



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



POINT DE VUE

Quelle place et quel avenir pour l'anatomo-cyto-pathologie des maladies infectieuses et tropicales en France ?



What place and what future for the pathology of infectious and tropical diseases in France?

Paul Hofman ^{a,*,b}

^a *Laboratoire de pathologie clinique et expérimentale (LPCE), hôpital Pasteur, CHU, BP 69, 06002 Nice, France*

^b *Biobanque CHUN, hôpital Pasteur, 06002 Nice, France*

Accepté pour publication le 8 avril 2014

Disponible sur Internet le 20 mai 2014

MOTS CLÉS

Pathologie infectieuse ;
Pathologie tropicale ;
Enjeux ;
Méthodes complémentaires ;
Enseignement ;
Expertise

Résumé La prise en charge des échantillons tissulaires et cellulaires par un pathologiste dans le cadre de la pathologie infectieuse et tropicale en 2014 nécessite à la fois des connaissances dans le domaine de la pathologie morphologique et de la pathologie moléculaire en incluant la maîtrise : (i) de la taxonomie des maladies infectieuses et tropicales et des différents critères morphologiques conduisant à l'identification des agents pathogènes et (ii) des différentes méthodes complémentaires utilisables sur des échantillons fixés afin de mieux détecter et/ou identifier ces agents pathogènes. Un paradoxe semble exister en France entre la fréquence des lésions infectieuses à diagnostiquer dans un laboratoire d'anatomo-cyto-pathologie (ACP) et la perte progressive de l'expertise des pathologistes dans ce domaine. Certaines raisons pourraient expliquer cette situation, dont l'omniprésence des lésions tumorales à gérer en ACP associée aux nouvelles contraintes de l'immunohistochimie et de la pathologie moléculaire en oncologie. Même si les microbiologistes jouent un rôle incontournable pour l'identification des agents pathogènes et pour définir leur sensibilité aux traitements, un grand nombre de ces agents ne peut être diagnostiqué que par les pathologistes, seuls capables d'apprécier les lésions tissulaires et/ou cellulaires associées évaluant ainsi le rôle pathogène des agents infectieux. Cette revue souligne les enjeux actuels et futurs de la pathologie infectieuse et tropicale pour les pathologistes, notamment en France.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Correspondance.

Adresse e-mail : hofman.p@chu-nice.fr

KEYWORDS

Infectious diseases pathology;
Tropical diseases pathology;
Issues;
Ancillary methods;
Educational program;
Expertise

Summary The management of tissues and cellular samples by the pathologists in the infectious and tropical diseases pathology field in 2014 needs a strong knowledge of both morphological and molecular domains which includes the good control: (i) of the taxonomy of infectious and tropical diseases pathology leading to the pathogens identification and (ii) of the ancillary methods which can be used in fixed samples in order to detect or better identify these pathogens. There is a recent paradox in France concerning the frequency of infectious diseases to be diagnosed in pathology laboratories and the progressive loss of pathologist's expertise in this domain. Different reasons could explain this statement including the omnipresence of the tumour lesions to be managed in a pathology laboratory as well as the recent constraints associated with the different biomarkers that are mandatory to be detected by immunohistochemistry and/or by molecular biology. Even if the microbiologists play a pivotal role for identifying the different pathogens as well as for the assessment of their sensitivity to the anti-microbial drugs, a large number of infectious diseases can be diagnosed only on fixed tissue and/or cells by the pathologists. The purpose of this review is to describe the current and future issues of infectious and tropical diseases diagnoses in pathology laboratories, in particular in France.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les maladies infectieuses sont responsables de plus du quart des décès dans le monde (26 % pour l'Organisation mondiale de la santé), avec une forte incidence de ces maladies dans les pays du Sud où par exemple, le paludisme, la rougeole, le sida et la tuberculose sont des fléaux permanents. Toutefois, certaines de ces maladies n'épargnent pas les pays du Nord et peuvent faire apparaître des lésions tissulaires et cellulaires dont le diagnostic peut passer par les laboratoires d'anatomo-cyto-pathologie (ACP). Les pathologistes (notamment en Europe et en France) ont certainement joué un rôle croissant au fil des années pour le diagnostic des maladies infectieuses et tropicales, compte tenu :

- de la progression de l'épidémie liée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'émergence constante de nouvelles lésions (notamment liées aux nouvelles thérapies antirétrovirales) ;
- de l'augmentation des infections opportunistes à diagnostiquer chez les patients bénéficiant d'une transplantation d'organe ou de moelle osseuse, d'une chimiothérapie ou de nouveaux traitements immunosuppresseurs ;
- de l'incidence élevée des maladies nosocomiales ;
- de l'accroissement constant des pathologies infectieuses et tropicales d'importation chez les voyageurs ou les populations d'immigrants.

À cela s'ajoute l'émergence et la ré-émergence des maladies infectieuses virales et non virales pour lesquelles les pathologistes français peuvent être sollicités parfois en urgence sur des échantillons cellulaires ou tissulaires fixés.

Paradoxalement, le nombre de pathologistes s'intéressant et/ou experts en pathologie infectieuse et tropicale s'est progressivement raréfié en France. De la même façon, dans la mise au point faite par Sebastian Lucas sur l'état des lieux de la pathologie infectieuse au Royaume-Uni, il est mentionné que le nombre de pathologistes européens et internationaux (États-Unis) experts en pathologie infectieuse et tropicale est en très nette diminution [1]. De façon surprenante, l'« Armed Forces Institute of Pathology » (AFIP) a fermé récemment, entraînant en particulier la suppression

du département de pathologie infectieuse et son activité d'expertise de recours. La grande majorité des laboratoires de pathologie du réseau international des Instituts Pasteur a également été fermée. De façon similaire, l'Institut de pathologie tropicale à Marseille, dont l'expertise dans l'anatomie pathologique des maladies infectieuses était particulièrement utile et reconnue, a été supprimé. Tout ceci tient probablement à plusieurs raisons (notamment en France), en particulier à l'importance et au rôle de plus en plus marqués que tiennent les pathologistes dans le domaine de l'oncologie, alors que la démographie des pathologistes en France voyait leur nombre diminuer rapidement. Les pathologistes ont vu leur métier se modifier progressivement ces dernières années avec le développement d'anticorps spécifiques et de sondes nucléiques de plus en plus nombreux utilisables sur des coupes déparaffinées de tissus fixés au formaldéhyde. Ces outils complémentaires ont été surtout développés dans le domaine de la pathologie tumorale permettant de confirmer ou de faire le diagnostic d'une prolifération tumorale, et de participer ainsi à l'évaluation du pronostic d'une tumeur. Plus récemment, l'implication du pathologiste dans la prise en charge thérapeutique des patients est devenue essentielle avec l'arrivée des thérapies ciblées et du concept de médecine personnalisée [2]. Dans ce cadre, le renforcement des analyses immunohistochimiques et d'hybridation in situ mettant en évidence des cibles thérapeutiques potentielles, et le fait que l'identification des mutations somatiques et des réarrangements chromosomiques d'intérêt puisse être réalisée à partir d'échantillons fixés dans le formaldéhyde ont ajouté de nouvelles missions pour le pathologiste. Cette accélération des moyens mis à disposition des pathologistes pour optimiser le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer a été accompagnée en France de la mise en place par l'Institut national du cancer (INCa) de plateformes d'oncologie moléculaire, de groupes d'experts de relecture des cas difficiles et de différents réseaux ciblant les pathologies tumorales. Si cette structuration a permis une formidable optimisation de l'offre de soins aux patients atteints d'un cancer, elle a aussi certainement ajouté des contraintes de travail supplémentaire pour les pathologistes.

Contrairement à cette nouvelle orientation de la pathologie en oncologie, le développement de la pathologie infectieuse n'a pas suivi la même accélération et la même optimisation au sein de la communauté des pathologistes français. Au fil des années, l'expertise dans le domaine de la pathologie infectieuse et tropicale s'est donc raréfiée en France, mais aussi en Europe. La perte possible de cette compétence pourrait avoir à court terme des conséquences négatives dans le cadre de l'offre de soin.

Cette revue a pour but :

- de faire le point sur le rôle actuel du pathologiste dans le domaine des maladies infectieuses et tropicales ;
- d'exposer les principales raisons de la diminution de l'expertise en pathologie infectieuse en France ;
- d'analyser les risques potentiels inhérents à une telle décroissance ainsi que les contraintes liées à développer ce secteur de la pathologie ;
- de proposer quelques pistes potentielles afin d'optimiser à court et moyen terme la prise en charge de la pathologie des maladies infectieuses et tropicales en France.

