**Anatomie pathologique**

**OBJECTIFS ANATOMIE PATHOLOGIQUE**

**INTRODUCTION ET GENERALITES SUR L’ANATOMIE PATHOLOGIQUE**

- Etapes de l’examen anatomo-pathologique standard : nature des prélèvements, fixation,

acheminement des prélèvements, macroscopie, inclusion en paraffine, coupe au microtome,

colorations histochimiques, archivage, compte-rendu anatomo-pathologique, **délais de**

**réponse**

- Examen cytologique : nature des prélèvements, technique, colorations, délais de réponse,

limites de l’examen

- Immunohistochimie et immunofluorescence directe: Principe et intérêts

**- Examen extemporané : But et principe, technique, limites**

- Autopsie : différences entre autopsie scientifique et médico-légale, intérêts de l’autopsie scientifiques, **la demande d’autopsie scientifique en pratique**

**AMYLOSE**

- Définition de l’amylose, manifestations cliniques, différentes maladies amyloïdes, méthodes

diagnostiques anatomo-pathologiques

**PROCESSUS TUMORAL**

- Définitions d’une tumeur, de la dystrophie, des lésions dysembryoplasiques, de

l’hétérotopie, de l’hamartome, du tératome

- Caractéristiques tumeurs bénignes / tumeurs malignes

**- Classification histologique des tumeurs**

**TUMEURS BENIGNES**

**- Caractéristiques anatomo-pathologiques des différentes variétés de tumeurs bénignes**

**TUMEURS MALIGNES**

- Bases moléculaires du cancer

- Histoire naturelle du cancer (dysplasie, cancer in situ, cancer invasif, métastases)

- Technique du ganglion sentinelle (but, technique, prise en charge par le pathologiste)

**- Caractéristiques anatomo-pathologiques des différentes variétés de tumeurs malignes**

- Pathologiste et cancer (but de l’analyse anatomo-pathologique, critères pronostiques)

- Score pTNM (principe)

**- Pathologiste et biopsie d’une métastase (marqueurs immunohistochimiques pour**

**déterminer l’origine primitive d’une métastase)**

**LESIONS ELEMENTAIRES DES CELLULES ET TISSUS**

- Comprendre et connaître la signification des principaux termes descriptifs

- utilisés en Anatomie et Cytologie Pathologiques

- Comprendre, en particulier qu’il n’y a pas un signe caractéristique du cancer à l’échelon

cellulaire.

- Comprendre que le diagnostic anatomo-pathologique et cyto-pathologique s’obtient par

l’analyse de lésions élémentaires suivie d’une synthèse diagnostique et qu’il est donc en

tout point comparable à l’examen clinique dans sa démarche.

**ATHEROSCLEROSE – CONGESTION - THROMBOSE**

- Comprendre la difficulté de définir précisément cette anomalie vasculaire

- Connaître les étapes des lésions et la physiopathologie des complications de cette

affection

- Savoir reconnaître et différencier les différents types de congestion et les situations

cliniques dans lesquelles elles surviennent

- Connaître la définition, les aspects morphologiques et le mécanisme de la thrombose

- Savoir les différencier des caillots et coagulation

- Connaître les principales localisations et complications respectives des thromboses

veineuses, cardiaques et artérielles.

**EMBOLIE – INFARCTUS**

- Connaître la nature des différents emboles observés en pathologie humaine

- Connaître leurs conséquences

- Comprendre les conséquences immédiates, à moyen terme et tardives, des infarctus

- Connaître la morphologie des infarctus aux différents stades évolutifs et les corrélations

avec les explorations para-cliniques

**PATHOLOGIE DES PIGMENTS**

- Connaître les principaux pigments spontanés (endogènes et exogènes) observés dans

l’organisme

- Comprendre la physiopathologie et les principales localisations du dépôt de fer au cours

de l’hémochromatose

- Connaître les autres maladies « pigmentaires » : maladie de Wilson, ochronose, …

**INFLAMMATION AIGUE**

- Connaître les différentes phases de l’inflammation, comprendre le caractère schématique

de leur description

- Connaître les phénomènes hydriques, protéiques et cellulaires mis en jeu au cours de

l’inflammation aiguë

- Connaître les principaux médiateurs de l’inflammation aiguë et les moyens

pharmacologiques que l’on peut leur proposer

- Connaître les principaux systèmes des protéases plasmatiques mis en jeu dans

l’inflammation

INTRODUCTION ET GENERALITES SUR L’ANATOMIE PATHOLOGIQUE

* Spécialité médicale d’étude des altérations morphologiques de l’organisme :
* Macroscopiques et microscopiques.
* Au cours des maladies : inflammatoires, métaboliques et néoplasiques.
* Permettant de faire le diagnostic de ces maladies.

# I. Historique

* Spécialité médicale ayant émergé au milieu du XIXème siècle : elle a constitué un élément structurant de la médecine moderne parl e développement des corrélations et confrontations anatomo-cliniques.
* 1ères autopsies réalisées dès l’antiquité.
* Rarement pratiquée au Moyen-âge.
* Renouveau à la renaissance (XVI-XVIIème siècle) : Tornius, Benivieni, Malpighi, etc.
* Essor au XVIII-XIXème siècle : Bichat, Laennec, Morgagni, Virchow, etc.
* Milieu du XIXème siècle : avènement anapath microscopique :
* Premier microscope mis au point fin XVIIème siècle.
* Essor industrie allemande (fixation formol, rasoir, inclusion en paraffine) permettant étude microscopique valable 1850\_1880.

# II. Rôle de l’anatomie pathologique

* Discipline importante pour la prise en charge des patients.
* Rôle diagnostique : élaboration d’un diagnostic par la démarche anatomo-clinique.
* Lésions macroscopiques et microscopiques analysées et décrites.
* Intégration des lésions morphologiques avec les renseignements cliniques (+ autres résultats bactériologiques, biologie moléculaire, etc.).
* En conclusion affirmation d’un diagnostic ou proposition d’une hypothèse diagnostic.
* Pathologie tumorale: Bénin/Malin.
* Pathologie inflammatoire 🡪 quantification de l’activité inflammatoire, du degré de fibrose.
* Rôle dans l’évaluation du pronostic : surtout en pathologie tumorale maligne : critères histo-pronostiques (classification pTNM, exérèse, complète ou non, etc.).
* Rôle dans la réponse à certaines thérapeutiques : disparition, persistance ou aggravation des lésions.
* Implications dans les protocoles de recherche : efficacité, effets secondaires des traitements, etc.

# III. Nature des prélèvements analysés dans le service d’anatomie pathologique

* Biopsies.
* Pièces opératoires (résection chirurgicale).
* Prélèvement cytologiques (LCR, ascite, frottis cervico-vaginal, etc.).
* Prélèvements réalisés lors d’autopsie.

## 1. Biopsie

* Prélèvement s d’un fragment de tissu :
* Par ponction à l’aiguille (foie, rein, os, etc.).
* Au cours d’un endoscopie.
* Par biopsie chirurgicale après anesthésie locale (biopsie cutanée) ou générale.
* But : faire le diagnostic de la maladie.

## 2. Pièces opératoires

* Exérèse partielle ou complète d’un ou de plusieurs organes : toutes les pièces opératoires sont habituellement transmises pour être examinées par un pathologiste.
* But : faire le diagnostic de la maladie. En pathologie cancéreuse cela permet de donner des critères histo-pronostiques.

## 3. Cytologie ++QE

* Examen des cellules :
* Recueil es liquides spontanément émis (urine, expectoration, drain, etc.).
* Raclage, brossage, écouvillonnage de cellules desquamant spontanément (frottis col utérin, brossage des voies biliaires, etc.).
* Ponction à l’aiguille d’un liquide (épanchement de séreuse, articulaire, LCR, kyste, collection, etc.).
* Ponctions à l’aiguille d’un organe, d’une tumeur (thyroïde, ganglions, etc.) et étalement des cellules sur une lame.
* But : recherche de cellules cancéreuses.

# IV. Technique anatomo-pathologique « standard »

* But : transformer un fragment de tissu vivant en une lame interprétable au microscope, pouvant être conservée indéfiniment.
* Rédaction d’un compte-rendu anatomo-pathologique donnant le diagnostic et les facteurs pronostiques.

## 1. Etapes de l’examen anatomo-pathologique standard ++QE

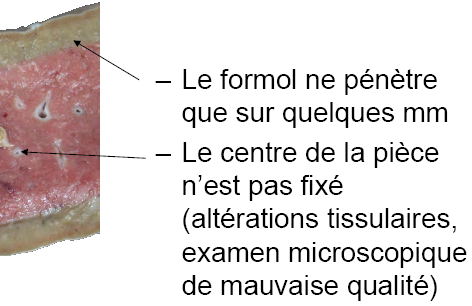
1. Fixation (lors de la réalisation du prélèvement).
2. Acheminement du prélèvement dans le service d’anatomie pathologique.
3. Enregistrement du prélèvement.
4. Examen macroscopique (description, réalisation des prélèvements).
5. Inclusion du prélèvement dans un bloc de paraffine.
6. Coupe du bloc inclus en paraffine au microtome.
7. Coloration (Hématoxyline-éosine-safran HES).
8. Examen au microscope.
9. Rédaction du compte-rendu envoyé au clinicien ?
10. Archivage des lames, des blocs d’inclusion et du double du compte-rendu.

## 2. Fixation ++QE

* But : immobiliser les constituants cellulaires et tissulaires dans un état aussi voisin que possible de l’état vivant.

Eviter l’autolyse et la putréfaction (par constitution de ponts protéiques).

* Immersion dans un liquide fixateur :
* Formol, AFA (acide acétique, formol, alcool) et liquide de Bouin.
* Le plus rapidement possible après le prélèvement.
* Dans une quantité suffisante de fixateur.
* Quantité suffisante de fixateur (10x le volume de la pièce).
* Récipient de grande taille.
* Pour que le fixateur puisse pénétrer dans les tissus et pour fixer correctement la pièce :
* Ouvrir les organes creux (tube digestif, utérus, etc.) et les vider de leur contenu.
* Trancher les organes pleins volumineux (foie, rate, etc.).
* Insufflation de formol dans les poumons.
* Os : doit être scié, puis fixé au formol, puis placé dans une solution acide décalcifiante avant d’être prélevé.
* Ne pas mettre les pièces dans le sérum physiologique.
* Durée de fixation :
* 4 à 6h pour une biopsie.
* 24 à 48h pour les pièces opératoires.
* Exemple d’une pièce non ouverte mal fixée (splénectomie), placée dans une quantité insuffisante de formol :



## 2. Réception des prélèvements et enregistrement

* Transmettre dans le service d’anatomie pathologique le pot contenant la biopsie ou la pièce opératoire identifiée avec la feuille de demande.
* Identité du patient.
* Identité du prescripteur.
* Date du prélèvement.
* Nature du prélèvement.
* Renseignements cliniques +++.
* Antécédent du malade.
* Dessin si pièce complexe.
* Le prélèvement est enregistré et un n° d’ordre propre au service d’anatomie pathologique lui est attribué (retrouvé sur : bocal, bloc d’inclusion en paraffine, lame, compte-rendu, etc.).

## 3. Macroscopie

* Après fixation de 6-12h (biopsies) à 24-48h (pièce opératoire).
* Mesure de la pièce opératoire.
* Poids de la pièce opératoire.
* Description macroscopique des lésions :
* Aspect de la tumeur.
* Consistance, couleur.
* Limitation.
* Taille.
* Distance / limite de résection (souvent encrée).
* Aspect parenchyme en périphérie.
* Photo macroscopie parfois.
* En cas de pièce complexe, intérêt des renseignements par le chirurgien (schéma et/ou fils repères).
* Réalisation de prélèvement dans les zones anormales macroscopiquement, et en zone macroscopiquement saine.
* Chaque prélèvement est placé dans une cassette numérotée.
* Recommandations mais pas de protocole strict de dissection des pièces ; nombre et nature des prélèvements réalisés pathologiste-dépendant.

## 4. Stockage des prélèvements résiduels après macroscopie

* Conservation des restes des fragments tissulaires après prélèvement dans du formol.
* Généralement 1 mois après envoi du compte-rendu.
* Puis destruction par incinération.

## 5. Technique standard inclusion en paraffine

* But : enrober prélèvement réalisé en macroscopie (fragment tissulaire) dans un support solide (paraffine) permettant de le couper au microtome.
* Inclusion en paraffine :
* Déshydratation des prélèvements dans bains d’alcool, puis passage dans beins de toluène (automate).
* Enrobage des prélèvements dans de la paraffine liquide à 56°C, imprégnant les tissus, puis refroidie.
* Bloc refroidi, confère rigidité au prélèvement permettant de le couper au microtome (coupes de 3 à 4μm).
* Coupe de 4μm étalée sur lame.
* Passage dans bains de toluène (dissolvant la paraffine), d’alcool et d’eau (déparaffinage puis réhydratation).
* Coloration à l’HES :
* Hématéine ou hématoxyline (colorant basique nucléaire). BLEU
* Eosine ou phloxine (colorant acide cytoplasmique). ROSE
* Safran (se fixant sur le collagène). JAUNE ORANGE
* Examen microscopique.
* Dictée du compte-rendu.
* Rédaction du compte-rendu.
* Envoi du compte-rendu.
* Archivage : blocs de paraffine coupés au microtome, partie superficielle examinée. Reste fragments tumoraux dans les blocs de paraffine qui sont archivés.

## 6. Stockage des prélèvements

* Conservation des prélèvements tissulaires dans les blocs de paraffine et des lames sur lesquelles le diagnostic a été porté :
* Dans les archives du service d’anatomie pathologique.
* Pendant au moins 10 ans (sauf pathologie pédiatrique, conservation à vie).
  + Possibilité de « contre-expertise ».
  + D’analyses complémentaires immuno-histo-chimiques, génétique à partir des prélèvements inclus en paraffine.

### Stockage des prélèvements tumoraux congelés (tumorothèque)

* Pièces reçues fraiches, non fixées par le pathologiste.
* Prélèvements sur la tumeur et le tissu non tumoral.
* Congelés et stockés à -80°C en vue d’éventuelles études moléculaires (avec l’accord du patient).

## 7. Delais de réponse

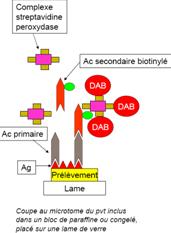
* Acheminement du prélèvement : 0 à 24h.
* Fixation : 6 à 48h.
* Techniques standard : 4h.
* Examen microscopique + rédaction, frappe, du compte-rendu : 1 à 48h.
* Acheminement du compte-rendu : 24h. Maintenant instantané avec Dxcare.
* Réponse au mieux (délais incompressibles) :
* En 24h au mieux pour les biopsies.
* En 48h pour les pièces opératoires (fixation 24h).
* Allongement du délai de réponse :
* Parfois technique standard ne suffit par pour le diagnostic.
* Nécessité de :
  + Niveaux de coupe complémentaires.
  + Colorations spéciales.
  + Immunohistochimie.

## 8. Histochimie

* Colorations complémentaires (« colorations spéciales »).
* Sur tissue fixé, inclus en paraffine :
* Production de mucine (PAS, bleu alcian).
* Synthèse de glycogène (PAS).
* Synthèse de mélanine (Fontana).
* Présence d’hémosidérine (Perls).
* Présence de calcification (Von Kossa).
* Mise en évidence de la fibrose (Trichrome de Masson).
* Mise en évidence du réseau réticulinique (réticuline).

## 9. Immuno-histochimie ++QE

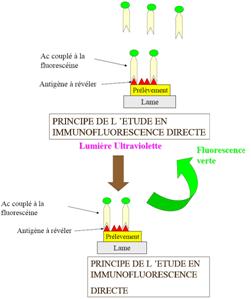
* Mises en évidence d’antigènes sur les préparations histologiques à l’aide d’anticorps spécifiques, révélés par une technique d’immuno-péroxydase indirect (semi-automatisée).
* Anticorps primaire dirigé contre l’antigène à révéler.
* Anticorps secondaire biotinylé dirigé contre l’anticorps primaire.
* Complexe streptavidine / peroxydase ayant une forte affinité pour la biotine.
* Révélation avec diaminobenzidine (chromogène qui réagit avec la peroxydase en présence d’eau oxygénée pour donner un produit coloré visible en MO).
* Contre-coloration à l’hématoxyline de Meyer.
* Immunohistochimie peut être réalisée sur prélèvement fixé au formol et inclus en paraffine ou prélèvement congelé.



* Indications :
* Typage des tumeurs malignes peu différenciées (primitive ou métastatique), des lymphomes et des sarcomes.
* Orientation sur l’origine primitive d’un carcinome.
* Détection de micrométastases.
* Recherche de marqueurs pronostiques et thérapeutiques.
* Détection d’agents infectieux.
* Délai de réponse : 24h supplémentaires ;
* Coût : p200 (56€).
* Pas de marqueurs immunoistiochimiques permettant de déterminer si une tumeur est bénigne ou maligne.
* Pas de marqueurs immuno-histochimiques permettant de déterminer si une cellule est cancéreuse ou non.

## 10. Immunofluorescence directe

* Mettre en évidence directement de dépôt d’immunoglobulines et de complément (immunofluorescence directe).
* Indications :
* Biopsies cutanées: maladies bulleuses, vascularite et lupus.
* Biopsies rénales: typage de glomérulopathies.
* Coupe à congélation au cryostat (10μm).
* Ac lapin anti-IgG, IgA, IgM, fibrinogène, Ct marqués à un fluorochrome (isothyocyanate de fluorescéine).
* Lecture au microscope équipé d ’une source de rayons ultraviolets (lampe à vapeur de mercure).



## 11. Microscopie électronique

* Tombée en désuétude.
* Encore utilisée dans certains domaines : pathologie rénale et pathologie neuro-musculaire.

## 12. Examen cytologique ++QE

* Techniques :
* Cytocentrifugation liquides (ascite, pleural, LCR, urines, etc.) sur lame de verre sous forme d’une pastille.
* Etalemnet poduit de cytoponction (pancréas, thyroïde, etc.), brossage (voies biliaires), frottis (cervicovaginal).
* Appositions tissulaires (ganglion).
* Fixation et colorations :
* Giemsa (fixation par simple séchage à l’air).
* Harris-Shorr (fixation dans l’alcool-éther).
* Papanicolaou (fixation dans l’alcool-éther).
* Possibilité de réaliser ihc sur lame (marquage pas toujours fiable).
* Examen cytologique doit être réalisé rapidement après le prélèvement (altération des cellules).
* Si impossibilité, stockage provisoire du liquide dans un réfrigérateur à 4°C.
* But : recherche de cellules atypiques, appartenant à une prolifération tumorale maligne.
* Diagnostic différentiel parfois difficile avec cellule dystrophique, atypies induites par remaniements inflammatoires ou régénératifs.
* Difficile de type précisément prolifération tumorale (ihc parfois possible).
* Examen de dépiustage ou d’orientation diagnostique :
* Fourni renseignements partiels, voire sans certitude.
* Toujours confirmation histologique (contrôle par biopsie) avant tout tt agressif (chimiothérapie, Rx, Chirurgie).
* Délai de réponse rapide : 1 à 24h.
* Coût :
* Frottis cervico-vaginal: p55 (15,4 €).
* Liquide, lavage, brossage, apposition: p100 (28€).
* Cytoponction d’organe: p120.

