastases hépatiques, ganglionnaires, pulmonaires.
- **Les métastases peuvent révéler la maladie cancéreuse** : vous pouvez ne pas savoir qu'il y a une tumeur primitive, et la maladie cancéreuse ne se révélera qu'au stade terminal c'est à dire au stade de métastases.
- **Les métastases peuvent avoir la même différenciation que la tumeur primitive**, càd qu'elles peuvent ressembler à la tumeur primitive, ou bien elles peuvent être encore plus différenciées et donc ressembler à un tissu original de base (rare).  
Le plus souvent, elles sont moins différenciées que la tumeur primitive, parce que dans la tumeur primitive, il y a des mutations génétiques avec des sous-clones qui vont se faire et en général, plus on va dans la progression de la tumeur, moins la tumeur est différenciée.

Donc les métastases peuvent avoir la même différenciation, elles peuvent être plus différenciées mais c'est rare, et le plus souvent elles sont moins différenciées que la tumeur primitive.

- **Les métastases peuvent être le point de départ pour donner naissance à d'autres métastases dans d'autres organes.**

## **I. 2 - Voies de dissémination métastatique**

Les voies de cheminement des cellules métastatiques dans l'organisme sont diverses : cela peut passer par des vaisseaux lymphatiques, par d'autres types de vaisseaux, comme les veines ou les artères, ou bien par autre chose que des vaisseaux, par exemple la gaine des nerfs.

### **2. 1) Lymphatique**

- Quand la tumeur envahit le tissu conjonctif (TC), les cellules tumorales vont pouvoir détruire et pénétrer la paroi des capillaires lymphatiques, et les cellules tumorales vont pouvoir aller dans les lymphatiques et les ganglions qui drainent le territoire où il y avait la tumeur primitive.

Cela va aller de relais ganglionnaire en relais ganglionnaire, puis dans la circulation sanguine, puis dans plein d'organes.

- Parfois les cellules tumorales peuvent traverser un ganglion sans s'y implanter : elles vont dans un autre relais ganglionnaire un peu plus distal.

Cela a des implications thérapeutiques : pour le ganglion sentinelle quand on opère un cancer du sein. On est sûrs que quand on va chercher un ganglion, le plus distal, qu'il y a des cellules tumorales à l'examen extemporané dessus, ça veut forcément dire que dans la chaîne ganglionnaire avant, il y en a eues.

- Les cellules peuvent passer les ganglions sans former de petits nodules et aller dans des relais ganglionnaires un peu plus loin.
- Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes dans les carcinomes (càd dans les tumeurs malignes) : par exemple du sein (c'est pour ça qu'on fait un curage ganglionnaire), de la thyroïde, du col utérin. Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes dans les mélanomes aussi.

**Donc les cellules tumorales peuvent disséminer par voie lymphatique.**

### **2. 2) Hématogène**

Les cellules tumorales peuvent aussi disséminer par voie hématogène.

Une fois que cela a progressé de manière loco-régionale, ça va pouvoir envahir les petits vaisseaux. Ça commence en général plutôt par les veines, car les veines ont une paroi plus fragile que les artères.

Ça va aller dans les capillaires, les veines, et ça va donner des métastases. Le siège des métastases va dépendre du mode de drainage de l'organe où s'est développée la tumeur primitive.

Si vous avez une tumeur primitive qui s'est développée dans le tube digestif, elle va aller dans les veines du système porte, donc le foie est le siège préférentiel des métastases des cancers colorectaux .

Quand vous avez une tumeur primitive qui siège dans un territoire drainé par la veine cave supérieure ou inférieure, c'est le poumon qui va être le siège préférentiel des métastases d'un cancer ORL , ou d'un cancer qui vient des jambes.

## **En pratique, tous les organes qui sont très richement vascularisés vont être le siège de métastases :**

Il n'y a pas que le foie ou le poumon. Parce qu'ils sont richement vascularisés, ces organes vont pouvoir accueillir des embolies qui vont pouvoir s'arrêter : ce sont des organes filtres pour les cellules cancéreuses.

- Le foie
- Le poumon
- Les os
- Le cerveau
- Les surrénales

Les métastases hématogènes sont très fréquentes dans les sarcomes (tumeur conjonctive maligne), mais aussi dans les carcinomes.

Dans cette dissémination hématogène, on peut détecter des cellules tumorales qui circulent : il y a des méthodes, cytologie ou biologie moléculaire, pour détecter les cellules tumorales circulantes :

*Si par exemple, on a des cellules, on les broie, et on détecte de l'ARNmessenger de l'albumine, ça voudra dire qu'il y a des cellules d'origine hépatocytaire qui se balladent dans le sang. C'est un moyen indirect de détecter la présence de cellules qui ont un phénotype hépatocytaire ; Un hépatocyte normal ne se ballade pas dans le sang, en revanche, les cellules malignes d'un carcinome hépato-cellulaire peuvent se ballader.*

Attention : ce n'est pas parce qu'on a des cellules tumorales malignes qui circulent dans le sang que ça va avoir forcément une incidence sur le pronostic. On ne peut pas dire qu'elles vont s'implanter et donner des métastases, parce qu'il y a des mécanismes de surveillance, qui vous permettent des fois de vous débarrasser de cellules tumorales isolées.

### **I. 2. 3) Autres**

- **Les voies canalaire**
- **L'arbre trachéo-bronchique.**
- une tumeur de l'urothélium au niveau des calices, vous pouvez très bien avoir des localisations secondaires au niveau du **bas de l'uretère ou de la vessie.**

Les cellules tumorales malignes peuvent se ballader dans les cavités séreuses : par exemple quand vous avez un cancer de l'ovaire, qui est le seul organe intra-péritonéal (le tube digestif n'est pas intra-péritonéal, il est seulement recouvert), la grande complication est que les cellules tumorales vont pouvoir aller se ballader dans la cavité péritonéale.

C'est pour cela que vous avez fréquemment des métastases péritonéales dans un cancer de l'ovaire. Vous avez ainsi des métastases qui peuvent aller jusque dans la paroi gastrique.

Inversement, si vous aviez un cancer de la paroi gastrique qui détruit le péritoine, les cellules tumorales peuvent aller se ballader dans une autre partie du péritoine, et donner des métastases péritonéales. Dans les cancers digestifs, lorsqu'ils sont invasifs, peuvent donner des métastases péritonéales, et une ascite tumorale.

- **Les gaines nerveuses comme voie de dissémination.**  
C'est important parce qu'il y a des petits nerfs dans le TC qui envahit lors de l'envahissement loco-régional de la tumeur.  
*Exemple : Il est fréquent d'avoir des envahissements péri-nerveux dans la gaine du nerf, entre les cellules de Schwann, dans les carcinomes de la prostate ou du pancréas.*  
C'est pour cela que les carcinomes du pancréas sont souvent douloureux : pas seulement parce qu'ils compriment le plexus, mais aussi parce qu'ils ont un mode de dissémination péri-nerveux.
- **Le liquide céphalo-rachidien (LCR)** est aussi un mode de transport des cellules tumorales. Ainsi, les tumeurs du cerveau ne se propagent que comme cela.

Quand vous avez une tumeur du système nerveux central, vous n'avez jamais de tumeur à distance : ça ne donne pas de métastases par voie hématogène ailleurs. En revanche, vous avez souvent des localisations multiples le long du névraxe, parce que les cellules tumorales circulent le long du LCR. Chaque fois que ça s'implante, ça peut être le point de départ pour une nouvelle migration de cellules tumorales un peu plus loin dans le LCR.

- **Quand vous ponctionnez**, quand vous faites une biopsie à l'aiguille sur une tumeur maligne, on voit souvent apparaître sur le trajet de ponction de l'aiguille des petits foyers de cellules tumorales malignes.  
C'est un problème parce que l'indication d'une transplantation hépatique chez un malade cirrhotique est l'apparition d'un nodule, qui est suspect d'être un carcinome hépatocellulaire : si on fait une ponction biopsie à l'aiguille pour faire le diagnostic de carcinome (qui posera l'indication de transplantation hépatique), le gros risque est de disséminer des cellules tumorales le long du trajet de l'aiguille.

Et une fois que vous avez fait la transplantation, vous êtes obligés de mettre un gros traitement immuno-suppresseur, et à ce moment, les cellules se mettent à proliférer. On voit alors des nodules de cellules métastatiques se développer le long du trajet de ponction biopsique.

Quelque soit le mode de dissémination des cellules tumorales, l'existence de métastases sera un élément fondamental du pronostic, parce que cela va aggraver le stade de la tumeur TNM (taille de la tumeur, ganglion, métastases).

### 3. Prévalence

La prévalence des métastases varie beaucoup en fonction du type de cancer primitif. La grande majorité des tumeurs malignes donne des métastases (cancer du sein, des bronches, du côlon, du foie, mélanomes..)

Il y a deux tumeurs qui ne donnent JAMAIS de métastase : c'est le carcinome basocellulaire et le sarcome de la peau. L'autre particularité des métastases est que la tumeur du cerveau ne donne pas de métastase en dehors du névraxe.

## 4. Mode évolutif

### I. 4. 1) Date d'apparition par rapport à la tumeur primitive

Il faut savoir que les métastases peuvent survenir extrêmement tardivement : après le diagnostic de la tumeur primitive, et après quelquefois même le traitement de la tumeur primitive, parce qu'il reste des cellules circulantes qu'on a pas réussi à éradiquer. Cela peut survenir des années après. C'est la même chose pour les mélanomes .

Donc les métastases peuvent survenir très longtemps après le diagnostic, voire le traitement de la tumeur primitive. Souvent, les métastases sont découvertes en même temps que le cancer primitif :

- **Soit dans le cadre du bilan systématique d'extension** (pour donner le stade TNM) quand on fait le diagnostic de cancer primitif
- **Soit parce que les métastases elles-mêmes sont symptomatiques.**

Les métastases peuvent être révélatrices d'un cancer qui était jusque-là méconnu, surtout quand ce cancer est de petite taille au départ.

*Par exemple, les cancers du sein ou du pancréas, qui peuvent donner des métastases de toute petite taille. C'est à ce moment qu'on peut faire un examen anatomo-pathologique sur un ganglion ou un bout de foie par exemple, et c'est là que la différenciation va être très importante, parce qu'en regardant l'architecture de la tumeur et les marqueurs biochimiques, on saura comment explorer le patient.*

Ca peut donner des priorités dans l'exploration du patient.

Les métastases peuvent être révélatrices, mais quelquefois on n'arrive pas du tout à trouver le cancer primitif. Il y a environ 5 à 10 % de tumeurs malignes qui se révèlent par des métastases, dont on ne connaît pas du tout le siège des métastases. Les traitements qui vont être donnés pour ça sont alors un peu pifométriques : il y a des protocoles pour les gens dont on ne sait pas quelle est la tumeur primitive.

### I. 4. 2) Evolution

L'évolution varie beaucoup en fonction du type de la tumeur.

*Par exemple, si vous avez un cancer du pancréas avec des métastases hépatiques, c'est foutu dans les 6 mois. En revanche, si vous avez un cancer neuro-endocrine du tube digestif, avec des métastases hépatiques, vous pouvez vivre 10-15 ans. Quand vous avez un cancer du sein avec des métastases osseuses, vous pouvez vivre 5 ans avant qu'on vous découvre la métastase osseuse, puis 5 ans après qu'on vous l'ait enlevée.*

## 5. Localisation

Le foie, le poumon, ainsi que l'os sont des lieux fréquents de métastases. Quand un malade a une métastase osseuse révélatrice, il y a quelques localisations qu'il faut chercher en premier parce que ce sont les cancers qui donnent le plus fréquemment des métastases osseuses : REIN, SEIN, THYROÏDE, PROSTATE.

## 6. Aspects anatomo-pathologiques

### I. 6. 1) Macroscopie

C'est souvent des masses arrondies, blanchâtres, petites, grosses ou moyennes. Cela peut être nécrosé ou hémorragique, ça dépend du type de vascularisation : si c'est mal vascularisé, il peut y avoir une nécrose ischémique, qui peut être remplacée par une cicatrice fibreuse.

C'est pour cela que les métastases hépatiques ont un aspect ombiliqué : parce qu'il y a de la fibrose au centre.

Les nodules métastastiques peuvent être uniques, ou alors ça peut faire plein de nodules tumoraux partout : c'est une millière tumorale.

En fonction de l'importance des nodules métastastiques, ça peut augmenter la taille normale de l'organe : quelquefois les foies métastastiques peuvent être monstrueux. MAIS A L'INVERSE : quelquefois les métastases ne donnent pas de modification macroscopique. Cela veut dire que dans les ganglions qui drainent le territoire de la tumeur, comme il n'y a pas de modification macroscopique, que TOUS les ganglions doivent être prélevés systématiquement dans un bilan d'extension : c'est un curage ganglionnaire devant donner lieu à un examen histologique.

Vous pouvez très bien avoir des métastases ganglionnaires, dans n'importe quel cancer, alors que vous ne voyez rien du tout macroscopiquement.

L'examen histologique de tous les ganglions faisant partie d'un curage ganglionnaire est absolument indispensable. C'est cela qui nous donnera le stade N du stade TNM. Les chimiothérapies, les radiothérapies et les protocoles thérapeutiques dépendent essentiellement de ce stade TNM.

### I. 6. 2) Histologie

Elle est identique à la tumeur primitive, avec même une différenciation architecturale ; le plus souvent c'est moins différencié, quelquefois c'est plus différencié.

## **II. Biologie de l'invasion tumorale et de la dissémination métastatique**

Pour que les cellules tumorales quittent le cancer primitif et pénètrent dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et pour qu'elles donnent une prolifération secondaire dans un autre organe, il faut qu'elles suivent différentes étapes. A chacune de ces étapes, les cellules tumorales peuvent mourir, soit parce qu'elles sont tuées par des cellules du système immunitaire, soit parce qu'elles vieillissent avant d'arriver à leur site secondaire.

Pour qu'elles arrivent bien au site secondaire, il faut qu'il y ait une bonne combinaison de gènes, parce qu'à chaque fois, ces cellules sont transformées pour pouvoir subir ces différentes étapes : elle ont des accumulations de modifications, qui vont faire qu'elles ont finalement la bonne combinaison de gènes qui vont permettre de partir de la tumeur primitive et d'arriver au foyer secondaire métastatique.

### **II. 1. Invasion de la MEC**

D'abord, les cellules doivent envahir la MEC de l'endroit où elles sont. Puis elles disséminent par les vaisseaux (si on prend comme exemple une dissémination vasculaire) et vont s'implanter à distance. L'invasion de la MEC est nécessaire au départ, au niveau du cancer primitif, et c'est important aussi à l'arrivée parce qu'il faut que ça détruise la MEC et la membrane basale pour aller recoloniser un TC ou un parenchyme épithélial.

#### **II. 1. 1) Perte de l'adhésion intercellulaire**

Il y a une perte des molécules d'adhérence entre les cellules tumorales dans le cancer primitif. Quand les cellules tumorales sont différenciées, elles ont ces molécules d'adhérence : certaines de ces cellules sont modifiées génétiquement de telle sorte qu'elles perdent ces molécules. Par exemple, quand la E-cadhérine est perdue, les cellules se sentent déjà plus libres car il n'y plus d'adhérence aux autres cellules. C'est une modification génétique qui fait qu'elles ne vont plus exprimer la E-cadhérine et ne vont plus rester attachées aux cellules d'à côté.

#### **II. 1. 2) Adhésion à la MEC**

Les cellules vont elles-mêmes adhérer aux constituants de la MEC, sous l'épithélium tumoral. Elles vont se coller en particulier à la fibronectine, à la laminine, parce que sur les cellules tumorales, il y a des récepteurs à la laminine et fibronectine. Plus il y aura de récepteurs sur la cellule tumorale, plus elle va adhérer à la MEC, et plus elle aura un potentiel métastatique.

#### **II. 1. 3) Dégradation de la MEC**

Une fois que les cellules ont adhéré à la MEC, elles vont relâcher un certain nombre de protéases capables de détruire la MEC. Il y a des tas de métalloprotéases : par exemple la collagénase de type IV.

En même temps, il va y avoir une régulation avec des anti-protéases. Ce qui est important, c'est la balance entre protéases et anti-protéases : quand c'est en faveur des protéases, les cellules tumorales vont continuer à avancer dans la MEC.

Donc au niveau du front de la tumeur maligne, il y a toujours une balance en faveur des protéases. Cela peut même être un marqueur d'évolutivité dans certains cancers : par exemple dans le cancer du sein, il y a une protéase qui est la cathepsine. Si cette cathepsine est dosable au niveau du sang, on sait que ces cancers ont un plus mauvais pronostic que les cancers du sein qui ne fabriquent pas de cathepsine.

### **II. 1. 4) Migration des cellules tumorales**

La migration dans la MEC dépend des facteurs autocrines de motilité qui vont faire que ces cellules tumorales vont être de plus en plus mobiles. Il va aussi y avoir des produits de clivage de certains constituants de la MEC (fibronectine), qui sont capables de stimuler la prolifération cellulaire et l'angiogenèse et qui sont chimiotactiques pour d'autres cellules tumorales.

Les cellules tumorales viennent alors dans l'organe où elles doivent s'implanter, et font la même chose qu'au départ mais dans l'autre sens.

## **II. 2. Dissémination et implantation à distance**

### **II. 2. 1) Migration des embolus tumoraux**

L'embolie n'est pas que des thrombus, ça peut être des cellules, du gaz, de l'air...

### **II. 2. 2) Arrêt des embolus tumoraux**

Les embolus tumoraux s'arrêtent parce que les cellules tumorales ont des molécules leur permettant d'adhérer aux cellules endothéliales : dans le cancer du côlon, il y a une expression d'une molécule : le CD44, qui s'arrête dans des cellules exprimant le récepteur au CD44. Ces cellules tumorales vont donc s'arrêter sur ces cellules endothéliales un peu particulières, et des groupes de cellules tumorales vont alors s'implanter dans le deuxième organe.

### **II. 2. 3) Pourquoi une localisation préférentielle des métastases ?**

Il y a certains organes qui sont très richement vascularisés, ils sont considérés comme des organes filtres parce qu'il y a plein de vaisseaux et de capillaires : il y a plus de chances que ça s'arrête dedans. Il y a le poumon, le foie, l'os...

Les cellules tumorales peuvent exprimer des molécules d'adhérence dont les ligands sont présents sur les cellules endothéliales de certains organes mais pas d'autres : par exemple le CD44 exprimé par les cellules cancéreuses de l'adénocarcinome colique.

Il y a aussi certains organes capables de libérer des substances chimiotactiques, qui attirent les cellules tumorales exprimant le récepteur spécifique pour cette substance chimiotactique. Par exemple, il y a le SDF : il est fabriqué par certains organes (l'os). A chaque fois qu'il y a des cellules tumorales qui circulent, l'os va alors être le lieu de métastases préférentiel pour des cellules tumorales qui expriment le ligand du SDF. Le ligand est le CXCR4.

Certains organes peuvent fabriquer des substances anti-protéases. Ils empêchent alors la colonisation et la dégradation par les protéases par les cellules tumorales. Donc ici, c'est plutôt : pourquoi certains organes ne sont pas le siège de métastases. Ces organes forment en fait un environnement complètement défavorable à la colonisation par les cellules tumorales.

Il n'empêche que la localisation des métastases reste souvent imprévisible.

# **Etiologie et épidémiologie des cancers**

Plan du cours :

## **I. Introduction**

## **II. Principaux agents de la carcinogenèse**

### **II. 1. Carcinogenèse classique**

**II. 1. 1) Schéma général**

**II. 1. 2) Remarques sur le schéma général**

**II. 1. 3) Exemples d'agents oncogènes initiateurs en pathologie humaine**

**II. 1. 4) Exemples d'agents chimiques promoteurs de la carcinogenèse en pathologie humaine**

### **II. 2. Radiations**

**II. 2. 1) Rayons ultraviolets**

**II. 2. 2) Radiations ionisantes (au prochain cours)**

## **I. Introduction**

La carcinogenèse est une suite d'événements biologiques qui aboutit à la constitution d'une tumeur. Il y a des modifications du génôme des cellules, qui sont à l'origine d'anomalies de l'apoptose, de la croissance cellulaire, etc. La carcinogenèse est un processus multi-étapes pouvant prendre plusieurs années.

Il y a beaucoup d'agents iatrogènes qui peuvent être responsables de modifications génétiques et qui induisent une transformation néoplasique. Ces agents sont extrêmement variés et surtout (à retenir), ils peuvent agir de façon synergique.

Il y a trois types d'agents qui peuvent entraîner des cancers : les carcinogènes chimiques, les radiations ionisantes, et des micro-organismes : des virus oncogènes surtout. Un virus oncogène est oncogène souvent pas seul, mais parce qu'il est associé à la prise de carcinogènes chimiques.

Il y a d'autres facteurs qui interviennent : la constitution génétique de l'individu (par exemple les cancers familiaux, quand vous avez le gène du Rétinoblastome de manière constitutionnelle), les facteurs environnementaux (par exemple quand on habite à côté d'une usine), et des facteurs individuels.

## **II. Principaux agents de la carcinogenèse**

Pour savoir si un agent est carcinogène, il faut à la fois des études épidémiologiques et expérimentales sur l'animal. C'est comme cela qu'on a pu identifier un certain nombre d'agents associés à des tumeurs. Par exemple, ce sont sur des arguments épidémiologiques que l'on a pu voir que la prévalence de certaines tumeurs variaient en fonction du sexe (statut hormonal), de l'âge, de la région du monde (climat et exposition à certaines toxiques ou infections virales). Ces arguments ont ensuite été démontrés de façon expérimentales, sur des modèles animaux, avec des cultures de tissus.

Des exemples : tabagisme et cancer broncho-pulmonaire, papilloma-virus et cancer du col utérin, virus de l'hépatite B et carcinome hépato-cellulaire, si vous travaillez dans l'industrie du caoutchouc, vous avez plus de chance d'avoir un cancer de la vessie, soleil et cancer de la peau (surtout si vous êtes très blanc).

### **II. 1. Carcinogenèse classique**

#### **II. 1. 1) Schéma classique**

Vous avez un agent carcinogène qui peut se fixer directement à l'ADN et entraîner une cellule initiée qui va devenir tumorale. Quand il se fixe sur l'ADN, ça peut être réparé et redevenir une cellule normale, ou bien la cellule peut être détruite et mourir.

Quelquefois, cet agent carcinogène n'agit pas directement sur l'ADN, mais par une activation métabolique : le dérivé métabolique, avant de se fixer sur l'ADN, peut parfois être excrété (bile, urine) donc il est éliminé. Mais s'il n'est pas éliminé, le produit de cette activation métabolique peut être délétère pour l'ADN et entraîner une cellule initiée, avec une lésion permanente de l'ADN.

Une fois qu'on a la lésion permanente, on a un clone préneoplasique (càd quelques

cellules) et quand ça sera visible macroscopiquement, ça donnera une tumeur maligne.

### **II. 1. 2) Remarques sur le schéma général**

Là-dessus, vous avez des mutations additionnelles qui vont faire que la tumeur ne sera pas faite que d'un seul clone d'une cellule tumorale mais de plusieurs. Ces sous-clones cellulaires vont devenir soit métastatiques, soit résistants. Cela explique l'hétérogénéité des cellules, dans leur potentiel métastatique et dans la réponse au traitement.

### **II. 1. 3) Exemples d'agents oncogènes initiateurs en pathologie humaine**

Les agents qui entraînent une lésion permanente de l'ADN sont des agents initiateurs, alors que la promotion de la tumeur se fait par les agents promoteurs.

Par exemple, les agents alkylants ont une action directe sur l'ADN. Le paradoxe est que ces agents alkylants sont souvent des médicaments anti-cancéreux : vous traitez un patient pour un cancer et il va développer un lymphome en complication à ce traitement.

Les hydrocarbures polycycliques, qui sont produits par la combustion du tabac et qui nécessitent une activation métabolique, vont vous donner un cancer du poumon et de la vessie.

Les métabolites des amines aromatiques, concentrés dans les urines, vont donner des carcinomes urothéliaux ; c'est pourquoi les gens qui travaillent dans le caoutchouc ont des cancers de la vessie.