Quel rôle pour le pathologiste dans le domaine des maladies infectieuses et tropicales en 2014 ?

Malgré l'apparence probablement trompeuse que les lésions infectieuses liées au sida sont moins fréquemment observées en France sur les prélèvements communiqués aux laboratoires d'ACP (notamment depuis l'avènement des différentes thérapies antirétrovirales), les pathologistes sont de plus en plus fréquemment sollicités pour donner leur avis sur des lésions inflammatoires associées ou non à des agents pathogènes (Tableau 1). Plusieurs raisons sont liées à cette augmentation :

- la pandémie causée par le sida est en constante évolution dans le monde, ce qui entraîne chez les patients traités par les thérapies antirétrovirales l'apparition de nouvelles lésions tissulaires (en particulier liées aux syndrome d'immunorestauration) [3,4]. À titre d'exemple, si on se limite à l'Union européenne, il n'existe pas de décroissance de nouveaux cas de sida, même si le nombre de patients infectés par le VIH semble décroître [5]. Ainsi 28 038 nouveaux patients infectés par le VIH étaient enregistrés en 2011 pour l'ensemble des 29 pays de la communauté européenne [5]. Depuis 2004, le nombre de cas rapporté annuellement a même considérablement augmenté dans certains pays, triplant en Bulgarie et en Slovaquie et augmentant de plus de 50% en République Tchèque, Grèce, Hongrie, Estonie, Roumanie et Slovaquie [5,6]. Les lésions observées chez ces patients sont variées d'origine infectieuse ou non (notamment toxiques) [3,4]. Les patients non traités par les thérapies antirétrovirales, notamment ceux en provenance des pays sous-développés, continuent à présenter des infections opportunistes liées à une immunosuppression sévère [5,7]. Certaines associations infectieuses deviennent également plus fréquentes, compte tenu de l'émergence de souches de mycobactéries résistantes aux thérapies anti-tuberculeuses [8,9]. Ainsi, les pandémies « jumelles » liées aux infections par le VIH et les mycobactéries tuberculeuses constituent toujours l'un des enjeux majeurs de santé publique à court terme [10]. Dans ce contexte, si plusieurs publications ont montré un déclin progressif du nombre de cas de patients atteints de tuberculose en

Tableau 1 Opportunités actuelles et futures dans le domaine de la pathologie infectieuse et tropicale.
Current and futures opportunities in infectious and tropical diseases pathology.

Augmentation des transplantations d'organe, de moelle osseuse, des chimiothérapies et des traitements immunosuppresseurs et des maladies opportunistes associées
Infections opportunistes associées à la pandémie du sida et émergence de nouvelles lésions tissulaires et cellulaires (en particulier celles liées aux nouvelles thérapies antirétrovirales)
Augmentation des lésions infectieuses associées au sida (tuberculose résistante aux antibiotiques)
Augmentation des maladies tropicales diagnostiquées en France liée à l'augmentation des voyages en pays endémique pour ces maladies tropicales et au flux migratoire des habitants des pays tropicaux
Maladies infectieuses émergentes (et ré-émergentes) d'origine virale et non virale
Corrélation entre la présence d'agent infectieux et l'évaluation des lésions cellulaires et tissulaires (critères de pathogénicité)
Possibilité d'évaluer des lésions infectieuses tissulaires induites expérimentalement chez l'animal
Développement et évaluation de nouveaux outils complémentaires (anticorps, sondes nucléiques) pour la détection et l'identification des agents pathogènes au sein des échantillons tissulaires et cellulaires fixés
Possibilité actuelle et future d'évaluer le pronostic et la prédiction de la réponse thérapeutique de certaines maladies infectieuses

Europe entre 2006 et 2010, il apparaît une recrudescence de cette maladie dans les grandes villes européennes et dans les grandes agglomérations, en particulier chez les patients VIH positifs [11–13] ;

- l'augmentation des transplantations d'organe et de moelle osseuse nécessite une organisation très structurée des laboratoires d'ACP, avec la possibilité d'assurer en urgence ou de façon très rapide la prise en charge des échantillons fixés (tissulaires ou cellulaires) devant une suspicion d'infection opportuniste, associée ou non à des lésions de rejet de greffe [14,15]. La grande majorité des hôpitaux universitaires possèdent des centres de greffe et les laboratoires d'ACP sont donc particulièrement sollicités par les cliniciens ;
- les infections nosocomiales sont observées avec une fréquence allant jusqu'à 30% chez les patients hospitalisés en soins intensifs selon les hôpitaux et les pays industrialisés, et un pourcentage non négligeable d'échantillons tissulaires et cellulaires sont potentiellement adressés aux laboratoires d'ACP pour faire le diagnostic de ces infections [16]. Une enquête française réalisée en 2006 révèle que 17 817 patients sur une population globale de 358 353 patients hospitalisés (soit environ 5%) avaient une ou plusieurs infections nosocomiales. Les germes responsables sont variables (bactéries, champignons, virus) selon le mode de transmission de ces infections (auto-infection, hétéro-infection, xéno-infection, ou exo-infection) [16] ;

- l'incidence de certains cancers augmente en France, en raison en particulier du vieillissement de la population, mais aussi pour certains d'entre d'eux (cancer du poumon chez les femmes) de modifications épidémiologiques. Les chimiothérapies conventionnelles et les nouveaux traitements anti-cancéreux sont responsables de neutropénies et/ou de dysfonctionnement des cellules immunitaires favorisant le développement d'infections opportunistes. Les maladies cancéreuses deviennent de plus en plus chroniques et les traitements se font donc sur des périodes de plus en plus longues. De la même façon, de nouvelles thérapies immunosuppressives (anticorps monoclonaux, thérapies ciblées) sont administrées chez les patients ayant une maladie auto-immune (maladies inflammatoires du tube digestif, maladies rhumatismales, connectivites, etc.) [17]. Ces traitements peuvent favoriser le développement intratissulaire de pathogènes ;
- la fréquence accrue des voyages réalisés dans les pays tropicaux, ainsi que le flux migratoire en France des personnes vivant dans ces pays font que le nombre de maladies tropicales à diagnostiquer dans les laboratoires d'ACP devrait encore augmenter dans les prochaines années [18] ;
- l'émergence (ou la « ré-émergence ») des maladies infectieuses est une constante inéluctable [19–23]. Plusieurs facteurs expliquent ce fait : les modifications climatiques, l'utilisation parfois non adaptée ou excessive des agents anti-microbiens, le déplacement massif des populations, les modifications environnementales, les concentrations urbaines de population, l'augmentation des moyens de transport, l'apparition de nouvelles populations d'immunodéprimé, et plus rarement le bioterrorisme. L'émergence (et la ré-émergence) de zoonoses est permanente conduisant en particulier à des épidémies et plus rarement à des pandémies [20,21]. Ces maladies infectieuses concernent les infections virales mais aussi les infections bactériennes, parasitaires et mycotiques [19–21,24–26]. Au sein des infections virales, les exemples les plus récents et les plus médiatisés sont représentés par les infections dues aux virus *Influenza* de type A (sous-types H1N1 puis H5N1, responsables de la grippe aviaire) et aux *Coronavirus* (responsable de l'« Acute Respiratory Syndrome », ou SRAS, et du « Middle East Respiratory Syndrome », ou MERS) [27–33]. Bien d'autres maladies humaines sont apparues depuis 1950 liées à l'apparition de nouveaux virus (virus West Nile, les paramyxovirus Hendra et Nipah, le virus Ebola, le virus Marburg, le virus Lassa, etc.) [19–21,23]. De nombreuses infections émergentes mais non virales ont vu aussi progressivement le jour ces dernières années comme les infections à *Legionella pneumophila* en 1977, les infections à *Ehrlichia chaffeensis* en 1991, les infections à *Bartonella henselae* en 1992 ou celles dues à de nouvelles espèces de *Rickettsia* en 1994 [19,23]. Il est certain que le pathologiste peut être amené à gérer au sein de son laboratoire les échantillons prélevés chez certains patients contaminés par ces maladies émergentes. Dans ce contexte, la place du pathologiste est majeure afin de définir les organes et les cellules ciblées par l'infection, de faire l'analyse des lésions (infiltrat inflammatoire, nécrose, présence et type de granulomes, invasion, vascularites, diffusion et extension des modifications tissulaires, etc.), d'évaluer les mécanismes possibles mis en jeu dans la pathogénie. Enfin sur un plan plus expérimental, le pathologiste peut être parfois

amené à participer à l'élaboration de modèles animaux puis à l'analyse des lésions tissulaires murines, voire des conséquences des thérapeutiques et des vaccins candidats proposés. Il faut insister ici sur la nécessité de sensibiliser les pathologistes et le personnel travaillant dans les laboratoires d'ACP sur le risque potentiel d'infection et de contagion existant à partir d'échantillons tissulaires et cellulaires, en particulier non fixés. Tout échantillon arrivant dans un laboratoire d'ACP est potentiellement porteur d'un agent pathogène et les précautions doivent être identiques quel que soit cet échantillon. La mise en place d'une démarche d'accréditation au sein des laboratoires d'ACP doit permettre d'établir des procédures de gestion des échantillons tissulaires et cellulaires limitant au maximum les risques d'infection du personnel. Il est certain que la gestion de certains échantillons cellulaires et tissulaires (même fixés) potentiellement infectés par des pathogènes caractérisés par leur haute dangerosité (pathogènes de « classe 4 ») ne doit pas être réalisée par les pathologistes. La transmission directe de ces échantillons vers un laboratoire de classe P4 susceptible « d'abriter » des microorganismes très pathogènes est incontournable [34].