# V. Examen extemporane ++QE

* Diagnostic anatomo-pathologique rapide :
* En cours d’intervention chirurgicale.
* Dans le but de modifier le geste chirurgical.
* Indications :
* Nature bénigne ou maligne d’une lésion, modifiant le geste opératoire :
  + Ex: si cancer thyroïdien: curage ganglionnaire.
  + Ex: si métastase péritonéale en cas d’intervention pour cancer du pancréas: pas de DPC, dérivation.
* Caractère complet de la résection d’un cancer (extemporané sur les limites d’exérèse).
* S’assurer qu’une biopsie chirurgicale a bien intéressé un territoire lésionnel représentatif de la maladie (souvent en cas de biopsie d’une tumeur cérébrale).
* Technique «simple» :
* En raison de la congélation des tissus, altération de la morphologie cellulaire.
* Morphologie tissulaire pas d’aussi bonne qualité qu’après fixation et inclusion en paraffine.
* Pour un délai de réponse court, impossible d’examiner en totalité une lésion volumineuse.
* Diagnostic pas aussi fiable qu’un examen conventionnel :
* Risque d’erreur.
* Diagnostic extemporané doit être considéré comme un diagnostic de présomption.
* Technique « simple ».
* Réponse « simple » :
* Bénin/malin (douteux si impossible de trancher).
* Taille de la tumeur (macroscopique).
* Rapport de la tumeur par rapport aux limites d’exérèse.
* Etapes :

1. Prélèvement sur la pièce fraiche.
2. Collée sur un plot.
3. Congélation rapide à 30°C dans un cryostat.
4. Coupe au microtome (20μm d’épaisseur).
5. Coupe étalée sur la lame.
6. Coloration au bleu de toluidine.
7. Lecture au microscope.
8. Communication du résultat (en 5min).

* Par téléphone au chirurgien (résultat écrit sur la feuille de demande par le pathologiste).
* Par fax.
* Limites de l’examen :
* Examen rapide, diagnostic de présomption.
* Complété par analyse « classique » de la pièce opératoire.
* Côut : p300 (84€).
* Risque d’erreur (<2% des cas) :
  + Nature du prélèvement.
  + Expérience du pathologiste.
* Bien évaluer l’indication.
* Discussion au préalable avec le pathologiste.

# VI. Autopsie

* « Voir de ses propres yeux ».
* Examen anatomopathologique pratiqué sur un cadavre :
* Examen macroscopique.
* Examen microscopique des tissus si nécessaire.
* +/- techniques complémentaires (bactériologiques, toxicologiques, génétiques, etc.).

## 1. Différents types d’autopsies ++QE

* Autopsie scientifique :
* À la demande d’un médecin ayant pris en charge le patient.
* Mort « naturelle ».
* Recherche des causes du décès, bilan d’une maladie connue, rare, etc.
* Réalisé par un pathologiste.
* Autopsie médico-légale :
* À la demande d’un magistrat: procureur, juge d’instruction, OPJ.
* Mort à priori « suspecte », pas de permis d’inhumer délivré.
* Recherche des causes de la mort (intervention d’un tiers ?).
* Réalisée par un médecin légiste.
* Dissection anatomique :
* Dans le cadre de l’enseignement de l’anatomie.
* Patients ayant fait don de leur corps à la science.
* Réalisée par anatomistes.
* Description anatomique aux étudiants, travail de recherche, etc.

## 2. Autopsie scientifique ++QE

* Réalisée par pathologiste, en milieu hospitalier, dans une salle d ’autopsie.
* Circonstances dans lesquelles une autopsie médicale est demandée :
* Mort brutale, soudaine, inexpliquée :

🡪 Rechercher causes de la mort.

* Mort « attendue » :

🡪Confirmation du diagnostic posé du vivant du malade.

🡪Corrélation avec les constatations d’imagerie.

🡪 Autre pathologie intercurrente?

* Mort d’un patient inclus dans un protocole.
* Implication en santé publique (maladie infectieuse, etc.).
* Intérêt pour la famille (maladie héréditaire, etc.).
* En déclin. Raisons de la diminution :
* Perte de la culture autopsique hostpialière.
* Médecin pas convaincu de l’intérêt (résultats décevant, délais de réponse et d’envoi des compte-rendu des pathologistes trop longs, etc.).
* Progrès médicaux (imagerie, etc.).
* « Judiciarisation » de la médecine (mais autopsie peut être aussi à décharge.
* Obligation pour les médecins de rechercher par tous les moyens le consentement du défunt, et d’informer la famille des prélèvements réalisés.

En pratique :

* Contacter la famille et les proches du défunt.
* Les informer du souhait de réaliser une autopsie.
* Motiver ce souhait et leur expliquer l’intérêt de réaliser une autopsie.
* Recueillir leur témoignage et s’assurer que le défunt ne s’était pas opposé de son vivant à la réalisation d’une autopsie.
* Leur expliquer le déroulement de l’autopsie, la nature des prélèvements réalisés.
* Leur demander une pièce d’identité du défunt (pour l’interrogation du registre national des refus.
* Leur expliquer qu’ils seront recontactés pour leur exposer les résultats de l’autopsie.
* Remplir :
* Certificat de décès.
* Procès-verbal de constat de la mort spécifique.
* Formulaire de demande de prélèvements d’organes sur les personnes décédées.

🡪Les adresser à la direction de la clientèle avec une photocopie de la pièce d’identité (pour interrogation du registre national des refus).

* Pour le service d ’Anatomie Pathologique :
* Rédiger une lettre motivant la demande d’autopsie indiquant ATCD du malade, l’histoire de la maladie, les circonstances du décès, les diagnostics évoqués, les lésions particulières à rechercher, etc.
* Communiquer le dossier au service d’anapath.
* Le médecin demandeur peut venir assister à l’autopsie.

### Autopsie médicale ++QE

* Plusieurs intérêts :
* Intérêt « humain ».
  + Donne diagnostic précis et réponse aux familles (mort brutale, etc.).
* Intérêt scientifique.
  + Meilleure connaissance de maladies émergentes (SIDA, CJ,etc.).
  + Corrélations anatomo-clinique, anatomo-radiologique.
* Intérêt pédagogique.
  + Apprentissage des lésions viscérales macroscopiques pour étudiants, médecins.
  + Progression équipe hospitalière clinicien/chir/radiologue/anapath.
* Intérêt santé publique.
  + Epidémiologie des maladies.
* « Contrôle qualité » ultime d’un établissement de santé.
  + Evalue qualité diagnostique et thérapeutique des services hospitaliers.
  + Evalue efficacité et effets secondaires des traitements.
* Législation : le prélèvement d’organes sur une personne décédée ne peut être effectué qu’à des fins thérapeutiques ou scientifiques et après que le constat de mort a été établi.
* Ce prélèvement peut être effectué dés lors que la personne concernée n’a pas fait connaître, de son vivant, son refus d’un tel prélèvement.
* Ce refus peut être exprimé par l’indication de sa volonté sur un registre national automatisé prévu à cet effet. Il est révocable à tout moment.
* Ce refus peut être exprimé par l’indication de sa volonté sur un registre national automatisé prévu à cet effet. Il est révocable à tout moment.
* Si le médecin n ’a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s’efforcer de recueillir le témoignage de sa famille.

## 3. Mort suspecte, autopsie médico-légale

* Contact avec le procureur de la république.
* Concertation avec le médecin légiste +++.
* Le procureur doit donner son accord pour la réalisation d’une autopsie médico-légale.
* Dans le domaine judiciaire et médico-légal :
* Aucune demande auprès de la famille +++.
* La justice dispose du corps !
* L’autopsie judiciaire est réalisée par deux médecins légistes en présence d’un officier de Police Judiciaire.
* Le rapport d’autopsie n’est communiqué qu’au magistrat.

# VII. Limites

* Evolution tumorale et pronostic dépendant de facteurs autres que morphologiques.
* Emergence de facteurs pronostiques moléculaires (mutations, délétions.

## 1. Anatomie pathologique et biologie moléculaire

* Passerelles de plus en plus fréquentes entre anapath et biologie moléculaire pour :
* Etude génome (ADN).
* Etude transcriptome (ARNm).
* Etude proteome (protéines produites par cellules).

### Collaboration pathologiste biologiste moléculaire

* En adressant fragments tumoraux :
* Congelés (importance d’adresser les pièces opératoires fraîches non fixées dans le service d’anapath).
* Inclus dans les blocs de paraffine.
* Recherche d’anomalie génomique, du transcriptome ou du protéome par techniques moléculaires.

### Etude du protéome

* Par immunohistochimie.
* Mutation de certains genes parfois corrélée à expression immunohistochimique des protéines codées par ces gènes :
* Tumeurs stromales: mutation de Ckit et hyperexpression cytoplasmique du CD117.
* Adénocarcinome mammaire : mutation de cErbB2 et hyperexpression membranaire de cErbB2.

## 2. Erreurs diagnostiques des pathologistes

* Diagnostic anapath :
* Diagnostic humain.
* Part de subjectivité.
* Fréquence des erreurs diagnostiques difficile à évaluer :
* Peu de contrôle qualité.
* Dépend de la définition de «erreur» (= conséquence thérapeutique ou pronostique).
* Dépend du recrutement, d’expérience des pathologistes.
* Evaluation interne: 0,08 à 1,2%.
* Relecture extérieure: 1,4 à 5,7%?

## 3. Problèmes des renseignements cliniques

* 2,5 à 6% des demandes d’examen anapath sans aucun renseignement clinique.
* Pas d’étude évaluant l’impact sur les éventuelles erreurs diagnostiques.

## 4. Idéalement

* Double lecture de tous les cas, notamment de cancers.
* Problèmes pratiques et du coût.
* Relecture par pathologistes indépendants appartenant à un autre service.
* Envoi lames, blocs.
* Temps de relecture.
* Problème des effectifs des pathologistes.
* Avis d’autres médecins pathologistes peut être sollicité.
* Diagnostic difficile.
* Désaccord diagnostique entre pathologiste et clinicien.
* Avis sollicité par clinicien ou le malade.
* Envoi des lames et/ou blocs au pathologiste référent qui envoie un compte-rendu de son expertise.

## 5. Emergence de la télé-pathologie

* Transfert des images numériques (macroscopiques et microscopiques).
* Pathologie virtuelle, voie probablement d’avenir.
* Mais limites actuelles :
* Equipement onéreux.
* Rapidité de transmission et stockage des images.
* Pathologiste disponible.
* Réticence (pathologist attaché à techniques du laboratoire).

## 6. Vers la numération

* Numérisation des lames : lecture directement sur un écran d’ordinateur sans microscope.
* Actuellement limitation résolution et capacités de stockage.
* Disparition microscope traditionnel?

# VIII. Compte-rendu

* Document écrit diagnostique :
* Descriptif de la pathologie présentée par le malade.
* Lien « diagnostic » fourni par l’anapath entre malade et clinician.
* Place souvent capitale dans le dossier médical du malade :
* Bilan / Traitement / Surveillance.

## 1. Aspect legislatif

* L'anatomo-pathologiste délègue au clinicien le soin apporter au malade des informations explicatives sur les conclusions de l'examen (art 35 du code de déontologie). – Néanmoins, un patient peut demander une information directement au pathologiste.
* Le patient peut aussi demander à avoir accès à son dossier médical (loi n°2002-203 du 4 mars 2002).
* Communications des CR (téléphone, fax ou par réseau informatique) par procédure garantissant le secret médical.
* Durée minimale légale d’archivage des CR datés et signés est de 30 ans (décret 88.280 du 24/03/1988).
* Production de faux CR (modifiés, falsifiés,…à la demande d’un tiers) → Faux en écriture (3 ans d’emprisonnement, 45000 € d’amende).

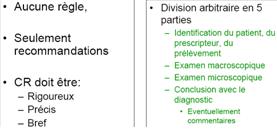
## 2. Compte rendu d’anapath

* Bizarrement pas de règles concernant :
* Ni la forme.
* Ni le contenu.
* Reste un acte personnel : services et pathologistes-dépendants.
* Peu d’études : perception qu’ont les cliniciens du compte-rendu anapath.
* Utilisation.
* Compréhension.
* Satisfaction.

## 3. Compréhension des comptes-rendus par les cliniciens

* Test 6 comptes-rendus anapath auprès de 34 chirurgiens.
* Résection trans-uréthrale de vessie.
* Biopsie hépatique.
* Biopsie rénale (transplanté).
* Parathyroidectomie.
* Biopsie prostatique.
* Biopsie gastrique.
* 30% de mauvaise compréhension des CR (25% chez senior à 37% chez internes).
* 3% pour cancer invasive.
* 15% pour cancer in situ.
* 26% pour TNM.
* 38% pour rejet aigu renal.

## 4. Contenu du compte-rendu



## 5. Contenu des comptes-rendus

* Demande des cliniciens et de l’INCA.
* Uniformisation des CR anapaths pour la pathologie cancéreuse.
* Listing de tous les items nécessaires :
* Pour le prognostic.
* Pour la classification des tumeurs.
* Disponibles en ligne pour tous les types de cancers sur le site de la SFP et de l’INCA.

# IX. Conclusion

* Délais incompressibles pour les réponses :
* Biopsies: 24h.
* Pièces opératoires: 48h.
* Délais allongés d’au moins24H si techniques complémentaires, niveaux de coupe, colorations spéciales, immunohistochimie, etc.
* Immunohistochimie aide de + en + souvent au diagnostic, au pronostic, au traitement.
* Pas de marqueur immunohistochimique Bénin/Malin.
* Diagnostic anatomopathologique nécessite interprétation humaine et est pour une part subjectif.
* Importance des renseignements cliniques +++.
* Certains diagnostics sont difficiles.
* Clinicien doit toujours garder un regard critique sur le CR anapath et garder la capacité de remettre en cause le diagnostic.
* Intérêt des staffs et confrontations anatomo-cliniques.

Anatomie pathologique.

* Spécialité méconnue.
* Plutôt travail de laboratoire, mais passerelles avec la clinique et la recherche, à l’interface de multiples spécialités.
* Spécialité manuelle et intellectuelle.
* Domaine très vaste, recouvrant toutes les pathologies d’organes.
* A découvrir :
* Stages master.
* Stages externes.

LESIONS ELEMENTAIRES

DES CELLULES ET DES TISSUS

* Cellules :
* Taille, forme.
* Groupement.
* Mort cellulaire.
* Surcharges.
* Tissus :
* Cellules.
* Substances intercellulaires.
* Architecture.
* Surcharges.

# I. Cellules

## 1. Atrophie

* Atrophie : diminution du volume cellulaire, plutôt mliée à une réduction du cytoplasme.
* L’atrophie est :
* Soit physiologique : épithélium prostatique (photo du dessus).
* Soit pathologique : dénervation musculaire (photo du dessous).
* Dans un muscle strié :
* Si l’atrophie se fait sur des fibres qui sont triangulaire : origine neurogène 🡪 due à une perte de l’innervation motrice.
* Dans atrophie d’origine primitive au muscle : les fibres restent rondes ou ovalaires (jamais anguleuse).
* Origine :
* Physiologique : ovaire (fibreux + perte follicules ovariens), thymus.
* Pathologique : cirrhose alcoolique (nodules séparés par plage fibreuse), poliomyélite (destruction motoneurones α à l’origine d’une atrophie musculaire)
* Atrophie du lobe temporale droit : origine mystérieuse, personnes deviennent très apragmatique.

## 2. Hypertrophie cellulaire

* Augmentation réversible du volume cellulaire.
* Origine fonctionnelle ou hormonale ou métabolique :
* Muscle du sportif.
* Myomètre gravide.
* Foie et triglycérides.

## 3. Hypertrophie tissulaire

* Augmentation de volume du tissus par multiplication et/ou hypertrophie cellulaire.
* Attention aux pseudo-hypertrophies par involution adipeuse ou fibrose.
* Exemple :
* Photo dessus : section transversale d’un cœur humain 🡪 déséquilibre épaisseur myocarde.
* Photo dessous : pseudo-hypertrophie tissulaire par augmentation du tissu adipeux du sein.

## 4. Aplasie

* Soit absence d’organe par défaut embryologique (rein, thymus, rate, etc.).
* Soit arrêt brutal de la multiplication des cellules (aplasie médullaire).

## 5. Hypoplasie

* Soit développement insuffisant d’un organe.
* Exemple : cryptorchidie 🡪 testicules qui ne descendent pas dans le scrotum, ils deviennent petits et non fonctionnels.
* Soit régression d’un organe par diminution de stimuli hormonaux.
* Exemple : glandes parathyroïdiennes 🡪 expérimentation animale : selon la stimulation hormonale, thyroïdes de taille différentes.

## 6. Hyperplasie

* Ne s’applique qu’à un tissus ou organe.
* C’est l’augmentation de volume par multiplication de cellules.
* Origine :
* Physiologique (exemple : sein en fin de grossesse et au cours de la lactation).
* Pathologique (goitre thyroïdien souvent due à un manque d’iode, h. surrénale).

## 7. Métaplasie

* Transformation d’un tissu en un autre, de morphologie et de fonction différentes.
* Rarement physiologique (décidualisation du chorion cytogène).
* Plus souvent pathologique, en réaction à une agression (M. malpighienne des bronches, M. intestinale gastrique, etc.).

## 8. Dystrophie

* Altération cellulaire ou tissulaire d’origine nutritionnelle.
* Elargie à d’autres circonstances : étiologie mal connue ou inconnue.

# II. Mort cellulaire

* Interruption définitive et irréversible des fonctions cellulaires, accompagnée d’anomalies morphologiques particulières.
* Précédée ou non de lésions réversibles.
* Trois grands types :
* Nécrose de coagulation.
* Nécrose de liquéfaction.
* Apoptose.

## 1. Dégénérescence cellulaire

* Ensemble de lésions réversibles de la cellule.
* Hydropique : gonflement cellulaires (tubes rénaux, foie).
* Graisseuse : accumulation de triglycérides (stéatose).

## 2. Nécrose

* Cytoplasmique et nucléaire.
* Causes variables, mécanisme pas toujours connu.
* Induit une réaction inflammatoire visant à la détersion.

### Cytoplasme

* Coagulation (nécrose ischemique) :
* Condensation.
* Retraction.
* Eoinophilie.
* Liquéfaction (pus) :
* Gonflement.
* Pâleur.
* Dissolution des organites.

### Noyau

* Pycnose : condensation chromatiniennne.
* Caryolyse : dissolution du noyau.
* Caryorrhexis : fragmentation du noyau.

### Regroupement synthétise

* Nécrose coagualation : Condensation cytoplasme + pycnose nucléaire.
* Nécrose de liquéfaction : destruction cytoplasmique dilué dans du liquide + caryorrhexis ou caryolyse.
* Nécrose caséeuse : d’abord nécrose de coagulation + puis liquéfaction du matériel nécrosé.
* Nécrose gangréneuse (induite soit par germe particulier, soit par ischémie prolongée) : ... soit liquéfaction + caryolyse.
* Nécrose fibrinoïde (ex : réaction immune excessive) : nécrose coagulation particulier associé à lipoprotéine (très éosinophile).

## 3. Apoptose

* Mort cellulaire programmée.
* Mécanisme physiologique (embryon) d’élimination de cellules devenues inutiles.
* Impliqué aussi en pathologie, plus souvent par défaut d’apoptose en cancérologie que par excès (SLA ?).
* Difficile à identifier car monocellulaire, sans réaction inflammatoire.
* Cellule rétractée, ronde, coagulée : corps de Councilman, corps acidophile.
* Fragments cellulaires : corps d’apoptose.

