



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



MISE AU POINT

Que reste t-il de la microscopie électronique pour le diagnostic anatomopathologique en 2010 ?

What is new in 2010 for electron microscopy in surgical pathology?

Mireille Mari^a, Véronique Hofman^{a,b},
Catherine Butori^{a,b}, Marius Ilie^{a,b}, Sandra Lassalle^{a,b},
Pascal Grier^a, Dominique Sadoulet^a,
Jean-Yves Scoazec^{c,**}, Paul Hofman^{a,b,*}

^a Laboratoire de pathologie clinique et expérimentale, hôpital Pasteur, CHU de Nice, 30, avenue de La-Voie-Romaine, BP 69, 06002 Nice, France

^b EA4319, faculté de médecine, université de Nice-Sophia-Antipolis, avenue de Valombrose, 06102 Nice, France

^c Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon, France

Accepté pour publication le 9 mai 2010
Disponible sur Internet le 31 juillet 2010

MOTS CLÉS

Microscopie électronique ;
Pathologie humaine ;
Anatomopathologie ;
Maladies infectieuses ;
Maladies dégénératives ;
Tumeurs

Résumé Différentes méthodes complémentaires permettant d'optimiser le diagnostic et le pronostic des lésions observées dans un laboratoire d'anatomopathologie ont permis, ces dernières années, d'améliorer considérablement l'offre de soins aux patients. Ces méthodes correspondent essentiellement aux techniques d'immuno-histochimie et de biologie moléculaire. La place d'une autre technique autrefois largement utilisée en anatomopathologie, la microscopie électronique (ME), est à l'inverse de plus en plus restreinte. La ME est une méthode longue, difficile, onéreuse, nécessitant un personnel hautement qualifié. Elle est de moins en moins implantée dans un laboratoire de pathologie et devient surtout réservée à des centres universitaires et de recherche. Toutefois, la ME reste un outil indispensable pour le pathologiste. En effet, elle permet parfois de confirmer, et plus exceptionnellement de poser, le diagnostic de certaines lésions tissulaires et cellulaires observées en pathologie humaine. La ME est aussi d'un apport très important pour la compréhension de la physiopathologie de certaines maladies humaines émergentes, notamment d'origine infectieuse. Nous abordons dans cette revue les principales indications actuelles de la ME, en insistant sur certains domaines de la pathologie humaine, comme les maladies infectieuses et certaines tumeurs.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

** Co-auteur correspondant.

Adresse e-mail : hofman.p@chu-nice.fr (P. Hofman).

KEYWORDS

Electron microscopy;
Human pathology;
Surgical pathology;
Infectious diseases;
Degenerative
disorders;
Tumors

Summary In the last decades, several ancillary methods, such as immunohistochemistry and molecular biology techniques, have increased the possibilities for the diagnosis and to evaluate the prognosis of lesions observed in a laboratory of pathology. Conversely, the impact of another method largely used a couple of years ago in a laboratory of pathology, the electron microscopy (EM), is currently limited. EM is a difficult, quite expensive and long method, which requires technicians with a high qualification. Therefore, EM is currently rarely available at the hospital in a laboratory of pathology and is essentially established in research centers. However, EM is still an essential tool for the surgical pathologist. This method allows in some circumstances to confirm or, more rarely, to make the diagnosis of a couple of tissular and cellular lesions observed in human pathology. EM is also an interesting method to better understand the etiopathogenesis of emerging human diseases, in particular of emerging infectious diseases. In this review, we report the main indication of EM in human pathology, we lay special emphasize in certain infectious diseases and neoplasia.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'analyse ultrastructurale des lésions tissulaires et cellulaires observées chez l'homme a permis au fil des années de distinguer différentes entités anatomocliniques et aussi d'améliorer la connaissance physiopathologique des maladies. Ainsi, les premières caractérisations et distinctions de différentes tumeurs humaines peu différenciées ont pu se faire grâce à la microscopie électronique (ME). De la même façon, de nombreuses maladies dégénératives (élastopathies, connectivites, certaines neuropathies), de surcharge (amylose), ou métaboliques (glycogénoses, dyslipidoses) ont été initialement identifiées par des observations ultrastructurales [1]. Enfin, des agents pathogènes, en particulier viraux, mais aussi bactériens, parasitaires ou mycotiques, ainsi que les conséquences cellulaires de leurs infections ont été identifiés et caractérisés grâce à la ME [2,3]. L'arrivée des techniques d'immuno-histochimie (IHC) et de biologie moléculaire (BM) a révolutionné l'approche diagnostique en pathologie depuis un peu plus d'une vingtaine d'années. Ces dernières méthodes son rapides, simples, standardisées et permettent actuellement le diagnostic de nombreuses lésions tissulaires et cellulaires humaines, en particulier dans le domaine de la pathologie tumorale, mais aussi de la pathologie infectieuse et de la pathologie métabolique [4]. Ces techniques ont aussi permis progressivement de déterminer le pronostic tumoral et, plus récemment, de pouvoir prédire la réponse tumorale à des thérapeutiques ciblées. Ainsi, l'approche ultrastructurale des lésions a été brutalement supplantée par l'IHC et la BM. La ME est donc très peu, voire non utilisée dans la plupart des laboratoires d'anatomopathologie en France. Cette approche est en effet considérée comme fastidieuse, onéreuse et difficile. Elle n'est pas automatisée et nécessite la présence d'un personnel technique hautement qualifié. De plus, l'expertise morphologique des images ultrastructurales est souvent longue et délicate. Le peu, voire l'absence totale, de formation des jeunes pathologistes à la ME entraîne la disparition progressive des compétences pour l'interprétation de ces images. Ainsi, les microscopes électroniques ont déserté les laboratoires hospitaliers d'anatomopathologie et se trouvent le plus souvent implantés dans des centres de recherche universitaire dans lesquels, au mieux, les pathologistes disposent d'un accès limité. L'analyse en ME devient alors essentiellement utilisée pour des approches expérimentales animales et surtout