Le développement et l'évaluation (spécificité et sensibilité) des méthodes complémentaires permettant de détecter et/ou d'identifier les agents pathogènes sur des coupes déparaffinées et/ou sur des cellules fixées se font dans le cadre de l'activité des pathologistes [35–37]. Ainsi, la bonne utilisation de nouveaux anticorps et de nouvelles sondes d'acides nucléiques (à la fois pour les tests d'hybridation in situ et pour la détection par PCR des agents pathogènes) est l'une des missions essentielles des pathologistes.

De nouvelles opportunités s'offrent aux pathologistes dans le domaine des maladies infectieuses dans un futur proche. Ainsi de façon similaire à ce qui se passe en pathologie tumorale, les pathologistes pourraient également apprécier à travers les lésions morphologiques et dans certains cas sur les examens de pathologie moléculaire, le pronostic des maladies infectieuses et participer aussi à une évaluation prédictive de certains traitements anti-infectieux [1,38,39]. Ainsi on peut prévoir que certaines techniques ou approches comme celles utilisant la méthodologie GeneXpert puissent permettre de détecter sur échantillons fixés, des facteurs microbiens de résistance ou de sensibilité aux traitements anti-infectieux [38,39].

Les microbiologistes jouent un rôle primordial et incontournable pour le diagnostic, l'identification précise de la souche et l'évaluation de la sensibilité des agents pathogènes aux traitements anti-infectieux. Cependant, la place du pathologiste dans l'évaluation de la pathogénicité d'un agent pathogène présent dans un tissu ou dans un prélèvement cytologique est incontournable, puisque seul le pathologiste peut :

- évaluer la présence d'une réaction inflammatoire et la caractériser (inflammation aiguë, invasion vasculaire, invasion tissulaire, type de réaction granulomateuse, etc.) ;
- localiser l'agent pathogène dans le compartiment tissulaire et/ou la réaction tissulaire observée ;
- détecter la présence d'agent pathogène, en particulier de particules virales, associé à une prolifération cellulaire lymphomateuse ou autre [7,40].

Tableau 2 Raisons possibles de la perte d'expertise en pathologie infectieuse et tropicale en France.*Potential reasons for the decrease of expertise in infectious and tropical diseases pathology in France.***Démographie décroissante des pathologistes en France
Accroissement de l'importance des pathologistes dans l'offre de soins en oncologie**

Rôle diagnostique, pronostique et théranostique en oncologie des pathologistes
Obligation de participer aux réunions de concertation multidisciplinaire
Participation aux protocoles de relecture centralisée
Participation aux protocoles thérapeutiques de plus en plus nombreux
Évaluation et utilisation croissante de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et théranostiques
Gestion de la phase pré-analytique des échantillons dédiés à la pathologie moléculaire
Implication dans la gestion analytique des actes de pathologie moléculaire
Carrières hospitalières et hospitalo-universitaires orientées sur des investissements dans le domaine de l'oncologie

Diminution de la formation des pathologistes à l'histopathologie infectieuse**Place prépondérante des microbiologistes dans l'expertise des maladies infectieuses et tropicales**

Identification rapide des infections à partir des échantillons sanguins (sérologie, hémoculture) ou liquidiens divers (urines, aspirations bronchiques, liquides pleuraux, liquide céphalo-rachidien, etc.)
Précision du diagnostic de l'infection dans les échantillons tissulaires et cellulaires non fixés
Évaluation de la sensibilité aux traitements anti-infectieux
Secteur de biologie moléculaire souvent intégré aux laboratoires de microbiologie

Diminution des maladies infectieuses opportunistes liées au sida depuis l'avènement des trithérapies antirétrovirales**Évolution des pratiques dans les laboratoires d'anatomo-cyto-pathologie**

Diminution de l'activité de microscopie électronique
Diminution du nombre d'autopsies

Enseignement inhomogène de la pathologie infectieuse et tropicale**Place limitée de la pathologie infectieuse dans les congrès de pathologie**

Les raisons possibles de la perte d'expertise des pathologistes dans le domaine de la pathologie infectieuse et tropicale en France

Place croissante de l'oncologie dans l'activité du pathologiste

La place exponentielle de la pathologie tumorale dans les laboratoires d'ACP et le rôle clé des pathologistes dans ce domaine sont une évidence (Tableau 2). L'avènement récent de la médecine personnalisée (ou « stratifiée ») grâce au développement des thérapies ciblées nécessite une évaluation morpho-moléculaire rapide de la plupart des

tumeurs. Si l'on prend l'exemple de la France, la démographie décroissante des pathologistes ces dernières décennies associée à l'augmentation des missions que doit assumer un pathologiste dans le domaine de l'oncologie, fait que l'investissement de ce dernier dans les autres domaines de la pathologie est devenu de plus en plus difficile [2,41]. Ainsi, les pathologistes du secteur public ou du secteur libéral doivent :

- participer de façon réglementaire aux réunions de concertation des pratiques multidisciplinaires (« RCP ») pour chaque pathologie tumorale d'organe selon leur secteur d'activité ;
- gérer les échantillons fixés des patients inclus dans des essais thérapeutiques de plus en plus nombreux ;
- être impliqués dans la relecture centralisée de la plupart des tumeurs dans des réseaux d'expertise ;
- mettre en place rapidement après validation de nouveaux biomarqueurs histologiques (à visée diagnostique, pronostique ou théranostique) ;
- gérer la phase pré-analytique des échantillons dédiés au secteur de pathologie moléculaire et être impliqués dans la phase analytique pour interpréter les résultats moléculaires dans le cadre du diagnostic ;
- standardiser de plus en plus la protocolisation des prélèvements macroscopiques et les comptes rendus d'ACP [42].

Ainsi, le pathologiste doit assurer une triple mission vis-à-vis d'un patient atteint d'une tumeur : faire le diagnostic, apprécier le pronostic et participer de plus en plus activement à la prédiction des réponses thérapeutiques.

Les carrières hospitalières et hospitalo-universitaires des jeunes pathologistes sont rapidement orientées de part leur investissement en oncologie. Parallèlement à cela, une grande majorité des bourses de soutien à la recherche pour les jeunes pathologistes, des programmes nationaux et internationaux de recherche et des budgets hospitaliers pouvant impliquer plus particulièrement les pathologistes sont orientés sur la thématique oncologique. En effet, même s'il existe des programmes de recherche ciblant les maladies infectieuses (programme de l'Agence nationale de la recherche, Projet hospitalier de recherche régional, programme de l'Agence nationale de recherche contre le sida, etc.), il est relativement rare que des pathologistes puissent coordonner ces projets et donc impliquer de jeunes étudiants en ACP.

La place prépondérante des laboratoires de microbiologie dans l'expertise et le diagnostic des pathologies infectieuses et tropicales

Les laboratoires de microbiologie possèdent tous les outils nécessaires pour faire un diagnostic souvent très rapide et précis (identification d'espèce) de la grande majorité des maladies infectieuses et pour déterminer la sensibilité des agents pathogènes aux différents traitements anti-infectieux [43,44]. Les mycologues et les parasitologues possèdent de part leur formation, une très grande compétence pour la reconnaissance morphologique des champignons et des parasites (et pour ces derniers, ils connaissent parfaitement les différentes étapes des cycles parasitaires qui peuvent apparaître très complexes pour les pathologistes). Ainsi, face à un patient présentant une possible infection, les cliniciens ont le plus souvent comme interlocuteurs, les microbiologistes, et ce d'autant plus que les examens des différents fluides biologiques (sérologie,

hémoculture) adressés en microbiologie permettent souvent le diagnostic rapide de cette infection. Il faut signaler aussi ici l'existence des centres nationaux de références (« CNR ») pour l'étude des agents infectieux en France (et ailleurs dans le monde) correspondant à des centres d'expertises pour l'analyse (caractérisation moléculaire, étude de la chimiosensibilité) et la collection d'un type d'agent pathogène précis [45].