# Surchages pigmentaires

* Pigment : substance spontanément colorée, parfois normalement présent, intra- ou extracellulaire.
* La surcharge est pathologique :
* Défaut d’élimination : cholestase.
* Production excessive : hémosidérine.
* Pigment exogène : carbone.

### Cholestase

* Accumulation de bile.
* Intracellulaire ou canalaire.
* Soit « paralysie » hépatocytaire.
* Soit obstacle sur la voie biliaire.

### Surchages en fer

* Diffuses : hémochromatose, maladie génétique de l’absorption du fer, prédomine au foie.
* Localisées post-traumatiques, hémorragies intra-alvéolaire, etc.

## Surchages intracellulaires non pigmentaires

* Stéatose.
* Glycogénose (maladie de Mac Ardle, Cori, Pompe, etc.).
* Gangliosidoses (maladies de Tay-Sachs).
* Maladie de Gaucher (glucocérébrosides).
* Maladies de Nieman-Pick (sphingomyéline).
* Déficit en α-1-anti-trypsine.

# II. Pathologie du tissu interstitiel

* Modifications de la matrice extracellulaire :
* Œdème.
* Substance fondamentale (protéoglycanes).
* Modification du tissu conjonctif :
* Innées : maladie de Marfan, d’Ehlers-Danlos.
* Acquises : cicatrices chéloïdes, fibrose.
* Surcharges : amylose.

AMYLOSE ++QE

* Plusieurs questions à l’examen sur ce chapitre.

# I. Définition ++QE

* Maladie de surcharge héréditaire ou acquise définie par la présence de dépôts extracellulaires d’une protéine anormale dite « amyloïde ».
* Forme le plus souvent diffuses.
* Evolution sévère.
* Classification de la maladie en fonction :
* Origine héréditaire / acquise.
* Organes atteints, signes cliniques.
* Nature de la protéine amyloïde en cause.
* L’amylose, quelle que soit sa nature, est une substance protéique :
* Eosinophile (rose), anhiste (sans structure particulière), extracellulaire, amorphe (pas de noyau).
* Colorée en rouge par le rouge Congo.
* Dichroïque (jaune vert) en lumière polarisée.
* Structure fibrillaire en microscopie électronique.
* Structure chimique complexe et variable.
* Dépôts protéiques dans différents tissus responsables des symptômes :
* Formes localisées.
* Formes diffuses.

# II. Historique

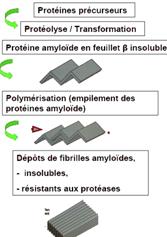
* 1842 : décrite par Rokitanski, et considérée comme dépôts graisseux.
* 1854 : terme d’amyloïdose (« qui ressemble à du sucre) introduit par Virchow, pendant qu’il s’agissait d’une substance analogue à l’amidon.
* 1859 : nature protéique des dépôts démontrée par Friedreich.
* 1953: Cohen et Calkins identifient la structure fibrillaire de l’amylose.
* Actuellement 21 protéines amyloïdes décrites

# III. Structure des différentes protéines amyloïdes

* La structure biochimique de toutes les protéines amyloïdes est caractérisées par la présence ++QE :
* Du composant P (protéine analogue de la CRP, entrant dans la composition des membranes basales cutanées et glomérulaires).
* De protéoglycanes et de glycosaminoglycanes.
* D’apolipoprotéine E.
* D’un facteur stimulant la formation d’amylose (Amyloid enhancing Factor, AEF).
* D’une protéine précurseur fibrillaire qui caractérise chaque type d’amylose (constitue 85% de la protéine amyloïde)
* Toutes les protéines amyloïdes sont caractérisées par :
* Un aspect fibrillaire en microscopie électronique avec des fibrilles enchevêtrées « en paquet d’épingle » mesurant environ 10nm de diamètre.
* Une conformation spatiale feuille β par diffraction aux rayons X.
* D’où le terme de β-fibrillose utilisé par Glenner pour les caractériser (mais nouvelle dénomination n’ayant pas été retenu).

# IV. Physiopathologie

* Encore mal connue.
* Excès de protéines précurseurs :
* Protéine normal :
  + Hyperproduction.
  + Réduction de dégradation.
* Protéine anormale (mutation).
* Protéolyse sous l’action d’enzymes protéolytiques locales ou macrophagiques (dégradation en petits fragments), changeant de conformation et acquérant une structure en feuillet β.
* Polymérisation en feuillets β plissées incorporation autres constituants (composant P, glycanes).
* Formation des fibrilles amyloïdes :
* Insoluble.
* Résistant à protéolyse.
* Rôle du milieu extracellulaire.
* Diminue l’activité protéolytique.
* Tolérance des protéines amyloïdes.



# V. Pathogénie

* Accumulation dans espace extracellulaire de la protéine amyloïde insoluble.
* Va gêner les échanges cellulaires (apport de nutriments, d’O2).
* Entrainer une atrophie des cellules fonctionnelles.
* Responsables des dommages dans la structure est la fonction des organes lésés.
* Responsables des symptômes.

# VI. Manifestations cliniques ++QE

* Maladies le plus souvent généralisées ou diffuses.
* Pratiquement tous les organes peuvent êtres atteints.
* Altération de l’état général.
* Reins : syndrome néphrotique, insuffisance rénale.
* Cœur : cardiopathie hypertrophie, insuffisance cardiaque gauche ; droite et globale.
* Tube digestif : diarrhée, malabsorption.
* Nerfs : polyneuropathies (sensitives puis motrices, hypotension orthostatique).
* Glandes salivaires : hypertrophie.
* Muscle : hypertrophie musculaire, notamment linguale (macroglossie).
* Foie : hépatomégalie, cholestase.
* Cerveau (amylose cérébrale) : démence, AVC hémorragique. Rentre dans le cadre de la maladie d’Alzheimer.
* Synoviale, articulaire : syndrome du canal carpien, arthropathies.
* Larynx, poumon : dyspnée, syndrome interstitiel.
* Peau : pétéchies, hémorragies sous-cutanées des paupières.

# VII. Incidence de l’amylose

* Difficile à évaluer.
* Maladie rare ou sous diagnostiquée ?
* 8,9 nouveaux cas/millions d’habitants/an (USA).
* 11,3 nouveaux cas/million d’habitants/an (France, rennes).
* Serait responsable de 500 décès/an (Angleterre).
* 0,7 à 1,5% des autopsies.
* 15% des malades ayant un myélome.
* 5 à 20% des malades ayant une polyarthrite rhumatoïde.
* <1% des maladies de Crohn.
* Dans une série anatomopathologique de 81 cas : 98% des diagnostics d’amylose portés par le pathologiste, la maladie étant suspectée par le clinicien.
* Formes localisées : 10 à 25% des cas (vésicule séminale, sphère ORL, thyroïde, voies urinaires, ...).
* Formes héréditaires 5% à 10% des cas.

# VIII. Classification maladie amyloïdes

* Systémique / Localisée 🡪 nature des viscères atteints.
* Héréditaire / Acquise (primitive ou secondaire) 🡪 nature de la protéine amyloïde

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Protéine amyloïde** | **Précurseur** | **/Localisation** | **Type** | **Atteinte** |
| AL | Chaine légère d’Ig | Systématique ou localisée | Acquise | Secondaire |
| AA | Serum amyloïd A | Systématique | Acquise | Secondaire |
| Aβ2M | β2-microglobuline | Systémique | Acquise | Hémodialyse |
| ATTR | Transthyrétine | Systémique | Acquise / héréditaire | Amylose sénile (cœur) |

* Les autres protéines amyloïdes sur diapo du prof ne sont pas à connaitre pour l’examen.

## 1. Amylose systémiques généralisées ++QE

* Dépôts foie, rate, reins, surrénales, tube digestif.
* Amylose AL :
* Amylose acquise.
* Protéine précurseur : chaines légères d’Ig.
* Secondaire à un myélome (prolifération plasmocytaire), maladie de Waldenström (prolifération lympho-plasmocytaire) ou à une sécrétion anormale d’Ig monoclonales.
* Amylose AA :
* Amylose acquise.
* Protéine précurseur SAA.
* Secondaire à une maladie inflammatoire ou long cours : polyarthrite rhumatoïde, tuberculose, dilatation des bronches, ostéite chronique, maladie de Crohn, maladie de Hodgkin.

## 2. Amyloses systémiques

### Amyloses familiales héréditaires --QE

* Attention marqué ++QE sur diapo mais le prof a clairement dit qu’il ne le mettrait pas à l’examen.
* Amylose finlandaise ou finnoise :
* Héréditaire.
* Protéine précurseur : Gelsoline.
* Atteinte cornéenne.
* Maladie périodique :
* Héréditaire (population pourtour méditérannéen).
* Protéine précurseur AA.
* Atteinte abdominale et rénale.
* Amylose rénale familiale (amylose d’Ostertag) :
* Protéine précurseur : transthyrétine mutée.
* Atteinte nerveuse +++: polyneuropathie.
* Amylose portugaise :
* Protéine précurseur: ApoA1, fibrinogène, lysozyme.
* Atteinte rénale

### Amylose des hémodyalisés ++QE

* Amylose acquise protein précurseur, β2 microglobuline.
* Localisation préférentielles synoviales.

## 3. Amyloses localisées ++QE

* Aspect pseudo-tumoral : thyroïde, larynx, poumon, peau, vessie, etc.
* Amylose sénile :
* Amylose acquise.
* Protéine précurseur : transthyrétine.
* Atteinte préférentielle cardiaque.
* Amylose cérébrale :
* Acquise : vieillissement, maladie d’Alzheimer.
* Protéine précurseur : fragment βA4 de la protéine APP.
* Atteinte paroi des vaisseaux cérébraux et plaques séniles
* Stroma des cancers : cancer médullaire de la thyroïde (précurseur : thyrocalcitonine), insulinome pancréatique (précurseur : insuline).

# IX. Diagnostic de l’amylose

* Diagnostic clinique difficile (protéiforme).
* Pas de marqueur biologique spécifique.
* Diagnostic repose encore actuellement sur l’analyse anatomo-pathologique d’un prélèvement tissulaire (biopsie, pièce opératoire, autopsie) :
* Orienté par suspicion clinique.
* Découverte fortuite (2% des cas dans série de Röcken).

## 1. Pathologiste et amylose

* Rôle :
* Poser ou confirmer le diagnostic d’amylose.
* Déterminer le type de l’amylose (intérêt pronostic et thérapeutique)

## 2. Diagnostic anatomo-pathologique ++QE

* Coloration standard (HES) : ++QE
* Dépôts protéique éosinophiles, fibrillaires, amorphes.
* Parfois difficile à mettre en évidence :
  + Si dépôts peu abondants.
  + Si le pathologiste n’a pas d’orientation diagnostique et ne les rechercher par spécifiquement.
* Intérêt des techniques complémentaires histochimiques et immunohistochimiques pour affirmer le diagnostic.
* Coloration histochimique : ROUGE CONGO. ++QE
* Bennhold en 1922.
* Amylose colorée en rouge-groseille (non spécifique, fibres collagène, élastique).
* Propriétés tinctoriale en rapport avec la structure en feuille β.
* Alignement du colorant en parallèle sur les fibrilles amyloïdes 🡪 biréfringence vert pomme en lumière puis jaune (dichroïsme).
* Autres colorations pouvant être utilisées (moins spécifiques, mais dépend des habitudes de chaque pathologiste).
* PAS (mycopolysaccharides neutres).
* Cristal violet (métachromasie due à la présence de mycopolysaccharides acides).
* Thioflavine (fluorescence vert-jaune sous lampe UV).

## 3. Typage

* Par technique histochimique (technique de Wright) : --QE
* Oxydation par le permanganate de potassium avant le rouge Congo.
* Amylose permanganate sensible (devient RC-, biréfringence-) : amylose AA ou β2microglobuline.
* Amylose permanganate résistante (RC+, biréfringence +): amylose AL ou TTR.
* Par technique immunohistochimique avec anticorps dirigés contre certaines protéines précurseurs : ++QE
* Ac anti-SAA (biopsie fixée au formol, incluse en paraffine).
* Ac anti-chaînes légères kappa et lambda (biopsie fixée au formol, incluse en paraffine).
* Ac anti-β2microglobuline (biopsie fixée au formol, incluse en paraffine).
* Ac anti-transthyrétine (biopsie congelée).
* Ac anti-lisozyme, ac anti-galsoline (laboratoires spécialisées, biopsies congelées le plus souvent).
* Techniques biochimiques :
* Electrophorèse des protéines avec western-blot : possible à partir des prélèvements inclus en paraffine.
* Spectrométrie de masse.
* Techniques moléculaires :
* Amylose héréditaire, diagnostic de mutation génomique (à partir des lymphocytes du sang circulant).
* Diagnostic prénatal possible dans formes sévères de ...

## 4. Difficultés diagnostic pour le pathologistes

* Dépôts amyloïdes peu abondants, non vus à la coloration standard HPS.
* Coloration non spécifique par le rouge Congo (fibres élastiques, collagène, etc.).
* Polarisation spontanée des fibres collagène pouvant gêner l’interprétation.
* Immunohistochimie d’interprétation parfois difficile :
* Bruit de fond avec marquage non spécifique).
* Marquage de l’amylose par plusieurs anticorps (15% des cas dans la série de Röcken).

## 5. Biopsies pour le diagnostic ++QE

* Ne pas retenir les sensibilités et les spécificités.
* Biopsies de glandes salivaires accessoires (sensibilité 85%).
* Biopsie rectale (sensibilité 75 à 85%, biopsie gastrique aurait même performance, mais faut que la sous-muqueuse soit présent ++).
* Biopsie aspiration de graisse abdominale (sensibilité 57 à 95%). Ca ne se fait plus trop.
* Biopsies spécifiques d’organe : en fonction des symptômes que présente le patient, qu’on réserver quand on n’a pas réussit à faire le diagnostic autrement.
* Biopsie rénale (risque hémorragique, non contributive dans 10% des cas).
* Biopsie hépatique (risque hémorragique).  
  Biopsie neuromusculaire (douleur +++).
* Biopsie cutanée.
* Biopsie endo-myocardique.
* Biopsie ostéo-médullaire (dans plus de 50 à 60% des cas).

# X. Traitement

* Pas de traitement spécifique (pas encore de thérapie ciblée, pas d’anticorps anti-protéine amyloïde). On essaye de traité la maladie causale quand c’est une amylose secondaire.
* Traitement symptomatique :
* Insuffisance rénale : dialyse, transplantation.
* Insuffisance cardiaque.
* Maladie périodique : colchicine.
* Amylose AL :
* But : réduire production de l’Ig monoclonale.
* Chimiothérapies (parfois proposée dans un autre type de maladie amyloïde, autogreffe de moelle.
* Amylose AA :
* But : réduire production de protéine SAA.
* Traitement de l’inflammation sous-jacente.
* Amylose liée à transthyrétine :
* Protéine produite par le foie.
* Transplantation hépatique parfois.

# XI. Conclusion

* Pathologie probablement sous diagnostiquée :
* Par le clinicien.
* Par le pathologiste.
* Pour le diagnostic : biopsies glandes salivaires, digestives (duodénale, rectale), graisse sous-cutanée abdominale, biopsies spécifiques d’organes à discuter en fonction des cas).
* Aspectes anatomo-pathologiques :
* Dépôts éosinophiles amorphes à l’HES.
* Coloration par le rouge Congo avec dichroïsme en lumière polarisée.
* Typage immunohistochimique (SAA, AL, transthyrétine).

PROCESSUS TUMORALE

# I. Définition

* Initialement terme utilisé pou désigner toute augmentation de volume déformant un organe ou une partie du corps.
* Regroupait :
* Des collections liquidiennes dans une cavité préformée.
* Des tuméfactions d’origine inflammatoire.
* Des hypertrophies tissulaires d’origine dystrophique (goître thyroïdien).
* Des lésions liées à des désordres d’origine embryologique (dysembryoplasies).
* Des cancers.
* Actuellement définition plus restrictive. Rupture de l’homéostasie tissulaire :
* Repose sur la régulation des différentes étapes de la vie d’une cellule : prolifération, différenciation, sénescence, mort cellulaire programmée.
* Augmentation de la prolifération cellulaire et une diminution de l’apoptose entrainent une accumulation de cellules aboutissant à une tumeur macroscopiquement visible.
* Définition ++QE :
* Prolifération cellulaire anormale, excessive.
* Aboutissant à une masse tissulaire.
* Qui ressemble plus ou moins au tissu normal qui lu ai donné naissance (différenciation : tumeur peu différenciée et tumeur très différenciée).
* Et a tendance à persister spontanément et à s’accroître.
* Témoignant de son autonomie biologique.
* Synonyme : néoplasme, néoplasie.

# II. Physiopathologie

* Tumeur résulte habituellement d’une accumulation d’anomalies génétiques :
* Mutation de **proto-oncogènes** (gènes impliqués dans la prolifération cellulaire).
* Mutation de **gènes suppresseurs de tumeur** (impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire et l’intégralité de l’ADN).



* Mutation de protéine p53 (protéine la plus importante impliquée dans ces processus tumoraux) : protéine qui permet de bloquer le passage de la phase G1 à la phase S en cas d’anomalie génétique. La mutation de protéine p53 est à l’origine d’une prolifération importante.
* Cellules acquièrent propriétés :
* De générer leurs propres signaux mitogènes.
* De résister aux signaux externes d’inhibition de la croissance.
* De proliférer dans limites (immortalisation).
* D’infiltrer les tissus voisins.
* De constituer une néo-vascularisation (angiogenèse).

# III. Classification des tumeurs ++QE

* Repose sur l’évolution des lésions et leur aspect morphologique.
* Tumeurs bénignes.
* Tumeurs malignes.
* Tumeur de malignité potentielle ou incertaine.
* Pseudotumeurs.
* Il y aura forcément des questions sur le tableau ci-dessous.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tumeur bénigne** | **Tumeur maligne** |
| Bien limitée | Mal limitée |
| Encapsulée | Non encapsulée |
| Pas d’envahissement | Infiltre et détruit tissus |
| Nécrose rare | Nécrose fréquente |
| Reproduit tissu initial | Moyennement à peu différenciée |
| Croissance lente | Croissance rapide |
| Pas de récidive (si exérèse complète) | Récidives fréquentes |
| Jamais de métastases | Métastases fréquentes |
| Evolution favorable | Risque décès |

Parfois exceptions :

* Une tumeur maligne peut :
* Avoir une croissance lente.
* Refouler les tissus.
* Avoir une capsule comme une tumeur bénigne.
* Une tumeur bénigne peut :
* Etre très mal limitée.
* Avoir un aspect infiltrant.
* Ne pas être entourée par une capsule.
* Foyer de nécrose.
* Certaines tumeurs bénignes peuvent avoir une évolution péjorative et entrainer le décès du malade :
* Tumeur bénigne intracrânienne.
* Tumeur bénigne obstructive laryngée ou trachéale.
* Hémopéritoine par rupture d’un adénome hépatique.
* Par sécrétion :
  + Phéochromocytome à l’origine d’accès hypertensif par sécrétion de catécholamines.
  + Adénome surrénalien à l’origine d’hypokaliémie par sécrétion d’aldostérone.

# IV. Composition du tissu tumoral

* Le tissu tumoral est constitué :
* De cellules tumorales.
* D’un tissu de soutien (stromal tumoral composé de fibroblastes, de tissu conjonctif renfermant des vaisseaux).