L'aflatoxine, contenue dans un champignon : l'aspergillus (jaune en latin), est retrouvée dans des graines d'arachide mal stockées dans certains pays du monde puis intégrées dans l'alimentation. Cette aflatoxine est responsable d'une mutation du gène suppresseur de tumeur p53. C'est donc un agent initiateur du carcinome hépato-cellulaire et ça agit en synergie avec le virus de l'hépatite B.

D'autres exemples importants : l'amiante et les mésothéliomes, ou l'amiante et certains cancers broncho-pulmonaires.

Les monomères de chlorure de vinyle (pas les polymères, qui sont des plastiques) et certains carcinomes ou angiosarcomes.

### **II. 1. 4) Exemples d'agents chimiques promoteurs de la carcinogenèse en pathologie humaine**

Par exemple, les oestrogènes promeuvent des tumeurs du foie, des cancers de l'endomètre.

Les régimes en graisses sont des promoteurs du développement du cancer du côlon.

## **II. 2. Radiations**

Aussi bien les rayons UV que les radiations ionisantes, peuvent donner des cancers. Ces cancers peuvent survenir après des périodes de latence très longues. C'est dû aux effets cumulatifs des radiations, qui agissent directement sur l'ADN. Chez l'être humain, il faut être extrêmement prudent avant de dire qu'un cancer est dû aux radiations : il doit y avoir des études expérimentales et épidémiologiques (sinon on fait peur à tout ceux qui ont des radiations pour leur traitement de cancer).

### **II. 2. 1) Rayons ultraviolets**

Les rayons UV donnent des cancers de la peau : des baso-cellulaires (qui ne donnent jamais de métastases), des carcinomes épidermoïdes et des mélanomes ; surtout chez les gens de couleur blanche.

Vous avez des anomalies génétiques de la réparation de l'ADN : il y a une maladie qui s'appelle Xeroderma Pigmentosum. C'est une maladie de peau, les gens ont une incapacité totale à réparer l'ADN quand ils vont au soleil, et ont 2000 fois plus de chances de développer un cancer de la peau.

### **II. 2. 2) Radiations ionisantes**

Les effets carcinogènes des radiations ionisantes seront étudiés quand on fera la pathologie iatrogène.

# **Etiologie et Epidémiologie des cancers (suite et fin)**

## **I) Intro**

## **II) Principaux agents de la carcinogénèse**

### **1. Carcinogénèse chimique**

### **2. Radiations**

### **3. Carcinogénèse virale et bactérienne**

#### **a) Virus à ADN**

L'ADN des virus peut s'intégrer au génome de la cellule hôte, en formant une association stable.

Le virus intégré ne peut se répliquer complètement car les gènes gouvernant la répllication virale sont perdus pendant l'intégration de l'ADN viral. Les gènes viraux restants pourront s'exprimer dans les cellules transformées et les modifier génétiquement.

Il y a 4 types de virus à ADN :

- **Les Papillomavirus humains (HPV)**

Ils sont incriminés dans la survenue de cancers du col utérin, de l'anus, de la bouche et du larynx.

Il y a pleins de sortes d'HPV, mais seulement certains types sont responsables de tumeurs. Par exemple, l'infection des cellules épithéliales malpighiennes du col utérin par les types 6 et 11 (pas à savoir), induisent des condylomes, considérés comme des états précancéreux (=sortes de proliférations tumorales bénignes de l'épithélium malpighien non kératinisé du col utérin). Ils sont considérés comme des états précancéreux car ils pourront se transformer en carcinome épidermoïde.

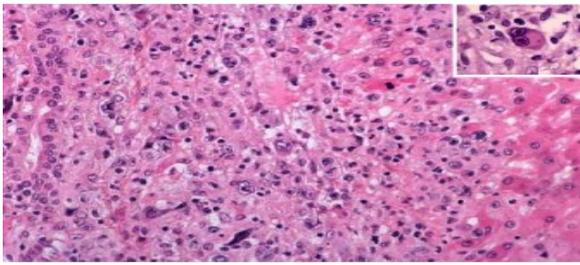
Les infections par les types 16 et 18 peuvent, eux, donner directement des carcinomes épidermoïdes.

Ces virus seraient oncogènes en inhibant l'action du gène suppresseur de tumeur p53.

Nb : 20% de la population féminine est affectée par l'HPV16. On a donc mis en place un vaccin contre l'HPV16, donné aux jeunes filles avant leurs premiers rapports sexuelles =>prévention du cancer du col utérin

- **le Virus Epstein Barr (EBV)**

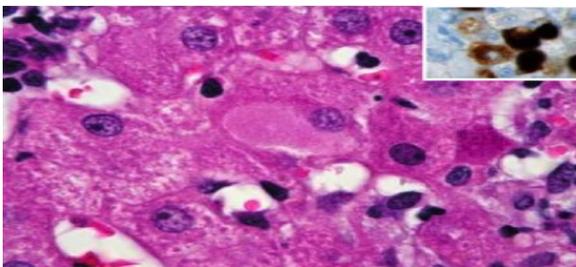
C'est le virus de la mononucléose infectieuse. Il est possible de développer des syndromes lymphoprolifératifs, non-hodgkinien ou hodgkinien, à la suite de l'infection par le virus Epstein Barr (gens normaux et personnes immunodéprimées). Dans certaines régions du monde, le syndrome lymphoprolifératif est pratiquement totalement lié à l'infection par le virus Epstein Barr. Ce virus ne donne pas que des lymphomes, il peut donner aussi des carcinomes du nasopharynx.



Certaines protéines du virus, comme la protéine membranaire de latence, inhiberaient l'apoptose en stimulant l'expression de bcl-2. L'importance du contrôle immunologique de la prolifération cellulaire explique la prévalence plus élevée des tumeurs induites par l'infection par l'EBV chez les patients immunodéprimés. En outre, l'arrêt de l'immunosuppression et la restauration d'une fonction immunitaire normale est capable de faire régresser une prolifération cellulaire anormale (pas besoin de faire une lourde chimio).

- **Le Virus de l'Hépatite B**

Dans certaines régions du monde, comme l'Afrique et l'Asie du sud-est, c'est vraiment la 1<sup>ère</sup> tumeur maligne rencontrée, et elle est liée au virus de l'hépatite B. Là aussi, ce virus peut agir avec la p53 (comme l'HPV), mais aussi avec des gènes qui stimulent la prolifération cellulaire, comme l'IGF.



L'infection virale est d'autant plus carcinogène si le virus agit en synergie avec l'aflatoxine (agents de l'environnement). Et la prévalence du carcinome hépatocellulaire est plus élevée quand il existe déjà une cirrhose, condition dans laquelle la prolifération hépatocytaire est déjà augmentée.

Nb : la prévention de la survenue du carcinome hépatocellulaire peut être obtenue par la vaccination précoce contre le virus de l'hépatite B.

- **L'Herpès Virus Humain n°8 (HHV8)**

Il est responsable d'angiosarcome, c'est-à-dire de tumeurs endothéliales malignes, comme l'angiosarcome de Kaposi, qui survient notamment chez les sujets immunodéprimés.

**b) Virus à ARN**

Des études épidémiologiques suggèrent fortement que l'infection par le virus de l'hépatite C pourrait favoriser la survenue d'un carcinome hépatocellulaire, à condition qu'il y ait déjà une cirrhose préexistante. Le mécanisme est inconnu. En revanche, il y a un autre virus à ARN pour lequel on sait qu'il y a une relation directe avec la survenue de la tumeur, c'est le virus de type 1 de la leucémie humaine (HTLV1) qui est la cause probable de nombreuses leucémies et de lymphomes T, observés dans les Caraïbes.

### **c) Helicobacter pylori**

Il n'y a pas que les virus qui peuvent être responsables de tumeurs, il y a aussi les bactéries.

C'est le germe qui est responsable de l'ulcère. Il peut aussi être responsable de certains lymphomes gastriques B (lymphome du MALT). Ces lymphomes sont peu agressifs et peuvent régresser après éradication de l'infection seulement après un traitement antibiotique.

#### **Etapas :**

- Infection par l'helicobacter pylori
- Réaction lymphocytaire T
- Prolifération polyclonale des LB
- Prolifération devient monoclonale, en restant sous le contrôle des LT

Malheureusement, certaines proliférations monoclonales, au bout d'un certain temps, ne sont plus sous contrôle des LT (apparition de translocations chromosomiques). Et là, il faut un traitement antibiotique + une chimiothérapie.

### **III) Autres facteurs de la carcinogénèse**

#### **1. Facteurs génétiques**

Il peut exister des modifications des gènes intervenant dans le contrôle immunitaire ou hormonal ainsi que dans la sensibilité à certains agents carcinogènes. Cela explique les différences de prévalence de certains cancers chez les hommes et chez les femmes. Par ailleurs, certains cancers sont héréditaires, comme la polypose colique familiale (PAF) compliquée d'adénocarcinome ou le rétinoblastome. Dans ces deux cas, les gènes suppresseurs de tumeur sont absents ou inactifs. Le xeroderma pigmentosum, où il existe un défaut de réparation de l'ADN, a déjà été mentionné. Certains cancers endocrines multiples et certains cancers du sein (avec anomalies du gène bcra) sont probablement héréditaires.

Quand il y a beaucoup de cancers dans une famille, il faut connaître la notion de conseil génétique (l'ablation préventive des seins a été proposée chez les personnes présentant le gène BCRA).

#### **2. Facteurs environnementaux**

Le rôle du soleil et de l'aflatoxine a déjà été mentionné.

#### **3. Facteurs individuels**

Statut hormonal et statut immunitaire de chaque personne.

#### IV) Quelques données épidémiologiques

Cancer = 2ème cause de mortalité dans les pays développés (après les cardiopathies ischémiques). La mortalité par cancer représente 25% de la mortalité globale.

La prévalence des cancers augmente avec l'âge, surtout après 50 ans, probablement en raison de l'accumulation des événements pathologiques intervenant dans le processus multi-étapes de la carcinogenèse. Les cancers sont plus rares chez l'enfant, où ils ont des formes histologiques particulières (cancers des tissus embryonnaires, leucémies).

Chez l'adulte jeune, les tumeurs malignes sont surtout lymphoïdes, osseuses ou germinales.

Importance des facteurs environnementaux dans la survenue des cancers : tabac et cancers broncho-pulmonaires, soleil et cancers cutanés, mode d'alimentation et cancers digestifs.

Certains cancers devraient être dépistés à des stades de début afin de traiter la maladie le plus efficacement possible. Réalisation régulière de frottis cervico-vaginaux pour dépister les carcinomes du col utérin à un stade de carcinome "in situ" : leur ablation à ce stade permet une guérison complète et sans récurrence. Le dépistage des cancers du sein à un stade de début est effectué grâce aux examens mammographiques.

Il est par ailleurs raisonnable de penser que certains cancers peuvent être prévenus par la suppression de l'agent responsable. Ainsi, la vaccination à grande échelle contre le virus de l'hépatite B pourrait éviter la survenue des carcinomes hépatocellulaires très fréquents dans certaines régions du monde.

*Quels sont les cancers les plus fréquents ?*

- Chez l'homme, par ordre de prévalence décroissante, ce sont les cancers prostatiques, broncho-pulmonaires, colorectaux, cutanés, urinaires et lymphoïdes.

- Chez la femme, par ordre de prévalence décroissante, ce sont les cancers mammaires, colorectaux, broncho-pulmonaires, utérins, cutanés et lymphoïdes.

# Tumeurs épithéliales

## I) Introduction

Elles peuvent schématiquement être divisées en trois groupes en fonction de la différenciation morphologique ou fonctionnelle des structures épithéliales qu'elles forment : les tumeurs malpighiennes, les tumeurs urothéliales, les tumeurs glandulaires.

On trouve la kératine sur la partie superficielle de l'épiderme (vue par HES). A ne pas confondre avec la cytokératine, que l'on trouve dans toutes les cellules épithéliales (qu'elles soient malpighiennes, urothéliales ou glandulaires). Ce n'est pas la même chose. Ainsi, la mise en évidence de cytokératine, dans une tumeur, prouve que c'est une tumeur épithéliale, mais on ne sait pas quel type.

## II) Tumeurs malpighiennes

Les tumeurs malpighiennes, bénignes ou malignes, reproduisent des structures ressemblant à un épithélium malpighien. Elles se développent le plus souvent, mais non de manière constante, à partir d'un tissu bordé par un épithélium malpighien :

- Que ce soit kératinisé, comme la peau
- Ou non kératinisé, comme l'œsophage, la langue ou le larynx
- Sur les voies urinaires, même si les voies urinaires sont de l'urothélium au départ
- Dans des organes constitués ou bordés par un épithélium glandulaire : un des carcinomes bronchiques les plus fréquents est le carcinome épidermoïde, qui tend à former des structures ressemblant à un épithélium malpighien (et non pas un carcinome épidermoïde).

### 1. Tumeurs bénignes

#### a) Papillome

Ils siègent sur la peau ou sur n'importe quel revêtement muqueux normalement bordé par un épithélium malpighien.



Macroscopiquement, on voit une tumeur végétante et il n'y a pas franchissement de la membrane basale, pas d'invasion du tissu conjonctif en dessous. Il produit de la kératine normalement, pas d'anomalie cytonucléaire des cellules tumorales. Les papillomes ont une étiologie virale (dus à un papillomavirus)

**Histologiquement, trois éléments sont caractéristiques :**

- **L'hyperpapillomatose**
- **L'hyperacanthose**, correspondant à l'épaississement de l'épithélium
- **L'hyperkératose**, correspondant à une production excessive de kératine

b) Condylome

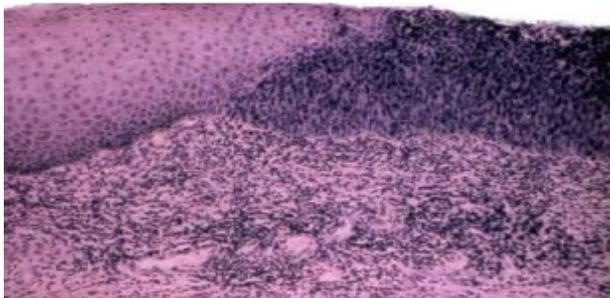
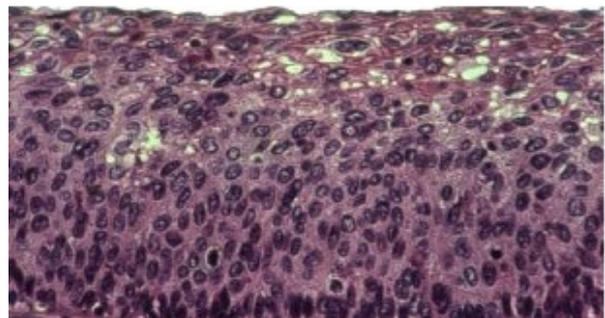
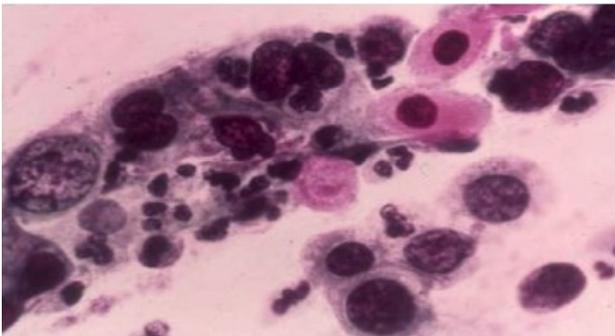
Ce sont des tumeurs des muqueuses malpighiennes non kératinisées. On voit ça surtout dans l'exocol utérin et dans la région anale. Ils sont plans ou à peine en saillie. Les condylomes sont liés à une infection par les papillomavirus et sont considérés comme des états précancéreux qui vont devenir des carcinomes épidermoïdes. Il convient de rappeler qu'il est important de faire le diagnostic de carcinome à ce stade non invasif car l'exérèse complète permet la guérison sans récurrence et sans risque de métastase.

**2.Carcinome in situ**

Le carcinome "in situ" du col utérin est un exemple très fréquemment observé en pratique courante.

- Il est dépisté par les examens de frottis cervico-vaginaux réguliers. On observe uniquement les cellules qui ont desquamé, cela nous renseigne donc pas sur l'invasion de la tumeur.
- Le diagnostic est fait grâce à des biopsies effectuées sous contrôle colposcopique.

On distingue alors si les cellules tumorales ont oui ou non franchi la membrane basale.



Histologiquement, la zone de carcinome "in situ" est bien limitée par rapport à l'épithélium normal voisin. Elle est reconnaissable par :

- (1) une modification de l'architecture épithéliale avec une anomalie de la différenciation normale de la profondeur vers la superficie**
- (2) l'existence de mitoses sur toute la hauteur de l'épithélium et non plus seulement dans les couches germinatives basales ;**
- (3) la présence d'anomalies cytonucléaires des cellules épithéliales.**

La membrane basale de l'épithélium est parfaitement respectée et il n'existe pas d'invasion du chorion sous-jacent par les cellules épithéliales néoplasiques.

**Si la membrane basale est franchie, nous sommes dans le cadre d'un carcinome invasif.**

### **3. Carcinome malpighien invasif**

Le carcinome malpighien invasif est aussi appelé carcinome épidermoïde car les structures tumorales épithéliales peuvent se différencier et ressembler à de l'épiderme et former de la kératine, quelle que soit la localisation de départ (épithélium malpighien kératinisé ou non, épithélium glandulaire).

Macroscopiquement, il peut :

- **Réaliser un bourgeon végétant saillant à la surface d'un épithélium de revêtement** ; la tumeur peut être obstructive si elle concerne la paroi d'un conduit, par exemple bronchique ou oesophagien, d'où la réalisation régulière de fibroscopie chez des personnes à risques ;
- **Etre infiltrant si la tumeur s'étend surtout en profondeur dans le chorion** : la lésion est souvent indurée, en partie en raison du stroma fibreux ;
- **Ulcérer la paroi où il se développe**, par exemple la paroi bronchique ou oesophagienne. ce qui donne en clinique des hémoptisies.

Ces trois aspects macroscopiques sont très fréquemment associés entre eux.

Histologiquement, le carcinome malpighien invasif reproduit plus ou moins fidèlement la structure d'un épithélium malpighien kératinisé. Il forme des lobules massifs, bordés en périphérie de cellules basophiles ressemblant aux cellules germinatives de la couche basale d'un épithélium malpighien. En progressant vers le centre des lobules tumoraux, les cellules deviennent plus grandes, plus claires, avec des ponts intercellulaires, produisant parfois de la kératine réalisant des squames ou des globes cornés.

- Quand il existe une production de kératine par les cellules tumorales, le carcinome malpighien est qualifié de *différencié mature*.

- Si les structures tumorales ressemblent à un épithélium malpighien sans qu'aucune production de kératine soit visible, le carcinome malpighien est qualifié de *différencié non mature*.

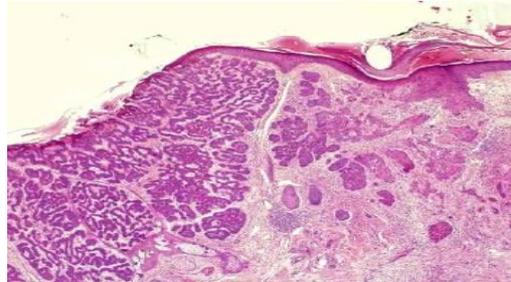
- Si la ressemblance avec un épithélium malpighien est difficile à reconnaître, le carcinome malpighien

est qualifié *de peu différencié*.

#### 4. Carcinomes basocellulaires

Macroscopiquement, le carcinome basocellulaire est plan, végétant, infiltrant ou ulcéré, tous ces aspects pouvant être associés.

Ce carcinome, observé **uniquement** au niveau du **revêtement cutané**, est particulier car il est invasif mais ne donne jamais de métastases.



Histologiquement, il réalise des lobules constitués presque uniquement de cellules tumorales basophiles ressemblant aux cellules germinatives de la couche basale d'un épithélium malpighien.

Comme il ne donne jamais de métastases, la guérison sans récurrence de ce carcinome invasif est obtenue si l'exérèse chirurgicale est complète et ne laisse pas en place de cellules tumorales résiduelles.

### III) Tumeurs urothéliales

#### 1. Tumeurs bénignes

Le papillome urothélial est exceptionnel. Il est dit inversé car il s'étend en profondeur sans franchir la membrane basale.

#### 2. Tumeurs urothéliales papillaires

Ce sont les plus fréquentes des tumeurs des voies excrétrices urinaires, notamment de la vessie. On en trouve des plutôt très malignes, d'autres complètement bénignes, certaines sont 50/50.

Elles surviennent le plus souvent chez l'homme après 40 ans et sont révélées par une hématurie.

Les facteurs de risque sont le tabagisme et l'exposition à certains toxiques comme l'aniline utilisée en tant que colorant.

Leur évolution est très difficilement prévisible. Elles peuvent être bénignes ou malignes, récidiver de manière itérative après exérèses répétées, ou se comporter comme des cancers d'évolution rapidement sévère.

Macroscopiquement, elles réalisent des masses bourgeonnantes, uniques ou multiples, papillaires, visibles à l'examen endoscopique par l'urologue.

Histologiquement, elles forment des lésions papillaires bordées par des cellules urothéliales qui prolifèrent. L'examen histologique est ici essentiel pour évaluer le degré de gravité. On évalue alors le **grade** et le **stade** de la tumeur.

On va d'abord déterminer le grade histologique de la lésion. Il s'agira d'un haut grade ou d'un bas grade. Le grade est fondé sur l'importance des anomalies cytonucléaires des cellules tumorales.

Ensuite, le stade histologique est apprécié en fonction de la profondeur de l'infiltration tumorale :

- pTa pour une prolifération superficielle intraépithéliale respectant la membrane basale,
- pT1 pour une prolifération atteignant le chorion sous-jacent à l'urothélium,
- pT2 quand le muscle est envahi,
- pT3 en cas d'atteinte du tissu adipeux,
- pT4 si la tumeur envahit les organes adjacents.

Les tumeurs superficielles ne touchant pas le muscle et ayant franchie très peu la membrane basale (pTa ou pT1) ont un pronostic vraiment imprévisible.

Les risques de récurrence sont énormes même après exérèse. Ces récurrences peuvent se localiser partout dans la vessie, pas uniquement à l'endroit de la lésion primitive.

Après résection, une surveillance régulière endoscopique et par l'examen de prélèvements cytologiques urinaires est indispensable pour s'assurer la découverte précoce d'une probable récurrence.

Le traitement peut être complété par une BCG(bacille) thérapie locale stimulant les défenses immunitaires antitumorales. On crée alors des granulomes épithélioïdes et géantocellulaire qui vont s'attaquer aux cellules tumorales et les tuer. Si la tumeur récidive, une nouvelle résection est indiquée.

Les récurrences et les résections peuvent être multiples.

Les tumeurs infiltrant et dépassant le muscle ont une évolution défavorable. Elles nécessitent des exérèses chirurgicales étendues associées à une radiothérapie et à une chimiothérapie.

Il convient de souligner l'importance des examens cytologiques urinaires dans le dépistage et la surveillance de ces tumeurs papillaires urothéliales. La présence de cellules ayant des anomalies cytonucléaires pousse à effectuer des investigations complémentaires.

### **3. Carcinome in situ**

Le carcinome "in situ" urothélial est une lésion plane, non papillaire, difficile à voir à l'examen endoscopique. L'étude de prélèvements cytologiques urinaires est donc importante pour le dépister. La découverte de ces carcinomes est souvent tardive d'où un grade élevé à sa découverte. Ils sont souvent de nature invasive.

Il est souvent associé à d'autres lésions urothéliales tumorales, et constitue un facteur additionnel de mauvais pronostic.

## **IV)Tumeurs glandulaires exocrines**

Les tumeurs reproduisant des structures glandulaires sont très fréquentes. Elles peuvent être bénignes (adénomes) ou malignes (adénocarcinomes).

Leur aspect macroscopique et histologique varie en fonction de l'endroit où elles se développent : épithéliums de revêtement, parenchymes glandulaires pleins exocrines ou endocrines.

Les tumeurs glandulaires bénignes sont les adénomes, toujours très bien différenciés, ressemblant étroitement au tissu normal de référence (par exemple, adénome vésiculaire thyroïdien).