Cependant, les différents examens réalisés en microbiologie ne sont réalisables que sur des échantillons non fixés, et le pathologiste est le seul capable d'examiner la réaction tissulaire associée aux agents infectieux et d'apprécier ainsi leur pouvoir pathogène pour l'organisme. L'hypothèse infectieuse peut ne pas être réalisée par le clinicien avant le prélèvement tissulaire et une cause infectieuse est alors assez souvent uniquement diagnostiquée et/ou fortement évoquée sur des prélèvements fixés adressés en ACP.

L'évolution des maladies infectieuses en France ?

Si l'on prend comme exemple l'épidémiologie du sida, les pathologistes ont vu dès 1982 l'apparition ou bien l'augmentation d'agents pathogènes créant de nouvelles lésions tissulaires et cellulaires. Ainsi de très nombreuses infections opportunistes, parasitaires (microsporidiose, cryptosporidiose, isosporose, toxoplasmose...), mycotiques (cryptococcose, histoplasmose...), bactériennes (mycobactériose non tuberculeuses, bartonellose, etc.), ou virales (herpès virus de type 8, etc.) ont été observées dans tous les laboratoires de pathologie en France. Ceci a entraîné une augmentation brutale des techniques complémentaires (histochimie, immunohistochimie, microscopie électronique) nécessaires pour mettre en évidence ou confirmer la présence d'agents pathogènes au sein des lésions tissulaires et cellulaires. Dans ce contexte, certaines équipes ont alors développé des techniques de biologie moléculaire à partir de tissus fixés pour mieux détecter et identifier les agents infectieux. Depuis l'avènement de la trithérapie anti-VIH en France, le nombre des infections opportunistes associées au sida tend à décroître et les lésions à diagnostiquer liées à ces maladies diminuent dans les laboratoires de pathologie.

L'évolution des pratiques médicales en ACP

Compte tenu des différentes approches permettant le diagnostic en anatomo-pathologie, avec l'augmentation très importante de biomarqueurs analysables en immunohistochimie, par hybridation *in situ*, ou par les techniques de pathologie moléculaire, certains outils utiles au pathologiste il y a quelques années, comme la microscopie électronique et certaines colorations histochemiques (Warthin Starry, Brown Brenn, Brown Hoops, etc.), ont progressivement été abandonnés dans les laboratoires de pathologie [46,47]. Cependant, c'est aussi grâce à des colorations histochemiques et parfois à la microscopie électronique que certains agents pathogènes peuvent être encore identifiés dans les tissus et les cellules [5,46–48]. Plus particulièrement, l'inoculation d'échantillons biologiques à des cellules en culture ou à des animaux de laboratoire permet une amplification du nombre de particules virales pouvant être détectées par microscopie électronique puis dans un deuxième temps autoriser l'identification précise du virus responsable [49]. Les colorations permettent aussi parfois d'écarter le diagnostic d'une infection et de participer en complément de l'approche morphologique au diagnostic de

« pseudo-parasites » comme les corps d'Hamazaki Weisenberg ou les anneaux de Liesegang, peu connus des jeunes pathologistes [50]. Il n'est pas impossible que l'absence de maîtrise des colorations histochemiques dans des laboratoires de pathologie puisse limiter la possibilité d'un diagnostic rapide de certaines lésions infectieuses. Des études ultra structurales menées au sein même des laboratoires de pathologie jusqu'à ces dernières années avaient ainsi permis de caractériser des lésions liées à des agents pathogènes [47,51–55]. De la même façon, la diminution progressive (du moins dans certains pays comme la France) du nombre d'autopsies réalisées dans les hôpitaux (en particulier chez les patients immunodéprimés ou les patients décédés dans un service de réanimation), sources inépuisables de données médicales et histologiques dans le domaine des maladies infectieuses, contribue à la méconnaissance des lésions dues à une infection et souvent à des co-infections [56–62]. Dans ce contexte, la perte du dialogue entre le pathologiste et le clinicien via les résultats des autopsies dans le cadre de la pathologie infectieuse a certainement fait décroître l'intérêt du clinicien vis-à-vis du pathologiste dans ce domaine.

Place de la pathologie infectieuse et tropicale dans les congrès de pathologie, dans les modules d'enseignement et dans la littérature médicale spécialisée

Si l'on regarde les programmes scientifiques et les formations médicales continues proposés ces dernières années dans les congrès de pathologie, le temps dédié à la pathologie infectieuse est relativement réduit, ces congrès réservant une large place de leur agenda au domaine de l'oncologie, voire à celui des maladies auto-immunes et dégénératives. La formation proposée aux pathologistes en pathologie infectieuse et tropicale en France est donc ici assez limitée entraînant logiquement une perte des connaissances pratiques et théoriques dans ce domaine. Si l'on prend comme exemple la fréquentation du Club de pathologie infectieuse et tropicale en France ou bien celle des « slides seminar » de pathologie infectieuse organisés lors du Congrès européen de pathologie ou du Congrès nord-américain de pathologie (« USCAP »), on observe une très faible affluence aux différentes sessions. Ceci tient souvent au fait que ces sessions sont considérées à tort comme réservées à la présentation de cas compliqués ou exceptionnels et ne devant pas en principe concerner un jour l'activité d'un pathologiste. Il faut noter que la plupart des sessions dédiées aux différents domaines de la pathologie et des spécialités d'organe incluent de temps en temps des cas pour diagnostic traitant de la pathologie infectieuse. En effet, la pathologie infectieuse est une spécialité « transversale » et chaque pathologiste d'organe est amené dans sa pratique quotidienne à voir des cas liés à une infection. Il existe donc certainement une perte « d'individualisation » de la spécialité « pathologie infectieuse » en tant que telle. Dans ce contexte, il faut souligner que certains domaines de la pathologie infectieuse, en particulier ceux intéressant les maladies tropicales ou bien certaines infections opportunistes très rares pouvant être observées en France, nécessitent une expertise demandant un temps d'apprentissage relativement long. Seule une formation spécifique peut alors maintenir une expertise dans ce champ de la pathologie humaine. L'utilisation des méthodes (immunohistochimie, hybridation *in situ*,

Tableau 3 Principales contraintes liées à la pathologie infectieuse et tropicale dans un laboratoire de pathologie.

Constraints associated with the infectious and tropical disease pathology in a pathology laboratory.

Difficulté de définir pour la pathologie infectieuse et tropicale une activité reconnue par l'administration et le corps médical
Difficulté de maintenir un répertoire important d'anticorps et de sondes nucléiques utilisables sur des coupes déparaffinées ou des cellules fixées
Coût pour le développement d'une activité de pathologie moléculaire dédiée à la pathologie infectieuse dans un laboratoire de pathologie
Perte possible d'attractivité des pathologistes vis-à-vis de la pathologie tropicale
Difficulté de répondre à des appels d'offres de recherche translationnelle ciblant la pathologie infectieuse
Absence de réseau français de banques tissulaires organisées pour les maladies infectieuses

polymerase chain reaction) et des nouveaux outils (anticorps et sondes nucléiques) destinés à optimiser le diagnostic des maladies infectieuses dans un laboratoire de pathologie impose aussi une formation spécifique. Malgré un certain nombre de livres spécialisés dans le domaine des maladies infectieuses, il existe en fait peu d'ouvrages très récents et bien actualisés ciblant la pathologie morphologique et la pathologie moléculaire dans le domaine des maladies infectieuses et tropicales [63–65]. Il est ainsi difficile aux plus jeunes pathologistes de vite trouver un ou plusieurs ouvrages de référence récents et didactiques dans la thématique des maladies infectieuses, contrairement à l'offre considérable et souvent bien renouvelée des livres consacrés à la pathologie oncologique.

Les enjeux actuels et les contraintes de la pathologie infectieuse et tropicale pour les pathologistes

Quels pourraient être les conséquences de voir un désintéressement progressif des pathologistes pour la pathologie infectieuse et tropicale en France et a-t-on besoin d'optimiser rapidement la formation des pathologistes dans cette spécialité ainsi que l'organisation de cette activité dans les laboratoires d'ACP? Il est probable que sans une ouverture plus importante vers un enseignement et une formation médicale continue dédiés à ce domaine, le risque va être une diminution de la compétence en pathologie infectieuse des pathologistes, notamment des pathologistes débutant dans la profession (Tableau 3). Ainsi les difficultés pour diagnostiquer, des infections opportunistes parfois rares, et des pathologies infectieuses et tropicales d'importation ou observées chez le voyageur peuvent entraîner une offre de soin insuffisante pour les patients. De la même façon, même si la présence de « pseudo-parasites » mimant des agents pathogènes est fréquente au sein des prélèvements tissulaires et cellulaires, ceux-ci risquent d'être méconnus [50]. Enfin, en cas de maladie infectieuse émergente ou « ré-émergente », dont le diagnostic doit parfois

être urgent, le pathologiste devra très rapidement se former et faire appel à des compétences alors difficiles à trouver.