# V. Classification

## 1. Classification histologiques des tumeurs ++QE

* Les tumeurs ont des aspects morphologiques particuliers.
* Regroupées par types histologiques (recensés dans des classifications éditées par l’OMS).
* En pratique les tumeurs sont classées :
* En fonction de l’organe.
* En fonction de leur type histologique (correspondant à la cellule normale ou au tissu dont la tumeur semble dériver).
* Nom d’une tumeur: Racine + suffixe.
* Exemple : léiomyosarcome 🡪 Léiomyo (tumeur musculaire) sarcome (tumeur mésenchymateuse maligne).
* « ome »: suffixe utilisé pour les tumeurs bénignes (exceptions: lymphome, mélanome, mésothéliome).
* « carcinome »: suffixe utilisé pour les tumeurs épithéliales malignes.
* « sarcome »: suffixe utilisé pour les tumeurs mésenchymateuses malignes.
* « blastome »: suffixe utilisé pour les tumeurs embryonnaires
* Tableau très important ++++++QE.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tumeur épithéliale** | **Tumeur bénigne** | **Tumeur maligne** |
| Epithélium malpighien (peau, œsophage, col ORL). | Papillome (condylome) | Carcinome épidermoïde |
| Epithélium paramalpighien urothélial (voies urinaires) | Papillome | Carcinome urothélial |
| Epithélium glandulaire (endomètre, TD, appareil respiratoire, sein, prostate) | Adénome | Adénocarcinome |
| **Tumeurs conjonctives** | **Tumeur bénigne** | **Tumeur maligne** |
| Tissu fibreux | Fibrome | Fibrosarcome |
| Tissu adipeux | Lipome | Liposarcome |
| Tissu cartilagineux | Chondrome | Chondrosarcome |
| Tissu osseux | Ostéome | Ostéosarcome |
| Tissu musculaire lisse | Léiomyome | Léiomyocarsome |
| Tissu musculaire strié | Rhabdomyome | Rhabdomyosarcome |
| Vaisseaux | Angiome | Angiosarcome |
| Tissu musculaire et fibreux | Léiomyofibrome |  |
| **Tissus mixtes** | **Tumeur bénigne** | **Tumeur maligne** |
| Epithélium glandulaire, tissu conjonctif | Adénofibrome | Adénosarcome |
| **Tumeurs cérébrales** | **Tumeur bénigne** | **Tumeur maligne** |
| Méninges | Méningiome |  |
| Tissu cérébral |  | Glioblastome |
|  | **Tumeur bénigne** | **Tumeur maligne** |
| **Tumeurs nerveuses** | Schwanome | Tumeur maligne des nerfs périphériques |
|  | Neurofibrome | Tumeur maligne des nerfs périphérique |
| **Tumeurs mélaniques** | Naevus | Mélanome |
| **Tumeurs mésothéliales** |  | Mésothéliome |
| **Tumeurs embryonnaires** | Tératome | Carcinome enbryonnaire  Sarcome embryonnaire  Neuroblastome  Néphroblastome  Hépatoblastome |
| **Tumeurs placentaires** | Chorioangiome | Choriocarcinome |
| **Tumeurs hématologiques** |  | Lymphome malin non hodgkinien  Maladie de Hodgkin  Myélome |
| **Gonies** |  | Séminome |
| **Cancer mésothéliales** |  | Mésothéliomes |

## 2. Tumeurs malignes particulières

* Tumeurs malignes ne donnant pas de métastases mais agressives localement : carcinome basocellulaire.
* Tumeurs malignes d’évolution lente : certains sarcomes.

## 3. Tumeur de malignité incertaine –QE

* Certaines tumeurs peuvent avoir une évolution bénigne ou maligne.
* Leur aspect histologique ne permet pas de prédire leur caractère évolutif :
* Hémangioendothéliome épithélioïde.
* Tumeur endocrine digestive.
* Tumeur stromale digestive.
* C’est l’évolution et la survenue de métastases qui permettent de poser le diagnostic de tumeur maligne (suivi des patients).

## 4. Pseudotumeur

* Pseudotumeur inflammatoire.
* Dystrophie.
* Dysembryoplasie.

### a. Pseudotumeur inflammatoire

* Tuméfaction d’origine inflammatoire, liée à processus inflammatoire ou cicatriciel mal contrôlé (exemple : bourgeon charnu).
* Certaines lésions autrefois dénommées pseudotumeurs inflammatoires sont actuellement reclassées en véritable tumeur : tumeur myofibroblastique inflammatoire ou fibrosarcome inflammatoire de bas grade.

### b. Dystrophie

* La dystrophie est une modification hyperplasique d’allure tumorale de certains organes.
* En général des glandes : thyroïde (goitre), sein (gynécomastie, mastose), prostate (hyperplasie fibro-myo-adénomateuse), souvent sous l’influence hormonale.
* La frontière entre une tumeur bénigne et une dystrophie est parfois floue.
* La dystrophie est diffuse (goître), la tumeur est localisée (adénome thyroïdien).
* Sein : lésion dystrophique :
* Femme : mastopathie. Nombreux galactophores dilatés et prolifération glandulaire.
* Homme : gynécomastie. Fibrose dense entourant des canaux galactophores.

### c. Dysembryoplasies

* Anomalies du développement fœtal parfois à l’origine de lésions dysembryoplasiques :
  + Dyembryoplasie vestigiale.
  + Choristome / hétéropie.
  + Hamartome.
  + Tératome.
* Dysembryoplasie vestigiale (++QE) : défaut d’involution de structures dont la présence n’est normale qu’à certains stade la vie fœtale.
* Canaux borgnes (vestige du canal thyréoglosse à l’origine d’un kyste médian cervical).
* Canaux ouverts (persistance du canal omphalo-mésentérique à l’origine d’un diverticule de Meckel).
* Poches embryonnaires (fente branchiale à l’origine d’un kyste amygdaloïde).
* Blastème embryonnaire (restes néphrogéniques 🡪 néphroblastome).
* Choristome et hétéropie ++QE :
* Présence dysgénétique d’un tissu ou d’un organe qui n’existe pas normalement à cet endroit (pour les tissus on parle d’hétérotopie) 🡪 migration aberrante.
* Peuvent parfois simuler cliniquement et en imagerie des tumeurs (séquestration pulmonaire, kyste bronchogénique).
* L’hamartome : assemblage désordonné et anormal de tissus normalement présents dans l’organe dans lesquels ils se trouvent. ++QE
* Hamartome vasculaire (hémangiome).
* Hamartome cutané (naevus).
* Hamartome pulmonaire.
* Tératome : tumeur dysembryoplasique. ++QE
* Composée de tissu étrangers à la région où ils se développent.
* Masi ressemblant à ceux qui succèdent au cours du développement.
* Depuis le stade embryonnaire jusqu’au stade adulte.
* Exemple : tératome ovarien (kyste dermoïde ovarien).

TUMEURS BENIGNES

* Toutes les diapositives ont un ++QE sur cours du prof sauf « verrue ou kératose séborrhéique ».
* Le vraiment ++QE : connaitre les caractéristiques commune (juste en dessous) des tumeurs bénignes, et connaitre le nom des différentes tumeurs bénignes en fonction de leur localisation.
* Tumeur benigne :
* Bien limité.
* Souvent encapsulée.
* Pas d’envahissement des tissus avoisinants.
* Nécrose rare.
* Reproduit tissue initial.
* Croissance lente.
* Pas de récidive (si exérèse complète).
* Jamais de métastase.
* Evolution favorable généralement.
* Origine et étiologie souvent inconnue :
* Parfois origine virale (papillomes cutanés).
* Influence hormonale : léioyome utérin.
* Tumeurs parfois de grande taille.
* Bien différenciée.
* Traitement : chirurgical le plus souvent.

# I. Tumeurs épithéliales

* Epithélium malpighien (peau, œsophage, col, ORL) 🡪 Papillome (condylome au niveau cutané, origine virale HPV).
* Epithélium paramalpighien urothélial (voies excrétrices urinaires : bassinet du rein, uretères, vessie, urètre) 🡪 Papillome.
* Epithélium glandulaire (endomètre, TD, appareil respiratoire, sein prostate) 🡪 adénome.

## 1. Epithélium malpighien

* Verrue vulgaire (liée au HPV) / Condylome anal (liée au HPV) :
  + Tumeur saillante papillomateuse.
* Composée de cellules arrondies ou polygonales au cytoplasme éosinophile, sans atypie ni mitose.
* Cellules avec grains de kératohyaline (verrue vulgaire).
* Koïlocyte en surface (condylome).
* Verrue ou kératose séborrhéique : seule DIAPO sans ++QE
* Macroscopie : lésion pigmentée.
* Tumeur saillante.
* Composée de cellules arrondies basaloïdes au cytoplasme basophile.
* Parfois pigmenté, sans atypie ni mitose.

## 2. Epithélium paramalpighien

* Papillome urothélial : (car tumeur constitué de franges papillaires)
* Tumeur saillante papillomateuse.
* Composée de cellules arrondies ou polygonales au cytoplasme éosinophile, sans atypie ni mitose.

## 3. Epithélium glandulaire

* Glandes exocrines : glandes salivaires, sudorales.
* Glandes endocrines : surrénale, hypophyse, parathyroïde, thyroïde.
* Parenchyme hépatique.
* Muqueuses glandulaires (muqueuse digestive, bronchique).
* Adénome colique :
* Tumeur polypoïde.
* Architecture tubulée ou villeuse ou tubulo-villeuse.
* Composée de cellules cylindriques, parfois sécrétantes, au cytoplasme basophile, au noyau ovalaire pseudo-stratifié avec des mitoses.
* Potentiel de malignité, risque de dégénérescence.
* Adénome thyroïdien :
* Tumeur nodulaire.
* Architecture vésiculeuse.
* Composée de cellules cubo-cylindriques, au cytoplasme éosinophile au noyau régulier sans mitose. Colloïde dans la lumière des vésicules.
* Aucun potentiel de malignité, aucun risque de dégénérescence.
* Adénofibrome mammaire : tumeur mixte 🡪 composante glandulaire ET fibreuse.
* Tumeur nodulaire.
* Architecture tubulée.
* Composée de cellules cubo-cylindriques, au cytoplasme éosinophile au noyau régulier sans mitose.
* Composante mésenchymateuse fibreuse.

# II. Tumeurs mésenchymateuses ou conjonctives

* Tissu fibreux 🡪 fibrome.
* Tissus adipeux 🡪 lipome.
* Tissu cartilagineux 🡪 chondrome.
* Tissu osseux 🡪 ostéome.
* Tissu musculaire lisse 🡪 léiomyome.
* Tissus musculaire strié 🡪 rhabdomyome.
* Vaisseaux 🡪 angiome.
* Tissus musculaire et fibreux 🡪 léiomyofribrome.

## 1. Fibrome

* Tumeur nodulaire.
* Ubiquitaire (peau et tissus mous surtout).
* Composée de cellules fusiformes fibroblastiques organisées en faisceaux entrecroisés, sans atypies ni mitose.
* Fibres collagènes dans l’interstitium.

## 2. Lipome

* Tumeur nodulaire, moelle jaunâtre.
* Ubiquitaire (peau, tissus mous surtout, muqueuse colique).
* Composée d’adipocytes (cellules arrondies au cytoplasme claire au noyau refoulé en périphérie du cytoplasme sans atypie ni mitose).

## 3. Chondrome

* Tumeur nodulaire, ferme.
* Os au niveau de l’épiphyse.
* Composée de cellules arrondies au cytoplasme clair sans atypie ni mitose au sein d’une matrice chondroïde, cartilagineuse.

## 4. Ostéome

* Tumeur nodulaire, ferme.
* Os, ubiquitaire mais +++ crâne.
* Composée d’ostéoblastes, cellules arrondies sans atypie nie mitose au sein et en périphérie de travées d’os cortical anastomosées.

## 5. Léiomyome

* Tumeur nodulaire, ferme blanchâtre.
* Utérus, peau.
* Composée de cellules fusiformes au cytoplasme éosinophile au noyau ovalaire régulier sans mitose disposées en faisceaux entrecroisés à angle droit.

## 6. Angiome

* Tumeur nodulaire ou plane, rougeâtre.
* Peau, tissus mous, foie, cerveau.
* Composée de cavités vasculaires distendues, congestives, bordée de cellules endothéliales au noyau régulier sans atypie ni mitose.
* Origine capillaire, veineuse, artériole : angiome ou hémangiome.
* Origine lymphatique : lymphangiome.

## 7. Schwannome

* Peau tissu mous.
* Lésion nodulaire.
* Composée de cellules fusiformes, organisée en faisceaux enchevêtrés sans mitose, disposition palissadique des noyaux.

## 8. Neurofibrome

* Correspond à la tumeur qui quand elle est multiple correspond à la maladie Recklinghausen (elephant man).
* Peau, tissus mous.
* Lésion nodulaire.
* Composée de cellules fusiformes, organisée en faisceaux enchevêtrés sans mitose.

## 9. Naevus : « grain de beauté »

* Peau.
* Lésion saillante ou plane souvent pigmentée.
* Composée de cellules naeviques, arrondies, au cytoplasme clair, éosinophile ou pigmenté, au noyau arrondi, régulier, sans mitose.
* Cellules groupées en thèques (= en amas) au niveau du derme et de l’épiderme.

## 10. Méningiome

* Lésion nodulaire.
* Composée de cellules arrondies ou fusiformes organisée en nappes diffuses, avec parfois des enroulements (🡪 « whorl ») des calcifications, au noyau régulier sans mitose.

TUMEURS MALIGNES

# I. Généralités

## 1. Caractéristiques des tumeurs malignes

* Tumeur maligne :
* Mal limitée.
* Non encapsulée.
* Infiltre et détruit tissus.
* Nécrose fréquente.
* Moyenne à peu différenciée.
* Croissance rapide.
* Racidives fréquentes.
* Métastases fréquentes.
* Décès.
* Masse tissulaire anormale, croissance anormale, excessive, anarchique.
* Persiste même après arrêt des stimulations.
* Relativement autonome.
* Entre en compétition avec les tissus normaux
* A la capacité de donne des localisations viscérales secondaires (métastases).
* Finit souvent par entraîner le décès des malades.
* Traitement : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie.

## 2. Bases moléculaires du cancer

* Processus de transformation cellulaire est un processus multi-étapes aboutissant au dérèglement du programme génétique de la cellule.
* Induction 🡪 promotion 🡪 prolifération 🡪 dissémination.
* Prolifération initialement clonale, puis développement de sous-clones cellulaires.
* Mutations génétiques multiples, successives.

## 3. Etiologies des cancers

* Prédisposition génétique (mutations congénitales).
* Age.
* Altération immunité cellulaire.
* Terrain hormonal.
* Facteurs géographiques et environnementaux.
* Exposition à des agents carcinogènes :
* Agents physiques (UV, rayon X).
* Agents chimiques et toxiques (tabac).
* Agents infectieux (HPV, EBV, hépatite, hélicobacter pylori).
* Distingue :
* Agents initiateurs : induisent lésion ADN (radiations, amines aromatiques, etc.).
* Agents promoteurs : favorisent expression d’une lésion génétique induite par un agent initiateur (œstrogènes pour cancer du sein).

# II. Bases molécules du cancer

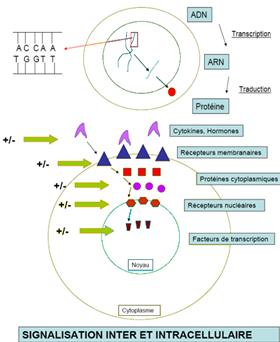
* Mutations d’oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur :
* Mutations de gènes impliqués dans la transduction du signal.
* Mutations de gènes impliqués dans le cycle cellulaire.
* Mutations de gènes impliqués dans la réparation de l’ADN.
* Mutations de gènes impliqués dans l’apoptose.
* Mutations de gènes impliqués dans l’immunité cellulaire.
* Mutation avec activation de la telomerase.

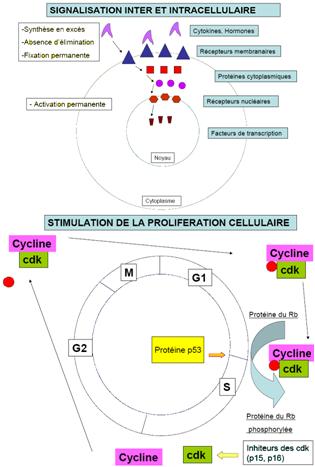
## 1. Différentes anomalies génomiques

* Mutation ponctuelle (remplacement base par une autre).
* Délétion chromosomique.
* Réarrangement chromosique (translocation pouvant aboutir à surexpression d’un gène).
* Amplification génique (augmentation copies d’un gène avec augmentation de son expression).
* Hypo ou hyperméthylation de séquences promotrices régulant l’expression de gènes.

## 2. Mutation d’oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur

* Activation d’oncogènes :
* Gènes impliqués dans la transduction du signal, contrôlant la croissance, la prolifération cellulaire, embryogenèse.
* Exemples: KRAS (cancer du pancréas), RET (cancer thyroïdien), etc.
* Inactivation de gènes suppresseurs de tumeur :
* Contrôlant la stabilité de l’information génétique, inhibiteurs de la croissance cellulaire.
* Exemples: Rb (rétinoblastome), p53 (nombreux cancers).

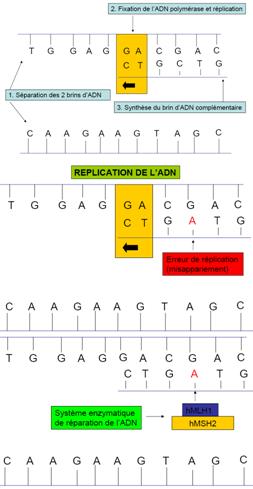




* Mutation des gènes suppresseurs des tumeurs : intervention de p53 dans le passage de la phase G1 à la phase S.
* Anomalies génétiques à G1 P53 bloque le cycle cellulaire : correction anomalie ou apoptose.
* Si mutation, la protéine P53 ne joue plus son rôle de gardienne de génome : la cellule rentre en cycle malgré les anomalies génétiques.

## 3. Altération du système de réparation de l’ADN.

* Au cours de la réplication de l’Adn, l’ADN polymérase commet des erreurs (misappariements).
* Système enzymatique les corrige (hMLH1, hMSH2).
* Altération facilite l’apparition de cancer (instabilité des microsatellites, phénotype RER+ (cancer du côlon et de l’endomètre).



## 4. Résistance à l’apoptose

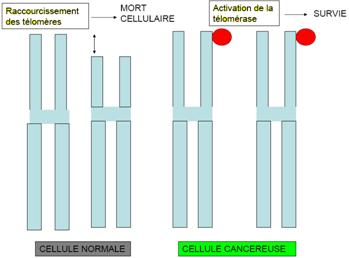
* Mutation de gènes pro-apoptotiques (p53, MYC).
* Mutation de gènes (ou surexpression de facteurs) anti-apoptotiques (Bcl-2 dans lymphome folliculaire).

## 5. Résistance à la destruction par les cellules immunocompétentes

* Cellules immunocompétentes : lymphocytes NK, macrophages.
* Par synthèse de protéines de surface non reconnues comme étrangères par les cellules immuno compétentes.
* Par destruction des cellules immunocompétentes.

## Immortalisation des cellules

* Après un nombre défini de mitoses, les cellules normales meurent (sénescence cellulaire).
* 🡪 accourcissement des structures distales des chromosomes (télomères).
* Dans certaines cellules tumorales ce raccourcissement est évité par activation d’un enzyme (télomérase).