in vitro (cultures cellulaires). On doit ainsi se poser la question de l'apport actuel de la ME pour les pathologistes en 2009.

L'objectif de cette revue est de montrer que, dans certaines indications, la ME reste un outil très précieux dans le domaine de la pathologie médicale. Nous l'illustrerons à travers différents exemples tirés de la pathologie tumorale et non tumorale (Tableau 1). Cette revue n'a pas le souci de présenter de manière exhaustive toutes les indications actuelles de la ME en pathologie humaine, mais a pour but de montrer que cette méthode peut soit permettre, à elle seule, de faire un diagnostic, soit contribuer ou permettre un diagnostic suspecté par d'autres techniques. Enfin, nous insisterons sur le rôle que la ME peut continuer à jouer pour

Tableau 1 Principales indications actuelles de la microscopie électronique en pathologie humaine.

Main indications of electron microscopy in human pathology.

Maladies infectieuses

Virus
Bactéries
 Bartonella sp.
 Maladie de Whipple
Parasites
 Microsporidies sp., *Cyclospora* sp.
Champignons
 Penicillium marneffe

Maladies néoplasiques

Bénignes
 Histiocytoses langerhansiennes
Malignes
 Mélanome achromique
 Carcinome indifférencié

Maladies dégénératives et congénitales

Pathologie de la jonction dermoépidermique
Dyskinésies ciliaire
Dystrophies musculaires
Glomérulopathies héréditaires

Maladies de surcharge et maladies métaboliques

Amylose et autres maladies de dépôts
d'immunoglobulines mono- ou polyclonales

Maladies iatrogènes (toxicité médicamenteuse)

améliorer la connaissance physiopathologique des maladies humaines.

Apport de la microscopie électronique en pathologie infectieuse

C'est certainement dans le domaine de la pathologie infectieuse que la ME a permis chez l'homme une identification plus précise de nombreuses maladies. Ainsi, la ME a apporté et apporte encore une contribution importante dans le diagnostic de certaines infections virales, mais aussi bactériennes, mycotiques et parasitaires [5,6]. En ce qui concerne la pathologie virale, de nombreux virus pathogènes pour l'homme ont bénéficié initialement d'une identification ultrastructurale très précise à partir de tissus ou de cellules. La morphologie des virus est résistante à la fixation formolée. Ils peuvent ainsi être observés dans des tissus inclus en paraffine. De nombreux virus comme celui de la rage, le cytomégalovirus mais aussi différents virus émergents ont été analysés en ultrastructure (Fig. 1) [7,8]. De façon remarquable, l'identification de certains virus par une méthode ultrastructurale a même parfois précédé leur identification moléculaire. Les deux exemples les plus spectaculaires sont ceux du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et du virus du coronavirus [9,10]. Actuelle-