Compte tenu d'une demande relativement faible par les pathologistes français pour l'acquisition de nouveaux anticorps spécifiques d'agent pathogène ou de nouvelles sondes applicables pour des tests d'hybridation *in situ*, mais aussi faute d'un marché économique bien défini pour les industriels développant de tels outils, le risque est de perdre la spécificité du diagnostic d'infection dans un laboratoire d'ACP. Ceci peut conduire à une perte de valorisation de cette spécialité, notamment vis-à-vis des cliniciens. De la même façon, il est probable que la « désertification » des examens de microscopie électronique au sein des hôpitaux et des laboratoires d'ACP au profit du développement de cette activité dans des centres de recherche et les facultés de sciences, fait que la reconnaissance et l'identification ultrastructurale de certains agents pathogènes (virus, protozoaires, etc.) dans les tissus humains ne seront plus réalisées et donc connues des pathologistes.

Il peut paraître difficile et onéreux de développer un secteur de pathologie infectieuse moléculaire dans un laboratoire d'ACP. On peut déjà observer par analogie, que l'implantation de la pathologie tumorale moléculaire, même grandement financée par l'INCa, a été parfois difficile à réaliser dans les laboratoires d'ACP et que beaucoup de pathologistes français ont laissé cette activité aux biologistes [66]. De plus, cette activité est soumise à la nécessité d'une démarche d'accréditation selon la norme ISO 15189, dont on connaît la difficulté de mise en œuvre sur le terrain [67,68]. On peut donc anticiper le fait que le développement d'une pathologie moléculaire à « orientation infectieuse » ne puisse pas s'organiser facilement dans les laboratoires de pathologie. Ainsi, l'ensemble des outils de biologie moléculaire applicables sur des blocs de tissus inclus en paraffine pourrait être transféré définitivement dans les laboratoires de microbiologie.

La diminution de l'attente des cliniciens vis-à-vis des pathologistes dans le domaine des maladies infectieuses et tropicales, en particulier compte tenu de la plus grande réactivité des microbiologistes pour pouvoir faire un diagnostic précis, peut aussi refléter de manière indirecte une perte d'expertise et de connaissance des pathologistes dans le domaine.

Le nombre de pathologistes intéressés à développer ou à participer à des projets de recherche translationnelle dans le domaine de la pathologie infectieuse peut continuer à décroître. Si quelques pathologistes français dirigent encore des unités de recherche de l'Inserm ou du CNRS dans certains domaines, en particulier en oncologie, ils sont exceptionnellement responsables d'unité de recherche en pathologie infectieuse. Ainsi la formation par la recherche des jeunes pathologistes dans le domaine des maladies infectieuses se raréfie. De la même façon, le nombre d'appel d'offre ciblant une problématique liée à la pathologie infectieuse, et auquel un pathologiste pourrait prétendre répondre, devient assez exceptionnel, contrairement à un certain nombre d'appel d'offre dans les autres domaines de la pathologie. De la même façon, si la création des tumorothèques ou d'autres biobanques tissulaires et cellulaires a été soutenue par les pouvoirs publics, on peut considérer qu'il n'existe pas en France d'organisation en réseau de biobanques tissulaires et cellulaires ciblant des maladies infectieuses et tropicales. Or il est certain que l'absence de ressources biologiques de ce type ne facilite pas l'émergence de projets de recherche translationnelle

en pathologie infectieuse. Au final, le fait que le temps des pathologistes soit de plus en plus consacré à la prise en charge des tumeurs peut faire que la pathologie infectieuse et tropicale perde de son intérêt aux yeux des pathologistes.

Plusieurs contraintes sont liées pour pouvoir maintenir une activité d'expertise en pathologie infectieuse en France. Il paraît difficile dans le modèle économique actuel des hôpitaux français de créer des postes de pathologistes totalement dédiés à la prise en charge des prélèvements tissulaires et cellulaires d'origine infectieuse et tropicale. Le système français n'autorise pas la possibilité d'avoir une double compétence en microbiologie et en pathologie, tel que cela peut se voir dans certains pays, comme les États-Unis où des pathologistes peuvent être responsables de département de pathologie intégrant un secteur de microbiologie. Ainsi l'exemple de pathologistes nord-américains à l'image de Gary Procop, responsable d'un département de pathologie, de microbiologie et de biologie moléculaire à Cleveland, est remarquable (<http://my.cleveland.clinic.org>). Les possibilités pour les pathologistes français d'aller se former à la pathologie tropicale en faisant des séjours prolongés dans certains pays sont exceptionnelles et il n'existe pas de budget dédié à cela. Le réseau des Instituts Pasteur à travers le monde a longtemps permis une telle formation, mais le nombre de pathologistes travaillant dans de tels instituts tend à disparaître brutalement. Il faut ajouter que bon nombre de pathologistes travaillant ainsi dans ces instituts pouvait grâce à des formations diplômantes délivrées dans les grands secteurs de la biologie (acquisition des certificats d'études spécialisées) avoir des compétences accrues en microbiologie. Une autre contrainte évidente est qu'il est difficile à l'échelle d'un laboratoire hospitalier de posséder un répertoire étendu d'anticorps et de sondes nucléiques ciblant un grand nombre d'agents pathogènes. Maintenir un nombre important de ces outils à un coût très important et la justification d'avoir de nombreux anticorps ou de sondes (dont le « parc » doit être assez vite renouvelé compte tenu de dates de péremption) pouvant être utilisés une fois ou deux sur une année est difficile à avoir vis-à-vis des directions des services économiques. De la même façon, intégrer une unité de pathologie infectieuse moléculaire développant des méthodes de PCR sur des coupes déparaffinées a un coût à justifier et nécessite d'avoir un personnel technique et médical hautement qualifié dans le domaine. Enfin, la diminution des demandes d'autopsies dans les différents hôpitaux français depuis quelques années fait que bon nombre de lésions infectieuses restent non vues et donc sous-estimées. Dans ce contexte s'ajoute la perte de la compétence de la nouvelle génération des pathologistes dans la pratique de ces autopsies. Il peut paraître alors difficile de « ré-activer » ces pratiques, ce d'autant plus que l'activité des pathologistes est en constante augmentation dans bien d'autres domaines.

Les propositions d'orientation pour l'optimisation de la pathologie infectieuse et tropicale

Que pourrait-on envisager afin de dynamiser le secteur de la pathologie infectieuse et tropicale en France (Tableau 4) ?

Tableau 4 Principaux points pouvant permettre d'optimiser la pathologie infectieuse et tropicale dans les laboratoires d'ACP.

Issues to optimise the infectious and tropical disease pathology in a pathology laboratory.

- Développer les outils complémentaires accessibles à tous les laboratoires de pathologie pour détecter et identifier les agents pathogènes sur échantillons fixés
- Intégrer des secteurs de pathologie infectieuse moléculaire dans les départements de pathologie
- Augmenter et/ou créer des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) avec les services de maladies infectieuses cliniques et les laboratoires de microbiologie
- Intensifier les enseignements dédiés à la pathologie infectieuse et tropicale (DES de pathologie, enseignements post-universitaires)
- Créer des programmes d'évaluation des connaissances théoriques et pratiques en pathologie infectieuse et tropicale
- Créer des programmes d'évaluation externe de la qualité en pathologie infectieuse (colorations complémentaires, immunohistochimie, hybridation in situ, pathologie moléculaire)
- Améliorer les programmes de soutien financier pour des projets de recherche en pathologie infectieuse
- Structurer les demandes d'avis et les consultations en pathologie infectieuse par la création d'un réseau d'experts et en s'aidant de la télépathologie