Les tumeurs glandulaires malignes sont les adénocarcinomes qui peuvent être bien, moyennement ou peu différenciés selon des critères architecturaux et/ou fonctionnels.

Ainsi, un adénocarcinome peut être :

- **Bien différencié architecturalement et fonctionnellement** (par exemple, adénocarcinome colique Lieberkühnien mucosécrétant) ;
- **Bien différencié architecturalement et peu différencié fonctionnellement** (par exemple, adénocarcinome colique Lieberkühnien non mucosécrétant) ;
- **Peu différencié architecturalement et bien différencié fonctionnellement** (par exemple, adénocarcinome à cellules indépendantes mucosécrétantes de l'estomac).

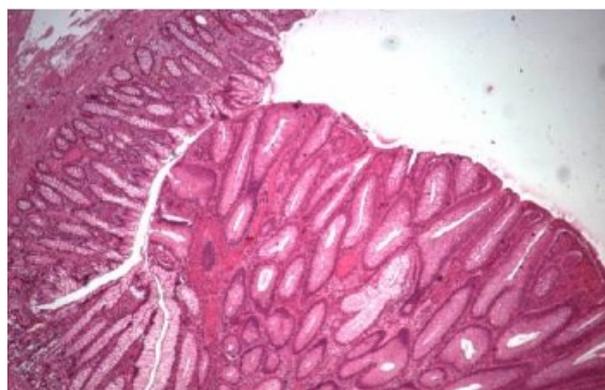
Il est parfois utile de préciser la différenciation fonctionnelle grâce à des critères plus fins, essentiellement immunohistochimiques

### **4.1 Tumeurs des épithéliums de revêtement**

Elles sont très fréquentes au niveau des épithéliums glandulaires bordant par exemple le tube digestif, les bronches ou les voies biliaires, surtout le tube digestif (colon).

#### **4.1.1 Les adénomes**

Macroscopiquement, les adénomes, surtout au niveau du colon, réalisent des masses de tailles variées saillant sur la surface de la muqueuse. Ils prennent un aspect de polype, terme macroscopique désignant toute formation en saillie à la surface d'un revêtement. Ce terme de polype ne préjuge en rien de la nature histologique de la lésion : celle-ci peut en effet être une tumeur épithéliale ou non, bénigne ou maligne, une lésion non tumorale comme un tissu de réparation inflammatoire (bourgeon charnu), voire un angiosarcome



L'examen histologique est donc indispensable devant tout polype pour en déterminer sa nature, pour cela il doit dans tous les cas être prélevé.

Histologiquement, l'adénome reproduit des structures glandulaires bien différenciées et ne franchit jamais la membrane basale.

Il est important de noter histologiquement le degré de dysplasie des adénomes développés au niveau d'un épithélium de revêtement, car ces adénomes sont considérés comme des états précancéreux.

## Classification histologique des tumeurs (suite)

### 4) Tumeurs glandulaires

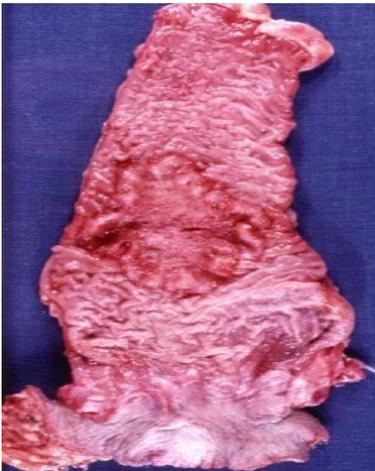
#### 4.1) Tumeurs des épithéliums de revêtements

##### 4.1.1) Tumeur bénigne : adénome

Un adénome au niveau des épithéliums de revêtements peut avoir la forme d'un **polype**, auquel cas il faut le différencier d'une autre lésion qui peut avoir le même aspect. Toute lésion qui a l'aspect macroscopique d'un polype doit être prélevée pour examen histologique. Les adénomes au niveau du colon doivent eux aussi être prélevés et prélevé car ils sont souvent une lésion primaire qui va ensuite se transformer en adénocarcinome.

##### 4.2.2) Tumeur maligne, adénocarcinome

On va parler maintenant des tumeurs malignes au niveau des épithéliums avec une différenciation glandulaire, les **adénocarcinomes**. On le reconnaît souvent via leur aspect macroscopique. Ils peuvent avoir un aspect bourgeonnant, ulcéré ou infiltré voir les 3 en même temps.



*Adénocarcinome au niveau de la muqueuse rectal avec au centre l'aspect ulcéré et sur la périphérie l'aspect bourgeonnant.*

Histologiquement les adénocarcinomes sont souvent bien différenciés avec sur le plan architectural une forme de type glandulaire. Et ils peuvent aussi être différenciés fonctionnellement, adénocarcinome sécrétant du mucus. En anapath il faut chercher le stade d'infiltration tumorales, très important car par exemple un adénocarcinome qui affecte la sous muqueuse sans toucher la musculuse a un meilleur pronostic que celui qui a attaqué la musculuse. Adénocarcinomes peuvent être l'évolution d'un adénome notamment au niveau colo rectal, les adénomes pouvant être considérés comme pré cancéreux. On a aussi des formes d'adénocarcinomes qui surviennent sur des **polyposes adénomateuses familiales**. Plein de polype au niveau du colon qui peuvent devenir malins.

## 4.2) Tumeur glandulaire exocrine

Les parenchymes glandulaires peuvent eux aussi être le siège de tumeurs. Parenchymes glandulaires exocrines comme le pancréas, glandes salivaires... Mais aussi les parenchymes glandulaires endocrines thyroïde, surrénales... peuvent être touchées. Le pancréas subit la formation à la fois d'adénomes endocrine et exocrine très fonctionnel pouvant synthétiser insuline et autres hormones, étant lui-même les 2.

Ici on a un adénome au niveau du foie, bénin survient surtout chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux. On a histologiquement une tumeur bien délimitée, encapsulé et bien différenciée en cellules hépatocytaires.



On peut aussi avoir des adénocarcinomes dans le foie, qui sont bien différenciés et produisent de la bile avec leur travées de types hépatocellulaires très bien reproduites par l'adénocarcinome. Sont moins bien délimités que les adénomes et plus infiltrant.



Adénocarcinome mammaire possible aussi, souvent très fibreux. Rappel : il faut toujours rechercher l'expression du **récepteur à l'EGF**, c'est ça qui nous dira si la tumeur sera sensible aux traitements par la réceptine. Ce sont ces tumeurs la qui ont souvent un aspect gluant car fibreuses qu'on envoi en examen extemporané.

Adénocarcinome du sein progresse par un stade in situ de carcinome intra canalaire. La prolifération de la tumeur maligne reste limité par la membrane basale des canaux galactophore, et dans un deuxième temps envahit le tissu mammaire sous jacent. Important en anapath c'est de préciser des caractéristiques histologique sur l'adénocarcinome mammaire en plus de l'expression du récepteur à l'egf , il faut donner le degré de différenciation et la classification histologique des cancers mammaires ( selon Scaff Bloom et Richardson ), apprécier le degré des anomalies cytonucléaires et enfin on va compter le nombre de mitose par champ à l'examen histologique. Une fois qu'on à c'est 3 éléments on fait une somme, sa donne un grade, ce grade est lié au mauvais pronostique, plus le grade est élevé plus c'est mauvais. **Grade histologique qui fait parti de la classification TNM.**

L'adénocarcinome prostatique est lui aussi très fréquent, peut être découvert par des examens histologique de biopsie effectué de façon systématique lorsque après 45 ans on a une élévation de la **psa** (prostate spécifique antigène). Si **psa** augmente on fait 12 biopsies de prostate à la recherche d'un cancer. Ces cancers prostatiques sont des adénocarcinomes hormono sensibles.

### 4.3) Tumeur glandulaire endocrine

Tumeurs glandulaires endocrines maintenant, peuvent reproduire une architecture glandulaire de type endocrine. Peut survenir dans des organes qui sont des glandes endocrines mais aussi sur des tissus qui ne sont pas endocrines

*Exemple:possibilité de tumeurs endocrines au niveau du tube digestif. Attention la différenciation ne dépend pas du siège de l'organe ou on est, mais du tissu que sa reproduit.*

Particularité des tumeurs endocrines c'est qu'il est **difficile de faire la différence entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne**, parfois on le voit directement à l'histologie car les malignes sont très invasives et il y a des anomalies cytonucléaires, mais d'autres fois on ne peut le voir que si on a l'apparition de métastases, pas avant.

Pour les tumeurs endocrines l'examen immuno histochimique est très intéressant pour voir si les tumeurs sont fonctionnelles ou non, est ce que tumeurs de la thyroïdes font de la thyroglobuline par exemple, mais n'aident pas à dire si sont bénin ou malins. 3 anticorps qui permettent de dire si une tumeur est endocrine ou non, les cellules endocrines tumorales expriment la **N Cam (cd56)**, il faut rechercher expression de **chromogranines** par les cellules tumorales et 3 ème de **synaptophysine** .

3 recherches à faire quand on suspecte une tumeur d'origine endocrine. Quand elles sont très fonctionnelles on peut les voir cliniquement car produisent des symptômes cliniques particuliers, par ex de grandes hypoglycémies dans les tumeurs qui fabriquent de l'insuline.

### V) Tumeurs non épithéliales

Tumeurs non épithéliale sont de natures très varies

#### 1) Tumeurs reproduisant du tissu conjonctif

On commence par les tumeurs qui reproduisent du tissu conjonctif, le tissu conjonctif et constitué de différent type de cellules qui varie avec la différenciation on a des fibroblastes des chondrocytes des ostéocytes, cellules musculaire lisse... et un mec avec des vaisseaux.

Les tumeurs du tissu conjonctif, on a des bénignes et des malignes, on peut donner un type si on arrive à trouver la différenciation de la tumeur.

### 1.1) Tumeurs fibroblastiques

Tumeurs fibroblastiques (fibrome si bénin, fibrosarcome si malin), ce sont des tumeurs faites de cellules néoplasiques qui ressemblent à des fibroblastes, expriment à l'immuno histochimie la **vimentine**. Vimentine filament intermédiaire présent dans pratiquement toutes les cellules d'origines mésenchymateuses. Quelque fois on a à la fois des fibroblastes et des myofibroblastes elles expriment vimentine et actine musculaire lisse. Comme dans les plaies, pareil dans tumeurs, fibroblastes expriment de l'actine musculaire lisse on parle de **myofibrome**.

De temps en temps on a associé aux fibroblastes qui prolifèrent des cellules de type macrophagiques, donc qui expriment **cd68**, appelées tumeurs fibrohistiocytaires, ou hystiocytofibrome, chose bénigne et très courant tout le monde en a sur la peau.

Les **fibromes** (que des fibroblastes) sont des tumeurs fibroblastiques en général bénignes, bien délimités, de couleur blanche n'importe où dans l'organisme. La particularité de ces tumeurs c'est que donnent de temps en temps des fibromatoses, prolifération fibroblastiques ou myofibroblastiques qui peuvent être multifocal, peut être invasif sur les tissus adjacents alors que c'est bénin, sa peut récidiver après exérèse si le chirurgien n'a pas tout enlevé ce qui est souvent difficile à faire car contrairement aux tumeurs épithéliales les tumeurs mésenchymateuses **ne sont pas encapsulées**.

Difficile de faire la différence entre la tumeur conjonctive elle-même et le tissu conjonctif où elle se développe. Fibromatose ne donne jamais de métastases, mais a malignité local car peuvent envahir un peu. Exemple de fibromatose, celle de la paroi abdominale qui survient souvent après une opération chirurgicale chez les femmes.

Fibrosarcomes, ce sont des tumeurs malignes avec un phénotype fibroblastique, comme les malignes peuvent être nécrosées ulcérées... Peuvent survenir n'importe où les membres, le tronc... Peut donner des métastases.

Une forme particulière que l'on observe que dans le tissu sous cutané superficielle le dermo **fibrosarcome de Darrier et Ferrand**, particulier car tumeur maligne invasive mais ne donne jamais de métastases !! Mais pas comme fibromatose où on a des fibroblastes très réguliers et pratiquement normaux, là on a des anomalies cytonucléaires.

### 1.2) Tumeurs du squelette.

Les tumeurs du squelette elles peuvent reproduire de l'os, du cartilage du tissu adipeux voir même des vaisseaux. Dans les tumeurs bénignes on a celle qui peuvent reproduire de l'os si elles sont bénignes on appelle ça des **ostéomes** tumeurs bénignes bien limitées. Histologiquement ça ressemble vraiment à de l'os spongieux normal. Le problème c'est quand ils sont nombreux, auxquels cas on peut les considérer comme des états précancéreux, les ostéomes doivent être surveillés et enlevés. Dans le cas contraire peuvent donner une tumeur maligne qui reproduit de l'os un **ostéosarcome**.

Les tumeurs malignes que l'on peut voir dans l'os **l'ostéosarcome** soit de novo soit après des lésions précancéreuses, c'est une tumeur du sujet jeune. La localisation est dans **la métaphyse des os longs**.

Ca détruit l'os et se voit en radio pour différencier de l'ostéome : ils envahissent le périoste et les tissus adjacents. Dans les ostéosarcomes ce qu'on fait pour limiter au maximum l'exérèse (qui est une amputation), on fait des biopsies à visée diagnostique pour prouver qu'on a un ostéosarcome et on commence par une chimio pour réduire la masse tumorale et limiter l'exérèse.

Donc intérêt ici de la biopsie pour faire le diagnostique et éviter d'enlever une jambe entière par exemple. Particularité aussi métastases par voie hépatogène, si ostéosarcomes au niveau des membres on a alors souvent des métastases pulmonaires.

Les **chondromes** sont des tumeurs bénignes qui reproduisent des cartilages, si on regarde histologiquement ça ressemble à du cartilage normal.

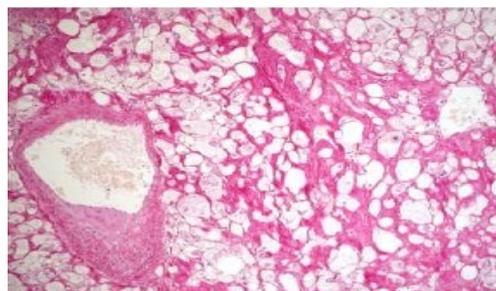
Dans l'os comme tumeur maligne on a aussi des **chondrosarcomes**, tumeur beaucoup plus rare qui se développe surtout au niveau des os plats et quelque fois sur un chondrome préexistant.

Dernière tumeur qui peut survenir dans l'os, tumeur rare **le sarcome d'Ewing**, tumeur maligne de l'os très peu différencier, faite de toute petites cellules rondes et portent l'antigène **myc2**. Tumeurs des os plats et des vertèbres, mais surtout première exemple de sarcome ou on a trouvé qu'il y avait une anomalie cytogénétique récurrente qui est la translocation 11-22.

### 1.3) Tumeurs du tissu adipeux.

Les tumeurs du tissu adipeux, le **lipome bénin** encapsulé on peut en avoir n'importe où même dans l'os, peut être sous cutané, dans le foie... Souvent avec la prolifération adipocytaire on peut avoir des proliférations fibroblastiques, on dira un fibrolipome, avec des cellules endothéliales des angioliipomes. Si malin on parle de **liposarcome**, partout dans l'organisme. Souvent très peu différencié, très difficile à reconnaître, récidive beaucoup, donne des métastases.

Sur la photo de foie on a un lipome (de la graisse), des vaisseaux et du tissu musculaire lisse. Donc un angiomyolipome.

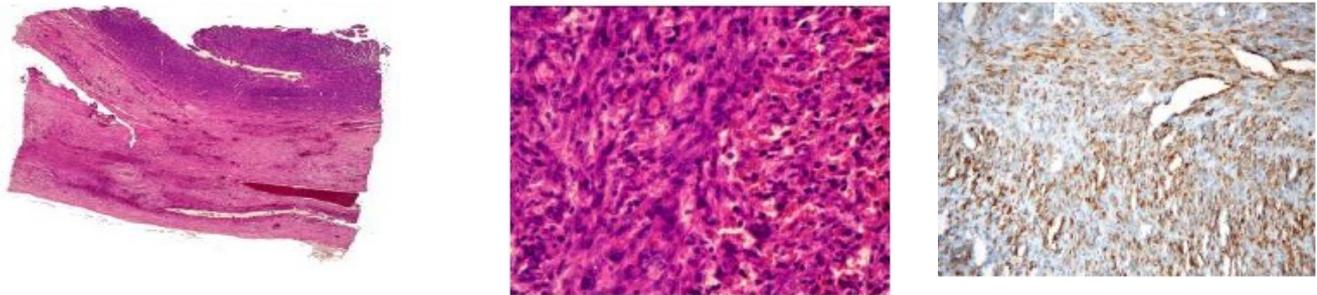


#### 1.4) tumeurs musculaires.

Les tumeurs musculaires maintenant, on a les tumeurs musculaires striées, et les tumeurs musculaires lisses.

##### 1.4.1) muscle lisse.

Tumeur musculaire lisse bénigne on appelle ça des **léiomyomes**, surviennent beaucoup dans l'utérus. La taille des léiomyomes varie en fonction du statut hormonale, augment de taille après puberté jusqu'à la ménopause, après ménopause peut régresser.



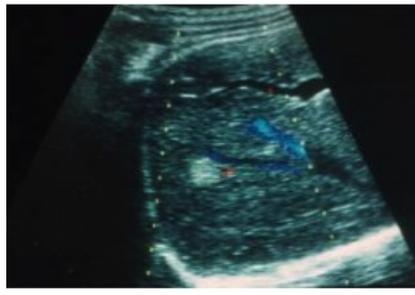
Leiomyosarcomes tumeurs malignes qui reproduisent du tissu musculaire lisse. On en a dans les vaisseaux, l'utérus, tube digestif, foie... Différenciation d'une tumeur musculaire lisse ce reconnaît avec un certains nombres d'anticorps, **l'actine musculaire lisse alpha** (exprimé par les cellules musculaires lisse), **la desmine** aussi (filament intermédiaire), **la caldesmone** aussi un bon antigène recherché pour la différenciation en cellules musculaires lisses.

##### 1.4.2) Muscle strié.

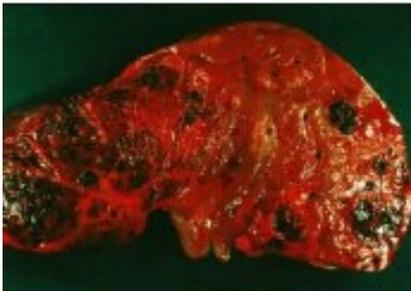
Les tumeurs musculaires striées, **les rhabdomyomes**, très rares survient dans le cadre de maladie héréditaires. Les **rhabdomyosarcomes**, cellules a différenciation musculaire strié qui sont malignes, surtout tumeurs de l'enfant. Caractérisée par des anomalies cytogénétiques particulières, on a des anomalies chromosomiques qui permettent de différencier les différentes classes de rhabdomyosarcomes. Traitement en chimio dépend du type de rhabdomyosarcome que sa va être. On s'aide aussi des marqueurs immunohistochemique pour montre la différenciation striée, **l'actine musculaire striée**, **la desmine** qui est exprimé dans les rhabdomyo et leiomyo, et expression nucléaire de la **myogenine**.

#### **6) Tumeurs endothéliales.**

Les tumeurs endothéliales, **l'angiome** est une tumeur bénigne endothéliale très fréquente. On a tous une petite tache rouge sur la peau c'est un angiome, de même dans le foie 5 pour cent de la population générale a un angiome. On le reconnaît en échographie, car histologiquement l'angiome est composé **de cavités remplit de sang** bordées par des cloisons conjonctives, donc a l'écho on aura une zone hyper échogène au niveau un foie, on pourra conclure a un angiome. Dans le foie c'est une tumeur bénigne très courante dans la peau aussi, c'est strictement bénin. Angiomes pas forcément encapsulés, on a des maladies héréditaires comme la **télangiectasie héréditaire** ou on a des angiomes très nombreux. Partout sur muqueuse, œsophage, foie, estomac, un tout petit peu plus embêtant, car peut donner des complications hémorragiques. Ici photo d'un angiome du foie.



Les tumeurs vasculaires malignes ça s'appelle des **angiosarcomes**. Tumeurs qui peuvent être très malignes. Forment des grosses cavités remplies de sang qui peuvent se rompre, évolue très rapidement. Tumeur qui reproduit les cellules endothéliales du sinusoiide hépatique, qui vont se mettre à proliférer détruire les travées hépatocytaires formant des lacs sanguins qui vont grossir. Comment on prouve que ce sont des cellules endothéliales, on a 3 anticorps qui reconnaissent 3 antigènes exprimés par les cellules endothéliales, le **cd31**, **cd34**, et **facteur 8**. Ils permettent de montrer la différenciation endothéliale d'une tumeur. Dans 30 pour cent des cas les angiosarcomes au niveau du foie de la rate ou de l'os sont **liés à des agents iatrogènes** (toxiques). Exemple l'arsenic donne de l'angiosarcome. Une forme particulière d'angiosarcome, l'angiosarcome de kaposi, une infection par le virus HHV8 (herpès).



## 7) Tumeurs mésothéliales.

Les tumeurs mésothéliales (**mésotéliome bénin ou malin**), très rare qu'elles soient bénignes, on en a dans la plèvre, on peut en avoir dans la vaginale du testicule. Pour le mésotéliome malins ils sont généralement issus de l'exposition à l'amiante. Les mésotélioms malins expriment à la fois des filaments intermédiaires des tissus mésenchymateux soit **la vimentine**, et coexpriment des filaments intermédiaires de cellules épithéliales la **cytokératine**. Donc ressemble à des fibroblastes, et des aspects presque pseudo glandulaire, donc on a dans mésotélioms des cellules fusiforme et des cellules qui ressemblent à des cellules épithéliales du à la présence de vimentine et cytokératine.

## 8) Tumeurs synoviales.

Les tumeurs synoviales, pas de bénignes, mais malignes : les **synovialome malins**. Présentes dans les articulations, mais on peut aussi en voir en extra articulaire. Comme les tumeurs mésothéliales peuvent avoir un double phénotype, fibroblastiques et synoviale. Donc dans les synovialomes malins on peut avoir des zones ressemblants à de l'adénocarcinome et des zones ressemblants à un sarcome. Expriment vimentine et cytokératine.

## 9) Tumeurs germinales.

Les tumeurs germinales pour finir retenir ce qu'il y a sur le tableau et ça suffit ( cf. diotime pour les tableaux ).

La cellule germinale totipotente est capable de proliférer en se différenciant en différentes structures. Peut se différencier en cellule germinale et donner des tumeurs comme le **seminome** appelé aussi **dysgerminome** (Armstrong a eu sa). Peut former des annexes embryonnaires, donnant par ex des **tumeurs du sac vitellin** ou des **choriocarcinomes ( tumeurs du placenta )**. Tumeur du sac vitellin très mauvais pronostique, expriment très fortement **l'alpha Foteo protéine**. Se rappeler qu'on peut avoir différentes différenciation pour une même tumeur, par exemple pour un seminome on peut avoir aussi du choriocarcinome. Important pour le pronostique, ex seminome seul plus sensible à la chimio que si avec choriocarcinome. Le choriocarcinome, tumeur qui est caractérisé par expression de **b hcg** dans les cellules tumorales. Et alourdit le pronostique quand on la voit associée à d'autres tumeurs.

La cellule germinale peut aussi former des disques embryonnaires et sa donne des **carcinomes embryonnaires**.

Autres choses, ces tumeurs germinales se développent soit dans des organes génitaux soit en dehors, on peut avoir des tumeurs germinales dans le médiastin, le foie...

Tératomes tumeurs gonadique ou extra gonadique qui reproduisent les 3 feuilletts embryonnaire. Tératomes du testicule sont bénins chez le petit garçon et malin chez l'adulte. Chez petit garçon donne des tissus très bien différencié. En revanche chez adulte donne des tissus mal différenciés. Chez la femme c'est l'inverse malin chez la petite fille et bénin chez l'adulte. Ce tératome est malin quand il est immature et bénin quand il est mature.