# III. Caractéristiques fonctionnelles des cellules cancéreuses

* Cellules relativement autonomes et indépendantes :

1. Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (facteurs de croissance) venant de l’environnement.
2. Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs.
3. Résistance à l’apoptose.
4. Prolifération illimitée (immortalité, perte de la sénescence).
5. Perte de l’inhibition de contact.
6. Défaut d’ancrage (prolifération possible sans support solide, en milieu liquide).
7. Capacité à induire l’angiogenèse.
8. Capacité d’invasion tissulaire et diffusion métastatique.
9. Tumorigénicité chez la souris nude.
10. Métabolisme plus actif.
    * Augmentation de la vitesse de multiplication.
    * Glycolyse anaérobie.
    * Synthèses enzymatiques.
    * Parfois sécrétion protéiques ou enzymatiques anormale ou inappropriée (cancer à petites cellules pulmonaires et ACTH).
    * Synthèse de néo-antigènes de surface.
    * Mobilité grâce à pseudopodes.

# IV. Caractéristiques morphologiques des cellules cancéreuses

* Anomalies nucléaires et cytoplasmiques fréquentes.
* Mais pas spécifiques.
* Certains cancers sont composes de cellules s’apparentant à des cellules normales, sans atypie.
* Autres critères alors nécessaires pour porter le diagnostic de tumeur maligne.
* Infiltration tissulaire et organes de voisinage :
* Extensions tumorales endovasculaires.
* Engainement tumoraux périnerveux.
* Métastases.

## 1. Noyau

* Mitose (augmentation des mitoses, mitoses anormales).
* Hypertrophie avec anysocaryose.
* Hyperchromasie.
* Altération des contours.
* Multinucléation.
* Nucléoles proéminents.

## 2. Cytoplasme

* Taille variable
* Anisocytose
* Forme différente
* Aspect différent lié à l’activité de la cellule :
* Vacuolisation (mucus).
* Acidophilie (kératine).
* Pigmentation (mélanine).

## 3. Attention

* Pas de critères morphologiques absolus, nucléaires et cytoplasmiques, permettant de déterminer si une cellule est cancéreuse ou non.

# V. Stroma tumoral

* Tissu du soutien d’un cancer (tissue conjonctif, vaisseaux, matrice extracellulaire, cellule inflammatoires).
* Tout ce qui est présent au sein d’une tumeur et n’est pas une cellule tumorale.
* Sert de charpente à la tumeur et assure ses apports nutritifs.
* Variations :
* Abondant et fibreux (« squirrheux » : cancer du sein et du pancréas).
* Grêle (consistance molle de la tumeur : lymphome).
* Richement vascularisé: carcinome endocrine, cancer du rein.
* Parfois très riche en cellules inflammatoires: certains cancers du sein, du côlon, de l’estomac (parfois associé à meilleur pronostic).
* Stroma sous la dépendance des cellules tumorales :
* Synthèse facteurs de croissance pour prolifération et synthèse des fibroblastes du stroma (FGF, TGF).
* Synthèse facteurs angiogéniques (VEGF) pour prolifération et croissance des néovaisseaux du stroma.

# VI. Histoire naturelle du cancer

## 1. Plusieurs étapes

1. Transformation cancéreuse d’une cellule (lésions ADN).
2. Expansion clonale de la cellule cancéreuse (accumulation mutations).
   * Pour les carcinomes, au départ limité à l’épithélium lui ayant donné naissance= dysplasie.
   * Puis cancer in situ.
3. Croissance de la masse tumorale :

* Cancer invasif (synthèse enzymes protéolytiques, angiogenèse).
* Apparition de clones variants du clone initial= hétérogénéité de la tumeur (comportements prolifératifs, invasifs, antigéniques, métastatiques, sensibilité à chimiothérapie, différents)

1. Invasion des tissus avoisinants par la prolifération tumorale (extension loco-régionale).
2. Dissémination des cellules tumorales à distance du foyer tumoral initial et formation de foyers tumoraux secondaires (métastases).

## 2. Transformation cancéreuse d’une cellule anormale

* Lésions acquises de l’ADN dues à des agents environnementaux (ici virus HPV).
* Mutations dans le genome.
* Dérégulation de la proliferation cellulaire (activation d’oncogènes, inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs).
* = Promotion (avantage sélectif/aux autres cellules) et prolifération.
* Expansion clonale avec accumulation d’anomalies génomiques.
* Apparition dysplasie (ou néoplasie intra-épithéliale, CIN=cervical intraepithelial neoplasia).
* Uniquement décrite dans les épithéliums.
* Prolifération intra-épithéliale avec désorganisation architecturale intéressant le 1/3 inférieur (stade1), puis les 2/3 (stade 2) puis la totalité de la hauteur de l’épithélium (stade 3).
* Atypies nucléaires, mitoses.

## 3. Dysplasie

* Terme utilisé le plus souvent pour décrire des lesions de prolifération cellulaire, de néoplasie intra-épithéliale (état pré-cancéreux).
* Dysplasie décrites dans les épithéliums (muqueuses malpighiennes (col utérin, oesophage), épithélium glandulaire digestif, muqueuse respiratoire, épithélium des voies excréto-urinaires, parenchymes mammaire, prostatique, pancréatique).
* Pathologiste doit grader degré de dysplasie (plus la dysplasie est marquée, plus le risque de transformation en cancer est élevé, avec implication thérapeutique= surveillance accrue, exérèse endoscopique ou chirurgicale, etc.).
  + Dysplasie légère, modérée, severe.
  + Néoplasie intra-épithéliale de grade 1, 2 ou 3.
  + Dysplasie (ou néoplasie intra-épithéliale) de bas grade (1) ou de haut grade (2 et 3).
* Terme utilisé le plus souvent pour décrire des lésions de prolifération néoplasique intra-épithéliale (état précancéreux).
* Terme de dysplasia (dys=anomalie, platein: construire) également utilisé pour décrire :
* Lésion résultant d’une anomalie du développement d’un tissu, d’un organe (dysplasie rénale).
* Certaines lésions malformatives (dysplasia fibreuse des os).

## 3. Croissance tumorale

* Carcinome in situ: Tumeur maligne limitée à l’épithélium (intraépithéliale).
* Prolifération de cellules épithéliales cancéreuses ne franchissant pas la membrane basale de l’épithélium.
  + Pas de stroma.
  + Pas d’embols.
  + Pas de métastase.
  + Souvent difficile de distinguer morphologiquement cancer in situ de dysplasie sévère (en pratique pas d’importance car attitude thérapeutique identique).
* Localisation : les mêmes que les dysplasies.
* Evolution :
  + Le plus souvent vers cancer invasif.
  + Délais variables.
  + Régressions spontanées rares, décrites.
* Traitement : local (chirurgie, destruction laser, etc.) curatif.

## 4. Carcinome invasif

* Invasion des tissus environnants due à acquisition de nouvelles propriétés biologiques par les cellules tumorales :
* ↓ Adhésivité cellulaire (↓ expression molécules d’adhésion).
* Dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire (protéases).
* Mobilisation et migration des cellules cancéreuses.
* Elaboration du stroma (angiogenèse).
* Pour la plupart des carcinomes: phase de carcinome in situ puis carcinome invasif par franchissement de la membrane basale.
* Autres cancers non épithéliaux sont d’emblée invasifs.
* Exception: mélanome (pouvant présenter phase initiale intra-épidermique).

## 5. Croissance tumorale

* Carcinome invasive :
* Diminution adhésivité (perte des jonctions intercellulaires, diminution d’expression des molécules d’adhésion (cadhérines et intégrines), détachement des cellules).
* Synthèse d’enzymes protéolytiques dégradant la membrane basale.
* Carcinome microinvasif (infiltration partie superficielle du chorion) puis infiltrant (stade local) :
* Attachement aux constituants de la matrice (expression de cadhérines).
* Dégradation de la matrice extracellulaire (métalloprotéases).
* Migration des cellules tumorales (facteurs de mobilité, déplacement par pseudopodes).
* Synthèse de facteurs de croissance, d’angiogenèse.
* Elaboration du stroma.
* Infiltration et destruction des tissus.

## 6. Invasion locale et loco-régionale

* Cancer invasif détruit les tissus normaux :
* Utilise les voies de moindre résistance pour se propager: espaces conjonctifs lâches, espaces péri-nerveux, parois vasculaires.
* Tissus + résistants: périoste, disques intervertébraux, cartilage épiphysaire.
* Cellules tumorales isolées peuvent diffuser à distance de la tumeur principale (récidives locales).
* Envahissement par contiguité des organes de voisinage et des structures adjacentes (= extension régionale) :
* Effet de masse.
* Obstruction (canal, gros vaisseaux, etc.).

## 7. Métastases

* Foyers cancéreux secondaires :
* Développés à distance de la tumeur primitive.
* Croissance autonome, indépendante de la tumeur primitive.
* Dissémination par voies lymphatiques et sanguines, ou par cavités naturelles (plèvre, péritoine, etc.).
* Sites métastatiques les plus fréquents :
* Ganglions, poumon, foie, os, cerveau, péritoine, plèvre, etc.
* Découverte
* Métastase parfois révélatrice de la tumeur primitive.
* Découverte simultanée (synchrone).
* Au cours de l’évolution d’un cancer traité (métachrone).
* Capacité des tumeurs à donner des metastases mal connue :
* Glioblastome cérébral et carcinome baso-cellulaire cutané ne donnent pratiquement jamais de métastases.
* Métastases fréquentes pour les mélanomes et les cancers pulmonaires.
* Implications de l’expression de certaines molécules d’adhésion par les cellules tumorales :
* Muscle, rate, thyroïde: organes très vascularisés, siège exceptionnel de métastases.

### a. Embols et métastases

* Embols : migration des cellules cancéreuses dans les vaisseaux.
* Lyse de la paroi vasculaire (intégrines et protéases, néovaisseaux du stroma très perméables).
* Intravasion: passage dans le courant sanguin ou lymphatique.
* Résistance à agressions mécaniques (pression sanguine, élongation dans capillaires).
* Résistance à cellule du système immunitaire (LT cytotoxiques).
* Agrégation c tumorales en amas et agrégation plaquettaire au contact (protection et favorise adhésion aux parois vasculaires).
* Métastase: foyer cancéreux secondaire.
* Lyse de la paroi vasculaire (intégrines et protéases).
* Extravasation: sortie des c tumorales du vaisseau et infiltration parenchyme.
* Molécules d’adhésion leur permettant de s’ancrer dans le tissu.
* Facteurs de croissance.
* Résistance à cellules du système immunitaire présentes dans le tissu (LT cytotoxiques, macrophages).
* Stroma réaction et néoangiogenèse avec néovascularisation de la métastase.

### b. Métastases ganglionnaires

* Au début :
* Dans territoire de drainage ganglionnaire normal de la région atteinte.
* Puis canal thoracique puis circulation générale.
* Ganglion sus-claviculaire : ganglion de Troisier (dernier relais avant circulation générale, diffusion à tout l’organisme du processus cancéreux).
* Cancers les plus lymphophiles : cancer du sein, thyroïde, col utérin, mélanomes, etc.
* Lymphangite carcinomateuse : dissémination abondante et diffuse de cellules cancéreuses dans les lymphatiques d’un organe entier (poumon).

### Technique du ganglion sentinelle

* 1er relais ganglionnaire du drainage lymphatique d’un cancer: ganglion sentinelle.
* Si ganglion sentinelle indemne :
* Probabilité que les autres ganglions soient métastatiques faible.
* Curage ganglionnaire alors pas utile (complications: lymphoedème, lésions nerveuses, etc.).
* Recherche du ganglion sentinelle dans :
* Cancer du sein.
* Mélanome.
* Par technique
* Colorimétrique (froide): injection colorant (bleu méthylène) au sein du foyer cancéreux, 1er ganglion se colorant (ganglion sentinelle).
* Radioisotopique (chaude): injection produit radioactif au sein du foyer cancéreux. Recherche avec sonde 1er relais au sein duquel se concentre radioactivité: ganglion sentinelle.
* Envoi du ganglion pour examen extemporané au pathologiste :
* Coupe en 2, appositions sur lame, coloration au giemsa rapide.
* Réponse ganglion bénin: pas de curage ganglionnaire.
* Réponse ganglion métastatique: curage ganglionnaire.
* Puis ganglion inclus en paraffine, coupé à plusieurs niveaux de coupe (10) avec étude immunohistochimique (avec l’anticorps anti-cytokératine) pour rechercher des micrométastases.
* Si à l’issue de l’analyse définitive découverte d’une micrométastase: curage ganglionnaire réalisé dans un deuxième temps.

### c. Métastases hématogènes

* Embols dans capillaires, veines, artères (rares).
* Trois types de migration :
* Migration type cave: supérieur (sein), inférieur (rein, utérus, foie).
* Migration type porte: système porte → méta hépatiques (souvent cancer digestif).
* Migration type pulmonaire: veines pulmonaires, VG aorte, métas ubiquitaires (os, foie, cerveau, surrénales, reins, etc.).

### d. Métastases hépatiques

* Primitif les plus frequents.
* Voie porte :
* Cancers gastrointestinaux (côlon, estomac, grêle).
* Cancers pancréatiques.
* Artère hépatique :
* Sein.
* Poumon.
* Cancer génito-urinaire.
* Mélanome.
* Sarcomes.

### e. Métastases pulmonaires

* Primitif les plus frequents :
* Cancer du sein.
* Cancers digestifs.
* Cancers du rein.
* Cancer de la thyroïde.
* Cancer génito-urinaire.
* Mélanome.
* Sarcomes.

### f. Métastases osseuses

* Primitif les plus fréquents :
* Cancer du sein.
* Cancers pulmonaires.
* Cancers du rein.
* Cancer de la thyroïde.
* Cancer de la prostate.
* Neuroblastome (chez l’enfant).

### g. Métastases cérébrables

* Primitif les plus frequents :
* Cancer du sein.
* Cancers pulmonaires.
* Cancers digestifs.
* Mélanome.

### h. Tumeur de Krulenberg

* Métastase ovarienne d’un adénocarcinome à cellules indépendantes de l’estomac.

# VII. Aspect anatomo-pathologique

## 1. Tumeurs épithéliales malignes

### a. Carcinome épidermoïdes

* Organes : muqueuses oropharyngées, œsophage, trachée, poumon, peau, col utérin, vagin, canal anal.
* Macroscopie : tumeur ulcéro-bourgeonnante blancâtre friable.
* Origine : cellule d’un épithélium malpighien.

### Aspect histologique

* Prolifération tumorale d’architecture lobulée.
* Cellules arrondies ou polygonales au cytopaslme éosinophile ou acidophile (resemblant aux cellules ducorps muqueux de Malpighi).
* Ponts d’union entre les cellules (tonofilaments, desmosomes, aspect d’épipine ».
* Synthèse de kératine (maturation cornée) : globe cornés.
* Noyaux atypiques, élargis, irrégulier.
* Mitoses nombreuses, parfois anormale.
* Stroma fibreux +/-abondant.

### Immunohistochimie

* Marqueurs épithéliaux pancytokéraine + EMA+ ?
* Marqueur de différenciation épidermoïde : CK5/6+.

### b. Carcinome basocellulaire

* Organes : peau.
* Macroscopie : tumeur nodulaire, ulcérée, ulcéro-bourgeonnante, translucide, blanchâtre, parfois pigmentée.
* Origine : cellules basales épithéliales, plutôt d’origine pilaire.

### Histologique

* Prolifération tumorale d’architecture lobulée.
* Lobules appendus à la basale épidermique, infiltrant le derme.
* Cellules cylindriques au cytoplasme basophile (reproduisant aspect des cellules basales).
* Disposition palissadique en périphérie des lobules tumoraux.
* Fentes optiquement vides de rétraction.
* Parfois différenciation pilaire avec synthèse de kératine (maturation cornée) : globes cornés.
* Noyaux +/- atypiques élargis irrgulier.
* Mitoses +- nombreux.
* Stroma fibreux.

### Immunohistochimie

* Marqueurs épithéliaux : pancytokératine +, EMA+.
* Marqueur de différenciation épidermoïde: CK5/6+.

### b. Adénocarcinome

* Organes : muqueuses et parenchymes glandulaires. Muqueuse gastrique, grêle, colorectale, pancréatique, muqueuses endométriale, parenchyme mammaire, ovarien, hépatique, glandes salivaires, poumon, peau (glandes sudorales), rein.
* Macroscopie : tumeur ulcéro-bourgeonnante blanchâtre friable « en lobe d’oreille ».
* Carcinome hépatocellulaire : tumeur nodulaire polychrome, blanc jaune verdrâtre.
* Carcinome à cellule claires rénal : tumeur nodulaire blanc-jaunâtre, foyers nécrotiques, hémorragiques.
* Origine : cellules épithéliale glandulaire.

### Description histologique

* Prolifération tumorale d’architecture tubulée glandulaire, cribriforme papillaire, lobulée, trabéculée.
* Produit de sécrétion éosinophile dans la lumière des glandes.
* Cellules cylindriques sécrétantes.
* Cellules arrondies au noyau refoulé en périphérie d’une vacuole de sécrétion (cellules en bague à chaton).
* Atypies nucléaires.
* Mitoses.
* Adénocarcinome à cellules en bagues à chaton :
  + Toute localisation (mais le plus souvent estomac).
* Prolifération tumorale composée de cellules arrondies.
* Au cytoplasme éosinophile.
* Renfermant souvent une vacuole de sécrétion claire.
* Refoulant le noyau en périphérie du cytoplasme.
* Adénocarcinome mucineux (=colloïde muqueux).
* Toute localisation (mais le plus souvent côlon).
* Prolifération tumorale composée de vastes flaques de mucus.
* Au sein desquelles flottent des cellules arrondies ou cylindriques.
* Sécrétantes.
* Au noyau +- atypique.
* Adénocarcinome à cellules claires du rein :
* Prolifération tumorale composée de cellules arrondies polygonales.
* Au cytoplasme clair.
* Au noyau élargi nucléolé.
* Organisées en travées en lobules, en structures pseudo-acineuses ou papillaires.
* Adénocarcinome papillaire de la thyroïde :
* Prolifération tumorale composée de cellules arrondies ou polygonales.
* Au cytoplasme éosinophile.
* Au noyau élargi nucléolé, clarifié, tendant à se chevaucher.
* Organisées en papilles et en vésicules.
* Calcosphérites dans le stroma.

### Histochimie

* Cellules mucosécrétantes colorées par le PAS et le bleu alcian (colorant des mucines).
* ++QE à chaque description histologique : mais il n’y aura pas de question à l’examen dessus, c’est juste pour être sur qu’on le lise. Clairement dit par le prof donc faites lui plaisir lisez le au moins.

### Immunohistochimie ++QE

* ++QE : ça c’est important il faut le savoir mais on le reverra surtout pour les métastases après.
* Marqueurs épithéliaux : pancytokératine +, EMA+.
* Cytokératine 20+ cytokératine 7- : origine primitive colique.
* CK20- CK7+ : origine primitive autre que colique.
* TTF1+ : origine primitive pulmonaire.
* Thyroglobuline + : origine primitive thyroïdienne.
* Hépatocyte + : carcinome hépatocellulaire..
* Récepteurs aux œstrogènes + et à la progestérone + : origine primitive gynécologique (sein, ovaire, utérus).

### c. Carcinome endocrine

* Organes : pancréas, muqueuses digestive (estomac, grêle, colon), muqueuse bronchique (poumon).
* Macroscopie : tumeur nodulaire banc-jaunâtre.
* Origine : cellule endocrine.
* Diagnostic de malignité repose sur la mise en évidence de métastase.
* En leur absence : tumeur endocrine de pronostic incertain.