ment, l'optimisation des méthodes (en utilisant notamment une coloration négative) peut permettre un diagnostic ultrastructural d'infection virale dans un délai très rapide (moins de 30 minutes!) [11]. Certains parasites de petite taille ont aussi été analysés et caractérisés initialement grâce à la ME. Ainsi, les microsporidies (en particulier, *Enterocytozoon bienensii*, *Nosema* spp., *Encephalitozoon hellem*, *Vittaforma cornea*, *Trachipleistophora hominis*, *Septata intestinalis*), *Isoospora belli*, *Cyclospora cayatensis*, *Cryptosporidium parvum*, sont bien identifiés en ultrastructure (Fig. 2A–D) [12,13]. Bien d'autres parasites, en particulier chez le patient VIH positif, ont été également analysés en ME (Fig. 2E et F) [14–19]. Certaines bactéries sont parfois identifiées en ME [20]. Ainsi, au cours de la malacoplaque, maladie initialement étiquetée comme étant d'origine tumorale, des structures bactériennes plus ou moins dégradées sont observées dans les macrophages (Fig. 3A). *Bartonella* sp., responsable notamment des lésions d'angiomatose bacillaire chez le patient VIH positif, est bien caractérisé par la présence d'une membrane plasmique trilamellaire (Fig. 3B) [21]. Des bactéries digestives, comme celles responsables de la maladie de Whipple, ont été initialement identifiées en ME (Fig. 3C) [20,22]. Des bactéries sont également mise en évidence dans des biopsies effectuées pour une analyse ultrastructurale en l'absence d'éléments cliniques d'orientation étiologique