Tumeurs particulières à l'enfant, ce sont des tumeurs faites de cellules immatures qui proviennent de structures qui ressemblent à l'ébauche embryonnaire. On peut avoir des rétinoblastomes, le nephroblastomes qui reproduit des reins avec des glomérules et tubes, mais des reins embryonnaires, l'hépatoblastome tumeur hépatique maligne la plus fréquente chez l'enfant de moins de 5ans, et fabrique beaucoup de alpha Foteo protéine. Et enfin le neuroblastome.

# Tumeurs mélanocytaires

## Mélanome et naevus

### Introduction

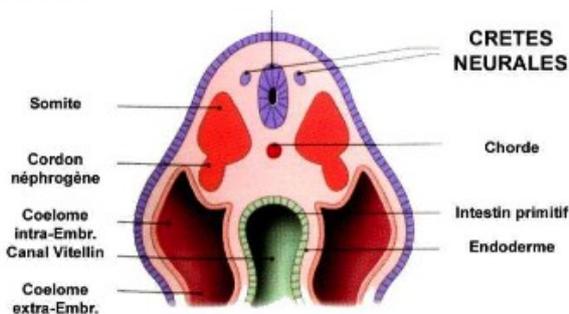
On a 2 types de tumeurs mélanocytaires :

- **Mélanome** = cancer à différenciation mélanocytaire, et qui viennent des mélanocytes.
- **Nævus** = grains de beauté, qui sont des tumeurs bénignes, dérivées des mélanocytes.

Les mélanomes sont des cancers assez fréquents, des sujets jeunes (2<sup>e</sup> à 6<sup>e</sup> décennie, 30 à 40 ans) qui sont d'assez mauvais pronostic et pour lesquels on n'a pas de thérapeutique pour des stades évolués.

### Histogenèse

Ces tumeurs reproduisent la différenciation des mélanocytes. Les mélanocytes normaux ne se trouvent normalement que dans la **peau**, éventuellement dans certaines muqueuses, et qui dérivent des **crêtes neurales**.

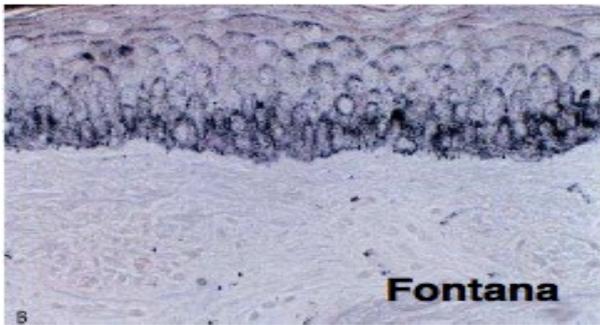


À un certain stade du développement embryonnaire, les cellules de la crête neurale migrent dans l'ectoderme. Ce sont ces cellules qui vont venir se loger dans l'épiderme pour devenir les mélanocytes. Les mélanocytes sont localisés dans la **basale épidermique**. On compte 1 mélanocyte pour 5 à 10 kératinocytes.

Les mélanocytes communiquent avec les kératinocytes, car ce sont des **cellules dendritiques étoilées**, c'est-à-dire qu'ils ont un grand réseau de dendrites, qui vont communiquer avec les kératinocytes, mais n'ont pas de jonctions de types desmosomes.

Donc quand on prépare ces cellules pour les fixer, il y a une rétraction autour de ces cellules et forme une petite **vaccuole de rétraction** autour, qui les rend reconnaissable.

En fait, leur cytoplasme s'étend entre les kératinocytes, puisque leur rôle est de fabriquer la **mélanine** dans des macromolécules appelées **melanosomes**, et la donner à l'intérieur des kératinocytes, ou elle va venir se localiser dans le cytoplasme, au-dessus du noyau et va servir de bouclier contre les **UV**.



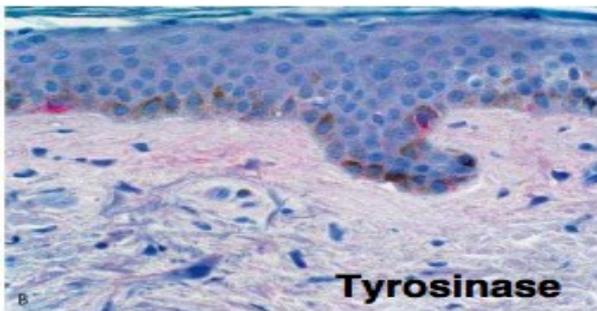
La coloration **Fontana** permet de visualiser en noir la mélanine.

Elle est présente non seulement dans les mélanocytes qui fabriquent la mélanine, mais également, dans les keratinocytes de l'épiderme, au dessus du noyau et est plus abondante dans la couche basale.

Il n'y en a que dans la peau, car c'est le seul organe exposé aux UV, et c'est plus abondant dans la basal car c'est là que se situent les cellules les moins matures, qui se multiplient et qui sont donc les plus susceptibles de donner naissance à un cancer, d'où la protection au dessus du noyau.

On peut les reconnaître avec des marqueurs :

- la **tyrosinase**, qui est l'enzyme clé de la biosynthèse de la mélanine à partir d'une tyrosine. Aucune autres cellules de la peau n'expriment cette enzyme, c'est donc un marqueur assez spécifique. Cela colore en rouge.



### La conduite à tenir pour un praticien généraliste devant une tumeur mélanocytaire.

**Toute tumeur cutanée brune-noire n'est pas forcément une tumeur mélanocytaire.**

On peut avoir des angiomes thrombosés, des fibromes dans lesquels il y a du sang (d'où la couleur brune ...)

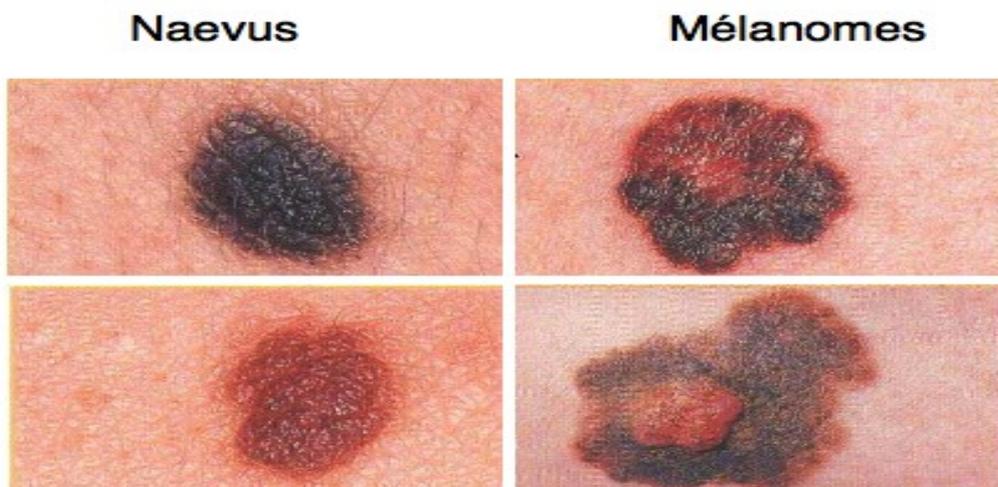
Face à ces tumeurs, on a plusieurs attitudes :

- soit on est certain que c'est un grain de beauté, un naevus, et là :
- soit on laisse le naevus en place, y'a pas de risque.
- soit on le laisse pour une gêne fonctionnelle (empêche le rasage, est au niveau de la bretelle du soutien-gorge ...) ou si gêne esthétique.
- soit on se pose la question d'une tumeur maligne, et dans ce cas, il doit y avoir exeresse avec une analyse histologique. Cette analyse histologique ne se fait qu'après une **Biopsie-exérèse** ! Cad qu'on enlève l'ensemble de la lésion.

Donc on ne fait jamais de biopsie seule, pour plusieurs raisons :

- on abîmerait l'architecture globale de la lésion, qui est l'un des critères de malignité de la lésion, et cela peut donc poser des problèmes pour le diagnostique.
- il y a des mélanomes qui viennent sur des naevus, donc si on ne prélève qu'une partie et qu'on biopsie dans la zone du naevus, les anapath vont dire passer a coté.
- si on biopsie qu'une partie du naevus, cela va entraîner des remaniements inflammatoires, des remaniements induits par le geste chirurgical, et il va devenir atypique et poser des problèmes de diagnostique.

D'ailleurs, s'il s'avère que c'est un mélanome, on aura fait notre 1<sup>er</sup> geste thérapeutique. Ensuite on fera éventuellement une reprise et un traitement complémentaire selon le type de mélanomes, et l'épaisseur de la tumeur.



### Diagnostique différentiel

Quand est-ce qu'il faut devant une tumeur melanocytaire se poser la question d'un mélanome ?

Il y a des éléments cliniques qui permettent à l'œil de faire un diagnostic différentiel du mélanome.  
(Mais on peut pas toujours être sur)

C'est les critères de l'Abcéder :

**MEMO : ABCDE**

- **A**symétrie
- **B**ords irréguliers
- **C**ouleur inhomogène
- **D**iamètre > 6mm (taille d'un crayon a papier)
- **E**volutivité (si la lésion a grandi)

Toute lésion nouvelle est suspecte.

Plus on a de critères de cet abcéder, plus on a de suspicion de mélanome.

La densité de pigmentation n'est pas en soit un critère de malignité :

On peut avoir des mélanomes clairs et des naevus très noirs.

La couleur est inhomogène car il y a des endroits ou le système immunitaire va s'attaquer aux cellules tumorales et donne des **zones de régressions**, et des zones plus pigmentées ou on a une grande production de pigments qui vont être secrétés dans le derme et donner des zones de sur pigmentations.

Toute lésion apparut **après 50 ans** est suspecte :

Les naevus apparaissent plus tôt a la naissance ou a un stade relativement jeune, avec quelques poussées a la puberté du fait des hormones. Ils persistent voir régressent après un certaine age.

## I Naevus

### A Aspect histologique

Il y a un grand **polymorphisme**, beaucoup de formes histologiques de naevus :

Des plats, tubéreux, clairs, sombres...



Les naevus sont :

- Soit **congénitaux** (présent a la naissance)

- **Naevus géant congénital :**

Grande plaque de naevus qui se recouvre progressivement de poils, et qui peut être assez grand et recouvrir tout un membre et pose des problèmes esthétiques importants. De plus, ces naevus ont tendance a se transformer en mélanomes.

- Soit **acquis** (apparaissent chez les sujets jeunes)

Qu'ils soient congénitaux ou acquis, il y a de nombreuses formes cliniques :

- tubéreux (saillant) ou plan
- grand ou petit
- pigmenté ou pas

Des naevus particuliers ont été décrits :

- **Naevus de Spitz**

Nævus du sujet jeune, angiomateux, assez peu pigmenté, histologiquement pose souvent des problèmes

- **Naevus bleu**

Naevus très profond, avec une couleur bleuté a la surface du fait de pigmentation importante.

- **Naevus de Sutton**

Naevus inflammatoire avec une régression de la lésion périphérique qui donne un halo clair.

**Rappel :**

Quand tous les critères de l'abcéder sont respectés, on n'enlève pas le nævus, sauf s'il y a une gêne fonctionnel ou esthétique, cad si le patient le demande.

## Aspects histologiques variés :

On a toujours une prolifération (c'est une tumeur mélanocytaire bénigne) de **Cellules mélanocytaires** ou **cellules naeviques**.

Ces cellules sont :

- +/- rondes ou fusiformes, allongées comme des fibroblastes,
- +/- pigmentées (mis en évidence par la coloration Fontana.
- positive aux marqueurs mélanocytaires
- L'architecture de ces cellules est variable, elles peuvent être agencé de différentes manières :
  - intra épidermique, ou jonctionnel, le long de la basale,
    - soit isolé,
    - soit en amas = thèque
  - forme dermique
    - en amas ou thèque
    - en nappe
    - les 2
  - forme mixtes, (dans le derme et l'épiderme) ...

## II Melanomes

### **A Facteurs de risque**

#### **1 Constitutionnels**

- **Antécédent familial**, le risque est plus important quand des parents au 1<sup>er</sup> degré en ont eu un.
- **Nombreux naevus** voir le **Syndrome des naevus dysplasiques** défini par plus de 50 naevus sur l'ensemble du corps avec la peau relativement clair. C'est dure pour les dermato d'analyser tous les mélanomes, donc ces gens ont un suivi spécial, avec des photos ...
- **Naevus géant congénital** qui est l'énorme naevus géant qui se recouvre de poils chez les enfants
- **Xeroderma pigmentosum**, maladie génétique rare du a un défaut dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Ces personnes vont accumuler des cancers liés aux facteurs carcinogènes notamment les UV.
- **Phototype clair**, cad avoir une peau claire donc moins de mélanine qui nous protège des UV.

#### **2 Acquis = exposition aux UV**

- **Exposition solaire**, degrés d'exposition aux UV
- Avoir eu **des coups de soleil avant 15 ans**.

Tout cela explique pourquoi la zone du monde où il y a le plus de mélanomes, c'est l'**Australie** parce que c'est des gens d'origine anglo-saxonne, qui ont la peau plutôt claire, et qui ont une forte exposition solaire

## B Epidémiologie

- Cancer du sujet jeune (20 a 50 ans)

- cancer agressif, mauvais :

Des petites lésions d'un mm d'épaisseur peuvent engager le pronostic vital.

- On le voit plus chez les sujet a peau claire (facteur constitutionnel) : Caucasiens que chez les sujet a peaux pigmentées, qu'ils soit Noirs ou asiatiques.

- Femme > Homme lié au mode de vie, au bronzage ...

- Incidence en augmentation comme beaucoup d'autres cancers :

Augmentation permanente probablement liée au mode de vie, loisir et couche d'ozone ....

## C Formes cliniques

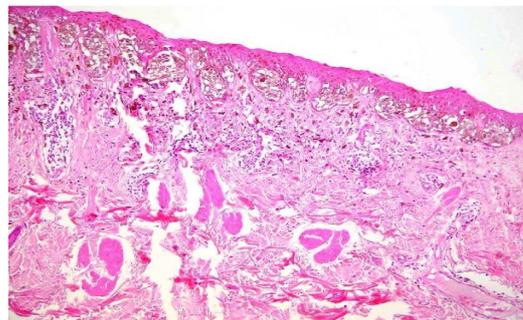
Beaucoup de formes anatomo- clinique,

4 principales formes reconnues dans la classification originale de Clark.

### 1 Classification de Clark

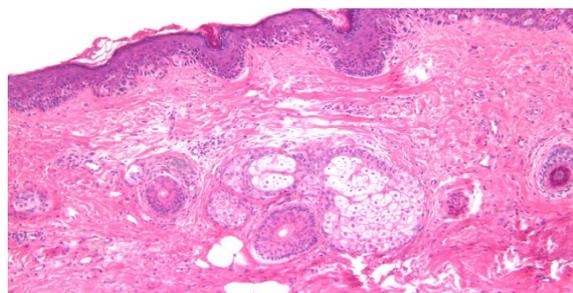
#### - **Superficiel extensif.**

- **Macro** : présente tout les critères de l'abcéder, avec une bordure mal limitée, asymétrique, une couleur inhomogène ... Assez facile a diagnostiquer.
- **Histo** : avec de gros amas de cellules melanocytaires intra épidermiques, avec des cellules atypiques, qui envahissent l'épiderme. Cela provoque des réactions inflammatoires dans le derme ... On a aussi des atypies cytonucleaires et des mitoses.



#### - **De Dubreuilh,**

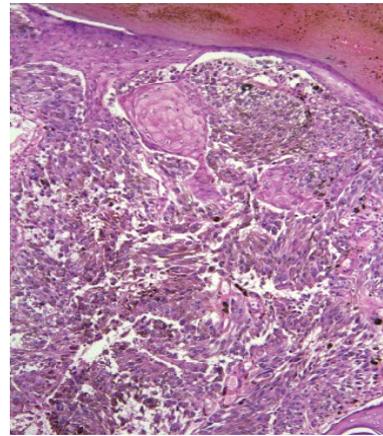
- **Macro** : ressemble un peu au précédant, mais il est vu surtout chez des sujets ages au niveau du visage et du cou, sur les zones exposées aux UV. Ce cancer est très lié aux UV, plus que les autres. C'est une grande plaque qui met longtemps (6-7ans) à devenir agressive.



- **Histo** : On a une prolifération de cellules qui sont isolées en file indienne qui forment moins souvent des amas que le superficiel extensif. La peau est souvent atrophique, et on retrouve dans le derme des melanophages dans les zones les plus pigmentées. Les cellules peuvent descendre dans la gaine épithéliale des poils. On retrouve également de fortes atypies cytonucléaires, avec des noyaux hyperchromatiques, avec des noyaux de tailles variées = **Anisocaryose** et des cellules de différentes tailles = **Anisocytose**.

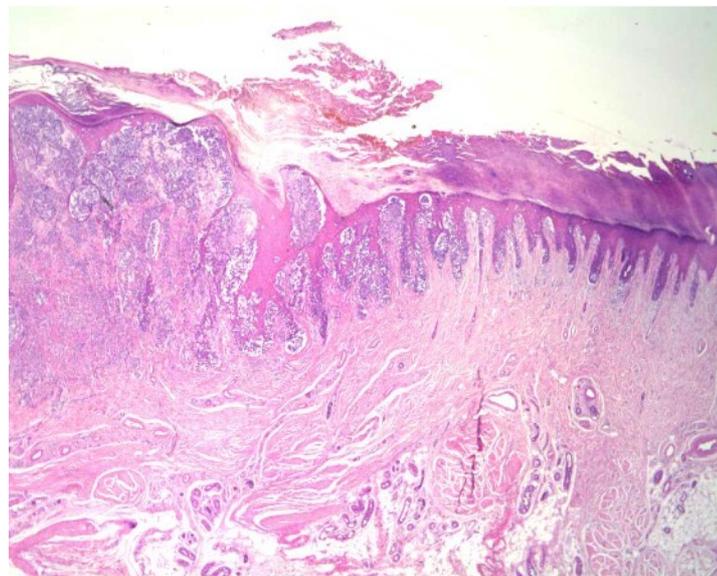
- **Nodulaire**

- **Macro** : épais dès le début. c'est souvent une masse ulcérée qui fait un gros nodule, souvent pigmenté. lésion volumineuse qui pousse rapidement, c'est le plus mauvais des mélanocytes,
- **Histo** : sous un épiderme ulcéré, on a la croute histologique, avec des nappes de cellules mélanocytaires atypiques, fusiformes, allongées ou rondes. Il y a aussi des atypies cellulaires et des mitoses.



- **Acro-lentigineux**, des extrémités, des paumes et des plantes.

- **Macro** : c'est l'équivalent du superficiel extensif mais sur les zones palmo-plantaire. Il est souvent vu chez les sujets à peau noire, car ces zones sont les parties de leur corps qui sont le moins pigmentées. Il est un peu moins dépendant des UV. Il a les critères de l'abeceder, et peut être dur à voir, car la peau y est plus épaisse.
- **Histo** : peau avec beaucoup de kératine, sans poils, avec des glandes sudorales nombreuses. le derme est grignoté par des amas de cellules et envahit l'épiderme.



**On les distingue parce que le type histologique a un impact sur le pronostic :**

Le plus agressif c'est le nodulaire, puis le superficiel extensif, l'acro-lentigineux, et le moins agressif c'est celui de Dubreuilh.

## **2 Autres**

- **Mélanome sur naevus**, le naevus s'est transformé. Cela n'arrive pas souvent.
- **Mélanome sous-unguéal**, sous l'angle.
- **Mélanome des muqueuses**, génitale, orale ... met longtemps avant de s'exprimer donc en général on ne le découvre qu'à un stade avancé.
- **Mélanome achromique**, difficile à diagnostiquer, car il n'y a pas la principale caractéristique qui est la pigmentation mélanique.

## **D Histologie**

### **1 Cellules avec différenciation mélanocytaire**

- Morphologie variable a cellules epithelioides, fusiformes ...
- Pigmentation mélanique visible au Fontana.
- Expression des marqueurs immunohistochimiques.

Mais cela n'a pas d'intérêt pour distinguer une tumeur maligne ou bénigne.

### **2 Critères de malignité**

Ce qu'on va regarder pour déterminer si une tumeur est maligne ou pas, c'est :  
une lésion **mal limitée**.

- **L'asymétrie architecturale**, latéralement et dans la profondeur,
- **Invasion épidermique** superficielle, dermique. Les cellules ont tendance à ne pas rester seulement dans la basale mais à envahir l'épiderme.
- **Pigmentation anormale** : elle va être « mottée / poussiéreuse »
- un volumineux **artefact de rétraction** autour des cellules tumorales
- Des **atypies cytonucléaires**, pas toujours présentes.
- Des **mitoses**.

L'analyse repose sur l'ensemble de ces critères, **un seul ne suffit pas**.

Parfois on peut avoir du mal à trancher.

Les mélanomes les plus fréquents sont les mélanomes superficiels extensifs, mais également les Acro-lentigineux ainsi que les mélanomes De Dubreuilh (contrairement aux mélanomes Nodulaires qui sont un peu particuliers) ont une évolution en plusieurs stades :

Ils se développent au départ dans **l'épiderme**, là où il y a les mélanocytes, dans la basale.

Puis ils prolifèrent dans l'épiderme de façon radial, **intra épidermique**.

A ce stade les lésions sont plutôt curables, si on les enlève.

Puis progressivement, elles vont envahir le **derme** d'abord **papillaire**, puis **réticulaire** puis **l'hypoderme** et les tissus profonds de la peau.

Plus la lésion va être épaisse et plus elle va être agressive et engager le pronostic vital.

Rmq : on peut avoir des mélanomes préférentiellement sur la peau, mais aussi sur les muqueuses. On peut même avoir des mélanomes digestifs primitifs.

Les métastases peuvent se faire dans la peau, à proximité de la tumeur primitive, ou à distance via la circulation générale (dans le cerveau, le foie, les os ...)

## **E) Diagnostic différentiel Anatomico-Pathologique**

### - Critères histologiques de malignité

Le diagnostic n'est pas toujours sûr, donc on fait des biopsies excisives.

Mais souvent cela ne pose pas de problèmes.

### - On n'a quasiment jamais de mitoses dans un naevus, donc cela signe le caractère malin.

Malheureusement, on a pas toujours de mitoses dans un mélanome.

### - On a pas encore de marqueur immunohistochimique discriminant actuellement.

## **F) Éléments du pronostic**

### **1. Type histologique**

- le 1<sup>er</sup> facteur c'est l'épaisseur de la tumeur : si elle fait moins de 0,6 mm, on a de bonne chance que cela guérisse. si cela dépasse 0,8 mm, cela risque de donner des métastases, et le pronostic est mauvais. Si on atteint 3, 4 mm, on est à moins de 10% de survie à 5 ans.  
le type histologique : nodulaire (agressif) > dysplasique (lent)
- Ulcération
- Mitoses
- Embolies
- stade d'invasion TNM
  - l'invasion du derme ...
  - les métastases

### **2. Stade d'invasion**

- Niveau de Clark
- niveau 1= in situ
- niveau 4= atteintes médullaires
- (Stade TNM)

## **G) Prise en charge**

### **1 Traitement**

- Seul traitement efficace : la chirurgie+++
  - La plus précoce possible (stade débutant) la tumeur doit avoir moins de 0,8mm de diamètre.
  - Biopsie-exérèse pour faire le diagnostic et le 1<sup>er</sup> geste thérapeutique
  - On fait une reprise chirurgicale +/- curage ganglionnaire en fonction du type histologique, de l'invasion ou de présences de métastases.
- Pas de traitement efficace des formes disséminées, la on est sur du niveau palliatif.

### **2 Prévention, dépistage**

- Prévention primaire : éviction des UV (seul facteur contre lequel on peut lutter)
- Caractérisation et suivi des sujets à risque par les médecins, que ce soit les sujets avec des antécédants ou beaucoup de naevus
- Dépistage dans la population générale, bien examiner les patients même s'ils viennent pour autres choses
- Examen systématique des malades via les Journées de dépistage des cancers cutanés (France)

# NEUROPATHOLOGIE :

Il y a plus de 90 types de tumeurs dans le système nerveux central, de types histologiques différents. On ne parlera pas des tumeurs du SNP.