Améliorer l'apport des méthodes complémentaires en pathologie infectieuse

Les méthodes complémentaires actuelles mises à la disposition du pathologiste pour lui permettre de faire ou de préciser le diagnostic d'une infection au sein d'un tissu ou d'une cellule sont en fait celles disponibles en pathologie tumorale. Hormis les colorations histochimiques, ces méthodes utilisent les techniques d'immunohistochimie et d'hybridation in situ. Ainsi, un certain nombre d'anticorps dirigés spécifiquement contre les antigènes d'agents pathogènes sont aisément utilisables sur des coupes déparaffinées [46,48,69–72]. Toutefois, la liste des anticorps commercialisés est actuellement réduite, ceci se limitant aux agents pathogènes les plus fréquents. Ils sont aussi accompagnés du sigle « RUO » pour « research use only », ce qui peut être une limite pour leur utilisation dans le cadre de l'offre de soins [46,48]. L'emploi possible d'autres anticorps ou de sondes nucléiques ciblant des agents pathogènes est souvent réservé à un nombre restreint de laboratoires ou à des laboratoires de recherche. Un élargissement du panel des anticorps utilisables sur des coupes déparaffinées pour la mise en évidence des agents pathogènes serait d'un apport important pour les pathologistes. À l'instar par exemple de la sonde EBER pour la mise en évidence du virus d'Epstein Barr, le développement de sondes ciblant d'autres virus mais aussi spécifiquement des bactéries offrirait aux pathologistes la possibilité de réaliser le diagnostic plus précis et plus rapide de nombreuses maladies infectieuses. L'apparition des thérapies ciblées en oncologie sur des altérations génomiques a entraîné une accélération des applications des méthodes de biologie moléculaire dans les laboratoires de pathologie moléculaire, laissant peu de place à la pathologie moléculaire infectieuse. Si

l'approche par PCR sur coupes déparaffinées permet en théorie de mettre en évidence la plupart des agents pathogènes, comme l'atteste les très nombreuses publications réalisées dans ce domaine, cette technique n'a paradoxalement été que peu ou pas transférée dans les laboratoires de pathologie en pratique courante pour la détection des agents pathogènes [46,73–77]. Plusieurs raisons peuvent expliquer cela :

- il est difficile pour un laboratoire de pathologie de posséder les différentes amorces nécessaires à la détection des pathogènes, compte tenu le plus souvent du peu de nombre de cas à rechercher chaque année, ceci dépendant du recrutement du laboratoire ;
- les tests moléculaires sont relativement onéreux et le remboursement de ces tests est rarement pris en compte, du moins en France et dans une grande majorité de pays ;
- des tests faussement positifs ou faussement négatifs sont rapportés avec une certaine fréquence, entraînant ainsi une méfiance des pathologistes moléculaires et des cliniciens vis-à-vis des méthodes employées et des résultats obtenus dans le cadre de l'offre de soin ;
- un circuit spécifique des échantillons à l'intérieur du laboratoire, associé à des équipements réservés à la manipulation des échantillons infectieux, doit être mis en place et ceci n'est probablement pas envisageable dans toutes les structures de pathologie ;
- un personnel médico-technique spécialisé dans le domaine de la pathologie infectieuse doit gérer ce secteur de pathologie moléculaire ;
- mettre en place l'ensemble de ce fonctionnement peut paraître actuellement démesuré par rapport à la rareté de la plupart des cas à analyser, d'autant plus que les laboratoires de microbiologie ont mis en place les approches de biologie moléculaire à partir de fluides biologiques et d'échantillons non fixés. Dans ce contexte on peut se poser la question de la légitimité pour un pathologiste vis-à-vis d'un microbiologiste de développer de telles techniques de biologie (ou pathologie) moléculaire.

Ainsi, il ne semble pas réalisable en pratique d'installer dans tous les hôpitaux, un secteur d'ACP expert dans la prise en charge de la pathologie infectieuse et tropicale et possédant l'ensemble des techniques complémentaires de détection des agents pathogènes. Une stratégie doit donc se développer à l'échelon de chaque pays ou en Europe afin de trouver la meilleure optimisation et possiblement identifier et soutenir le développement de plusieurs centres experts ayant ainsi une large panoplie d'anticorps et de sondes nucléiques. Ainsi si un tel centre expert existe aux États-Unis avec le CDC d'Atlanta (permettant à la fois d'obtenir un avis diagnostique sur la morphologie des lésions mais aussi de pouvoir bénéficier de l'identification du pathogène grâce à l'existence de nombreux anticorps et de sondes nucléiques), il n'existe pas à ce jour d'équivalence en Europe.

Accroître l'enseignement et la formation médicale continue en pathologie infectieuse

En France, il n'existe pas d'enseignement post-universitaire spécifiquement dédié à la pathologie infectieuse et tropicale, alors que de nombreux enseignements post-universitaires intéressent les autres domaines de la pathologie. Ceci peut s'expliquer par le nombre réduit de pathologistes experts en pathologie infectieuse pouvant

assurer un tel enseignement, mais aussi par le désintéressement possible des pathologistes pour suivre une telle formation compte tenu des exigences professionnelles nécessaires dans les autres domaines de la pathologie. Plusieurs points devraient convaincre les pathologistes de solliciter la mise en place d'un tel enseignement. Comme vu plus haut, la pathologie de l'immunodéprimé en croissance exponentielle est une pathologie très fréquente à prendre en charge dans beaucoup de laboratoires de pathologie. Chez les patients greffés, la pathologie infectieuse doit être littéralement « traquée » par les cliniciens qui multiplient souvent les prélèvements tissulaires et cellulaires adressés en ACP. Il s'agit d'une pathologie spécifique, nécessitant de pouvoir faire des diagnostics précis et très rapides. Des patients atteints du sida, notamment en provenance de pays endémiques dans lesquels les thérapies spécifiques antivirales ne sont pas développées, sont souvent hospitalisés dans nos hôpitaux. Enfin, compte tenu de l'accroissement des voyages dans les pays tropicaux et des migrations des populations en provenance de ces pays, il devient de plus en plus fréquent d'avoir à diagnostiquer des maladies parasitaires et mycotiques fréquentes dans ces pays. C'est dans ce dernier cas de figure qu'il manque de façon certaine des pathologistes spécialisés en pathologie tropicale en France. La plupart des cas transmis aux laboratoires de pathologie font l'objet de confrontation anatomo-clinique et morphologique avec les parasitologues et les mycologues, et dans ce contexte, le rôle du pathologiste est souvent assez réduit, faute de connaissance. C'est dans ce cadre que s'est mis en place la Société européenne de pathologie infectieuse et tropicale dont l'une des missions est d'organiser des symposiums, des groupes de travail et des séminaires de lames thématiques en pathologie infectieuse et tropicale. Il convient certainement de distinguer des symposiums ou des séminaires orientés sur l'enseignement de la pathologie infectieuse des immunodéprimés, et des sessions plus thématiques sur des maladies tropicales qui ne concerneront alors le plus souvent que des lésions très rares et plus « anecdotiques », alors véritable « affaire de spécialiste ».

Création de réseaux d'experts et de programmes d'évaluation (ou d'évaluation externe de la qualité) en pathologie infectieuse et tropicale

À l'instar des réseaux d'expertise développés en pathologie tumorale, l'identification d'un réseau d'experts ou de compétences en maladies infectieuses et tropicales permettrait probablement de renforcer la qualité des diagnostics dans ce domaine. De la même façon, établir des contrôles de qualité du diagnostic morphologique (voire du diagnostic moléculaire), en pathologie infectieuse (tels que ceux réalisés par l'AFAQAP pour les tumeurs et les tests d'immunohistochimie) renforcerait les bonnes pratiques des laboratoires d'ACP dans le domaine de la pathologie infectieuse.

Augmenter le soutien de la recherche en pathologie infectieuse pour les jeunes pathologistes

Hormis bien sûr la réalisation des collections des différents agents pathogènes telles que celles effectuées dans les CNR ou la centralisation des échantillons hautement contagieux dans les laboratoires de type P4, il serait

intéressant de créer des « blocothèques » d'échantillons inclus en paraffine dédiées à certaines maladies infectieuses d'intérêt (tuberculose, mycoses invasives, maladies infectieuses rares, granulomes d'étiologie inconnue, etc.) [35,45]. Cela pourrait favoriser le développement de programmes de recherche translationnelle à partir de tissus récoltés dans les laboratoires de pathologie et à partir de cohortes de patients atteints d'une pathologie infectieuse. La mise en place d'un réseau national identifiant les différents centres de ressources biologiques collectionnant des échantillons tissulaires et cellulaires (congelés et/ou fixés) permettrait de connaître le potentiel de ressources utilisables pour développer des projets de recherche translationnelle [78]. Ces projets pourraient ainsi être plus accessibles aux jeunes pathologistes.