### Aspect histologique

* Prolifération tumorale d’architecture lobulée et trabéculée, endocrinoïde.
* Stroma fibreux hyalin, richement vascularisé.
* Atypies nucléaires.
* Mitoses.

### Immunohistochimie++QE

* Marqueurs épithéliaux : pancytokératine +, EMA+.
* Chromogranine+, NSE+, synaptophysine+, CD56+.

### Carcinome endocrine à petites cellules ++QE

* Organe : surtout le poumon (autres localisations rarissimes).
* Aspect histologique :
* Forme peu différenciée d e carcinome endocrine.
* Prolifération tumorale d’architecture lobulée, trabéculée ou massive.
* Cellules de petite taille au cytoplasme peu abondant, arrondies ou ayant une inflexion fusiforme.
* Souvent artefacts d’écrasement.
* Atypies nucléaires.
* Mitoses.
* Nécrose.
* Immunohistochimie :
* Chromogranine+, NSE+, synaptophysine+, CD56+.
* Marqueur de prolifération : Ki67+.

### d. Carcinome urothéliaux

* Localisation ; bassinet, uretère, vessie, urèthre.
* Origine : cellules urothéliale.

### Histologie

* Tumeur d’architecture papillaire et lobulée.
* Cellules cylindriques et arrondies.
* Atypies nucléaires variable.
* Activité mitotique variable.
* 3 grades cytologique (I à III).
* pTNM :
* Respectant le chorion (pTa).
* Infiltrant le chorion (pT1) et la musculeuse (pT2).

## 2. Tumeur mélanocytaire maligne

### a. Mélanome

* Organes : peau, choroïde (oeil), oesophage, canal anal.
* Origine : mélanocyte de l’épiderme.
* Macroscopie : tumeur nodulaire hétérogène, polychrome, noir-brun-bleutée.

### Histologie

* Tumeur d’architecture lobulée trabéculée et massive.
* Migrations mélanocytaires isolées trans-épidermiques.
* Cellules arrondies de grande taille ou fusiformes.
* Cytoplasme clair, éosinophile ou pigmenté.
* Atypies nucléaires.
* Nucléoles préminents.
* Mitoses

### Histochimie

* Pigment mélanique coloré par le Fontana.

### Immunohistochimie

* Protéine S100+.
* HMB45+.
* Mélan-A+.

## 3. Tumeurs mésenchymateuse maligne

### a. Sarcome

* Organes : ubiquitaire (mais surtout tissus mous, membres, abdominal et retro-péritonéal).
* Macroscopie : tumeur nodulaire blanchâtre, remaniements nécrotiques, kystiques, hémorragiques.
* Aspect histologique
* Architecture compacte, diffuse.
* Composée de cellules fusiformes, parfois arrondies, disposées en faisceaux entrecroisées.
* Atypies nucléaires.
* Mitoses.
* Nécroses.

### b. Fibrosarcome

* Origine : fibroblaste.
* Faisceaux entrecroisés.
* IHC : vimentine+.

### c. Liposarcome

* Origine : cellules adipeuse.
* Lipoblastes, fond myxoïde, vaisseaux ramifiés.
* IHC : protéine S100+.
* Biologie moléculaire : t(12,16) q(13,11).

### c. Léiomycsarcome

* Origine : cellule musculaire lisse.
* Faisceaux entrecroisés à angle droit.
* IHC : actine+, desmine +.

### d. Rhadomyosarcome

* Origine : cellule musculaire striée.
* Cellules rondes cytoplasme éosinophile
* IHC : desminse + myogénine+.
* Biologique moléculaire.

### e. Angiosarcome ou sarcome de Kaposi

* Prolifération structures vasculaires.
* Nappes diffuses de cellules fusiformes ou arrondies.
* Délimitant fentes vasculaires.
* IHC : Facteur VIII, CD31+, CD34+, HHV8+.

### f. Tumeur nerveuse maligne

* Origine : cellule de Schwann.
* Cellules fusiformes disposées en faisceaux entrecroisés.
* IHC : PS100+.

### g. Synoviosarcome

* Origine : ?
* Nappes diffuses de cellules fusiformes au cytoplame basophile.
* Architecture hémangiopéricytaire avec vaisseaux rémifiés.
* Noyaux réguliers.
* Mitoses.
* IHV : vimentine+, EMA+ focalement, CK+ focalement.

### h. Tumeur atromale digestive (GIST)

* Origine : cellule de Cajal.
* Architecture diffuse.
* Cellules fusiformes ou arrondies.
* Mitoses parfois.
* IHC : CD117+ (c-Kit+) CD34+.

### i. Lymphomes

* Origine : lymphocytes.
* Organes :
* Ganglions.
* Rate.
* Foie.
* Moelle osseuse.
* Extre-ganglionnaire (tube digestif, poumon, glandes salivaires, etc.).
* Macroscopie : tumeur blanchâtre, molle, « chair de poisson ».

### Lymphome B

* Marqueurs B : CD20, CD79a.
* A ne pas savoir pour l’examen de juin, mais ECN.
* Lymphomes à petites cellules : lymphomes lymphocytique (LLC).
  + Lymphome MALT. CD5+ CD23+
* Lymphome folliculaire. CD5-CD23-
* Lymhpome du manteau.
* Lmphome de Burkitt.
* Lymphome à grandes cellules (centroblastique immunoblastique) : facteur de mauvais pronostic : Blc2, MUM1+, BcL6-.

### Lymphome T

* Marqueurs T: CD3, CD4, CD5, CD8, (CD2, CD7, etc.).
* Localisation : souvent cutané initialement.

### Lymphome anaplasique

* Marqueurs B et T négatifs le plus souvent.
* CD30+, EMA+, ALK1+.

### Maladie de Hodgkin

* Atteinte ganglionnaire (cervicale, médiastinale ++, axillaire, etc.).
* Ganglions fermes, indurés.
* Histologie :
* Architecture scléro-nodulaire (fibrose disséquant le parenchyme ganglionnaire).
* Cellule de Reed-Sternberg : cellule de grande taille, noyau polylobé, plusieurs nucléoles.
* Granulome hodgkinien: Infiltrat polymorphe (riche en polynucléaires éosinophiles).
* IHC : CD30+ CD15+.
* Autres hémopathies
* Myélomes :
* Origine : plasmocyte.
* CD138+.
* Chaines légères kappa et lambda.
* Ig1, IgG, IgM.
* Mastocytose :
* Origine mastocyte.
* CD117+.
* Sarcome granulocytique.
* Origine : cellule lignée granuleuse.
* Myélopéroxydase +.
* Marqueur B et T-.
* Marqueurs plasmocytaires -.
* Marqueurs lymphomes anaplasiques et hodgikinien -.

# VIII. Pathologiste et cancer

* Rôle diagnostic : typage de la tumeur.
* Histologie.
* Immunohistochimie.
* Parfois aide études moléculaires (recherche de mutations spécifiques de certains types tumoraux notamment certains lymphomes ou sarcomes).
* Apporter facteurs pronostiques.
* Macroscopiques (nécrose, rapport a....
* Sur pièce opératoire.
* Facteurs pronostiques macroscopiques et microscopiques :
* Pourcentage de nécrose (sarcome).
* Caractère complet ou non de l’exérèse, distance par rapport aux limites d’exérèse.
* Facteurs pronostiques microscopiques :
* Degré de différenciation tumorale.
* Grading histologique.
* Degré d’infiltration tissulaire.
* Extensions tumorales endovasculaires (capillaires, vieines artères).
* Engainement tumoraux péri-nerveux.
* Métastases ganglionnaires (nombre, effraction capsulaire ou non).
* Permet de déterminer score pTNM.

## 1. Score pTNM ++QE

* Classification histo-pronostique international.
* Pour chaque organe, pour certains types tumoraux :
* Utilisée pour décision thérapeutique (chimio, Rx).
* Utilisée pour prognostic.
* T (pour tumor): fonction du degré d’infiltration tumorale ou de la taille de la tumeur.
* N (pour node): absence (N0) ou présence de métastases ganglionnaires (N1).
* M (pour metastasis): absence (M0) ou présence de métastases viscérales (M1).
* TNM cancer du côlon : exemple à ne pas connaitre.
* TX La tumeur primitive ne peut être évaluée.

T0 Pas de tumeur primitive décelable.

Tis Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissement de la lamina propria.

T1 Tumeur envahissant la sous muqueuse.

T2 Tumeur envahissant la musculeuse.

T3 Tumeur envahissant à travers la musculeuse, la sous séreuse.

T4 Tumeur envahissant directement d’autres organes ou structures de voisinage et/ou dépassant le péritoine viscéral.

* NX Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées.

N0 Pas d’adénopathie régionale métastatique.

N1 1 à 3 adénopathies régionales métastatiques.

N2 >4 adénopathies régionales métastatiques.

* Mx Détermination impossible de l’extension métastatique.

M0 Pas de métastase visceral.

M1 Métastase visceral.

## 2. Grading histologique

* Score de Scarff et Bloom (cancer du sein).
* Score de Gleason (cancer de prostate).
* Grading de Fuhrmann (cancer du rein).
* Grading des tumeurs urothéliales papillaires (grades 1 à 3).
* Grading des sarcomes (score FNLCC).
* Score histopronostique des mélanomes.
* Scores à ne pas connaitre donc je n’ai pas pris les diapos qui les détaillées (Diapo 106 🡪 111).

## 3. Marqueurs pronostiques et thérapeutiques

* Marqueurs pronostiques et thérapeutiques immunohistochimique :
* Expression de Bcl-2 par les lymphomes B de haut grade: facteur de mauvais pronostic.
* Expression nucléaire de RO et RP par les cellules d’un cancer du sein: traitement anti-hormonal.
* Expression membranaire intense de C-erb-B2 par les cellules d’un cancer du sein: traitement avec monoclonal anti-HER2 (Trastuzumab).
* Marqueurs pronostiques et thérapeutiques moléculaires (recherchés par un biologiste moléculaire sur pvts tumoraux congelés par le pathologiste ou pvts tumoraux inclus en paraffine).
* Amplification c-myc dans neuroblastome: facteur de mauvais pronostic.
* Mutation KIT dans tumeur stromale gastro-intestinale.
* Mutation KRAS dans cancer du côlon (pas d’intérêt à la chimiothérapie anti-EGFR).

## 4. Pathologiste et biopsie d’une métastase ++QE

* Confirmation de la métastase si tumeur primitive connue.
* Microscopiquement métastases peuvent :
* Avoir le même aspect que la tumeur primitive.
* Être mieux différenciée.
* Être moins bien différenciée.
* Si tumeur primitive non connue, donner indications sur type histologique et siège possible.
* Par l’aspect morphologique et immunohistochimiques :
* Sarcome (CD117+, CD34+: tumeur stromale du tractus gastro-intestinal).
* Mélanome (PS100+, HMB- 45+, Melan-A+): peau (exceptionnel: oesophage, canal anal, vagin).
* Si tumeur primitive non connue, donner indications sur type histologique et siège possible.
* Par l’aspect morphologique et immunohistochimique :
* Carcinome épidermoïde (CK5/6+): oesophage, poumon, col utérin, ORL, canal anal, peau.
* Carcinome endocrine (chromogranine+, synaptophysine+, CD56+): pancréas, iléon, appendice, estomac, poumon (TTF1+).

### a. Pathologiste et biopsie d’une métastase d’un adénocarcicome

* CK20+ / CK7-: origine primitive colique.
* CK7+ / CK20-: tous les autres adk.
* Mammaglobine, GCDFP15: (sein).

### b. Origine primitive d’une métastase d’un carcinome

* TTF1+: origine primitive pulmonaire ou thyroïdienne.
* Thyroglobuline: origine primitive thyroïdienne.
* PSA: origine primitive prostatique.
* RO Récepteur Œstrogène /RP Récepteur Progesterone: origine primitive gynécologique (sein ou parfois ovaire).
* Hépatocyte: carcinome hépato-cellulaire (CHC).

# ++QE du chapitre : classification des tumeurs, principe de la classification TNM, marqueurs pour rechercher origine primitive

ATHEROSCLEROSE

# I. Introduction

## Définition de l’OMS (1958)

* « Association variable de remaniements de l’intima des grosses et moyennes artères consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média ».

## Epidémiologie

* Première cause de mortalité (proche de celle du cancer).
* « Widow maker » : touche et tue les hommes de la cinquantaine.
* Atteint les femmes après la ménopause.
* Grave par son évolution sténosante et ses complications.

# II. Les lésions

* Des lésions précoces appelées stries lipidiques ont été décrites sur autopsies de jeunes soldats morts à la guerre de Chorée.
* Les **stries lipidiques** sont réversibles mais peuvent évoluer vers la plaque d’athérome.
* La strie lipidique est constituée de l’accumulation, dans l’intima, de cellules spumeuses.
* La cellule spumeuse est un macrophage ou une cellule musculaire lisse ayant migré dans l’intima et chargée d’esters de cholestérol (LDL oxydées).
* L’accumulation de cellules spumeuses réalise la strie lipidique, visible au niveau de l’endothélium comme une protrusion linéaire de l’endothélium, de couleur jaune.
* Elle est plus fréquemment retrouvée au niveau des bifurcations artérielles, dans le sens du flux sanguin.
* La **plaque athéromateuse** **simple** est u nodule fibro-lipidique situé dans l’intima.
* C’est une évolution de la strie lipidique.
* Elle est constituée de deux parties : le centre lipidique et la chape fibreuse, riche en fibres de collagène, cellules musculaires lisses et matrice extracellulaire.
  + La chape fibreuse sépare le core lipidique du reste de l’intima. Elle est formée de cellules musculaires lisses, de matrice extracellulaire, et de fibres de collagène.

Il est difficile de savoir si ce sont des réelles fibres musculaires lisses ou si ce sont des myofibroblastes (fibroblastes qui expriment des protéines contractiles).

* + Le centre lipidique contient des spumeuses sont localisées dans al couche profonde de la chape fibreuse et dans le core lipidique.
* La média de l’artère est normale à ce stage mais il existe une destruction de la membrane élastique interne.
* La **plaque athéromateuse compliquée** :
* Rupture de la lésion qui libère du matériel athéromateux. Survient particulièrement :
* Soit à un endroit passage d’une zone fixe à une zone mobile.
* Soit à une zone de bifurcation artérielle.
* Exemple :
  + Origine des artères coronaires.
  + Origine des artères digestives.
  + Origine des artères rénales.
* Ulcération (disparition de l’endothélium) et thrombose. Survient particulièrement :
  + Artère cervicales à destinée encéphalique (+++ artères carotides internes).
* Sténose et remodelage. Survient particulièrement :
* Artère coronaire dans la partie moyenne et distale.
* Anévrysme : apparition progressive d’une dilatation de l’artère. Il survient essentiellement :
  + Sur l’aorte :
    - Dans sa portion ascendante thoracique.
    - Et dans sa portion abdominale descendante (en dessous des artères rénales en particuliers).
  + Au niveau des artères iliaques et de l’artère poplitée.

# III. Classification

* Classification de Stary comprenant 6 stades auxquelles sont associés :
* Etat d’évolution de la lésion.
* Profil d’âge de manifestations.
* Manifestations cliniques.
* Ne pas confondre avec la classification de Leriche et Fontaine elle décrit des stades cliniques des artérites des membres inférieurs.

# IV. Répartition

* **L'athérosclérose** se développe particulièrement :
* Au niveau des zones de contrainte mécanique, c'est à dire les branches de division, les bifurcations, les courbures artérielles.
* Elle se développe également particulièrement au niveau des artères soumises à contrainte mécanique externe, comme les artères coronaires épicardiques soumises aux mouvements de la systole ventriculaire.
* **Localisation**. Par ordre de fréquence décroissante, l'athérome se développe plus souvent au niveau :
* De l'aorte abdominale.
* Des artères coronaires.
* Des artères des membres inférieurs.
* De l'aorte thoracique ascendante.
* Des artères cervicales à destinée encéphalique, carotide, sous-clavière et vertébrale.
* **Type histologique d’artère** : surtout les artères élastiques mais aussi les artères coronaires (différents athéromes: coronaire chez le jeune hyperlipidémique stressé, athérome aortique avec anévrysme des vieux hypertendus fumeurs).

# V. Physiopathologie

1. **Dysfonction de l'endothélium** : synthèse de LDL oxydés.
2. **Constitution** **des lésions athéromateuses** : capture par des histiocytes.
3. **Complications de la plaque athéromateuse** : facteurs déclenchants ± facteurs génétiques.
4. **Théories physiopathologiques** : métaboliques, infectieux, inflammatoire.
5. **Stabilité des plaques** : balance fibrose/inflammation.

* Depuis 10 des traitements ont été mis en place qui permet de bloquer ou de retarder l’évolution de la maladie athéromateuse.

# VI. Facteurs de risques

* Facteurs non modifiables :
* Terrain familial.
* Age et Sexe.
* Facteurs modifiables :
* Facteurs comportementaux.
* Lipides plasmatiques :
  + Le cholestérol.
  + L'hypertriglycéridémie.
* Tabagisme.
* Hypertension artérielle.
* Diabète.
* Autres (« nouveaux ») facteurs de risque :
  + Homocystéinémie.
  + Molécules de l'inflammation : protéine C réactive, fibrinogène, Inter-Cellular Adhesion Molecule 1(ICAM1).
  + Molécules de la coagulation : Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) , facteur VII.

CONGESTION

Active ou passive

Localisée ou généralisée

# I. Introduction

* Augmentation du volume sanguin dans un tissu ou organe.
* Causes et topographies multiples.

# II. Active ou passive

## Congestion active

* Ouverture des sphincters artériolaires pré-capillaires.
* Stagnation du sang dans capillaires et veinules.
* Transsudation du plasma.
* ± Rupture des capillaires et extravasation.
* Résultat : rougeur, gonflement, chaleur.

## Congestion passive

* Stase dans les veinules et capillaires en raison d’un obstacle au retour veineux.
* Transsudation plasma (œdème).
* Rupture vasculaire et extravasation.
* Souvent chronique.
* Résultat : rouge violacé, gonflement, froid.

# III. Localisée ou généralisée

* Localisée :
* En amont d’un obstacle veineux.
* En aval d’un territoire artériel.
* « Généralisée » par insuffisance cardiaque :
* Gauche : retentit sur poumon.
* Droite : retentit sur foie.

THROMBOSE

# I. Définitions

* La thrombose est la coagulation du sang dans une cavité vasculaire (cœur, artère, veine, capillaire) au cours de la vie.
* Le thrombus ainsi formé exclut par définition :
* Les caillots sanguins formés après la mort (caillots post-mortem ou cadavériques).
* Une collection de sang coagulé hors d’une cavité vasculaire.

# II. Facteurs de thromboses

## Facteur pariétal

* Une lésion de la paroi vasculaire aboutit à une interruption de l'endothélium : elle permet le contact entre le sang et le collagène de la paroi vasculaire.

Ce facteur est le seul qui soit nécessaire à la constitution d'une thrombose et il suffit pour déclencher le processus thrombotique.

* Les causes de cette lésion pariétale sont multiples :
* Traumatismes : compression, contusion, clamps chirurgicaux.
* Turbulences : au niveau des valvules ou des carrefours vasculaires (rôle surtout dans la constitution des thromboses artérielles et intra-cardiaques).
* Inflammation : artérites, phlébites, causes septiques.
* Athérosclérose : ce facteur est souvent isolé dans les thromboses artérielles.