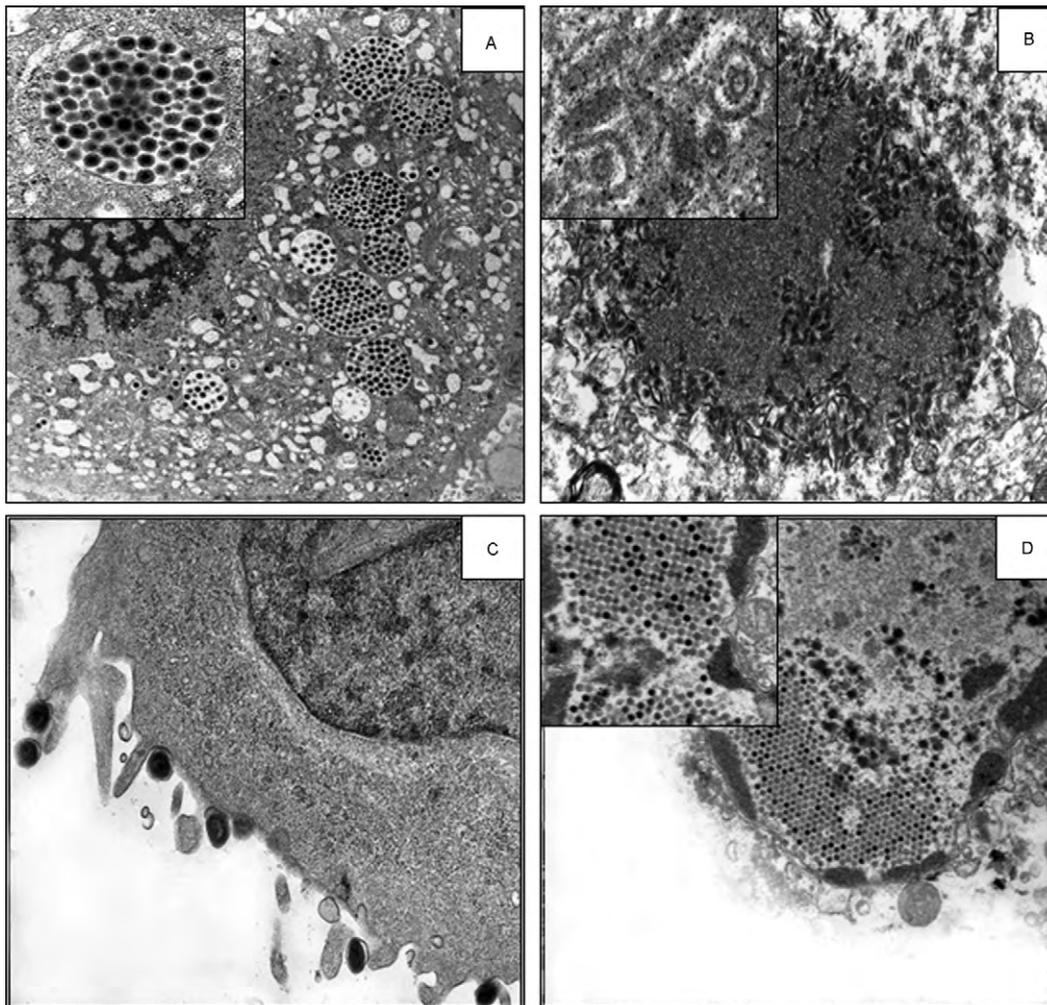


Figure 1. Exemples en pathologie virale. A. Infection à *Cytomegalovirus* ($\times 1500$; encart : $\times 4500$). B. Infection à *Rhabdovirus* ($\times 2400$; encart : $\times 9800$). C. Infection à *Coronavirus* ($\times 2900$). D. Infection à *Adenovirus* ($\times 1800$; encart : $\times 3200$).
 Examples in viral pathology. A. *Cytomegalovirus* infection ($\times 1500$; inset: $\times 4500$). B. *Rhabdovirus* infection ($\times 2400$; inset: $\times 9800$). C. *Coronavirus* infection ($\times 2900$). D. *Adenovirus* infection ($\times 1800$; inset: $\times 3200$).