## I Diagnostique

Le SN est à part de tout le reste. On ne fait pas le diagnostic d'une tumeur cérébrale uniquement sur l'examen anatomo-pathologique, car habituellement dans le cerveau, **on n'a pas accès à la pièce**.

Pour les autres tumeurs, comme celle du colon par exemple, on peut retirer la tumeur, avoir des ganglions ... Alors que pour le cerveau ce n'est pas possible. On peut pas enlever une partie du cerveau pour voir jusqu'où la tumeur a envahi.

Déjà que ces tumeurs sont compliquées parce qu'elles sont **hétérogènes**, on ne peut avoir qu'un tout petit morceau de la tumeur (de 1 à 2 mm de diamètre sur 4mm de long). Donc on ne peut pas juste se baser sur l'anatomopathologie.

### - Le diagnostic est avant tout clinique :

- L'âge du patient
- Le type de tumeur
- La localisation : on n'a pas les mêmes tumeurs dans la fosse postérieure que dans les régions sus-tentorielles.
- Des données d'imagerie (à Sainte-Anne, on a des gens qui font le grading des tumeurs cérébrales rien qu'avec l'imagerie, une vraie révolution !)
- Des données biologiques, tel que :
- L'existence ou non d'une immunodépression,
- L'existence de marqueurs sériques ...

### Donc quand on fait le diagnostic d'une tumeur cérébrale, on :

- Regarde la lame,
- Analyse des données cliniques,
- Sait ce qu'il y a à l'IRM,
- A discute avec le chirurgien pour savoir si la zone qu'il a biopsié était bien dans la zone de prise de contraste,
- Fait systématiquement de l'immunohistochimie,
- Fait depuis peu des analyses génétiques, pour chercher des pertes de chromosomes, ce qui est un indicateur de réponse au traitement.

## II Epidemiologie

Les tumeurs primitives du SNC sont rares :

- 10 à 15 cas pour 100 000 habitants /an, pour l'incidence.

- 60 cas pour 100 000 habitants pour la prévalence.

La tumeur primitive la plus fréquente c'est le **glioblastome**. (Important !!)

C'est une tumeur de très haut grade de malignité.

Par contre les métastases dans le SNC ne sont pas rares.

Par exemple les mélanomes donnent souvent des métastases dans le SNC.

C'est pas parce que dans le cerveau, au scanner et à l'IRM, on a quelque chose qui ressemble à une tumeur, qu'on doit aller directement la biopsier.

Il faut évoquer d'autres processus expansifs intra crâniens :

- **Pathologie infectieuse** : abcès, dans le cadre d'une septicémie.  
On fait une IRM avec une séquence particulière.
- **Pathologie vasculaire** : anévrisme, très gros et remanié.  
Si on biopsie on risque de faire un gros hématome et de provoquer une catastrophe.
- **Pathologie kystique** qui sont des reliquats embryonnaires, malformation.
- **Pathologie inflammatoire** : Histiocytose, sclérose en plaque.

Fréquent : 1 à 2 cas par an sur 350 prélèvements à Henry Mondor, qui se présente comme un processus expansif intra crâniens, avec de l'œdème.

Il faut penser à tous ces diagnostics avant d'envisager une biopsie.

Dans le SNC, les tumeurs cérébrales primitives ne donnent jamais de métastases.

Même le glioblastome, la tumeur la plus maligne du SNC ne donne jamais de métastase dans le cerveau. À l'inverse, il y a des tumeurs bénignes qui poussent lentement, que si on les retire, le patient est guéri, qui vont tuer le malade aussi rapidement qu'une tumeur maligne, parce qu'elles sont localisées à un endroit où le neurochirurgien ne peut pas aller.

Le problème quand quelque chose pousse dans le SN, c'est que le cerveau est très fragile, c'est mou, c'est très déformable et c'est protéger par un environnement pas du tout déformable : les reliefs de la dure mère, qui forme la faux du cerveau et sépare les 2 hémisphères, et puis la tente du cervelet. Donc quand quelque chose pousse dans un hémisphère, cela a dévié et déformé la structure cérébrale, et aboutit à des engagements, et cela tue le patient plus souvent que la dissémination de tumeur elle-même.

Par exemple, un engagement latéral vers le cingulum, plus centrale vers la tente de Bichat, ou pire, une tumeur de la fosse postérieure qui entraîne un engagement des amygdales cérébelleuses dans le trou occipital et cela peut tuer le malade en quelques heures car c'est juste au-dessus du centre de la respiration et de la déglutition.

Il faut donc retenir que ce qui va tuer le patient c'est l'engagement cérébral.

De façon générale, le pronostic est lié à la localisation. Une tumeur frontale, quelque soit son type histologique, a un meilleur pronostic qu'une tumeur de la fosse postérieure, parce que là, on va pas pouvoir aller l'enlever car cette zone contrôle des fonctions végétatives primordiales.

### III Classifications histo-génétiques

Le tissu nerveux est dérivé du tube neurale : des neurones et des cellules gliales.

Il y a des enveloppes, dérivées des crêtes neurales, notamment les méninges. Puis, il y a aussi les enveloppes osseuses et cartilagineuses.

On peut avoir dans la boîte crânienne, des tumeurs dérivées de reliquats embryonnaires, qui peuvent donner un peu d'épilepsie. Ce sont des **anartomes**. Ces tumeurs cérébrales sont bénignes. Ces cellules ectodermiques peuvent donner des dents dans le cerveau. Ce sont des cellules qui ont mal migré. Même si ce n'est pas un cancer à proprement parler, cela peut se comporter comme une tumeur, varier de volume et être responsable d'une symptomatologie assez lourde.

Le **gliome** est une tumeur développée au dépend de cellules gliales, quelque soit le grade de malignité. Ces cellules souches neurales, les neuroblastes peuvent donner des tumeurs.

Habituellement, ces tumeurs sont associées à des cellules gliales, cela donne des **tumeurs neuronales** ou **glioneuronales**.

Ces tumeurs sont des tumeurs :

- soit de l'enfant,
- soit de l'adulte jeune.

Ce n'est jamais chez les sujets âgés.  
C'est habituellement d'un assez haut grade de malignité.

Il y en a 2 à connaître :

- le **Medollublastome**
- le **Neuroblastome**.

Donc pour les tumeurs dérivés du tube neural, il faut retenir que :

- les gliomes sont toutes les tumeurs gliales ( 90% des tumeurs cérébrales)
- les tumeurs neuronales, ou glioneuronales (l'association des 2) avec :
  - les meduloblastomes (tumeur de l'adulte jeune)
  - les neuroblastome, (tumeur de l'enfant).

Il y a d'autres cellules dans la boîte crânienne :

- Les enveloppes, les méninges, cellules dérivées de la crête neurale qui donne des **méningiomes**, très fréquents.
- **Les cellules de schwans**, c'est plutôt des tumeurs du SNP, qui donnent des schwannomes, ou neurofibromes, en fonctions du caractère uniquement schwannien, ou en association avec des cellules nerveuses.
- **Les mélanomes**, normalement dans la peau. Mais dans les méninges, comme dans l'épithélium digestif, il y a des mélanocytes résidents. Les méninges sont pigmentées. Et ces mélanocytes résidents peuvent donner des mélanomes primitifs des méninges.

Mais, les SN est surtout une zone de prédilection pour les métastases des mélanomes.

Tout le reste, (a part les lymphomes), on peut les oublier :

- les tumeurs de l'hypophyse,
  - les tumeurs de la glande pinéale,
- et d'autres types de cancers particuliers ...

## **A Les gliomes**

Rappel : les cellules gliales sont :

- les astrocytes,
- les oligodendrocytes
- les ependymocytes,
- les cellules microgliales. Ces cellules ne donnent pas de tumeurs, ce sont des macrophages.

Les autres donnent des tumeurs :

- **les astrocytes :astocytomes** (+ glioblastomes)
- **les oligodendrocytes : oligodendroglyomes**
- **les ependymocytes : ependymomes.**

Ces tumeurs peuvent avoir un haut grade de malignité, ou un bas grade.

## **1 Astrocytomes**

Ce sont des gliomes.

Parmi les astrocytomes il y a plusieurs degrés de malignité :

- tumeurs de bas grade de malignité (grade 2)
- tumeurs de très haut grade de malignité (grade 4).

C'est le grading classique.

Il faut retenir que dans le SN, il n'y a **pas de grade 1**.

Il y a juste une tumeur particulière : l'astrocytome pilocytique, tumeur de l'enfant, qui est la seule tumeur de grade 1. Toutes les autres commencent au grade 2, car ce sont des tumeurs infiltrantes. Les cellules tumorales glissent le long des neurites ; alors que les tumeurs de grade 1, c'est la présence de quelques cellules tumorales éparpillées dans le tissu nerveux. On est incapables de le déterminer, c'est pourquoi on considère que cela n'existe pas. Mais probablement qu'avant les tumeurs de grade 2, elle était de grade 1.

Une tumeur de **grade 2**, bas grade de malignité, on a une survie d'à peu près 10ans.

Une tumeur de **grade 3 = tumeur anaplasique**, on a une survie à 1an, 2ans, en fonction de la réponse à la chimiothérapie.

Une tumeur de **grade 4**, habituellement, il y a 100% de décès dans l'année.

### **Les tumeurs de bas grade de malignité :**

#### **- Cliniquement :**

- généralement asymptomatique
- parfois quelques crises d'épilepsie.
- mais cela peut donner un déplacement des structures médianes,
- pas de déficits, car le tissu nerveux même dans l'hémisphère tumoral, est strictement normale.

On a les neurones en place, et les réseaux sont majoritairement en bon état. On n'a juste trop d'astrocytes.

#### **- Histologiquement :**

- On a beaucoup de petites cellules, comme les astrocytes. (Si c'est un astrocytome de grade 2 par exemple.)
- Les cellules tumorales n'ont rien de particulier: elles ont des petits noyaux, bien différenciées...
- Pour augmenter la survie de ce patient, qui est habituellement de 10 ans (car la tumeur va se transformer et acquérir un haut grade de malignité), on retire la tumeur (encore faut-il qu'elle soit accessible).

Déjà, il faut avoir le diagnostic, donc on doit faire la biopsie au bon endroit.

À la Pitié-salpêtrière, on fait l'opération à l'éveil :

- On endort le malade pour lui ouvrir la boîte crânienne (*parce qu'il paraît que ça fait mal ! Tu m'étonnes*) puis on réveille le patient quand on est dans son cerveau, ce qui est indolore. On parle au patient, on le fait lire, on lui fait bouger les membres ...

Cela permet de savoir si on est en zone non fonctionnelle uniquement tumorale (qu'on peut donc retirer sans causer de dommages), ou bien, si la zone est fonctionnelle (parole, motricité...) et dans ce cas le chirurgien s'arrête.

Si on ne les enlève pas, cela peut évoluer vers une tumeur avec un haut grade de malignité (un glioblastome de grade 4 par exemple.)

## Les tumeurs avec un haut grade de malignité

- **Symptomatologie très bruyante**, assez brutal (sur quelques semaines) .
  - Nombreuses crises d'épilepsie.
  - Hypertension intra crânienne,
  - malade déficitaire, car la tumeur détruit le SN, et peut être hémorragique et nécrotique.

### - **Histologiquement :**

- Cellules tumorales pouvant avoir 10-12 noyaux, énormes.
- **atypies cytonucleaires.**
- **Nécrose**
- **mitoses**

Ces cellules tumorales ont besoins de beaucoup d'oxygène pour vivre car elles se multiplient en permanence, donc :

- elles ont un coefficient de multiplication plus important que les autres.
- elles secrètent de facteurs angiogeniques (pour faire pousser des vaisseaux.) Notamment du VEGF, et entraîne des anomalies des vaisseaux, sous la forme de gros vaisseaux qu'on appelle proliférations endothelio-vacuolaires.

La médiane de survie est à 6 mois actuellement.

## L'astrocytome pilocytique.

- seul gliome de grade 1.
- Touche l'enfant et l'adulte jeune.
- Tumeur bénigne, avec habituellement une assez bonne limite avec le cerveau.
- On peut l'enlever. Le problème c'est que c'est souvent dans la fosse postérieure ou le tronc cérébral. Donc c'est assez compliqué. Mais si on arrive à la retirer, le patient est totalement guéri.

Histologiquement :

- c'est très homogène, avec des cellules très allongées,
- sans nécrose, ni mitose, ni prolifération des cellules capillaires.

## 2 Oligodendrogliomes

Tumeurs qui dérivent des oligodendrocytes.

Ces tumeurs (Comme les précédentes sont initialement de bas grade de malignité (grade 2) : le cerveau est presque normal, sauf qu'il présente de nombreuses cellules avec un halo claire autour de leurs noyaux, qui sont des oligodendrocytes tumoraux.

Il faut en enlever le plus possible pour ralentir l'évolution.

Cela évolue vers une tumeur de haut grade, qui a :

- des cellules en mitose,
- de très nombreux vaisseaux qui prolifèrent.

La, la survie est autour d'un an, un an et demi.

Ces tumeurs ont habituellement une perte chromosomique particulière ; le bras court du chromosome 1 et du bras long du chromosome 19 [1p-, 19q-] et ces tumeurs deletées répondent beaucoup mieux a la chimiothérapie que les autres, qui habituellement ne répondent pas. D'ou l'importance de faire de la génétique sur ces tumeurs, pour déterminer si la chimiothérapie sera utile ou pas.

### 3 Les ependymomes.

Ils sont sur la filiaire ventriculaire, dans la fosse postérieure, avec des métastases dans la moelle. Ce sont des tumeurs avec un grade intermédiaire de malignité, qui donnent rarement des hauts grades de malignité.

Il faut les enlever dès qu'elles poussent, car elles peuvent compromettre la vie du patient.

Elles métastases dans le cerveau, mais pas à l'extérieur.

### B Meningiomes

Tumeurs développées au dépend des méninges, notamment des cellules arachnoïdiennes, et de la pie-mère (les 2 forment les leptoméninges), et non pas des cellules de la dure-mère

Tumeurs très fréquentes, surtout chez les femmes, autour de 50 ans.

Ce ne sont pas des tumeurs malignes. Elles sont bénignes, donc si on les enlève, elles ne reviennent pas. Mais elles peuvent récidiver si on en a laissé.

Ces tumeurs ont un potentiel de croissance assez lent.

Mais un tout petit méningiome dans la région frontale ne donne pas de signes cliniques. Mais une volumineuse tumeur, même en dehors du cerveau, va le comprimer et donner des signes cliniques.

Ces méningiomes sont assez faciles à retirer, bien qu'ils saignent beaucoup. Mais il y a certaines localisations où elles sont impossibles à retirer :

- risque de méningite,
  - tumeur trop profonde, trop proche de la carotide, des bandelettes olfactives,
  - dans le foramen magnum, entre les 2 vertébrales...
- et cela peut tuer le malade.

Donc ce n'est pas parce que c'est une tumeur bénigne que le malade est sauvé.

Histologiquement :

- Tumeur avec des cellules qui s'enroulent.
- Souvent calcifiées
- Habituellement, ces méningiomes expriment à leur membrane une très grande quantité de récepteurs à la progestérone.

Il faut donc interdire les traitements substitutifs de la ménopause, car **les hormones sont des facteurs de croissance** pour ces tumeurs.

### C Lymphome du SNC

Il existe des lymphomes primitifs résidents dans le SNC.

Ces lymphomes du SNC sont de **type B, à grandes cellules**.

Ils sont souvent associés à l'EBV, et très souvent lié à une immunodépression, notamment à une séropositivité liée au VIH, ou greffe de moelle...

Ces lymphomes sont extrêmement sensibles aux corticoïdes.

Donc si on suspecte un lymphome cérébral, il faut **interdire les corticoïdes**, car après 2 jours de corticoïdes, le cerveau va être lavé des cellules tumorales, qui vont revenir et être moins sensibles à la chimiothérapie. De plus, cela rend la biopsie très difficile.

## E Métastases

Le cerveau est une zone de prédilection des métastases, car :

- le système immunitaire y est moins efficace,
- la vascularisation y est très développée.

Les tumeurs qui métastasent dans le SN sont :

les tumeurs fréquentes, tel que (par ordre de fréquence) :

- le sein,
- le poumon,
- le mélanome,
- le rein,
- le tube digestif, ...

A la différence des gliomes, dans les métastases, il y a une frontière nette entre la métastase et le tissu nerveux.

Les gliomes donnent peu de signes cliniques, alors que les métastases donnent très rapidement et très fréquemment des signes cliniques, car elles poussent vite et que le cerveau n'a pas le temps de se défendre. Donc on va faire des crises d'épilepsie, avoir des déficits...

Cela donne :

- beaucoup d'œdème,
- fréquemment la présence de lésions multiples
- de temps en temps, l'envahissement des méninges, = **méningite carcinomateuse** : c'est une tumeur au pronostic effroyable, avec seulement quelques jours de survie.

Ces tumeurs sont une indication à la radiothérapie en urgence, car elles sont extrêmement douloureuses. Ce n'est pas le cerveau en lui-même qui fait mal (puisque l'on a vu qu'on pouvait faire des biopsies cérébrales sur un patient éveillé, mais tout ce qui est disséminations des cellules tumorales dans les méninges est extrêmement douloureux. Il n'y a que la thérapie à forte dose sur l'ensemble du névraxe qui peut diminuer un peu la symptomatologie douloureuse.

# Lymphomes et Immunohistochimie

Ce cours comporte 2 parties

- les tumeurs dérivées des cellules lymphoïdes (lymphomes) : un autre exemple de pathologies tumorales et de la conduite à tenir dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique
- technique immunohistochimique et les autres techniques complémentaires FISH

Il s'agit de retenir les principes généraux concernant l'utilité de ces techniques en pathologie tumorale notamment et concernant les lymphomes.

## I. Les lymphomes

Définition : c'est l'ensemble des tumeurs dérivées des cellules lymphoïdes quelles soient B T ou NK. Les lymphomes regroupent l'ensemble des proliférations tumorales dérivées de ces différentes sous populations lymphoïdes, à chacune des étapes de différenciation des lymphocytes. (Le lymphome sera différent en fonction de l'étape à laquelle il apparaît.)

C'est ce qu'on va voir en distinguant 2 grands groupes : - **les lymphomes de Hodgkin**  
- **les lymphomes non hodgkiniens**

C'est l'ensemble des proliférations tumorales malignes lymphoïdes.

On sait maintenant qu'il y a plusieurs types de cancer en fonction du tissu, la cellule d'origine et non pas le cancer. La c'est pareil, parmi les cancers un peu spécialisés il y a ces tumeurs des lymphocytes.

Ce n'est pas si rare que ça, l'ensemble des tumeurs sont caractérisées par une augmentation de la fréquence qui est très notable :

*ex : en France en 1980 et 2000 augmentation d'un facteur 2,5*  
5<sup>ème</sup> cancer à peu près.

Donc on pense à ce cancer quand ce sont des cancers qui surviennent dans les organes hématopoïétiques notamment les organes lymphoïdes, (primaires et secondaires) les ganglions. Mais on trouve aussi des lymphocytes en dehors des ganglions, ils circulent en permanence entre les tissus ou ils ont un homing particuliers et les tissus où ils sont produits.

Il n'y a pas un lymphomes, mais des lymphomes. C'est important car à chacun des ces types de lymphomes va correspondre un profil clinique particulier et surtout un traitement et un pronostic différent.

Une des caractéristiques des lymphomes c'est leur grande chimio sensibilité. En gros le geste chirurgical va être limité à l'étape, certes essentielle, mais assez limitée du diagnostique.

Pour le lymphome le traitement n'est pas chirurgical mais chimiothérapique, +/- l'immunothérapie et les traitements spécifiques maintenant, qui permettent de guérir environ 60% des malades.

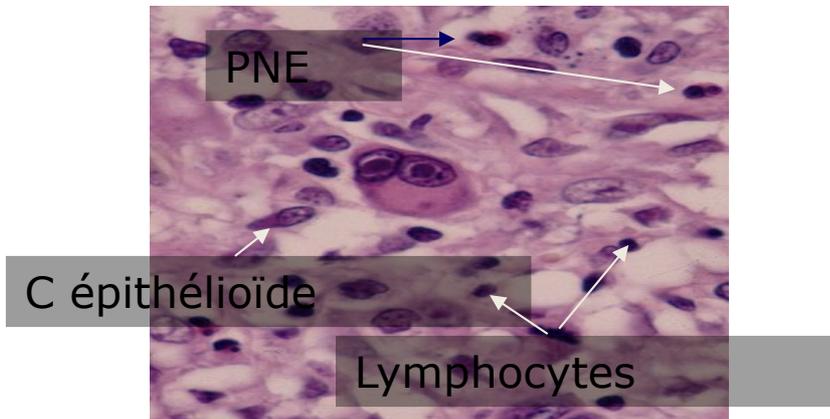
Donc ce sont des maladies hétérogènes mais qui guériront au prix d'un traitement médical.

## 1. Le lymphome de hodgkin :

Définition : prolifération de cellules tumorales, de lymphocytes particuliers : **cellule de Reed Sternberg**.

Ce qui est très particulier dans ce type de lymphome c'est que les cellules tumorales sont très minoritaires, elles ne se mettent pas du tout en paquet comme d'habitude.

Ces cellules sont disséminées au sein d'un gros infiltrat inflammatoire. Ceci s'explique par le fait que ces cellules qui ne s'agencent pas du tout, qui sont dispersées (souvent moins d'une cellule sur 1000 est tumorale), sont capables de synthétiser des tas de cytokines qui explique l'environnement accompagnant les cellules tumorales. Ceci entraîne donc des signes généraux : le patient a de la fièvre, fatigue...



Donc une tumeur vraiment particulière qu'on a pu identifier grâce à ces cellules vraiment particulières très volumineuses.

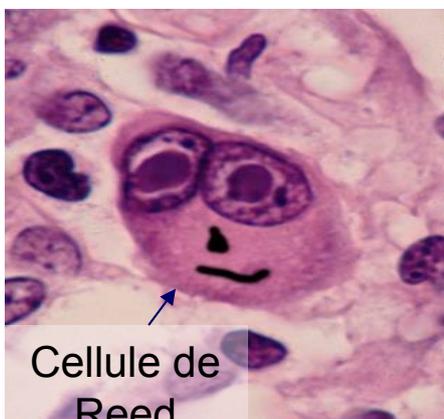
Une autre particularité de cette maladie est que c'est le premier cancer que l'on a guéri (il y a déjà 60 ans) par la radiothérapie.

Maintenant on utilise la chimio et la radiothérapie. Il est curable dans presque 80% des cas.

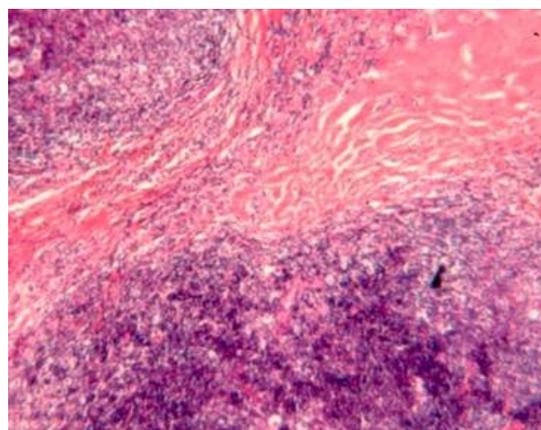
La présentation clinique la plus classique : sous la forme d'une tumeur d'une lésion qui associe souvent des masses au niveau médiastinale, mais aussi associé des ganglions cervicaux. Car le point de départ de ces formes là est probablement un lymphocyte B qui vient du thymus (généralement dans le thymus il y a des LT, mais il n'y a que quelques LT particuliers qui peuvent donner ce genre de tumeur).

Sur le plan morphologique, c'est très caractéristique comme on vient de le dire, des cellules tumorales : cellules de Reed Sternberg, accompagnées d'une réaction cellulaire inflammatoire, non tumorale qui est constituée de fibrose, de polynucléaires notamment éosinophiles, de cellules épithélioïdes, plasmocytaires, lymphocytes...