## Facteurs hémodynamiques

* Ils favorisent surtout l'augmentation de taille d'une microthrombose déjà constituée.
* La stase (ralentissement de la circulation sanguine) est un facteur prédominant de la formation des thromboses veineuses. Elle entraîne également une souffrance endothéliale par hypoxie.
* Les causes de la stase sanguine sont nombreuses :
* Veines : varices, décubitus prolongé, immobilisation platrée.
* Artères : anévrisme, hypotension.

## Facteur sanguin

* « L'hyper-coagulabilité » constitue un facteur de risque indéniable.
* Parmi ses causes, on peut citer :
* Maladies de la crase sanguine proprement dites, génétiques ou acquises.
* Etats d'hyperviscosité sanguine (polyglobulie, hémo-concentration, etc.) Contraception orale, hypercholestérolémie

# III. Morphologie du thrombus

* Le thrombus récent peut prendre des aspects variables.
* Dans sa forme typique, le thrombus veineux complet, constitué après plusieurs heures, comporte 3 parties :
* Une tête (thrombus blanc) constitué de plaquettes et de fibrine adhérant à la paroi.
* Un corps (thrombus mixte) constitué en alternance d'éléments figurés du sang (leucocytes, hématies, plaquettes) et de fibrine : aspect hétérogène et strié (stries de Zahn). Le mécanisme de cette alternance est expliqué par les turbulences consécutives à l’obstacle initial (tête) : il se crée une série d’ondes stationnaires où le sang est immobile et coagule (bandes rouges), alternant avec des zones de turbulences, où les plaquettes et la fibrine s’accumulent (bandes blanches) favorisant la coagulation sanguine dans la bande rouge suivante.
* Une queue (thrombus rouge): coagulum plus ou moins solide pauvre en fibrine, flottant vers l'aval du vaisseau, parfois sur plusieurs centimètres de long.

# IV. Effet sur la lumière

* **Absence d’effet par persistance du chenal** : anévrisme artériel.
* **Thrombus totalement oblitérant** : le plus souvent veineux ou capillaire, mais aussi des artères de petit ou moyen calibre; peut évoluer vers une reperméation par thrombolyse ou fenestration.
* **Thrombus partiellement oblitérant ou mural** : artères de gros et moyen calibre, cœur.
* **Macroscopiquement**, le thrombus est ferme, adhérent à la paroi, sec. Ces caractéristiques permettent, lors de la réalisation d'une autopsie, de le distinguer de caillots post mortem :
* Ces derniers sont lisses, brillants, moulés sur les cavités vasculaires, non-adhérents.
* Ils peuvent être rouge-sombre, « gelée de groseille » ,(coagulation en masse du sang) ou jaunâtres, « graisse de poulet » (fibrine et sérum).

# V. Evolution du thrombus

* **Thrombolyse** :
* Destruction du thrombus par les enzymes fibrinolytiques du plasma et restauration de la perméabilité vasculaire.
* Possible pour des thrombus petits et récents. C'est une éventualité facilitée par la thérapeutique.
* **Organisation du thrombus** :
* Le thrombus est progressivement recouvert et pénétré par des cellules endothéliales, monocytes-macrophages et cellules musculaires lisses provenant de la paroi vasculaire à laquelle il adhère.
* La fibrine est dégradée, progressivement le thrombus est remplacé par un tissu conjonctif néo-formé.
  + **Si le thrombus était mural** : il va s'incorporer à la paroi artérielle ou cardiaque en se recouvrant progressivement de cellules endothéliales.
  + **Si le thrombus était oblitérant** : les néo-vaisseaux sanguins qui traversent le thrombus peuvent aboutir à une reperméabilisation de la lumière vasculaire. Celle-ci reste le plus souvent incomplète ou très rudimentaire.
* **Migration du thrombus** (embolie) :
* Rupture, puis migration constituant un embole.
* Rupture souvent au niveau de la queue du thrombus qui est plus fragile.
* Ce phénomène constitue le risque évolutif principal des thromboses, surtout veineuse profondes, des artères de gros calibre comme l’aorte ou intra-cardiaques.

**Ramollissement du thombus** (rare) : résulte de l'action des enzymes des polynucléaires présents dans le thrombus. Il peut favoriser sa migration. Le ramollissement purulent est rare. Il correspond à l'infection par des bactéries, avec risque d'embolie septique.

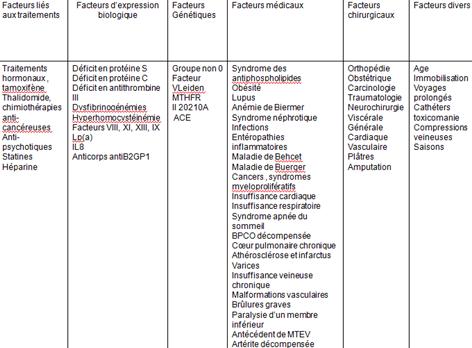
* **Calcification du thrombus**, aboutissant à la constitution de phlébolithes au niveau de varices thrombosées par exemple.

# VI. Formes topographiques

* Veineuses.
* Artérielles.
* Capillaires.
* Cardiaques.

## 1. Thromboses veineuses

* V. surales.
* V. fémorales.
* V. iliaques et hypogastriques.
* (V. splénique et porte).
* Favorisées par la stase, l’inflammation de voisinage.



## 2. Thromboses artérielles

* Athérosclérose.
* Hyperviscosité.
* Maintien d’une position.

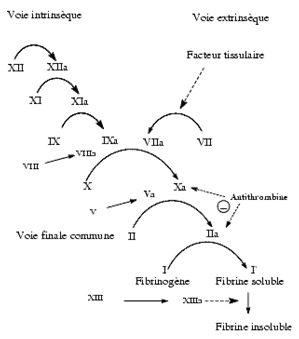
## 3. Thromboses capillaires

* Coagulation Intra Vasculaire Disséminée :
* Déclenchement diffus d’une coagulation généralisée, qui va épuiser le stock de facteurs de la coagulation et donc se compliquer d’hémorragie.
* Micro-Angiopathie Thrombotique (ou syndrome urémo-hémolytique) :
* Microthrombi rénaux et cutanés.
* Déclenchés par infection ou conflit immun.

## 4. Thrombose cardiaque

* Facteur hémodynamique : en amont d’un retrécissement mitral; dans une oreillette non contractile (ACFA).
* Facteur pariétal :
* Sur un endothélium lésé (valvulopathie).
* Sur une cicatrice d’infarctus sous-endocardique.

# VII. Coagulation du sang



EMBOLIE

* C’est la migration et l’arrêt d’un corps étranger dans la circulation sanguine.

# I. Généralités

* Le corps étranger s’appelle un embole.
* Dans plus de 90% des cas il est fait de fragments de thrombus, autorisant à part de thromboembolie.
* On dira quelques mots des étiologies plus rares.
* Rappelons que les médecins peuvent provoquer des embolies :
* Par accident : air dans vaisseaux sanguin avec perfusion mal faite.
* Ou dans un but thérapeutique : injection de façon sélective avec des sondes d’artériographie des petits fragments de matériel (billes de polyvényle 🡪 déclenchent en plus une thrombose en leur contact) pour les tumeurs hypervascularisé :
  + Pour les tuer.
  + Pour les éviter de saigner.
  + Avant un traitement chirurgical.
* Variétés des embolies :
* Selon la nature de l’embole : 90% des cas fibrino-cruorique, 10% restant divers (plaque athérome, cellules, graisse, gaz).
* Selon le trajet de l’embole.
* Selon les conséquences de l’embole.

# II. Nature de l’embole

## 1. Embol fibrino-cruorique

* Il représente plus de 90% des emboles.
* Il provient de la fragmentation d’un thrombus :
* Veineux (fréquent) : fréquent dans membres inférieurs et rare dans les membres supérieurs (souvent due à anomalie anatomique avec paquet vasculaire comprimé.
* Intracardiaque (rare) : trouble du rythme tel que fibrillation auriculaire.
* Ou artériel (plus rare encore).
* Il peut être responsable de manifestations ischémiques.

## 2. Embol cellulaire

* Soit cellules normales (trophoblastes). Cellules du trophoblaste envahissent de manière physiologique les vaisseaux de l’utérus 🡪 leur migration est à l’origine de lésions cutanées très prurigineuses.
* Soit cellules tumorales, capables d’envahir une paroi vasculaire (cancer bronchique, prostatique, rénal, thyroïdien, etc.).

## 3. Embol graisseux

* Deux cadres principaux :
* Embole de moelle osseuse.
* Embole de cholestérol.
* Embolie de moelle osseuse :
* Libéré par une fracture (massage cardiaque externe compris) 🡪 attention à immobiliser la fracture le plus vite possible.
* Susceptible de déclencher un syndrome de détresse respiratoire ou de coagulation intravasculaire disséminée.
* Syndrome d’embolie graisseuse :
* Pas contemporain de l’embolie graisseuse, après 1 à 3 jours.
* Définit par une triade clinique :
  + Insuffisance respiratoire aigue.
  + Troubles neurologiques mal systématisés avec des troubles de la conscience.
  + Pétéchies cutanées et muqueuses (en particulier sur la moitié supérieur du corps : bouche, figure, thorax).
* Embolie de cholestérol :
* Cristaux de cholestérols libérés d’une plaque d’athérome.
* Il peut migrer dans les viscères et sous la peau, détermine une thrombose locale et une ischémie :
* Artérioles des reins : 🡪 possibilité d’aggravation de la fonction rénale, il faut donc regarder chez ses patients les doigts et les orteils à la recherche de foyer rouge vif pourpre qui témoigne d’une ischémie locale.
* Artérioles distales des doigts et des pieds.

## 4. Embol athéromateux

* Un fragment plus volumineux de la plaque migre.
* Souvent au niveau d’une bifurcation artérielle d’une collatérale de l’aorte : accident ischémique aigue 🡪 infarctus.

## 5. Embol gazeux

* Deux situations :
* Effractions vasculaires : erreur de perfusion ou coup de couteau dans la veine jugulaire.
* Accident de décompression.

## 6. Embol parasitaire

* Kyste hydatique.

## 7. Embol microbien

* Septico-pyo-hémie.

# III. Trajet de l’embol

## 1. Embolie directe (la plus fréquente)

* D’un thrombus veineux dans le lit artériel pulmonaire.
* D’un thrombus cardiaque ou artériel dans le lit artériel.

## 2. Embolie paradoxale

* Via une communication anormale (rarissisme).
* Exemple : embole de thrombus fémorale 🡪 oreillette droite 🡪 foramen ovale 🡪 oreillette gauche 🡪 ventricule gauche 🡪 rein.
* Exemple :
* Chez patient avec augmentation importante de pression dans le lit pulmonaire, en particulier au moment d’une grosse crise d’asthme.
* Fistule artério-veineuse.

## 3. Embolie rétrograde

* Très exceptionnelle, à contre-courant du flux.
* Parasites (qui nagent très vite).

# IV. Conséquences des embolies

* Parfois rien : embol se dissous rapidement et forte vascularisation collatérale.
* Parfois manifestations aigues de type ischémique : infarctus.
* Parfois manifestations tardives : cœur pulmonaire chronique post-embolique.
* Evidemment dépendante du type d’embol.
* Ne pas oublier la participation des lésions préexistantes du vaisseau récepteur.

## 1. Conséquences des embolies fribrino-cruoriques

* Poumons :
* Mort subite.
* Embolie pulmonaire.
* Infarctus pulmonaire.
* Cœur Pulmonaire Chronique post-embolique.
* Insuffisance cardiaque droite (capacité contractile du cœur droit dépassé par l’augmentation de pression dans les vaisseaux pulmonaires).
* Grande circulation : rein, intestin.
* Infarctus.
* Ischémie chronique.

## 2. Conséquences d’autres embolies

* Microbiennes
* Cancéreuses.
* Parasitaires (échinococcose : kyste localisés partout (dont cerveau) et intraitable).
* Graisseuses.

INFARCTUS

* Foyer circonscrit de nécrose provoqué par l’oblitération d’une artère.

# I. Généralités

* Historique.
* Blanc (pas de phénomène hémorragique secondaire) ou rouge (hémorragie secondaire) en fonction de la circulation collatérale de chaque organe :
* Poumon : crachats sanguinolents.
* Diagnostics différentiels :
* Infarcissement : occlusion veineuse 🡪 diagnostic, traitement et pronostic différent.
* Apoplexie : pas d’obstacle identifiable.

# II. Causes

## 1. Causes générales

* Hémoconcentration favorise la coagulation du sang, s’il elle s’accompagne d’une sténose locale 🡪 infarctus en aval.
* Thrombose 🡪 migration thrombus 🡪 embolie pulmonaire : cause fréquente de morts des patients cancéreux.

## 2. Causes locales

## 3. Causes fonctionnelles

# III. Description anatomo-pathologique

## 1. Infarctus blanc

### a. Macroscopie

* Rose, rouge, rouge sang avec foyer blanc.
* Foyer parallépipédique, cubique, volontier triangulaire (du fait du hyle +++ dans les organes à vascularisation terminale comme la rate et le rein), ou timbre poste (intéresse toute l’épaisseur, dans d’autres organes comme le cœur).
* Arrêt de fonctionnement d’un territoire d’organe. Exemple : chirurgie ne voit pas l’intestin bouger.
* Après quelques jours : blanc avec tendance à se rétracter (diminuer de taille).
* Après plusieurs jours : apparition d’un liseré congestif en périphérie de l’infarctus.
* Après une ou plusieurs semaines : modification de l’infarctus (permet de le dater à posteriori avec précision relative).

### b. Microscopie

* Dans les 3 premiers heures : aucun changement.
* A partir de la 6ème heure :
* Petites modifications avec coagulation en masse du contenu cytoplasmique.
* Modification des organites en microscopie électronique (pas d’intérêt pratique).
* Au bout de 24h :
* Aspect rétracté des cellules.
* Aspect pycnotique des noyaux.
* Coagulation cytoplasmique.
* En périphérie de l’infarctus : polynucléaires, lymphocytes et macrophages.
* (Correspond à l’aspect blanc rétracter en macroscopie).
* Après plusieurs jours :
* Afflux de cellules inflammatoires et de petits vaisseaux néoformés qui viennent participer à l’élimination du matériel nécrosé.
* (Correspond au liseré congestif en macroscopie).

### c. Evolution

* Evolution la plus fréquente : apparition d’une cicatrice fibreuse.
* L’organisme assure la détertion complète ou partielle de tissus nécrosé le remplace par des fibres de collagènes (produit par les fibroblastes qui se multiplie localement) pour la création d’un tissu cicatriciel.
* Ce tissu cicatriciel :
  + Reste inerte dans l’organe (exemple : au niveau du rein, de la rate).
  + Est source de complication secondaire. Exemple :
    - Plage de tissu fibreux au niveau du ventricule gauche qui subit la pression lors des contractions 🡪 poches qui se forme à chaque systole et se vide après en partie).
    - Appelé anévrysme cardiaque (par abus de langage).
    - Risque cette plaque de se rompt + risque de thrombose locale + favorise évolution vers insuffisance cardiaque gauche.
* Infection de l’infarctus :
* Fragilisation des tissus et favorise la rupture anévrysmale.
* Liquéfaction :
* Selon les organes et les territoires la nécrose se fait soit vers une coagulation soit par une destruction par afflux de macrophages qui libère hydrolases qui liquéfient la zone nécrotique (en particulier au niveau du cerveau).
* Progressivement les éléments nécrosés étant repris par les macrophages, apparait une cavité à l’endroit de l’infarctus 🡪 visible par scanner ou IRM.

## 2. Infarctus rouge

### a. Macroscopie

* Foyer de nécrose à caractère hémorragique lui aussi théoriquement systématisé avec limite nette :
* Infarctus rouge cylindrique dans l’intestin.
* Infarctus du poumon par occlusion d’une branche avec forme pyramidale.
* Infarctus qui a tendance à se comporter comme une lésion expansive (inondation par artériole de voisinage qui comprime organe voisin) contrairement à l’infarctus blanc qui a tendance à se rétracter.
* Puis destruction puis élimination du matériel nécrosé.

### b. Microscopie

* ...
* Recrutement cellulaire pour la détertion.
* Apparition de néovaisseaux.
* Puis apparition fibreuse progressive.

### c. Evolution

* …
* Patients chez qui on retrouve sur une radiographie de poumon une image ronde intra-pulmonaire d’allure tumorale souvent assez périphérique difficile à atteindre en biopsie 🡪 forme pseudo-tumorale de l’infarctus.
* Surveiller si ça n’augmente pas de volume.
* Ou on pousse les explorations avec prélèvements pulmonaire à visée diagnostic.
* Hydrolyse puis phagocytose des débris qui transforme le fer en hémosidérine. Forme des granulations (fer + protéines) en partie capter par macrophage et persiste en partie à l’état libre.
* ...
* Evolution vers fibrose :
* Insuffisance cardiaque droite.
* Infection de l’infarctus (fréquent dans le poumon) :
* Filtre muco-ciliaire ne fonctionne plus et les bactéries passent.
* Manifestations hémorragiques :
* Hémorragies digestives basses (si localisé de l’intestin).
* Hématurie (rein).
* Hémoptysie (poumon).

# IV. Description anatomopathologique

## 1. Infarcissement

* Occlusion veineuse.
* Ne se voit dans peu d’organe en clinique : cerveau et parfois organes tributaire du système porte (rate et intestin).

### Cerveau

* Thrombophlébite cérébrale : occlusion par phénomène de thrombose des veines de drainage du cerveau 🡪 donc hyperpression d’amont 🡪 donc apoplexie 🡪 ...
* Triangle de la mort : nez, œil, joues 🡪 le drainage veineux se fait via les veines orbitaires des sinus veineux de la base du crane 🡪 la thrombose peut s’éteindre et entrainer une thrombose cérébrale.
* Patients ayant anomalie de la coagulation spontanée.
* Hypoxie localisée des tissus plutôt qu’une véritable nécrose (nécrose souvent limitée) : lorsqu’on traite la cause de la thrombose et qu’on fait une lyse partielle des thromboses 🡪 récupération fonctionnelle.
* A l’examen du cerveau : plage de nécrose très superficielle du cortex mal limitée, avec œdème périphérique.

### Organes dépendant du système porte

* Retrouvé dans les syndromes myéloprolifératifs au cours desquels des branches de la veine porte se bouchent toutes seules 🡪 hyperpression veineuse d’amont 🡪 stase sanguine 🡪 nécrose.
* Elargissement de l’organe dissocié par des plages hémorragiques interstitielles.
* Si l’obstacle est levé : la circulation reprend, l’hémorragie superficielle est phagocyté (surcharge férique, etc.). De plus au niveau de l’intestin : l’infarctus permet aux microbes de passer la barrière.

## 2. Apoplexie

* Arrêt de la circulation.
* Pas d’infarctus.

INFLAMMATION AIGUE

* L'inflammation est la réaction du tissu conjonctif vascularisé à toute agression tissulaire.
* Elle vise à éliminer l'agresseur et les structures altérées puis à rétablir les structure et fonctions tissulaires.
* On sépare par commodité les réactions aigues et chroniques.
* On désigne par inflammation spécifique un aspect morphologique spécial.
* On décrit des phases successives qui se superposent en réalité.
* Historique :
* Celse (Ier après JC) : 4 signes cardinaux.
* Hunter (fin 18ème siècle) : pas une maladie en soi mais une réaction à des agressions.
* Virchow (fin 19ème siècle) : perte de fonction.
* Conheim, Metchnikoff, Ehrlich, Lewis (1880-1930).