Structurer la télépathologie en France

L'avis de consultation pour des cas de pathologie infectieuse et tropicale en France passe essentiellement par l'envoi par courrier de lames et de blocs de paraffine. Plus rarement des images (le plus souvent sous forme de format JPEG) sont adressées par voie électronique. Il est évident (comme pour les autres pathologies) que la possibilité de digitaliser des lames et d'adresser des images virtuelles pourrait grandement faciliter le développement des avis formulés par des experts et diminuer les délais de transmission des résultats. Ceci prend toute son importance dans le cadre de certaines infections opportunistes ou émergentes dont le diagnostic est parfois lié à une urgence vitale.

Créer des centres experts en pathologie infectieuse et tropicale

La création de centres d'expertise en pathologie infectieuse répondant aux différentes attentes diagnostiques des pathologistes non spécialisés dans ce domaine pourrait avoir un effet facilitateur. Ces centres d'expertise possèderaient non seulement des pathologistes spécialisés dans le domaine de l'infectiologie en particulier dans le domaine des maladies du patient immunodéprimé nécessitant un diagnostic urgent, des maladies tropicales et en pathologie moléculaire, mais aussi les infrastructures ou les plateaux techniques et les panels d'outils complémentaires (anticorps, sondes) pouvant permettre de faire le diagnostic des maladies virales, bactériennes, parasitaires et mycotiques. Reste à savoir si la mise en place de tels centres est réaliste à mettre en place en France et dans chaque pays ou si seulement un certain nombre de centres experts pourraient exister à l'échelon européen ? Dans ce contexte se poserait aussi la question du budget à investir pour développer et pérenniser le fonctionnement de ces centres. Un autofinancement réalisé grâce aux rémunérations obtenues à partir des avis demandés et des cas communiqués est en théorie envisageable mais ceci nécessiterait d'établir un plan économique à moyen terme pour que de tels centres puissent se maintenir. Les pathologistes intéressés dans une telle structuration devraient ainsi susciter la mise en place d'appel d'offres auprès de l'Institut de microbiologie et maladies infectieuses (IMMI) (à l'instar de l'INCa pour l'oncologie) afin de favoriser la création d'un réseau français de « pathologistes infectiologues ». Ce réseau d'experts aurait donc une mission de diagnostic de recours en pathologie infectieuse et tropicale. L'intégration des compagnies industrielles orientées sur les thérapeutiques anti-infectieuses, et dans le cadre de différents partenariats public-privé, pourrait être

aussi envisagée pour maintenir le fonctionnement de tels centres [79]. La possibilité dans le futur de pouvoir détecter à partir de tissus inclus en paraffine certains gènes de résistance ou de sensibilité aux agents anti-infectieux pourrait aussi accélérer la mise en place de tels partenariats.

Conclusion

Même si historiquement les premières observations faites par des pathologistes au travers d'un microscope ont certainement concernées des lésions induites par des agents infectieux, faisant ainsi dire à certains auteurs « que le microbe a créé le pathologiste », l'activité des pathologistes dans les laboratoires d'ACP en France est depuis plusieurs années fortement ciblée sur la pathologie tumorale [80–82]. La pathologie infectieuse est toutefois de nos jours un domaine très important de l'activité du pathologiste. Cette activité s'accroît progressivement compte tenu de l'augmentation du nombre des pathologies associées aux immunosuppressions (transplantation, chimiothérapie, nouvelles thérapies immunosuppressives, épidémie du sida, nouvelles lésions liées aux thérapeutiques antivirales), au flux migratoire des populations, aux voyageurs de plus en plus nombreux et aux infections émergentes ou ré-émergentes. Cependant, la part très importante du temps des pathologistes consacrée à la prise en charge des tumeurs fait qu'il devient difficile pour ces derniers de maintenir un niveau d'expertise dans le domaine de la pathologie infectieuse et tropicale. Le risque est donc une fragilisation de la prise en charge de la pathologie infectieuse et tropicale, accélérée par la concurrence assez légitime des microbiologistes, et ceci malgré le fait qu'un grand nombre de maladies infectieuses ne puisse être diagnostiqué que dans les laboratoires de pathologie. Certaines maladies infectieuses sont rares ou méconnues et la perte d'expertise dans ce domaine pourrait conduire à les mésestimer. Quel que soit le mode d'organisation de cette discipline spécifique existant dans tous les laboratoires d'ACP, l'approche diagnostique est nécessairement multidisciplinaire et la collaboration étroite avec les cliniciens, les microbiologistes et parfois les épidémiologistes est incontournable [83]. Ainsi, il est certainement temps de repenser le mode de formation des pathologistes et le développement d'outils complémentaires accessibles pour le diagnostic des maladies infectieuses et tropicales.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciement

L'auteur remercie très sincèrement le professeur Thierry Jo Molina, président de la Société française de pathologie, pour la relecture de cet article.

Références

- [1] Lucas S. UK infectious diseases and diagnostic cellular pathology: remit, constraints and capacities. *Bull R Coll Pathol* 2011;156:238–42.

- [2] Moch H, Blank PR, Dietel M, et al. Personalized cancer medicine and the future of pathology. *Virchows Arch* 2012;460:3–8.
- [3] Hofman P, Nelson AM. The pathology induced by highly active antiretroviral therapy against human immunodeficiency virus: an update. *Curr Med Chem* 2006;13:3121–32.
- [4] Ramdial PK. Dermatopathological challenges in the human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome era. *Histopathology* 2010;56:39–56.
- [5] Likatavicius G, Van de Laar M. HIV and AIDS in the European Union, 2011. *Euro Surveill* 2012;17:1–5.
- [6] www.unaids.org/en/resources/campaigns/globalreport2013
- [7] Adle-Biassette H. Infections opportunistes chez le patient immunodéprimé. *Bull Div Fr AIP* 2007;46:26–40.
- [8] De Lorenzo S, Tiberi S. Tuberculosis a re-emerging disease. *Intern Emerg Med* 2012;7:S185–7.
- [9] Lynch JB. Multidrug-resistant tuberculosis. *Med Clin North Am* 2013;97:553–79.
- [10] Hofman P. Tuberculosis and HIV: twin pandemics. In: *Treatment strategies-AIDS*. London: Cambridge Research Centre; 2010. p. 155–7.
- [11] De Vries G, Aldrige RW, Cayla JA, Haas WH, Sandgren A, van Hest NA, et al. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. *Euro Surveill* 2014;19:1–8.
- [12] European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2012.
- [13] www.who.int/tb/publications/global_report/fr
- [14] Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601–14.
- [15] Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:521–49.
- [16] www.invs.sante.fr/publications/2009/enquete_prevalence_infections_nocosomiales
- [17] Gentile G, Foà R. Viral infections associated with the clinical use of monoclonal antibodies. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1769–75.
- [18] Spira AM. Assessment of travellers who return home ill. *Lancet* 2003;361:1459–69.
- [19] Huerre M, Hofman P. Emerging infectious diseases. *Ann Pathol* 2000;20:323–42.
- [20] Jones K, Patel G, Levy M. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008;451:990–4.
- [21] Morens D, Folkers G, Fauci A. The challenge of emerging and reemerging infectious diseases. *Nature* 2004;430:242–9.
- [22] Nicolle C. *Le destin des maladies infectieuses*. Paris: Ed Alcan; 1937.
- [23] Schwartz DA, Bryan RT, Hughes JM. Pathology and emerging infections. *Quo vadimus? Am J Pathol* 1995;147:525–33.
- [24] Horby PW, Pfeiffer D, Oshitani H. Prospects for emerging infections in East and southeast Asia 10 years after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2013;19:853–60.
- [25] Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA* 2013;310:308–15.
- [26] Wilson MR. Emerging viral infections. *Curr Opin Neurol* 2013;26:301–6.
- [27] Hilgenfeld R, Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res* 2013;100:286–95.
- [28] Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol* 2005;18:1–10.
- [29] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953–66.
- [30] Ng WF, To KF, Lam WW, Ng TK, Lee KC. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza A subtype H5N1—A review. *Hum Pathol* 2006;37:381–90.
- [31] Tang JW, Shetty N, Lam TT, Hon KL. Emerging, novel, and known influenza virus infections in humans. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:603–17.
- [32] Watanabe Y, Ibrahim MS, Suzuki Y, Ikuta K. The changing nature of avian influenza A virus (H5N1). *Trends Microbiol* 2012;20:11–20.
- [33] Hosburg CR, Nelson AM, editors. *Pathology of emerging infections*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1997.
- [34] www.fondation-merieux.org/laboratoire-p4-jean-merieux
- [35] Braz-Silva PH, Magalhães MH, Hofman V, et al. Usefulness of oral cytopathology in the diagnosis of infectious diseases. *Cytopathology* 2010;21:285–99.
- [36] Cathomas G. Molecular diagnostic in infectious disease pathology: an update. *Ann Pathol* 2009;29:S19–21.
- [37] Cathomas G. Cytopathology of oral infectious diseases: do we really do our best? *Cytopathology* 2010;21:283–4.
- [38] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Availability of an assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*, including rifampin-resistant strains, and considerations for its use - United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:821–7.
- [39] Valour F, Blanc-Pattin V, Freydière AM, et al. Rapid detection of *Staphylococcus aureus* and methicillin resistance in bone and joint infection samples: evaluation of the GeneXpert MRSA/SA SST1 assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78:313–5.
- [40] Hofman P, Huerre M. Cytopathologist's role in detecting and identifying pathogens. *Ann Pathol* 2002;22:289–304.
- [41] Saint-André JP. Medical demography and demography of pathologists: what are the perspectives? *Ann Pathol* 2007;27, 1S37–42.
- [42] Hofman V, Ilie M, Gavric-Tanga V, et al. Role of the surgical pathology laboratory in the pre-analytical approach of molecular biology techniques. *Ann Pathol* 2010;30:85–93.
- [43] Bravo LT, Procop GW. Recent advances in diagnostic microbiology. *Semin Hematol* 2009;46:248–58.
- [44] Procop GW. Molecular diagnostics for the detection and characterization of microbial pathogens. *Clin Infect Dis* 2007;45:S99–111.
- [45] www.pasteur.fr/centres-nationaux-de-reference-et-centres-collaborateurs-de-l-oms
- [46] Hofman P. Apport des techniques complémentaires en pathologie pour le diagnostic des maladies infectieuses. *Bull Div Fr AIP* 2007;46:17–25.
- [47] Mari M, Hofman V, Butori C, et al. What is new in 2010 for electron microscopy in surgical pathology? *Ann Pathol* 2010;30:263–72.
- [48] Procop GW, Wilson M. Infectious disease pathology. *Clin Infect Dis* 2001;32:1589–601.
- [49] Goldsmith CS, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, Nicholson WL, Peret TCT, et al. Cell culture and electron microscopy for identifying viruses in diseases of unknown cause. *Emerg Infect Dis* 2013;19:886–91.
- [50] Hofman P, Huerre M. Diagnostic pitfalls in infectious disease pathology. *Ann Pathol* 2001;21:411–24.
- [51] Curry A, Appleton H, Dowsett B. Application of transmission electron microscopy to the clinical study of viral and bacterial infections: present and future. *Micron* 2006;37: 91–106.
- [52] Gentile M, Gelderblom HR. Rapid viral diagnosis: role of electron microscopy. *New Microbiol* 2005;28:1–12.
- [53] Hazelton PR, Gelderblom HR. Electron microscopy for rapid diagnosis of infectious agents in emergent situations. *Emerg Infect Dis* 2003;9:294–303.
- [54] Michiels JF, Hofman P, Saint Paul MC, Loubière R, Bernard E, LeFichoux Y. Pathological features of intestinal microsporidiosis in HIV positive patients. A report of 13 new cases. *Pathol Res Pract* 1993;189:377–83.
- [55] Michiels JF, Hofman P, Bernard E, et al. Intestinal and extraintestinal *Isospora belli* infection in an AIDS patient. A second case report. *Pathol Res Pract* 1994;190:1089–93.
- [56] Cooper H, Lucas SB. The value of autopsy, believe it or not. *Lancet* 2007;370:27.
- [57] Hofman P, Bernard E, Michiels JF, Thyss A, Le Fichoux Y, Loubière R. Extracerebral toxoplasmosis in the acquired