Cette cellule synthétise de l'IL5, de l'IL6, du TGF $\beta$ ...etc



Cellule de  
Reed  
Sternberg



Empreinte d'un patient jeune.

La cellule est franchement grande.

Le noyau a un aspect bilobé, et un gros nucléole.

On ne voit pas les cellules tumorales, elles sont trop disséminées. La fibrose est souvent annulaire et on a l'infiltrat inflammatoire.

99% de la masse tumorale est constituée de cellules réactionnelles qui découlent de la tumeur, mais néanmoins normales.

Jusqu'à il y a moins de 15 ans on ne savait pas ce qu'était cette cellule. On savait qu'elle atteignait les ganglions, mais pas qu'elle était d'origine tumorale, car :

- Ces cellules tumorales ont un phénotype aberrant
- Quand on appliquait les techniques de biologie moléculaire, on analysait l'environnement pas les cellules elles même.

Elles ont un phénotype de lymphocytes activés, qui expriment les marqueurs d'activation : IL2 R, CMH II, et CD30. D'autre part, il exprime de façon « aberrante » les marqueurs attachés aux cellules myéloïdes CD15.

On voit aussi LMP+/-

Quand on regarde en immunohistochimie l'expression des marqueurs B ou T, on trouve : CD20-, CD3-

On a finalement réussi à savoir que c'était une cellule B, en micro disséquant ces cellules au laser, extrait l'ADN de ces cellules, et on a pu montrer que ces cellules possédait bien un réarrangement des chaînes lourdes d'Ig → **origine lymphoïde B clonale**. (Mais transformée car marqueurs différents, pas d'Ig de surface...)

**Autre particularité** : c'est une maladie qui à peu près dans 1/3 des cas est associée à la maladie d'Epstein-Barr. Maladie à laquelle on a tous été confronté, car ce virus est éventuellement responsable de la mononucléose infectieuse.

**Traitement** : guérison dans les grandes localités avec quelques cures de chimio et radiothérapie localisées pendant quelques mois. C'est donc une maladie mimine que l'on guérit facilement.

Comme dans toutes pathologies tumorales le risque de récurrence existe.

Quand ce sont des formes localisées du sujet jeune on a 95% de guérison sans récurrence. Quand ce sont des formes disséminées, le risque de récurrence est plus important, de même que chez un sujet âgé.

## 2. Le lymphome non Hodgkinien (LNH):

Il n'est pas question de traiter l'ensemble des LNH, il y a à peu près 80 catégories pour la classification elle-même.

On va juste prendre quelques modèles pour montrer qu'au sein de ça on va distinguer 2 grands groupes.

**Définition** : prolifération clonale des lymphocytes B, T ou NK correspondant aux différents stades de maturation (comme vu au dessus). C'est hétérogène sur le plan morphologique, mais également clinique et pronostique.

Enfin cette hétérogénéité reflète l'hétérogénéité des mécanismes différents de lymphomagenèse qui implique généralement un ou plusieurs embogènes.

## Classification des LNH :

Les lymphomes sont un bel exemple de maladies pour lesquelles on connaît l'anomalie génétique primaire (en tout cas pour certains de ces lymphomes).

Ici on prendra comme exemple les lymphomes B, de loin les plus fréquents : 80 à 85% sont dérivés de lymphome B.

Dans un certain nombre de ces catégories de ces lymphomes, il existe une translocation qui va impliquer un oncogène, qui va être réarrangé, dérégulé, car mis sous la dépendance de promoteur des gènes d'Ig.

Le schéma habituel : c'est sur le 14q32 que se trouve les gènes des chaînes lourdes d'Ig qui va donc être réarrangé avec un oncogène.

Ici on prend seulement 3 exemples :

- **le lymphome de Burkitt** avec une translocation 8/14 c'est très rare comme lymphome, mais c'est le premier modèle. 14 : gène des chaînes lourdes d'Ig  
8 : oncogène MYC 100% des cellules de ce lymphome sont atteintes.
- **Plus intéressant : 25% des lymphomes sont folliculaires.** Ce qui implique une translocation 14/18 ; 18 : chaîne qui joue un rôle dans la survie des cellules qui est BCL2.  
C'est vraiment un lymphome dérivé des cellules du centre germinatif.
- **Lymphome du manteau** : dérivé des lymphocytes du manteau, comme son nom l'indique, donc des lymphocytes B naïfs qui ne sont pas encore rentrés dans le centre germinatif, qui n'ont pas encore acquis le récepteur pour l'ag. Il va être associé à une autre translocation qui implique un autre oncogène, qui intervient dans le cycle cellulaire, passage de G1 à S, tjs avec le 14 = CCND1

Il y a d'autres modèles, simplement pour montrer que à une entité de lymphome va correspondre une anomalie génétique primaire particulière.

## But des classifications des LNH :

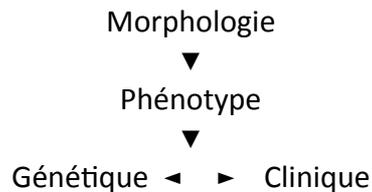
On classe schématiquement ces tumeurs selon, un certain nombre de critères, qui sont les suivants :

- **L'architecture** : reproduction d'une architecture de follicule ? Dans le ganglion normal, le support de la différenciation B c'est le follicule B constitué de son centre germinatif, son manteau... Donc on regarde si c'est **folliculaire** ou **diffus**.
- **L'aspect cytologique** : des petites cellules ou bien au contraire sont des grandes cellules comme on peut avoir dans le centre germinatif.
- **Le phénotype** : il y aura tjs cet outil afin de préciser si les cellules sont B ou T, (par les techniques d'immunohistochimie), avec de panels comme le CD20 ou CD3, mais également de préciser le phénotype précis de ce lymphocyte B. Par exemple, le LB du centre germinatif a un profil phénotypique particulier sur lequel on reviendra. Donc si on craint un lymphome B on recherchera ces particularités ;
- **Eventuellement les données cytogénétiques, ou moléculaires,**

Tous ça nous permettra de classer ce lymphome. Cette classification est connue par l'OMS. Les lymphomes sont classés selon le schéma de l'OMS, c'est un outil majeur diagnostique mais aussi pronostique.

La base de la classification de ce lymphome c'est **l'entité anatomo-clinique** qui fait correspondre un ensemble basé sur **la morphologie** (l'aspect l'architecture, les cellules) et **le phénotype** (=expression d'un certain nombre de marqueurs qui va indiquer s'il s'agit d'un B ou T et préciser même le phénotype B) à une anomalie génétique primaire qu'on va rechercher comme marqueur de suivie de la maladie et va correspondre aussi, un aspect clinique, et surtout une évolution clinique d'où un traitement particulier.

Ce concept d'entité anatomo-clinique est essentiel.



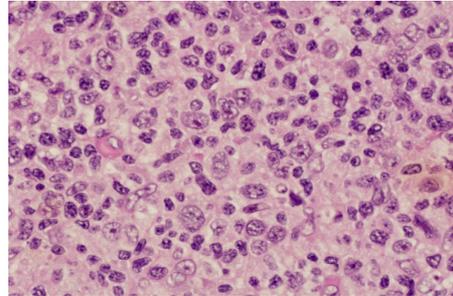
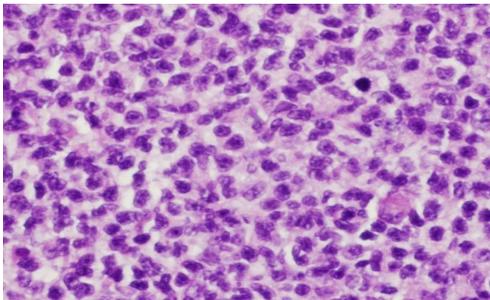
### Principes de la classification histo-pathologique des LNH :

Finalement sion suit ce principe de base on va distinguer 2 grands groupes de lymphomes non Hodgkiniens.

- **Lymphome «indolents»** cad qui ont une évolution très lente, presque spontanée sur des années, jusqu'au moment ou ils risquent éventuellement de se transformer en un lymphome plus agressif. Ces lymphomes regroupent des lymphomes qui sont plutôt a petites cellules, qui se divisent plus, ce sont plutôt des lymphomes par accumulation.

*Comment traiter ces patients : les maintenir ? Les guérir ? Ça dépend de l'âge...*

Prototype : lymphome folliculaire.



- **Lymphome «agressifs»**: ou de «haut grade de malignité»  
Groupe prédominant. Lymphomes ayant une forte agressivité spontanée, cad que si on les traite pas par chimiothérapie dans les jours qui viennent ca va grossir énormément et casser. Mais à l'inverse des lymphomes indolents, ce sont des cellules qui diminuent, ca prolifère. Donc la on a des cancers graves spontanément, mais relativement accessibles a l'efficacité des traitements notamment la chimiothérapie. On guérit ces patients dans les 2/3 des cas environ.

Prototype : lymphome B diffus a grandes cellules.

## **Lymphome B : ex de lymphome folliculaire :**

Le lymphome folliculaire est caractérisé par le fait que des follicules qui ressemblent à ceux des ganglions en histologie sont reproduits.

Sauf qu'il y a une anomalie génétique, clonale, moléculaire, qui implique BCL2, t(14 ;18). Laquelle entraîne une expression dérégulée du produit de BCL2, dans les cellules tumorales. Ceci entraîne l'accumulation progressive de ces cellules B qui ont le phénotype des cellules B des centres germinatifs (donc CD10+) mais aussi : CD20+, CD3-, CD5-. Elles sont enfouies dans un réseau de **cellules folliculaires dendritiques** qui sont les cellules qui présentent l'ag normalement aux cellules B.

Donc on a un profil à la fois morphologique et phénotypique de cellules B du centre germinatif, elles se ressemblent, ont le même phénotype, la seule chose qu'elles ont de différents c'est cette translocation qui entraîne une expression dérégulée de BCL2.

Tout ça, en fait une maladie généralement disséminée, plutôt de l'adulte de 60ans, avec souvent une polyadénopathie, une atteinte médullaire et néanmoins, une évolution lente : survie à 5 ans = 70 80%.

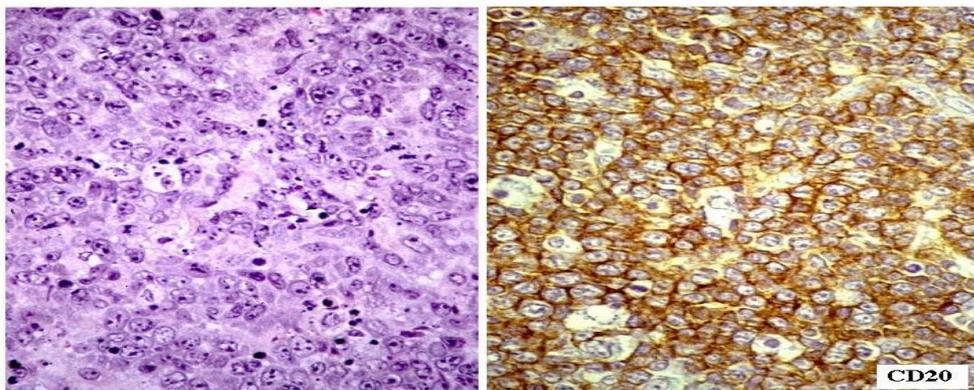
Jusqu'à présent cette maladie était difficilement curable, maintenant grâce au protocole chimiothérapique plus immunothérapique par le **Rituximab** qui est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'ag CD20, il semble que la survie soit nettement améliorée. On est probablement à une charnière ou on assiste à une modification du profil évolutif de ces maladies, grâce à des traitements géni ciblés ciblant particulièrement un ag exprimé par ces cellules.

Jusqu'à présent le risque pour ces patients c'est qu'un jour les cellules tumorales acquièrent un certain nombre d'anomalies génétiques, moléculaires secondaires, qui vont être graves : mutation p53, amplification/ réarrangement de MYC, délétion de p16, ou autre, qui touchent les oncogènes. Ceci va entraîner la transformation de ce lymphome indolent en un lymphome agressif.

Les patients deviennent fatigués, une grosse masse pousse assez vite dans un coin.

On voit des ronds, des follicules. Les cellules tumorales du lymphome ressemblent à des cellules normales du centre germinatif, mais l'immunohistochimie va faire la différence, entre les follicules B (gram+, CD10+, BCL6+), et les follicules tumoraux (gram+, CD10+, BCL6+, **produit du gène BCL2+++**) Cette translocation peut aussi être repérée par des techniques appropriées : PCR, cytogénétique conventionnelle (FISH,... on va y revenir)

### **ex du lymphome B diffus a grandes cellules :**



On prend maintenant un exemple de lymphome « agressif ». On est devant quelque chose de très différent. L'architecture est complètement détruite, par une prolifération diffuse de cellules à grandes tailles (plus aucun follicule dans le ganglion, le plus souvent, ou dans n'importe quel autre organe).

- **Sur le plan morphologique**: c'est grand, à peu près 2-3 fois la taille d'un lymphocyte normal.
- **Sur le plan phénotypique**: diffus a grandes cellules, gram+
- **Cytogénétique variable**: groupe hétérogène, l'anomalie la plus fréquente, retrouvée dans à peu près 1/3 des cas = le réarrangement du gène BCL6 qui est un oncogène impliqué dans la différenciation des LB notamment au niveau du centre germinatif.

Dans 10 à 20% des cas il y a une t(14,18), ce sont probablement des lymphomes « indolents » transformés.

- **Forte évolutivité** : survie spontanée de quelques semaines ou quelques mois.
- **Pronostic** : maladie très curable dans plus de 50% des cas, grâce à des protocoles bien codifiés associant chimiothérapie et l'immunothérapie par cet anticorps chimérisés, humanisé, antiCD20. gros progrès d'il y a 4/5ans

Ce lymphome peut arriver a tout âge, la présentation peut être ganglionnaire ou extra ganglionnaire. Néanmoins il y a des lymphomes a grandes cellules qui sont plus graves que d'autres et on arrive au moment du diagnostic à essayer de distinguer un certain nombre de facteurs qui vont être associés à une bonne ou une mauvaise réponse au traitement et qui vont être des indicateurs pour intensifier ou alléger le traitement.

Ils sont **cliniques** (âge, bilan général, marqueurs biologiques...), mais également **biologiques** qui permettent de détecter la présence d'altérations moléculaires secondaires de mauvais pronostic comme l'expression de BCL2 ou mutation de p53...

Les cellules sont grandes, il y a des mitoses. A droite c'est marron avec l'anticorps anti CD20. On utilise tjrs maintenant l'anticorps anti-CD20 sur coupe pour déterminer si un lymphocyte est B ou T, puisque c'est directement la cible du médicament. Ici c'est bien un lymphome a grandes cellules CD20+, ce qui permet de dire que ce malade sera susceptible de répondre au Rituximab.

Bien sur on a progressé, mais maintenant on essaye surtout de déterminer le profil évolutif au moment du diagnostic, et de savoir quels sont les malades qui ont le plus de chance de guérir de façon à adapter le traitement/ les thérapeutiques ciblées a chacun.

On est aussi capable d'analyser de manière globale le profil d'expression des ARNm d'une tumeur grâce à des puces à ADN qui permettent d'étudier en même temps dans une même tumeur l'expression de 40000 gènes, y compris ceux qu'on ne connaît pas.

Ceci à montrer que si on prenait ces lymphomes a grandes cellules B et qu'on comparé au profil des cellules B normales des centres germinatifs ou au contraire des LB activés, on remarque que les lymphomes qui ont un profil de type centro-germinatif allait bien mieux que ceux au profil de LB activés.

## Etiopathogénie :

- Les oncogènes sont souvent réarrangés : Des anomalies secondaires sont possibles.
- Un certain nombre de lymphomes sont des maladies « **tumorales infectieuses** ».

On a dit tout à l'heure que dans 30% des cas le lymphome de Hodgkin est associé au virus d'Epstein-Barr.

Il y a beaucoup de lymphomes de prolifération qui sont associés à des virus. Le virus d'Epstein-Barr, non seulement le LH, mais aussi des lymphomes B, chez des patients immuno déficients (VIH+ ou traitement contre la polyarthrite rhumatoïde...), entraîne des lympho prolifération.

Explication : de l'infection primaire par l'Epstein-Barr nous conservons en mémoire des cellules B qui sont activées par le virus EBV. Elles sont contrôlées par le système immunitaire T CD8. Evidemment si les patients sont immunodéficients, les CD8 ne font plus « barrière », protection contre le virus EBV.

Il y a un certain nombre de lymphomes T qui sont associés au virus HTND1 (japon, Antilles françaises...) et puis surtout il y a des bactéries.

Il y a un certain nombre de maladies tumorales lymphoïdes qui sont associées à des bactéries. Le plus fréquent est l'hélicobactère pylori responsable d'un lymphome particulier très indolent, très particulier associé au MALT. C'est une petite bactérie responsable de ce lymphome. Il y a 10ans on le traite par chirurgie + radiothérapie + chimiothérapie. Depuis qu'on a montré qu'il était associé à l'hélicobactère on le traite par....

## II. Les techniques complémentaires en pathologie tumorale

On se sert souvent d'anticorps en anapath. 200 à 300 d'anticorps primaires en laboratoire. L'immuno histochimie est une technique incontournable surtout en pathologie tumorale.

2<sup>ème</sup> technique dont on se sert souvent : technique d'hybridation *in situ* sur chromosome, ou FISH.

On peut se servir d'autres technique moléculaire PCR,... pour essayer de déterminer l'expression d'un gène, le réarrangement d'un gène... Tout ça a des visées surtout en pathologie tumorale **diagnostique**, **pronostic**, mais également **thérapeutique** (CD20).

### **Intérêt :**

- **L'immuno histochimie**, c'est une façon de détecter *in situ*, de coupler la morphologie et l'immunologie, de façon à déterminer la cellule exprimant le produit d'un gène.

Par rapport au western blot ou au test Elisa, ou on a besoin de savoir ce que c'est. Alors que la on va pouvoir déterminer que le signal immunologique que j'obtiens grâce à mon anticorps est focalisé ou pas sur les cellules tumorales.

→ On cherche à déterminer un ag, pour cela on utilise un ac couplé à un marqueur et qui va permettre de dire si cet ag est exprimé et sur quoi il est exprimé.

On peut choisir pour visualiser notre réaction ag/ac, le marqueur que l'on souhaite. On peut choisir un fluorochrome ou une enzyme (on l'utilise généralement en anapath)

- technique **immuno enzymatique**. On a la peroxydase, ou la phosphatase alcaline (couleur différente)

Les marqueurs peuvent être utilisés de manière simultanément, mais le problème est qu'on n'a pas une très bonne analyse morphologique. On ne voit pas très bien la différence entre noyau, cytoplasme... on choisit donc souvent des enzymes qui permettent de les regarder au microscope standard.

### **A quoi ça sert ?**

- En pathologie tumorale ça sert d'abord à déterminer la nature d'une tumeur morphologiquement indifférenciée.

Une tumeur est dérivée d'une cellule normale mais parfois morphologiquement et fonctionnellement peut être très indifférenciée cad n'avoir qu'une ressemblance très minime avec la cellule d'origine, parce qu'elle a perdu la fonctionnalité et la différenciation morphologique de la cellule d'origine.

Néanmoins elle en garde souvent la marque antigénique quand même. Plus la tumeur va être évoluée, moins elle va être indifférenciée. Même un carcinome très indifférencié morphologiquement ne ressemble plus à un carcinome glandulaire, mais on va retrouver de la cytogénétique (???)

- Préciser l'origine d'une tumeur maligne, on sait que c'est une tumeur par ex épithéliale mais on veut savoir si c'est la prostate, le sein...
- diagnostique de malignité, mais on n'est pas très doué là dessus en immuno histochimie
- identification de marqueurs pronostic.
  - **Epithéliale** : cytokératine (carcinome)
  - **Lymphoïde hématopoïétique** : CD45 (lymphome)
  - **Mésenchymateux** : vimentine (sarcome)
  - **Mélanocytaire** : hnb45 (mélanome)

Ça peut servir ensuite à détecter des tumeurs, en recherchant des marqueurs spécifiques des sous catégories des tumeurs. Donc on a vu CD3 CD20, qui vont différencier les lymphomes T des B.

A côté des techniques immuno histochimique qui sont vraiment essentielles on peut utiliser des techniques qui vont chercher à mettre en évidence une anomalie cytogénétique.

Ex : lymphome où il y a une translocation

Donc pour mettre en évidence une translocation on peut utiliser la Cytogénétique ponctionnelle, mais il faut le prévoir en avance, car pour avoir un prélèvement frais il faut mettre les cellules en mitose.

On peut utiliser les techniques comme on a dit tout à l'heure Pcr, Western blot ...

Mais surtout on peut utiliser des transcrits, on peut utiliser la conséquence de la translocation 14 18.

Mais aussi la possibilité de faire une hybridation in situ sur chromosome sur cellules interprétables =FISH

Cette technique repose sur l'utilisation de sondes qui vont être moléculaires spécifiques de fragments de l'ADN de part et d'autre du point de cassure. On ne s'inquiète pas de savoir si on est en interphase ou métaphase.

On a le noyau de la cellule, il est clair que sur le chromosome du noyau de ma cellule si le gène BCL2 (par ex) qui sont de part et d'autre du point de cassure, qui est toujours le même on utilise, on utilise une sonde en vert de aval, une sonde en rouge en amont si la cellule n'est pas réarrangée, si le BCL2 n'est pas muté on va avoir le vert et la rouge à côté.

Si c'est un lymphome folliculaire il y a une translocation sur un des allèles donc sur l'un d'eux il y a une séparation des signaux.

Mais il faut quand même savoir ce que l'on cherche, en fonction du diagnostic présumé.



# PATHOLOGIE IATROGENE

## 1/ DÉFINITION ET CAUSES

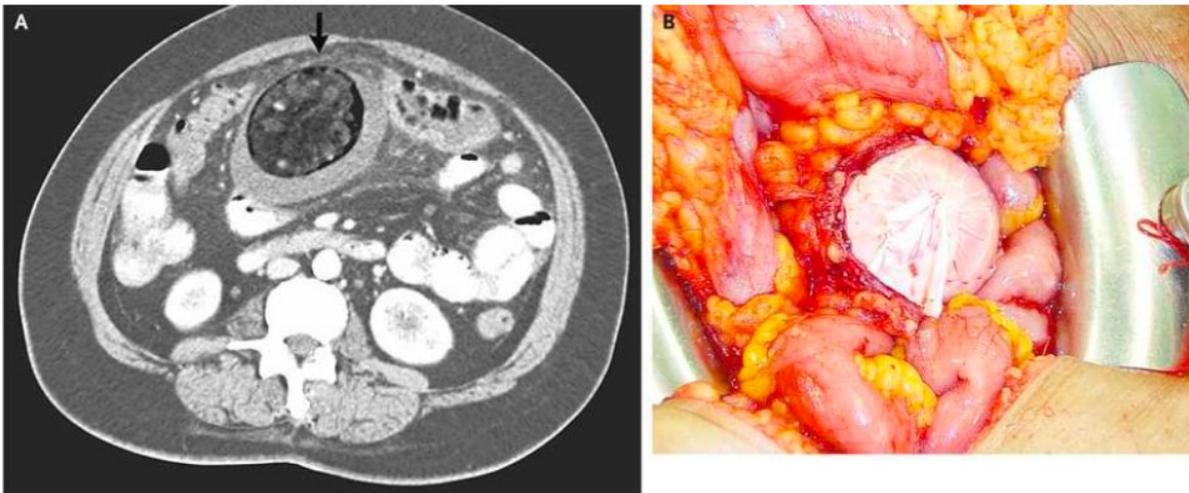
« **pathologie iatrogène** » : enveloppe toute une variété de lésions tissulaires ou cellulaires en rapport avec des agents extérieurs à l'organisme.

### Agents iatrogènes :

- actes médicaux : acte chirurgical, examen radiologique avec injection de produit de contraste, pause de cathéter, de sonde d'intubation, examen endoscopique avec prélèvement biopsique...
- facteurs de l'environnement : agent chimique, agent physique (ex : radiations ionisantes)...

⇒ Ce sont des actes iatrogènes qui peuvent entraîner des complications, telles que des réactions inflammatoires, des lésions tumorales, ou autres.