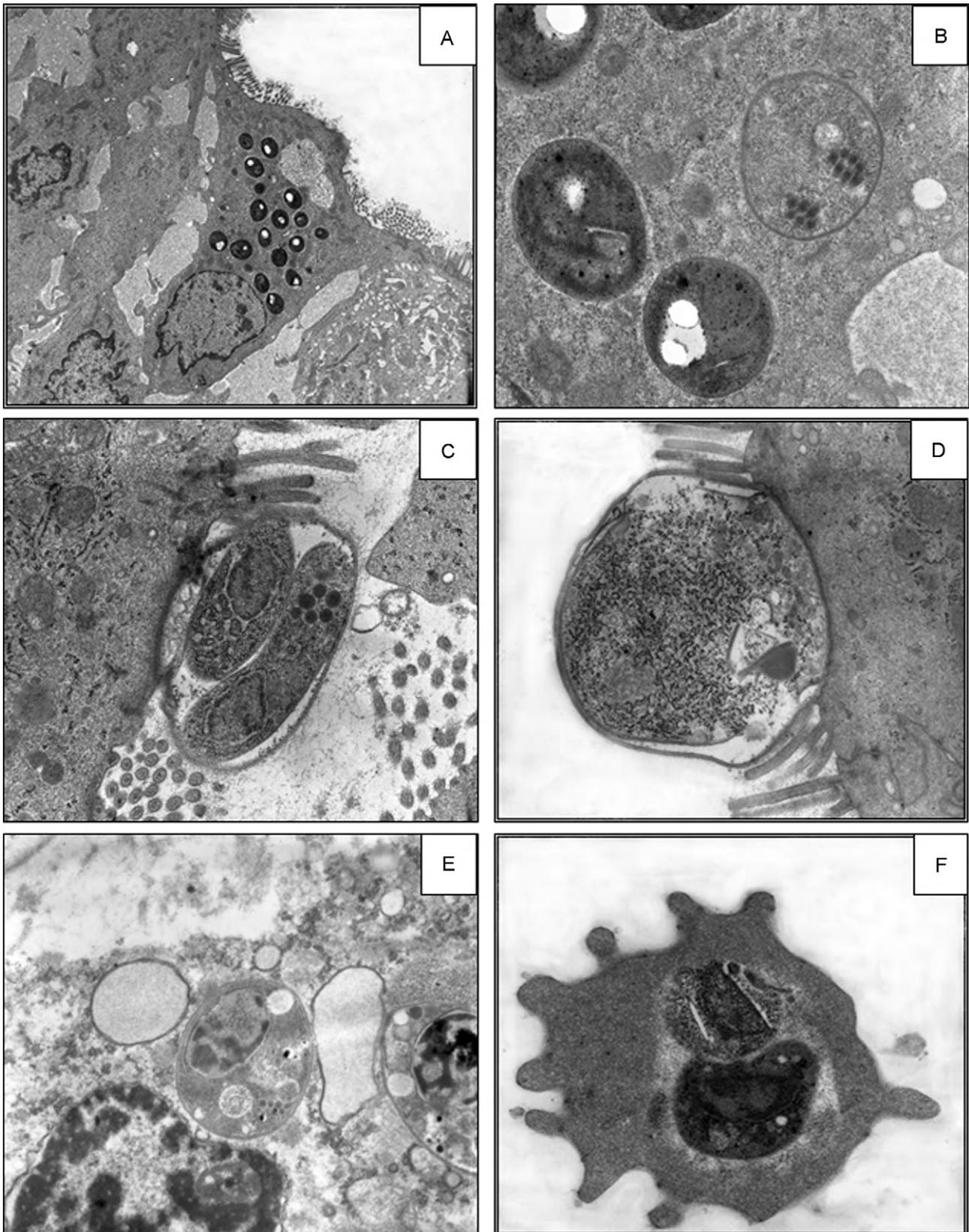


Figure 2. Exemples en pathologie parasitaire. A et B. Infection à microsporidies (*Enterocytozoon bienusii*) montrant de nombreuses spores dans une cellule épithéliale intestinale (A \times 1400 ; B \times 4500). C et D. Infection intestinale à *Cryptosporidium parvum* (C \times 2500 ; D \times 4600). E. Infection de la moelle osseuse par *Toxoplasma gondii*. Présence de trophozoites libres dans un myélocyte (\times 4900). F. Infection d'un globule rouge par *Plasmodium falciparum* (\times 2600).
 Examples in parasitic infection. A and B. Microsporidium infection (*Enterocytozoon bienusii*) showing numerous spores in an intestinal epithelial cell (A \times 1400 ; B, \times 4500). C and D. Intestinal infection caused by *Cryptosporidium parvum* (C \times 2500; D \times 4600). E. Bone marrow infection caused by *Toxoplasma gondii*. Presence of free trophozoites inside a myelocyte (\times 4900). F. Infection of a red blood cell by *Plasmodium falciparum* (\times 2600).