# I. Modifications vasculaires

* Calibre et débit sanguin :
* Apparition très rapide.
* Vasodilatation artériolaire et capillaire après une vasoconstriction inconstante. Responsable d’une augmentation de débit local, puis très vite ralentissement circulatoire, à débit global conservé.
* Augmentation de la perméabilité vasculaire. Le plasma quitte la lumière vasculaire par différents mécanismes :
* Pores endothéliaux dans les veinules.
* Canaux de trans-cytose (sujet à critique, difficile à démontrer de façon formelle).
* Rétraction des cellules endothéliales.
* Nécrose endothéliale, lésion retardée.
* Néo-vaisseaux bourgeonnants.

# II. Phase cellulaire

* Margination des leucocytes, roulades et adhérence.
* Diapédèse.
* Migration orientée par chimiotactisme grâce à gradient de concentration.
* Normalement le sang circule en couches concentriques.
* La vasodilatation et l’exsudation amènent les leucocytes contre les parois.
* Ils se mettent à rouler le long de l’endothélium ....

## 1. L’adhérence et la transmigration sont contrôlées

* Quatre familles moléculaires sont mises en jeu :
* Sélectines.
* Immunoglobulines.
* Intégrines.
* Glycoprotéines mucin-like (GML).
* Mécanismes :
* Redistribution de surface (passe du feuillet intracellulaire à extracellulaire).
* Synthèse accrue de ces protéines membranaires.
* Augmentation d’affinité.
* Maladies de l’adhérence.
* Difficulté à passer au stade cellulaire de l’inflammation.
* Grande sensibilité aux infections.

## 2. Diapédèse

* Il s’agit de mouvements actifs des leucocytes, au niveau veinulaire surtout, favorisés par interactions moléculaires (PECAM).
* Elle concerne en principe au début les polynucléaires neutrophiles, puis les monocytes et lymphocytes.
* Nombreuses exceptions (allergies, viroses, etc.).
* Maladie inflammatoire d’origine virale : surtout lymphocytes.
* Phénomène de réaction inflammatoire allergique : surtout polynucléaires neutrophiles.

## 3. Chimiotactisme

* Mouvement cellulaire orienté le long d’un gradient chimique.
* Les cellules les plus mobiles sont les polynucléaires et les monocytes.
* Sous la dépendance de produits exogènes et endogènes (produits de dégradation bactérienne, c5a, LB4, IL8, etc.).
* On y associe l’activation des leucocytes.

## 4. Phagocytose

* Absorption de matériel étranger ou nécrosé afin de le détruire.
* Reconnaissance et fixation.
* Incorporation.
* Digestion par enzyme hydrolytiques.
* Libération des produits leucocytaires.
* Maladies de la phagocytose.
* Très rares.
* Sensibilité aux agressions bactériennes intenses : responsable d’infections très prolongées.

# III. Médiateurs chimiques

* Ces médiateurs chimiques permettent le contrôle de la phase vasculaire et de la phase cellulaire.
* Discordance entre effets in vitro et in vivo.
* Gros intérêt thérapeutique actuel et potentiel.  
  très nombreux mais ont des caractères communs.

## 1. Caractères communs

* Origine plasmatique ou cellulaire : circulent sous forme de précurseurs ou sont stockés inactifs dans les cellules.
* Activation par liaison à un récepteur spécifique.
* Réaction en chaine (amplification (auto-entretient) ou inhibition (auto-contrôle)).
* Souvent efficaces sur un seul type cellulaire.
* Durée d’efficacité brève.
* Potentiellement dangereux si libération non contrôlée.

## 2. Grandes familles

* Amines vaso-actives : histamine et sérotonine.
* Protéases plasmatiques : complément, kinines, coagulation.
* Métabolites de l’acide arachidonique.
* Facteurs d’activation plaquettaire.
* Cytokines et chimiokines.
* Monoxyde d’azote.
* Contenu lysosomial des polynucléaires.
* Radicaux libres de l’oxygène.
* Neuropeptides.

### Amines vaso-actives

* Premières mises en jeu.
* Responsable d’une vasodilatation intense donc d’une augmentation du lit capillaire.
* Amines vaso-actives représentées :
* Histamine +++ contenu dans les granulations des mastocytes. Libéré sous effet de stimuli divers (chaleur, pression physique, etc.) ou par des récepteurs de surface (activés au cours de la réaction allergique).
* Sérotonine contenue dans les granulations plaquettaires.
* Réaction :
* Contrôlée et localisée.
* Généralisée : vasodilatation de l’ensemble de l’organisme avec effondrement de la pression artériel 🡪 retrouvé dans le choc anaphylactique.
* Anti-histaminiques : permet de contrôler certaines maladies telle que le rhume des foins, la conjonctivite allergique, l’urticaire, etc.

### Complément

* Une vingtaine de précuseurs.
* Activation en cascadepar deux voies.
* Fabrique un complexe d’attaque membranaire (germes) 🡪 particulièrement actif sur la paroi des bactéries et de quelques virus [action effectrice du complément].
* C3a et C5a sont des médiateurs qui entretiennent l’inflammation [action médiatrice du complément].
* Intérêt des inhibiteurs en clinique.
* Pathologie telle qu’agression glomérulaire du rein par un processus inflammatoire dans laquelle on dose le complément pour permettre un diagnostic et surtout un pronostic.

### Kinines

* HMWK (=Kininogène de haut poids moléculaire) est clivé en bradykinine par la kallikréine activée par facteur XII.
* Auto-entretenu tant que la réaction inflammatoire persiste.
* Effet vasomoteur et douloureux (active les nocicepteurs).

## Coagulation

* Cascade d'activation de facteurs qui transforme le fibrinogène en fibrine.
* De nombreux facteurs sont des médiateurs.
* En inhibant la coagulation l'héparine diminue aussi la réaction inflammatoire.

### Arachidonique

* Voie de la cyclo-oxygénase fabrique des prostaglandines (vasodilatation, perméabilité vasculaire, douleur, fièvre).
* Voie de la lipo-oxygénase : fabrique des leucotriènes.
* Voie des lipoxines.
* Aspirine, AINS, corticoïdes.

### PAF

* Très puissant activateur des plaquettes (donc sérotonine).
* Multiples fonctions sur phase vasculaire et cellulaire.
* Inhibiteur du PAF.

### Cytokines et chimiokines

* Ce sont des protéines d’activation cellulaire.
* 5 grandes classes selon leurs effets :
  + Contrôle de la réaction inflammatoire.
* Immunité naturelle.
* Activation macrophagique.
* Chimiokines.
* Effet hématopoïétique.
* En thérapeutique (IFG, anti-IL, CSF, etc.).

### Les autres

* NO : seul médiateur sous forme gazeuse très VD, régulerait l’intensité de la RI.
* Enzymes lysosomiales : activent C3 et C5.
* Radicaux libres d’O2 : actifs mais dangereux, il existe de système anti-oxydant.
* Neuropeptides : Peptide P et ...

## 3. Véritablement actifs in vivo

* Vasodilatation : prostaglandines, amines, vasoactives, NO.
* Perméabilité vasculaires : amines vasoactives, C5a et C3a, leucotriènes C4, D4, E4, PAF.
* Chimiotactisme et activation leucocytaire : C5a, leucotriène B4, chimiokines.
* Fièvre, IL1, IL6, TNF, prostaglandines.
* Douleur : prostaglandines, bradykinines, substance.
* Lésions tissulaires : enzymes lysosomiales, radicaux libres, NO.

# IV. Modes d’évolution

* Résolution complète.
* Abcédation.
* Fibrose cicatricielle.

Fibrose peut être sténosante : exemple dans infection des voies biliaire.

* Evolution vers la chronicité.

# V. Principaux aspects morphologiques

* Séreuse : souvent sans séquelle.
* Fibrineuse : résorption ou fibrose.
* Apparait en particulier sur les surfaces des séreuses (exemple : après péritonite).
* Si résorption : évolution sans séquelle, sans lésion cicatriciel.
* Parfois dépôt de fibrine très perceptible (exemple : frottement péricardique à l’auscultation).
* Suppure : laisse souvent des séquelles.
* Détruit les organes.
* Peu de séquelles ou beaucoup de séquelle selon l’organe : exemple du poumon avec diminution de la mobilité.

INFLAMMATION CHRONIQUE

* Qu’elle ait un début insidieux ou qu’elle soit précède par une inflammation aigue, elle associe :
* Infiltrat cellulaire.
* Et fibrose.

# I. Infiltrat cellulaire et nécrose tissulaire

## 1. Macrophage (monocyte/histiocyte)

* Origine médullaire, passe dans le sang puis les tissus.
* Transmigration active et contrôlée.
* Activation locale.
* Persistance des macrophages par :
* Immobilisation.
* Recrutement.
* Division locale.
* Fonctions du macrophage :
* Phagocytose.
* Sécrétion : au moins 20 facteurs.
  + Enzymes : protéases, hydrolases, phosphatases, lipases, collagénases.
  + Fractions du complément, facteurs de la coagulation.
  + Médiateurs de la réponse immunitaire : leucotriènes, IL1 et 8, TNF, NO, métabolites réactifs de l’oxygène.
  + Facteurs de croissance et métabolisme vitamine D.
    - On ne comprend pas bien le rôle dans l’inflammation.
    - Application clinique : responsable d’une hypercalcémie sanguin qui est marqueur d’une inflammation chronique.

## 2. Lymphocytes

* De nombreuses sous-populations lymphocytaires sont recrutées activement.
* Attirées par chimiotactisme (RANTES).
* Activée par des antigènes présentés par les macrophages, puis rétrocontrôle.
* Effet cytotoxique et sécrétion d’anticorps (immobilisant ou destructeurs).

## 3. Mastocyte

* Sécrète des cytokines (TNF 1 ) en plus de l’histamine.

## 4. Polynucléaire éosinophile

* Chimiotactisme sélectif par l’éotaxine : libère la Major Basic Protein, très toxique.

## 5. Polynucléaire neutrophile

* Peut persister dans une réaction inflammatoire aigue...

# II. Prolifération du tissu conjonctif

* Soit restitutio ad integrum.
* Soit élaboration d’une charpente conjonctive.
* Mécanisme commun aux inflammations aigues et chroniques.
* Démarre rapidement (4ème jour).
* Peut être destructrice.

# III. Cicatrisation du tissu conjonctif

* Evolue en 4 étapes entremêlées :
* Angiogénèse.
* Migration et prolifération fibroblastique.
* Matrice extracellulaire.
* Remodelage par maturation et organisation progressive.

## 1. Angiogénèse

* Bourgeonnement de cellules endothéliales.
* Orienté par un gradient.
* Maturation en tubes capillaires.
* Recrutement de cellules conjonctives pour fabriquer une média.
* Facteurs d’angiogenèse :
* VEGF.
* Angiopoïétines.

## 2. Fibroblastes

* Migration dans le foyer et proliférations locales simultanées.
* Sous la dépendance de FGF, TGF-β, et cytokines fibrogéniques (IL1 et TNF-α).
* Colonisent au départ la fibrine du foyer puis aident à la remplacer.

## 3. Matrice extracellulaire

* Produite en grande partie par les fibroblastes : collagènes de différents types.
* Synthèse associée à une dégradation.
* Les fibroblastes s’endorment ensuite.

## 4. Remodelage par maturation et organisation progressive

* Les cicatrices sont vivantes, évoluent pendant des mois.
* Leur vascularisation diminue, leur matrice s’organise.
* Nombreuses métalloprotéinases produites par de nombreuses lignées cellulaires.
* Facteurs : facteurs de croissance, cytokines et forces d’étirement (kinésithérapie).

## Une forme de l’inflammation... est l’inflammation spécifique

INFLAMMATION SPECIFIQUE

* Une forme spéciale de l’inflammation est une inflammation spécifique.
* Groupement nodulaire de macrophages dits épithélioïdes.
* Autrefois considérée comme spécifique à la tuberculose.
* S’observé dans un groupe de maladies inflammatoires.
* Et de façon localisée au contact d’un corps étranger.

# I. La tuberculose

* Aspects macroscopiques.
  + Nécrose caséeuse (blanchâtre, différente de nécrose hémorragique rouge), corps isolés, infiltrations (organe en entier (rare) ou segment de poumon, partie de la rate, partie du foie, etc.).
* Ulcérations (par processus de fistulisation) et cavernes.
* Aspects histologiques : exsudat, granulome, nécrose.
* Cicatrisation.

# II. La sarcoïdose

* Origine inconnue, nodules, épithélioïdes, cellules géantes, à corps calcifiés.
* Pas de nécrose caséeuse, ou nécrose très focal différente de la tuberculose.
* Ca touche en particulier : les ganglions lymphatiques, les poumons dans espaces interstitiels où ça provoque des granulomes (ne touche pas bronche, vaisseaux et revêtement alvéolaire). Mais touche aussi le rein, le foie, la rate, le cerveau etc.
* Nombreuses atteintes viscérales.
* Profil immunologique, particulier.

# III. Le granulome silicotique

* Sous cutané ou pulmonaire.
* Exposition à la silice (mineur, sableur, etc.).
* Dérèglement, macrophagique/immunitaire.

# IV. Lèpre

* Selon le terrai et la virulence, 4 grands formes cliniques et histologique :
* Indeterminée.
* Borderline.
* Lepromateuse.
* Tuberculoïde.
* Maladie infectieuse liée à bacille de Hansen (mycobacterium leprae).
* Associé à une carence des défenses de l’organisme.
* Contagieuse.
* Lèpre indéterminée :
* Peu de bacille de Hansen.
* Tache dépigmentation.
* Lèpre lépromateuse : lésion cutanée 🡪 nodules.
* Lèpre tuberculoïde : manifestations nerveuses et cutanées.

# V. Maladies vénériennes

* Syphilis : granulomes au stade tertiaire.
* Maladie de Nicolas-Favre : granulomes ayutour de trajets fistuleux sur poly-adénite inguinale (Chlamydia T).

# VI. Autres infections

* Tularémie.
* Mycoses.
* D’autres maladies inflammatoires d’étiologie indéterminée contiennent des granulomes :
* Maladie de Crohn.
* Chéilite granulomateuse.
* Cirrhose biliaire primitive.
* Certains médicaments.

PATHOLOGIE DES PIGMENTS

* Pigment : substance spontanément coloré exogène (introduit dans l’organisme) ou endogène (frabriqué ou accumulé dans l’organisme).
* NB : Macrophage chargé de fer = sidérophage.

# I. Pigments exogènes

* Pigments exogènes :
* Essentiellement le carbone.
* Encre de tatouage.

## 1. Carbone

* Le charbon libère des particules de carbones. Lorsqu’on respire un air pollué on inspire des particules qui vont aux alvéoles et passent dans les cloisons inter-alvéolaire.
* Le pigment carbone s’accumule dans les ganglions lymphatiques intra-pulmonaires puis médiastinaux.
* Ce phénomène peut être très bien toléré ou induire (ou en association avec d’autres substances) une augmentation de volume des ganglions qui alarme les médecins lors d’examen d’imageries.
* Le carbone à l’état pur n’est pas pathogène, il s’accumule dans l’organisme.
* Exemple de surcharge en carbone : intoxication tabagique.
* Associé à d’autres particules fibrosantes ou cancérigènes.
* Fumée de tabac arrive dans alvéole, capté par macrophages alvéolaire.
* Ici l’ensemble des substances donne une coloration brunâtre.

## 2. Tatouage

* Introduction sous la peau de pigments peu soluble.
* Résistant à la phagocytose par les macrophages.

# II. Pigments endogènes

* Pigments endogène :
* Fer.
* Cuivre.
* Mélanine.

## 1. Pigment ferrique

* La pigmentation par surcharge ferrique peut être :
* Localisée.
* Diffuse.

### Localisée

* Pas grave.
* Difficulté diagnostic pour le clinicien.
* Enquête diagnostic quand accompagne maladies potentiellement grave. Le plus souvent accident traumatique pas méchant.
* Exemple : contusion cutanée 🡪 extravasation sanguine 🡪 sang progressivement digéré par macrophages pour donner :
* Hème qui aboutit à la production de bilirubine (rouge 🡪 violet 🡪 vert 🡪 jaune).
* Fer qui se combine à des protéines pour former des grains appelés hémosidérine. Ces grains d’hémosidérine peuvent rester très longtemps et donner à la peau un aspect cuivré/rougeâtre/brunâtre. Ces grains d’hémosidérine peuvent aussi être retrouvés dans l’épaisseur d’un muscle, dans un organe, etc. en cas de contusion.
* Exemple : rupture des petits vaisseaux inter-alvéolaire.
* Apparait au cours d’une maladie appelé syndrome de Goodpasture.
* Production d’anticorps qui bouche les petits vaisseaux qui entraine une stase sanguine.
* Hématurie microscopique et petites hémorragies pulmonaires.
* Lavage broncho-alvéolaire et biopsie du rein.
* Suspicion d’hémorragie méningée spontanée 🡪 recherche de macrophage chargé de fer.

### Diffuse

* Cirrhose hypertrophique dans le diabète bronzé (découvert début du XXème siècle) 🡪 hémochromatose.
* S’opposait à l’aspect clinique et autopsique de l’aspect le plus fréquent des cirrhoses alcooliques :
* Foie rétréci : cirrhose atrophique.
* L’hémochromatose est la plus fréquente des maladies génétique en France (mutation chromosome 6 gène C282Y).
* Clinique : peu de symptômes au début, et lorsqu’ils apparaissent ils peuvent être très variés.
* Asthénie.
* Douleur articulaire.
* Pigmentation spécifique de la peau.
* Cirrhose.
* Diabète.
* Biologique : bilan sanguin pour doser sidérémie et transferrine 🡪 si taux trop élevé alors recherche de la mutation par test génétique.
* Physiopathologie : disparition du contrôle de l’absorption intestinale de fer.
* Peut entrainer la mort, entrainée alors :
* Soit de la cirrhose.
* Soit de la transformation cancéreuse de la cirrhose.
* Traitement : saignée.
* Touche particulièrement :
* Fibrose des ilots de Langerhans.

## 2. Mélanine

* Mélanine :
* Peau : protection du soleil.
* Œil : protéger l’œil des rayons du soleil.
* Quantité :
* Insuffisante : dépigmentation.
* Excessive : hyperpigmentation.

### Depigmentation

* Vitiligo (partiel et acquis : apparition de placards dépigmentés en particulier sur le dos des mains, le visage, etc.).
* Dépigmentation locale et transitoire. Exemple : corticothérapie (par toxicité sur mélanocytes).
* Albinisme congénital.

### Hyperpigmentation

* Provient essentiellement d’une prolifération tumorale des mélanocytes.
* Extrêmement fréquente sous a forme bénigne (grains de beauté ou naevus).
* Congénitaux : plaque plus ou moins étendu, souvent associé à un développement excessif de poil. Petit risque de transformation cancéreuse.
* Acquis : taches pigmentés, surélevée ou plan, quelque fois framboisé en surface. Certains on risque de transformation maligne : mélanome. Le dermatologue distingue les probablement bénins et les probablement à risque de dégénérescence.
* Mélanome :
* Peut survenir en peau saine (70%).

Se développer à partir d’un naevus préexistant (30%).

* Tumeur de croissance rapide.
* Très pigmenté, de contour irrégulier, de pigmentation variable.
* Les mélanomes ont tendance à envahir les vaisseaux sanguins et lymphatiques 🡪 embolie tumorale source de métastases cancéreuses. A l’origine de métastases noires, pigmentées (permet diagnostique).
* La mélanine peut être un marqueur qui se retrouve dans les urines en cas de mélanome.