**NB** : les médicaments et les toxines que l'on donne dans un but thérapeutique peuvent être des agents iatrogènes entraînant des complications très néfastes.



**Exemple**: sur ce scanner abdominal, la flèche montre un énorme paquet dans le tube digestif : c'est un sac de cocaïne. Il existe des « transporteurs de cocaïne » qui avalent ces gros sacs et les transportent ainsi dans leur abdomen de l'Amérique du Sud vers les Etats-Unis. Cette drogue diffuse en dehors des sacs et peut entraîner de graves symptômes.

**Autre exemple** : un tatouage peut entraîner une réaction inflammatoire extrêmement importante en rapport avec un des colorants (par exemple le colorant noir).

Il n'est pas possible d'envisager toutes les lésions qui peuvent être entraînées par les divers agents iatrogènes, c'est pourquoi on va s'intéresser à 2 thèmes importants :

- les lésions tissulaires et cellulaires dues aux médicaments et aux toxiques (modèle=l'hépatocyte, qui a un rôle essentiel dans le métabolisme des médicaments)
- les lésions secondaires aux radiations ionisantes

## 2/ PATHOLOGIE CELLULAIRE ET TISSULAIRE MÉDICAMENTEUSE

### 2/1/ Biotransformation d'un médicament

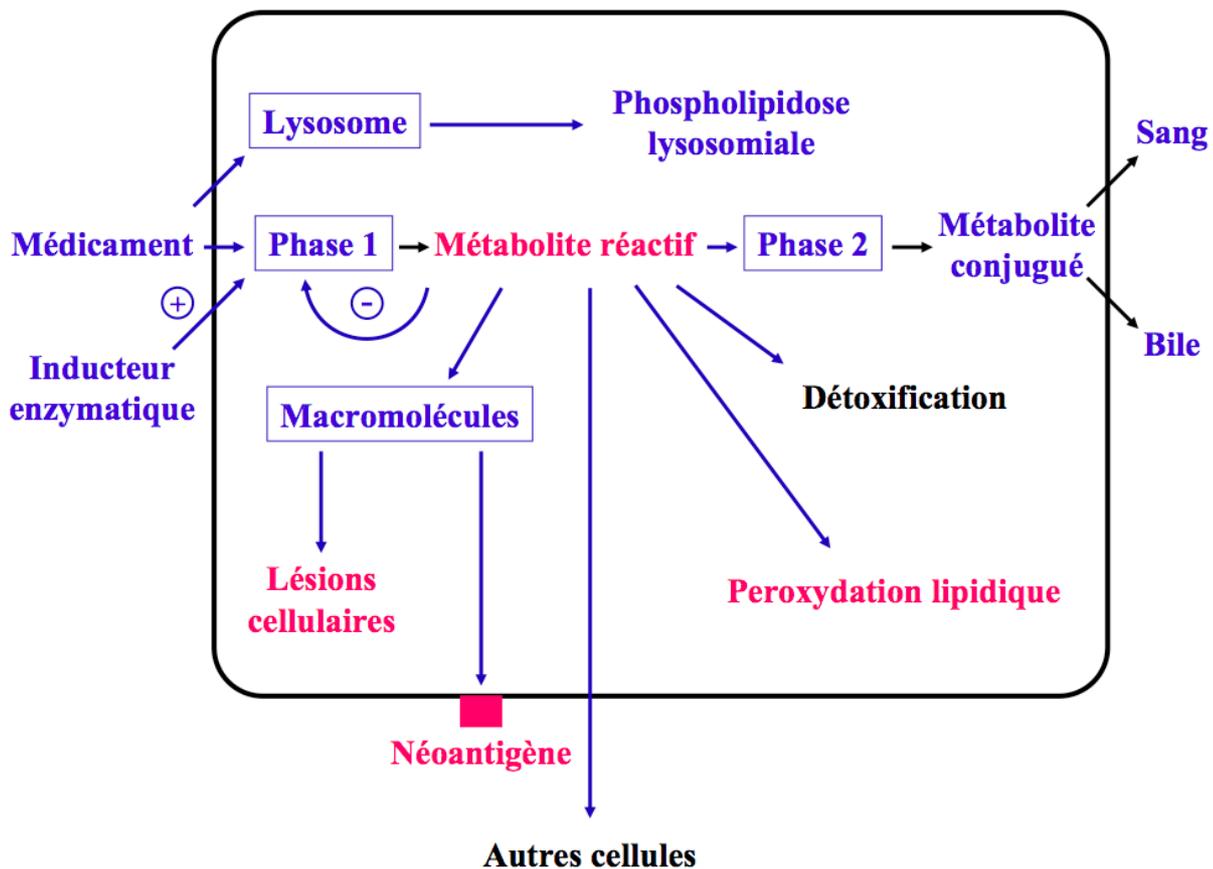
La plupart des médicaments et des toxiques auxquels est exposé un organisme sont des substances qui sont très peu solubles dans l'eau (liposolubles) et donc qui ne peuvent pas être excrétées tel quel dans la bile, dans les urines, ou dans les selles : il faut préalablement les transformer en substances hydrosolubles.

### 2/2/ Choix d'un modèle : l'hépatocyte

Les réactions enzymatiques qui sont nécessaires pour la transformation de ces médicaments se trouvent en grande partie dans les hépatocytes, au niveau du réticulum endoplasmique.

⇒ les hépatocytes vont être la première cible de l'action toxique du médicament.

### 2/3/ Schéma général de la transformation hépatocytaire d'un médicament



- arrivée du médicament au contact de l'hépatocyte
- pénétration dans le cytoplasme de la cellule
- arrivée au niveau du système enzymatique de phase 1 : transformation du médicament en un métabolite intermédiaire réactif qui a une durée de vie extrêmement courte
- ce métabolite réactif est très rapidement transformé par le système enzymatique de phase 2 : conjugaison du métabolite (hydroxylation, glucuronisation) qui devient alors hydrosoluble
- excrétion du métabolite conjugué à l'extérieur de l'hépatocyte
- élimination au niveau du pôle canaliculaire (bile) ou au niveau du pôle sinusoidal (sang, puis urines)

### **2/3/1/ Métabolites réactifs :**

Les médicaments vont être toxiques surtout par leur métabolite réactif.

### **2/3/2/ Systèmes de détoxification :**

A l'état normal, il y a des systèmes de détoxification à l'intérieur de l'hépatocyte : le glutathion réduit, la vitamine C, et la vitamine E. Ils vont prendre en charge les métabolites réactifs lorsque ceux-ci sont en trop grande quantité, ou lorsqu'ils ne sont pas assez vite conjugués.

### **2/3/3/ Toxicité dose-dépendante :**

Mais parfois, ces systèmes de détoxification deviennent insuffisants (déficits en vitamine C ou en vitamine E liés à une malnutrition, ou déficit en glutathion réduit dû à des vomissements importants ou à un jeûne) et on se retrouve avec un excès de métabolites réactifs qui vont aller réagir avec d'autres éléments de la cellule, entraînant ainsi une toxicité.

C'est par ce mécanisme qu'une grande majorité des médicaments deviennent toxiques pour l'hépatocyte.

Par exemple, un excès de métabolites réactifs peut entraîner une oxydation des lipides membranaires, ce qui entraîne une peroxydation lipidique dont les produits sont toxiques pour la cellule.

Le métabolite réactif en excès peut aussi aller se fixer sur des macromolécules de la cellule et entraîner des lésions cellulaires qui peuvent être variées :

- activation de la voie des caspases et de l'apoptose
- lésions mitochondriales qui entraînent de la stéatose (puisque les mitochondries sont très impliquées dans la détoxification des acides gras)
- fixation sur l'ADN entraînant des lésions cellulaires et transformation tumorale (c'est comme ça que certains toxiques et certains facteurs environnementaux peuvent être carcinogènes).

### **2/3/4/ Toxicité immuno-allergique :**

Le métabolite réactif se fixe sur une protéine et l'association des 2 va être considérée comme quelque chose d'étranger à l'organisme : le médicament, qui se comporte comme un haptène (non-immunogène), va devenir immunogène en s'associant avec une protéine. L'ensemble protéine-médicament va être exprimé à la surface de l'hépatocyte et va se comporter comme un nouvel antigène.

- ⇒ Il peut y avoir un déclenchement de la réaction immunitaire qui va entraîner une toxicité cellulaire par cytotoxicité Ac-dépendante, activation des LTc, activation des LB, sécrétion d'Ac, et constitution de complexes Ag-Ac à partir de ce nouvel Ag.

### **2/3/5/ Auto-inactivation de la formation des métabolites réactifs :**

Le métabolite réactif produit en excès peut avoir une action de feed-back négatif qui va empêcher sa propre formation en inhibant directement les enzymes de phase 1. Ce mécanisme permet donc lui aussi de réduire la toxicité éventuelle d'un médicament.

### **2/3/6/ Induction enzymatique :**

Si on prend plusieurs médicaments, ou un médicament + d'autres substances, par exemple des médicaments ou des substances qui ont pour propriété d'activer le RE (soit l'endroit où se trouvent les enzymes qui servent à transformer les médicaments), on a alors affaire à des inducteurs enzymatiques. Ce sont des substances qui entraînent en général une augmentation des enzymes de phase 1 au niveau du RE.

Par exemple, l'alcool est une substance qui est inductrice enzymatique. Donc si on prend un médicament donné qui tout seul n'est pas toxique mais qu'en plus on prend de l'alcool ou du Gardéнал (=phénobarbital), on transforme ce médicament en médicament toxique, parce que la transformation du médicament en métabolite réactif va être accrue.

⇒ Si l'inducteur enzymatique n'entraîne pas en même temps que l'augmentation des enzymes de phase 1 une augmentation des enzymes de phase 2, on va avoir une accumulation de métabolites réactifs.

Exemple : le paracétamol devient très toxique lors de la prise d'un inducteur enzymatique comme l'alcool (c'est un moyen de suicide).

### **2/3/7/ Phospholipidose lysosomiale :**

Certains médicaments peuvent aller se mettre dans les lysosomes où ils vont inhiber les enzymes lysosomiales. Cela entraîne une accumulation des membranes qui normalement sont recyclées à l'intérieur des lysosomes, en conséquence de quoi on voit apparaître une phospholipidose lysosomiale.

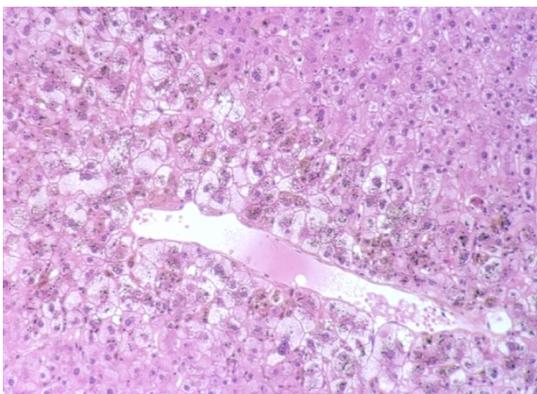
### **2/3/8/ Toxicité pour d'autres cellules :**

Le métabolite réactif peut aussi sortir de l'hépatocyte et aller attaquer les cellules qui sont juste à côté (puisque'il a une demi-vie courte).

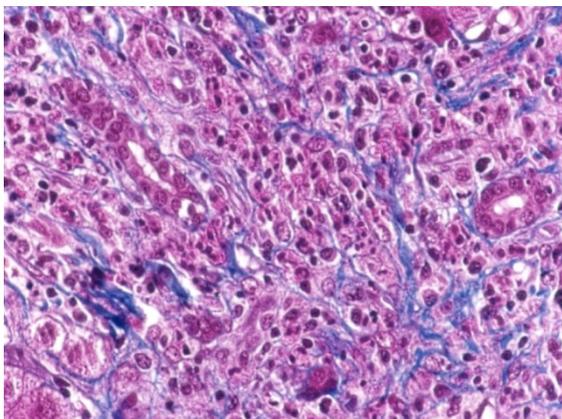
⇒ c'est comme ça que certains médicaments métabolisés dans le foie peuvent être toxiques pour les cellules endothéliales ou bien les cellules biliaires qui se situent juste à côté des hépatocytes.

### **2/3/9/ Exemples :**

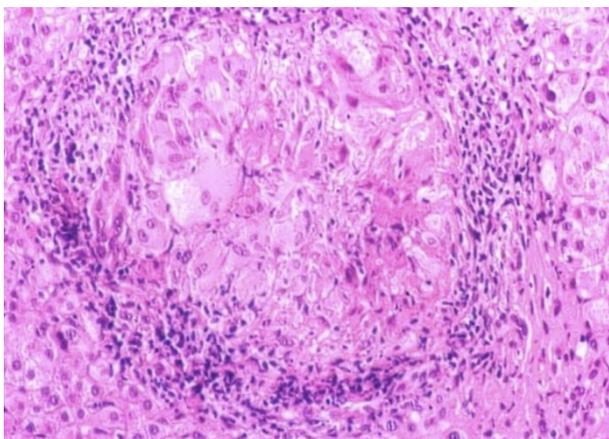
#### **hépatite médicamenteuse :**



On a une veine centrolobulaire (=veine hépatique terminale). Les hépatocytes qui sont autour de cette veine n'ont pas du tout le même aspect que les hépatocytes qui sont en dehors de la zone centrolobulaire : dans les hépatocytes de la région centrolobulaire, il y a plein d'enzymes du RE. En effet, dans un lobule hépatique, ce sont surtout les hépatocytes centrolobulaires qui métabolisent les médicaments, et donc c'est à ce niveau qu'on verra la toxicité médicamenteuse. Les hépatocytes sont ballonnés, il y a de la cholestase, et même des corps apoptotiques.



Lors d'une hépatite médicamenteuse, la RI peut être très riche en polynucléaires éosinophiles (ont des petits grains rouges) si le mécanisme est immunoallergique (avec la création d'un néoantigène qui est exprimé à la surface de l'hépatocyte). Et dans ce type d'hépatite médicamenteuse, en plus de ces polynucléaires éosinophiles, on va aussi trouver des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires. En effet, les LT peuvent recruter les macrophages du foie et faire qu'ils se transforment en cellules épithélioïdes et cellules géantes.

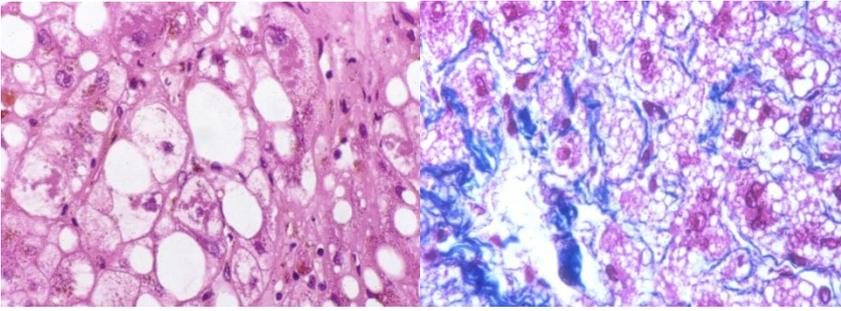


Description du granulome :

- au centre, on voit une cellule géante et des cellules épithélioïdes
- en périphérie, on voit la couronne lymphocytaire

**NB :** Lors d'une hépatite médicamenteuse, si on arrête le médicament, l'hépatite peut régresser. Mais si on laisse le médicament, il va y avoir de la nécrose hépatocytaire et donc formation d'un tissu fibreux lors de la réparation tissulaire (formation d'un bourgeon charnu). Ensuite, on a une évolution vers l'hépatite chronique et parfois même jusqu'à la cirrhose.

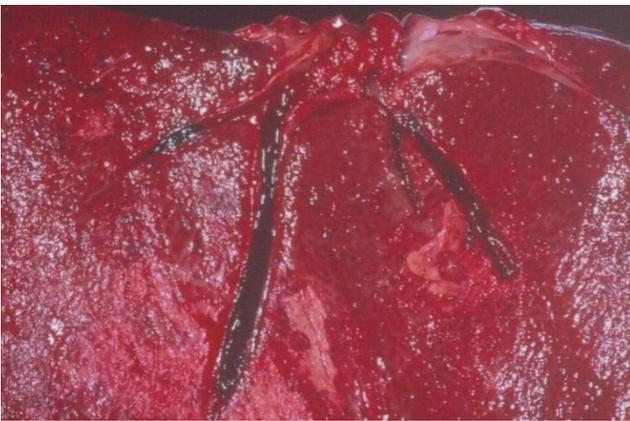
## Stéatose :



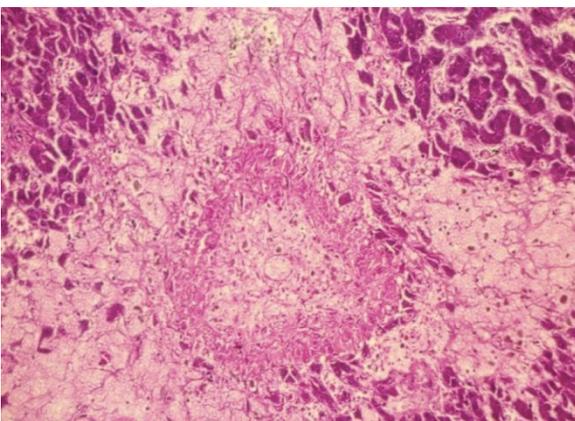
Quand on a des lésions qui sont essentiellement mitochondriales, on peut avoir de la stéatose. Cette stéatose peut être macrovacuolaire comme à gauche, ou bien microvacuolaire (avec des petites vacuoles intrahépatocytaires) comme à droite.

⇒ Une des grandes causes de stéatose (mise à part l'insulino-résistance, le diabète et l'alcool) est les médicaments.

## Lésions des cellules voisines de hépatocytes :

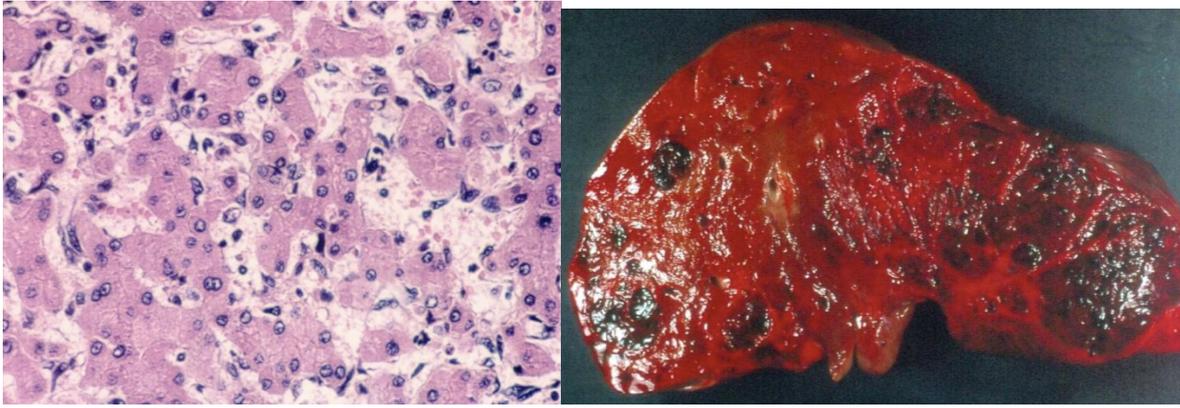


La toxicité médicamenteuse peut aussi donner des lésions au niveau des cellules qui sont proches des hépatocytes, notamment au niveau des cellules endothéliales. Et comme on le sait, la lésion de l'endothélium peut entraîner des thromboses. Ici, on a des thromboses des veines sus-hépatiques en rapport avec la prise de médicaments.



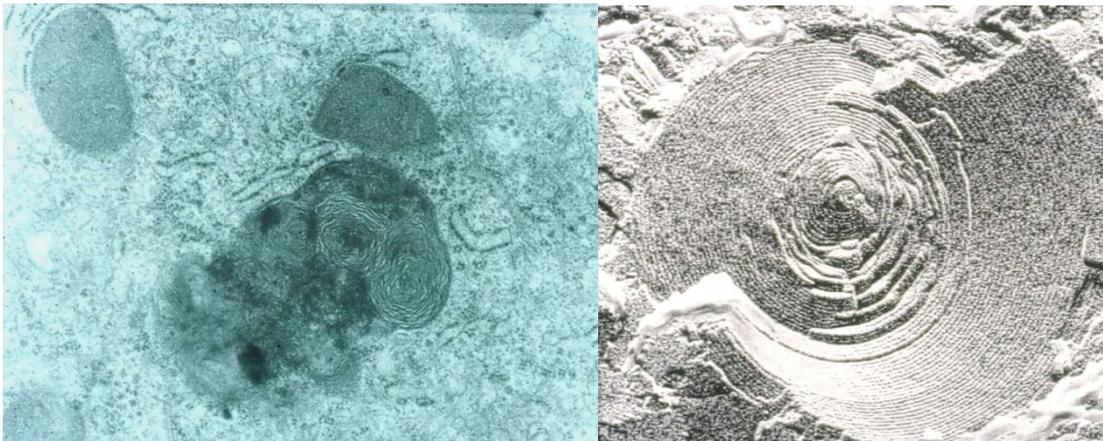
Et quand on regarde les veines hépatiques terminales à l'histologie, on voit qu'elles sont lésées, avec ici juste un petit canal de reperméabilisation au centre de la veine qui est bouchée.

### Angiosarcome hépatique:



Les lésions des cellules voisines des hépatocytes peuvent aussi donner quelque chose de tumoral. Par exemple ici on a un angiosarcome hépatique (=tumeur maligne des cellules endothéliales). On a des travées hépatocytaires qui ont été soumises à l'action d'un toxique, ici le monomère de chlorure de vinyle. Ce dernier est métabolisé dans l'hépatocyte, sort de l'hépatocyte et va venir agir sur les cellules endothéliales : il va les transformer en cellules malignes, ce qui va donner un angiosarcome. NB : 30% des angiosarcomes hépatiques sont dus à la prise d'un toxique ou d'un médicament, ce qui est énorme pour une cause de cancer.

### Phospholipidose lysosomiale :



Certains médicaments sont capables de rentrer dans les lysosomes, où ils inhibent les phospholipases lysosomiales qui servent à dégrader les membranes cellulaires.

Ici on a du RE, une mitochondrie, et un lysosome. On voit qu'à l'intérieur du lysosome il y a plein de structures membranaires qui se sont accumulées : c'est la phospholipidose lysosomiale.

Mécanisme : le médicament se lie à la membrane lysosomiale puis rentre à l'intérieur du lysosome où il se retrouve en milieu acide : le médicament acidifié (protoné) va pouvoir inhiber les phospholipidases lysosomiales, et on aura donc une accumulation de membranes.

## 2/4/ Polymorphisme génétique

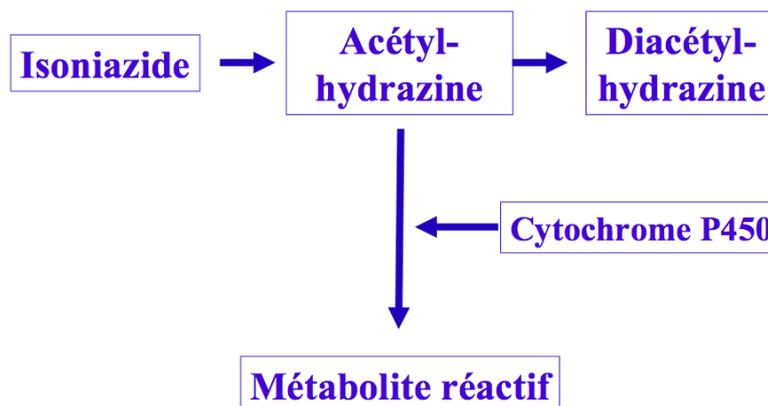
### 2/4/1/ Définition :

Tous les individus ne se comportent pas de la même manière quant au métabolisme des drogues. Ainsi, les vitesses de réaction enzymatique qui aboutissent aux métabolites réactifs ou aux métabolites conjugués vont être variables d'un individu à l'autre. Ces différences dans le métabolisme des médicaments peuvent être liées :

- **A des facteurs physiologiques** : par exemple, les hépatites médicamenteuses sont plus fréquentes chez la femme âgée que chez l'homme jeune.
- **A des facteurs pathologiques** : si on a une maladie du foie avec une cirrhose, on ne va pas métaboliser les médicaments de la même manière.
- **A des facteurs environnementaux** : par exemple la prise d'alcool conjuguée à la prise de médicaments entraîne une induction enzymatique et transforme un médicament inoffensif en un médicament hépatotoxique. Ou encore si on a un régime alimentaire qui fait qu'on est en hyponutrition, on a trop peu de glutathion réduit et on va avoir une sensibilité accrue à la toxicité des métabolites réactifs.
- **A des facteurs génétiques** : polymorphisme génétique des facteurs de biotransformation des médicaments.