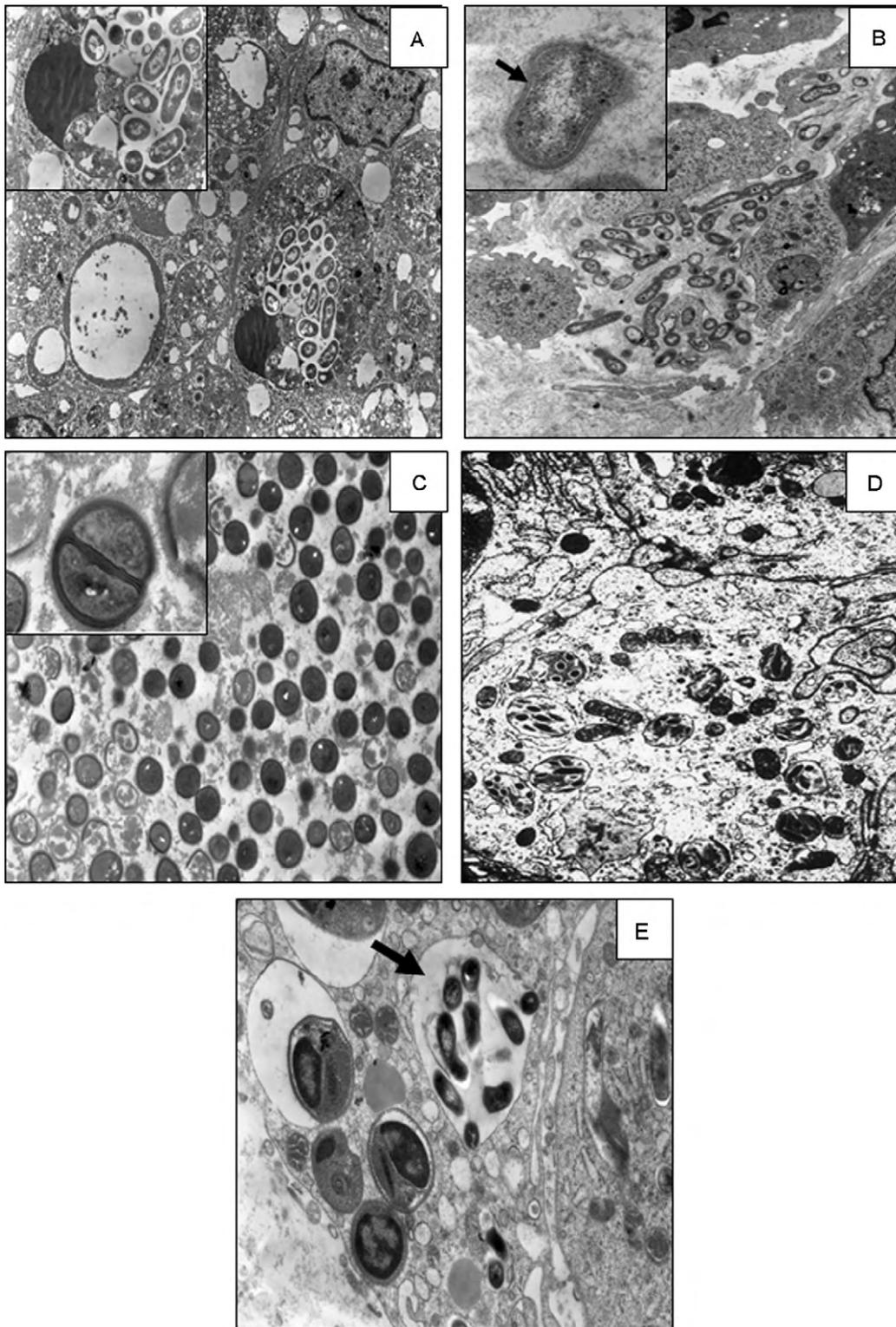


Figure 3. Exemples en pathologie bactérienne. A. Malacoplaquie rénale. Présence de bactéries (*Escherichia coli*) dans le cytoplasme des macrophages ($\times 1800$; encart : $\times 2500$). B. Angiomatose bacillaire cutanée. Présence de bactéries dans l'interstitium possédant une paroi trilamellaire caractéristique de *Bartonella* sp. ($\times 1800$; encart : $\times 3500$). C. Maladie de Whipple ($\times 5000$). D. Myocardite à cocci (*Staphylococcus aureus*) ($\times 1200$; encart : $\times 2800$). E. Coinfection intestinale à mycobactéries (*Mycobacterium avium intracellulare*) (flèches) et à leishmaniose (*Leishmania infantum*) (têtes de flèche) ($\times 4500$).

Examples in bacterial infection. A. Kidney malacoplakia. Bacteria (*Escherichia coli*) within the cytoplasm of macrophages ($\times 1800$; inset: $\times 2500$). B. Cutaneous bacillary angiomatosis. Bacteria are seen in the interstitium and showed a typical trilamellar membrane characteristic of *Bartonella* sp. ($\times 1800$; inset: $\times 3500$). C. Whipple disease ($\times 5000$). D. Myocarditis caused by cocci (*Staphylococcus aureus*) ($\times 1200$; inset: $\times 2800$). E. Intestinal coinfection caused by *Mycobacteria* sp. (*Mycobacterium avium intracellulare*) (arrows) and *Leishmania* sp. (*Leishmania infantum*) (arrowheads) ($\times 4500$).