- immunodeficiency syndrome (AIDS). *Pathol Res Pract* 1993;189:894–901.
- [58] Hofman P, Drici MD, Gibelin P, Michiels JF, Thyss A. Prevalence of toxoplasma myocarditis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Br Heart J* 1993;70:376–81.
- [59] Hofman P, Saint-Paul MC, Battaglione V, Michiels JF, Loubière R. Autopsy findings in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). A report of 395 cases from the south of France. *Pathol Res Pract* 1999;195:209–17.
- [60] Hofman V, Marty P, Perrin C, et al. The histological spectrum of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* MON-1 in acquired immune deficiency syndrome. *Hum Pathol* 2000;31:75–84.
- [61] Lucas S. Causes of death in the HAART era. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:36–41.
- [62] Mudenda V, Lucas S, Shibemba A, O'Grady J, Bates M, Kapata N, et al. Tuberculosis and tuberculosis/HIV/AIDS-associated mortality in Africa: the urgent need to expand and invest in routine and research autopsies. *J Infect Dis* 2012;205:5340–6.
- [63] Cohen J, Powderly WG, Opal SM. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors. *Infectious diseases*. 3rd ed. Edinburgh: Armstrong Mosby; 2012.
- [64] Connor DH, Chandler FW. In: Conner DH, Chandler FW, editors. *Pathology of infectious diseases*. Connecticut: Appleton and Lange; 1997.
- [65] Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. In: Guerrant RL, Walker DH, Well PF, editors. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens, and practice*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.
- [66] Long E, Hofman V, Ilie M, et al. Setting up a department of molecular pathology in oncology in a pathology laboratory (LPCE, CHU de Nice). *Ann Pathol* 2013;33:24.
- [67] Long E, Hofman V, Ilie M, et al. Accreditation of the activity of molecular pathology according to ISO 15189: key steps to follow and the main potential pitfalls. *Ann Pathol* 2013;33:12–23.
- [68] Washetine K, Long E, Hofman V, et al. The accreditation of a surgical pathology and somatic genetic laboratory (LPCE, CHU of Nice) according to the ISO 15189 Norm: sharing of experience. *Ann Pathol* 2013;33:386–97.
- [69] Hofman V, Brousset P, Mougneau E, et al. Immunostaining of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* using monoclonal antibody (19-11) to the Leishmania homologue of receptors for activated C-kinase. *Am J Clin Pathol* 2003;120:567–74.
- [70] Long E, Ilie M, Hofman V, et al. LANA-1, Bcl-2, Mcl-1 and HIF-1alpha protein expression in HIV-associated Kaposi sarcoma. *Virchows Arch* 2009;455:159–70.
- [71] Mahadeva U, van der Walt JD, Moonim MT, Lucas SB. P24 immunohistochemistry on lymphoid tissue: the histopathologist's role in HIV diagnosis. *Histopathology* 2010;56:542–7.
- [72] Moonim MT, Alarcon L, Freeman J, Mahadeva U, van der Walt JD, Lucas SB. Identifying HIV infection in diagnostic histopathology tissue samples—the role of HIV-1 p24 immunohistochemistry in identifying clinically unsuspected HIV infection: a 3-year analysis. *Histopathology* 2010;56:530–41.
- [73] Hofman V, Selva E, Landraud L, et al. Value of PCR amplification from formalin-fixed paraffin-embedded tissues in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Ann Pathol* 2003;23:206–15.
- [74] Hofman V, Dhouibi A, Butori C, et al. Usefulness of molecular biology performed with formaldehyde-fixed paraffin embedded tissue for the diagnosis of combined pulmonary invasive mucormycosis and aspergillosis in an immunocompromised patient. *Diagn Pathol* 2010;5:1.
- [75] Mies C. Molecular pathology of paraffin-embedded tissue. *Current clinical applications*. *Diagn Mol Pathol* 1992;1:206–11.
- [76] Selva E, Hofman V, Berto F, et al. The value of polymerase chain reaction detection of *Mycobacterium tuberculosis* in granulomas isolated by laser capture microdissection. *Pathology* 2004;36:77–81.
- [77] Zsikla V, Hailemariam S, Baumann M, et al. Increased rate of *Helicobacter pylori* infection detected by PCR in biopsies with chronic gastritis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:242–8.
- [78] De Souza YG, Greenspan JS. Biobanking past, present and future: responsibilities and benefits. *AIDS* 2013;27:303–12.
- [79] Hofman P, Bréchet C, Zatloukal K, Dagher G, Clément B. Public-private relationships in biobanking: a still underestimated key component of open innovation. *Virchows Arch* 2014;464:3–9.
- [80] Cunningham GJ. *The history of British pathology*. Bistol, England: Whitetree; 1992.
- [81] De Kruijff P. *The microbe hunters*. New York, NY: Harcourt Brace; 1926.
- [82] Rosati LA. The microbe, creator of the pathologist: an inter-related history of pathology, microbiology, and infectious disease. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:184–9.
- [83] Marty P. Complémentarité pathologiste-microbiologiste : pour un meilleur diagnostic des infections chez les patients immunodéprimés. *Expérience en parasitologie et mycologie*. *Bull Div Fr AIP* 2007;46:5–8.