### 2/4/2/ Exemples et conséquences cliniques : acétylation de l'isoniazide, hydroxylation de la débrisoquine :

Exemple du Rimifon (=Isoniazide), médicament anti-tuberculeux :



L'isoniazide est transformé au niveau du foie par des systèmes d'acétylation :

- 1<sup>er</sup> système d'acétylation : transformation en Acétyl-hydrazine au niveau du REL, zone très riche en cytochrome P450
  - le cytochrome P450 transforme l'Acétyl-hydrazine en un métabolite réactif qui peut entraîner des hépatites médicamenteuses s'il s'accumule
  - Mais habituellement, l'isoniazide est très vite transformé par un 2<sup>e</sup> système d'acétylation en Diacétyl-hydrazine
- ⇒ normalement, on va de gauche à droite sans avoir trop de métabolites réactifs.

Mais quand on regarde les études faites sur de larges populations, il y a 2 groupes de sujets :

- groupe des acétyleurs lents
- groupe des acétyleurs rapides

Ces 2 groupes ne vont pas avoir la même fréquence de complications hépatiques liées à la prise de Rimifon.

On remarque que la variation de cette fréquence est fonction de la région géographique où on est : par exemple les Asiatiques sont beaucoup plus souvent acétyleurs rapides que les Européens.

Les acétyleurs lents par rapport aux rapides ont soit une quantité d'enzymes inférieure parce que la cellule en fabrique moins, soit une affinité moindre des enzymes pour leur substrat. Au final, ils acétylent moins.

#### Conséquences cliniques et pathologiques de ces différences d'acétylation :

- **les acétyleurs lents** qui sont exposés à une dose standard vont avoir une concentration accrue de la molécule-mère (Isoniazide) qui peut entraîner des complications (lupus érythémateux d'origine médicamenteuse, neuropathies périphériques)
  - **les acétyleurs rapides** qui sont exposés à une dose standard forment 2 cas de figure : soit le médicament est totalement inefficace parce qu'ils sont acétyleurs rapides pour les 2 acétylations (et donc ils vont transformer très rapidement l'Isoniazide en Diacétyl-hydrazine), soit le premier système est plus rapide que le second, et on va avoir une accumulation de métabolites réactifs.
- ⇒ C'est comme ça que certains acétyleurs rapides ont des hépatites médicamenteuses plus fréquemment que les acétyleurs lents.

#### 2/4/3/ Phénotype de métabolisme d'un médicament :

Il faut savoir qu'il y a de nombreuses substances autres que l'Isoniazide qui subissent ces acétylations et notamment la caféine, qui permet d'étudier quels sont les phénotypes d'acétylations (acétyleur rapide ou acétyleur lent). On est donc capable de prévoir la manière dont les personnes vont métaboliser certains médicaments en étudiant le métabolisme de la caféine.

**NB :** Il existe d'autres systèmes de transformation des médicaments qui sont des systèmes d'hydroxylation. Et en déterminant le phénotype d'hydroxylation, on est capable de prévoir le risque de complications suite à la prise de certains médicaments.

Par exemple, le risque de cancer bronchique ou digestif pourrait être beaucoup plus faible chez des sujets hydroxyleurs lents parce que chez ces sujets il y a une formation diminuée de métabolites hydroxylés qui sont carcinogènes.

### **3/ LÉSIONS CELLULAIRES ET TISSULAIRES DUES AUX RADIATIONS IONISANTES**

Les radiations ionisantes sont utilisées pour le diagnostique et pour la thérapeutique (thérapeutique anti-cancéreuse ++). Il faut toujours garder à l'esprit qu'à côté des effets bénéfiques des radiations ionisantes, il y a des effets néfastes.

#### **3/1/ Etapes de l'action des radiations ionisantes**

##### **3/1/1/ Etape physique directe : ionisation :**

Etape très courte et aléatoire.

##### **3/1/2/ Etape chimique indirecte : radicaux libres :**

Formation de radicaux libres de l'O<sub>2</sub> qui sont extrêmement toxiques. Etape elle aussi très rapide.

##### **3/1/3/ Etape biologique après un temps de latence : radiolésions :**

Etape beaucoup plus longue qui survient après un certain temps de latence. Elle aboutit aux radiolésions, qui sont décelables en pathologies et que l'on peut voir macroscopiquement ou histologiquement. Cette étape peut durer quelques minutes, quelques jours, quelques mois ou quelques années après l'exposition aux radiations ionisantes. Par exemple, un cancer du aux radiations ionisantes peut survenir 5, 10 ou même 15 ans après l'exposition aux radiations.

#### **3/2/ PATHOLOGIE GÉNÉRALE**

Il y a 3 notions capitales en pathologie radio-induite :

- l'interaction entre les radiations ionisantes et les molécules d'un tissu est une fonction de probabilités. C'est aléatoire.
- les lésions s'observent après une période de latence
- les lésions ne sont pas spécifiques : une lésion inflammatoire due aux radiations ionisantes ressemble à une lésion inflammatoire due à n'importe quoi d'autre ! Un cancer attribué à des radiations ionisantes est histologiquement semblable à un cancer non attribué à des radiations ionisantes.

##### **3/2/1/ Radiosensibilité cellulaire et radiosensibilité tissulaire : facteurs de radiosensibilité, exemples, relativité de la notion de radiosensibilité :**

###### **Facteurs de la radiosensibilité :**

Toutes les cellules peuvent être lésées par les radiations ionisantes, mais il y a une radiosensibilité différente de certaines cellules et de certains tissus :

- les cellules qui se divisent le plus rapidement sont les plus sensibles aux radiations ionisantes
- l'action des radiations ionisantes est d'autant plus importante que les cellules ont une possibilité future de se diviser plusieurs fois (+ grave si les radiations touchent les précurseurs ou les cellules souches)
- l'action des rayons est d'autant plus efficace que les cellules touchées sont moins différenciées morphologiquement ou fonctionnellement, car ces cellules sont plus sensibles

- ⇒ Ces 3 caractéristiques expliquent premièrement qu'il y ait une variabilité de sensibilité d'un tissu à l'autre, et deuxièmement que les tumeurs soient plus sensibles aux radiations ionisantes que les tissus normaux (divisions cellulaires plus nombreuses, différenciation diminuée dans les tumeurs malignes, et possibilité de divisions futures très élevée).

#### Exemples :

- cellules très sensibles : les lymphocytes. Tumeur correspondante = le lymphome, sensible à l'effet des radiations ionisantes.
- cellules de sensibilité moyenne : les cellules endothéliales, les hépatocytes (cellules qui sont bien différenciées et qui se divisent peu). Les tumeurs correspondantes sont très moyennement ou peu sensibles aux radiations ionisantes.
- Cellules presque insensibles : les neurones (ne se divisent pas du tout)

#### La loi de radiosensibilité est relative :

Par exemple, certaines leucémies sont moins sensibles que certains carcinomes (ex : carcinome du sein).

Mais surtout, c'est relatif parce qu'un tissu est constitué de différents types de cellules (ex : le neurone est insensible aux radiations ionisantes, mais lors d'une tumeur cérébrale, on a d'autres cellules à côté des neurones : cellules des vaisseaux, du tissu conjonctif... qui sont radiosensibles ! Et les rayons, même s'ils ne détruisent pas directement les neurones tumoraux, vont créer des lésions vasculaires qui vont entraîner une nécrose de la tumeur). Donc la radiosensibilité tissulaire n'est pas forcément la même chose que la radiosensibilité de la cellule essentielle qui compose le tissu.

- ⇒ Pour parler de ratio de sensibilité, il faut se rapporter à un effet biologique donné pour pouvoir comparer les effets des radiations ionisantes sur tel ou tel tissu : est-ce qu'on s'intéresse à une altération cellulaire, à une altération ultrastructurale plus fine, à une modification fonctionnelle, ou à l'atteinte de tout un organe ?

**NB :** Attention : qu'elles soient aiguës ou chroniques :

- les lésions dues à des radiations ionisantes ne sont jamais pathognomoniques (=spécifiques)
- les lésions touchent et la cellule, et la MEC, et les vaisseaux qui constituent le tissu

#### 3/2/2/ Lésions aiguës :

Elles sont observées au bout de quelques heures, jours ou semaines.

On a de la nécrose cellulaire avec toutes les anomalies qui s'y rapportent, des anomalies des mitoses, surtout dans les cellules qui se divisent rapidement (cellules intestinales, lymphoïdes, cellules des gonades, cellules embryonnaires...).

On peut aussi avoir des lésions aiguës vasculaires transitoires : dilatation capillaire, congestion, œdème, exsudat fibrino-leucocytaire...

- ⇒ Mais tout ça est aspécifique.

Les lésions aiguës peuvent être mortelles très rapidement si les radiations ionisantes ont tué beaucoup de cellules.

### 3/2/3/ Lésions chroniques :

Si les lésions sont moins graves et qu'il y a une possibilité de réparation de l'ADN ou des fonctions cellulaires, les cellules nécrosées vont être remplacées, et après un intervalle libre qui peut être cliniquement totalement asymptomatique, on peut observer des lésions chroniques dues aux radiations ionisantes. C'est le même schéma que la réaction inflammatoire.

Les lésions chroniques sont d'apparition progressive, et une fois qu'elles sont là, elles restent en permanence.

Ca peut consister en :

- la perte de cellules fonctionnellement importantes (ex : cellules germinales, cellules souches médullaires qui entraînent une aplasie médullaire)
- des modifications du tissu conjonctif qui peuvent être très importantes à ce stade chronique. Il peut rester un peu d'œdème de congestion et de télangiectasies (=dilatations vasculaires), et il va progressivement s'installer une fibrose. Cette fibrose peut être irrégulière, et elle est particulière de par l'augmentation des fibres élastiques : fibrose élastique.
- des lésions/modifications des petites artères
- les cellules endothéliales et les fibroblastes qui sont dans ces tissus exposés aux radiations ionisantes peuvent prendre l'aspect de cellules tumorales malignes. En effet, les rayons entraînent par exemple des anomalies de mitose.

Problème : quelqu'un qui est traité pour un cancer par des radiations ionisantes et qui va présenter après traitement des cellules avec un phénotype très atypique, est-ce dû simplement aux effets des radiations ou est-ce une récurrence du cancer ?

Ex : Une femme est opérée pour un cancer du sein, et on lui fait secondairement une radiothérapie. On obtient un tissu fibreux : on se demande s'il y a une récurrence du cancer, car quand on palpe la région opérée, c'est dur. On fait donc une biopsie, et là, on se retrouve avec des fibroblastes et des cellules endothéliales qui ont un phénotype atypique et on ne sait pas si c'est une récurrence du cancer qui se fait sur le lieu de la radiothérapie ou bien si ce sont des lésions simplement dues aux radiations ionisantes.

⇒ L'exposition aux radiations ionisantes peut entraîner un problème de diagnostic différentiel.

Autre problème : Si quelqu'un qui a été opéré d'un cancer et qui a subi une radiothérapie nécessite une deuxième opération, c'est très difficile pour les chirurgiens car il va y avoir un tissu fibreux avec des adhérences et des lésions vasculaires, soit un tissu très difficile à opérer.

⇒ L'exposition aux radiations ionisantes peut entraîner des difficultés opératoires.

### **3/2/4/ Effets carcinogènes :**

Dus à une action des rayons sur l'ADN des cellules qui entraîne soit l'activation d'un oncogène, soit l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur.

#### **NB :**

- toutes les formes de radiations ionisantes peuvent être carcinogènes
- tous les types de tumeurs peuvent être observés
- plus on est exposé à ces radiations plus on augmente le risque carcinogène
- pour affirmer qu'il s'agit d'une tumeur causée par les radiations ionisantes, il faut se baser sur des études épidémiologiques
- les tumeurs dues aux radiations ionisantes n'ont aucune particularité morphologique
- elles peuvent survenir avec des délais qui sont extrêmement longs

### **3/2/5/ Anomalies du développement et de la croissance :**

Pendant l'embryogénèse et la période post-natale.

### **3/2/6/ Effets génétiques sur les cellules somatiques (non héréditaires) et sur les cellules germinales (héréditaires) :**

### **3/2/7/ Effets sur le vieillissement et l'espérance de vie :**

Accélère la sénescence.

## **Fœtopathologie**

### **Fœtopathologie : mélange d'anapath et de génétique**

En France, dans une politique de dépistage prénatal, chaque femme enceinte a le droit à au moins 3 échographies :

12 SA : 1<sup>er</sup> échographie qui sert à confirmer le diagnostic de grossesse et à mesurer l'épaisseur de la nuque.

22 SA : 2<sup>e</sup> échographie dite morphologique où l'on recherche des anomalies de la morphogenèse et de l'organogenèse.

32 SA : 3<sup>e</sup> échographie (uniquement faite en France) où l'on recherche des anomalies plus fines.

Lorsqu'un bébé meurt de façon spontanée ou par IMG, il est envoyé dans un laboratoire de fœtopathologie où on pratique une autopsie. On évalue l'aspect extérieur, le poids, la forme, les viscères et on fait des prélèvements tissulaires. Le but étant de trouver la cause de la mort.

### **On estime à 10% les pertes fœtales due à :**

- Avortements spontanés (fausses couches)
- Morts in-utéro

### **4% des nouveaux nés possèdent une anomalie sévère.**

- Pas de traitement pour ces anomalies
- 1<sup>er</sup> cause de morbidité/mortalité parce que la pathologie pédiatrique est totalement maîtrisée
- Aujourd'hui, on parle toujours empiriquement car dans la majorité des cas on ne retrouve pas la cause

Aujourd'hui, on sait que ces malformations sont causées par un arrêt du développement pendant l'embryogenèse due à un **dérèglement des voies de signalisations**.

Les causes sont classiquement séparées en deux groupes :

- Génétiques (anomalies du patrimoine génétique)
- Exogènes (tous ce qui va interférer avec ce patrimoine)

En réalité on sait aujourd'hui que l'un ne va pas sans l'autre.

Ex : au cours d'une maladie infectieuse, 2 personnes peuvent réagir de façon différente à un même Ag.

les anomalies génétiques représentent 15% des malformations.

Provoquées par un agent extérieur aussi 15% des malformations.

Environ 60% sont de causes indéterminées.

### **Comment aborder la pathologie fœtale ?**

Le problème de la pathologie fœtale c'est qu'on a à faire à 2 personnes l'enfant et sa mère séparés par une interface qui est le placenta. Ce qu'il faut savoir c'est que le fœtus n'est pas un enfant en miniature. Il a sa propre morphologie et sa propre physiologie. Il faut donc faire attention à ne pas prendre un élément du cycle normal du développement embryonnaire comme une anomalie.

Aujourd'hui on ne voit plus l'embryologie comme une succession d'étape mais comme une **cascade** d'événements induite par les voies de signalisation. Les voies de signalisation sont partout (depuis la polarisation de l'œuf jusqu'à la maturation de l'enfant et aussi le renouvellement des tissus). Donc le développement normal et pathologique relève de ces voies de signalisation.

### Rappel sur les différentes étapes de la signalisation :

Fixation du ligand (protéine extracellulaire) sur le récepteur membranaire

Ce qui déclenche une cascade d'éléments chimiques intracytoplasmique ayant pour but d'activer un facteur de transcription qui va passer dans le noyau pour se fixer sur un site précis de l'ADN.

Aujourd'hui, il existe une trentaine de voies de signalisation identifiées.

Moins de 10 sont impliquées dans l'embryogenèse.

Comme TGF $\beta$ , Hedgehog, Rétinoïde, Notch, ...

Celle qui nous intéresse c'est le rapport entre la voie *Hedgehog (shh)* et les malformations.

Comment a-t-on découvert le rapport entre **l'holoproencéphalie et Shh** ?

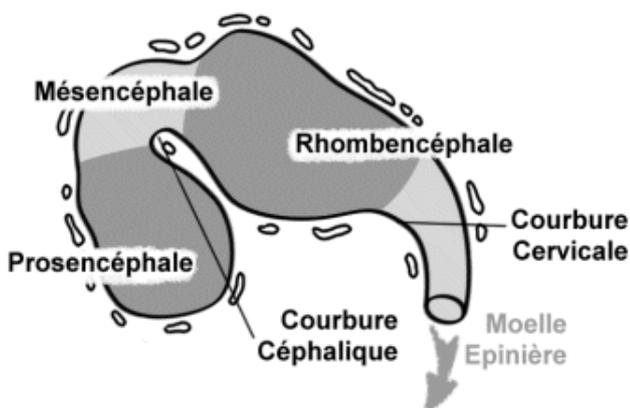
Illustration par google, la prof n'a pas voulu nous donner ses diapos car elles n'a pas l'autorisation des patients.



Ce bébé présente un avortement de son massif médian c.à.d toute la partie médiane de sa lèvre qu'on appelle le *filtrum* (arc de cupidon) et la base de son nez est donc totalement ouverte. Quand on fait une IRM on retrouve une **holoproencéphalie**.

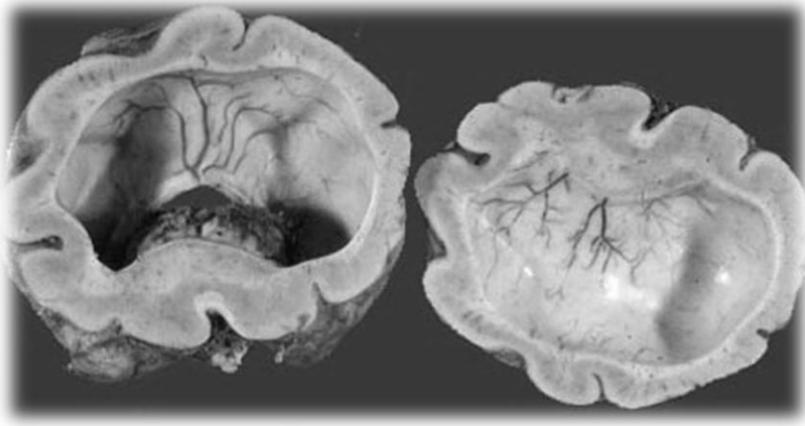
On lui a fait un caryotype qui montre une anomalie de structure du **chromosome 7**.

La mère de ce bébé a les yeux très rapprochés et elle a une seule incisive médiane (c'est l'équivalent d'une holoproencéphalie). Son caryotype présente la même anomalie. On a exploré cette région du chromosome 7 et il se trouve que c'est la région où se trouve le gène *sonic hedgehog*.



### Holoproencéphalie :

C'est une malformation congénitale du **prosencéphale** (vésicule la plus rostrale qui va donner le cerveau antérieur). Elle consiste en l'absence de séparation du cerveau primitif en deux hémisphères. Dans 80% des cas, l'holoproencéphalie s'associe à une anomalie de la **face** et des **yeux**. On a une division labio-palatine le plus souvent médiane et une diminution de la distance inter-orbitaire pouvant aller jusqu'à un cyclopiisme dans les cas extrêmes



**Holoprosencéphalie semi-lobaire avec scissure inter hémisphérique incomplète.**

Au niveau du cerveau, il y a une anomalie de la séparation des hémisphères (absence de sillon inter-hémisphérique).

Rem : le sillon peut être complet, incomplet ou absent en fonction de l'importance de la malformation.

On a donc associé cette holoprosencéphalie un **défaut de polarisation dorso-ventrale** du prosencéphale où la voie de signalisation sonic hedgehog interviendrait.



Dans 80% des cas, l'holoprosencéphalie va rester isolé.  
Dans 20% des cas, elle va être associée à d'autres anomalies.

**On la retrouve particulièrement dans 2 syndromes :**

- **Syndrome de Lemli-Opitz** : Transmission autosomique récessif et correspond à un déficit d'une enzyme dans la biosynthèse du cholestérol (DHCR7)
- **Syndrome de Pallister-Hall** : Mutation gène **GLI3** situé au niveau du chromosome 7 codant la protéine en doigt de zinc

**Autres facteurs entraînant des holoprosencéphalies :**

- |                  |                 |
|------------------|-----------------|
| -alcool          | - Chromosome 13 |
| -diabète         | - Chromosome 18 |
| -acide rétinoïde | - Triploïdies   |

***Qu'est ce que c'est sonic hedgehog ?***

Protéine secrétée de la famille des hedgehog.

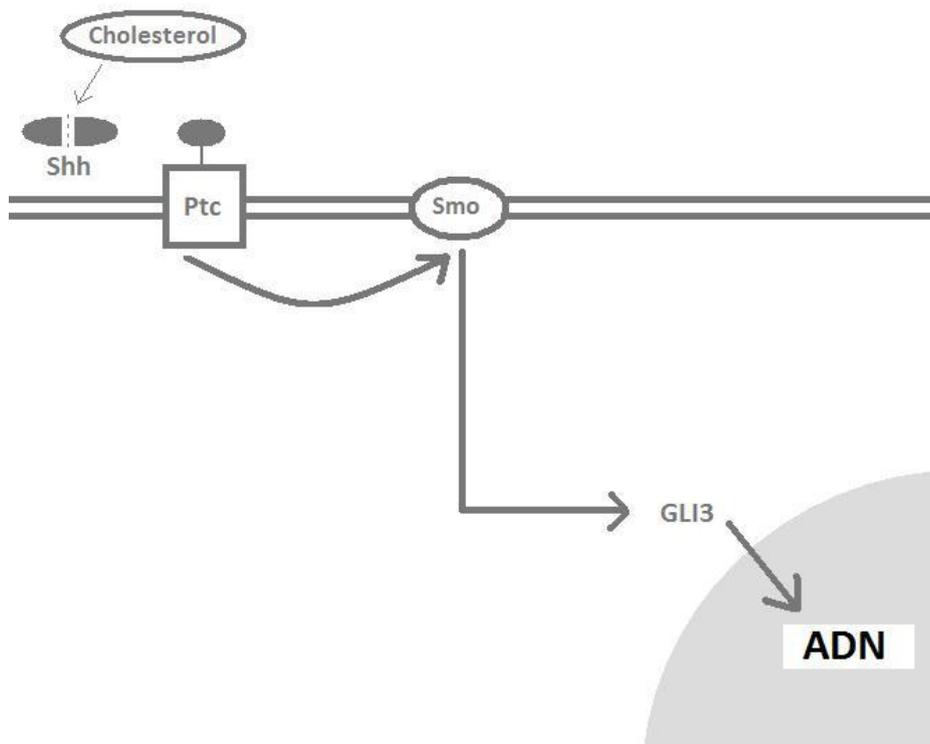
Produite dans la **région ventrale** du tube neural entre le prosencéphale et le mésencéphale.

Autres sources : membres, intestin.

L'hybridation in situ à chaud a montré que sonic hedgehog était activé dans la région ventrale et GLI3 dans la région dorsale.

## Rôle du cholestérol dans la voie de signalisation de Sonic Hedgehog :

*J'ai refais le schéma à partir de celui du livre d'embryo de P1 chapitre 6 (p. 108)*



Le cholestérol intervient dans la voie de signalisation de sonic hedgehog (shh).

Il clive en 2 le sonic hedgehog ce qui lui permet d'être reconnu par son récepteur.

En l'absence de cholestérol la voie de signalisation de sonic hedgehog reste éteinte → ce qui entraîne une holoproencéphalie et explique la place de cette dernière dans le syndrome de Lemli-Opitz.

Le fixation de Shh sur son récepteur active un deuxième récepteur membrane le **Smo** qui finit par activer le facteur de transcription **GLI3** et explique la présence d'une holoproencéphalie dans le syndrome de Pallister-Hall.

Le cholestérol est considéré comme mauvais pour la santé mais il est aussi essentiel pour l'embryon.