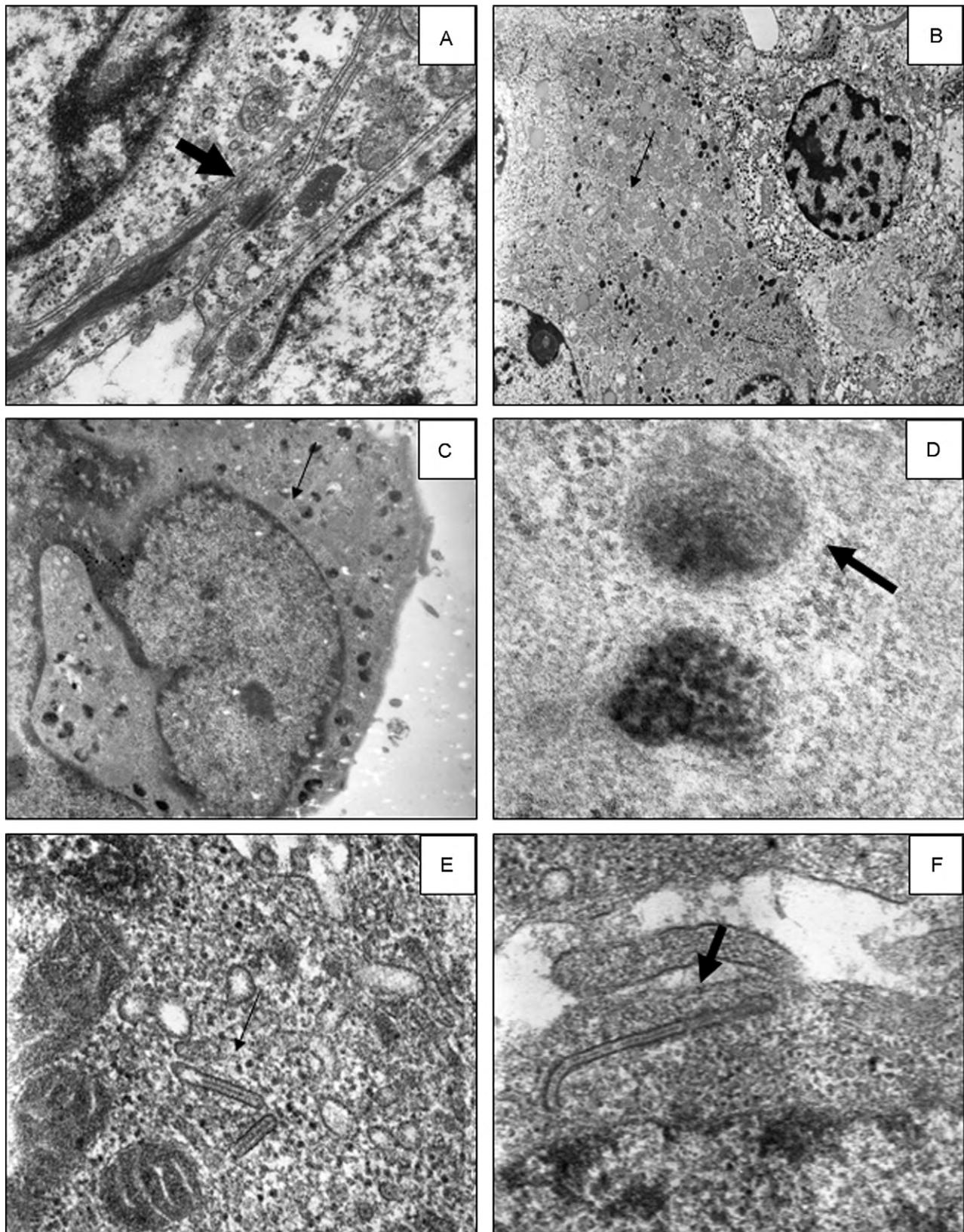


Figure 4. A. Carcinome peu différencié de la thyroïde chez un enfant. Présence d'un desmosome (flèche) et de filaments intermédiaires (cytokératine) (tête de flèche) ($\times 4500$). B. Carcinome neuroendocrine peu différencié primitif du larynx. Présence de grains neurosécrétoires (flèches) ($\times 1800$). C et D. Mélanome malin cliniquement achromique de la muqueuse nasale. Présence de quelques mélanosomes (flèches) (C $\times 1800$; D $\times 6700$). E et F. Histiocytose langheransienne de la thyroïde. Présence de granules de Birbeck dans le cytoplasme (flèches) (E $\times 3400$; F $\times 7000$).

A. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland in a child. Presence of a desmosome (arrow) and of intermediate filaments (cytokeratin) (arrowhead) ($\times 4500$). B. Poorly differentiated neuroendocrine tumour of the larynx. Presence of neurosecretory granules (arrows) ($\times 1800$). C and D. Achromic melanoma of the nasal cavity. Presence of a few melanosomes (arrows) (C $\times 1800$; D $\times 6700$). E and F. Langerhans histiocytosis of the thyroid gland. Presence of Birbeck bodies within the cytoplasm (arrows) (E $\times 3400$; F $\times 7000$).

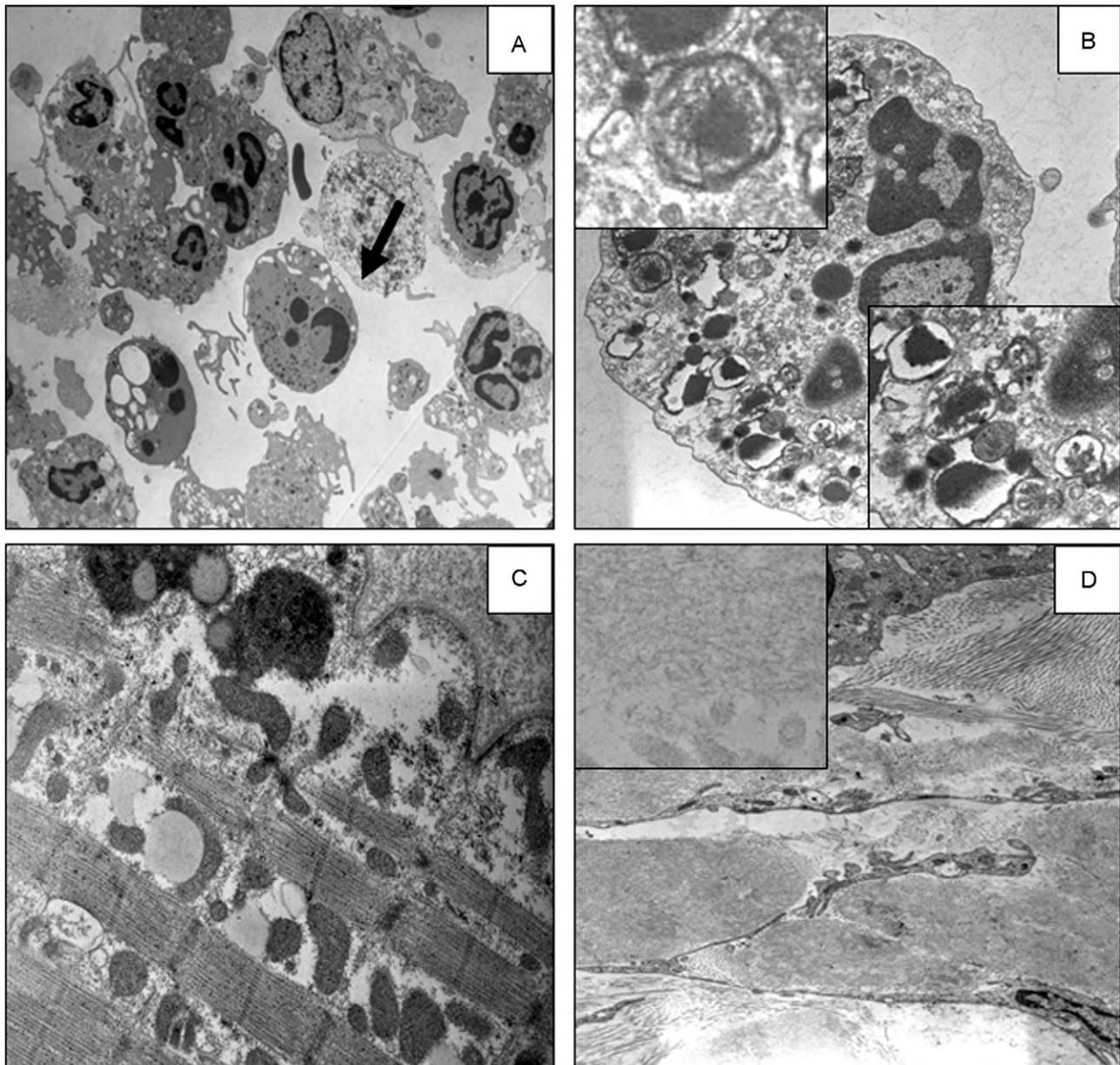


Figure 5. A. Polynucléaires neutrophiles en apoptose montrant des noyaux condensés et fragmentés (flèches) ($\times 1250$). B. Images d'autophagie dans un polynucléaire neutrophile ($\times 1600$; encarts; $\times 3800$). C. Dépôt d'amylose dans une biopsie nerveuse ($\times 2600$; encart; $\times 5000$). D. Dépôt de corps dense dans une biopsie de muscle strié squelettique ($\times 3900$).
A. Apoptotic neutrophils showing dense and fragmented nuclei (arrows) ($\times 1250$). B. Autophagic features in a neutrophil ($\times 1600$; insets; $\times 3800$). C. Amyloidosis deposit in a nerve biopsy ($\times 2600$; inset; $\times 5000$). D. Dense bodies in striated muscle biopsy ($\times 3900$).

(Fig. 3D). Parmi les différents agents mycotiques, *Penicillium marneffei* peut être bien reconnu grâce à une étude ultrastructurale [23]. D'une façon plus générale, la ME peut aussi permettre de détecter et de caractériser des agents pathogènes dans des sites tissulaires et cellulaires très inhabituelles ou bien de découvrir parfois des co-infections, notamment chez le patient immunodéprimé (Fig. 3E) [21].

Apport de la microscopie électronique en pathologie tumorale

L'IHC a révolutionné le diagnostic des tumeurs en anatomopathologie et a fait ainsi disparaître la quasi-totalité des indications de la ME en pathologie tumorale [24,25]. La plupart des structures caractéristiques révélées par la ME et utilisées comme marqueurs diagnostiques peuvent

aujourd'hui être mises en évidence de manière beaucoup plus rapide, simple, économique et reproductible par les techniques immuno-histochimiques qui identifient la présence des protéines spécifiques associées à ces structures. Citons quelques exemples. La mise en évidence de filaments intermédiaires et des desmosomes a été pendant longtemps un bon moyen pour identifier les carcinomes peu différenciés et les distinguer des autres tumeurs, en particulier des sarcomes (Fig. 4A). Aujourd'hui, les mêmes informations peuvent être obtenues par la mise en évidence des protéines constitutives de ces structures caractéristiques des cellules épithéliales, comme les cytokératines, constituants moléculaires des tonofilaments et les protéines comme les desmoplakines et la desmogléine, constituants des desmosomes. L'IHC puis la BM ont également « balayé » les indications de la ME pour identifier les différents types de sarcomes ou certains types d'hémopathies, comme les

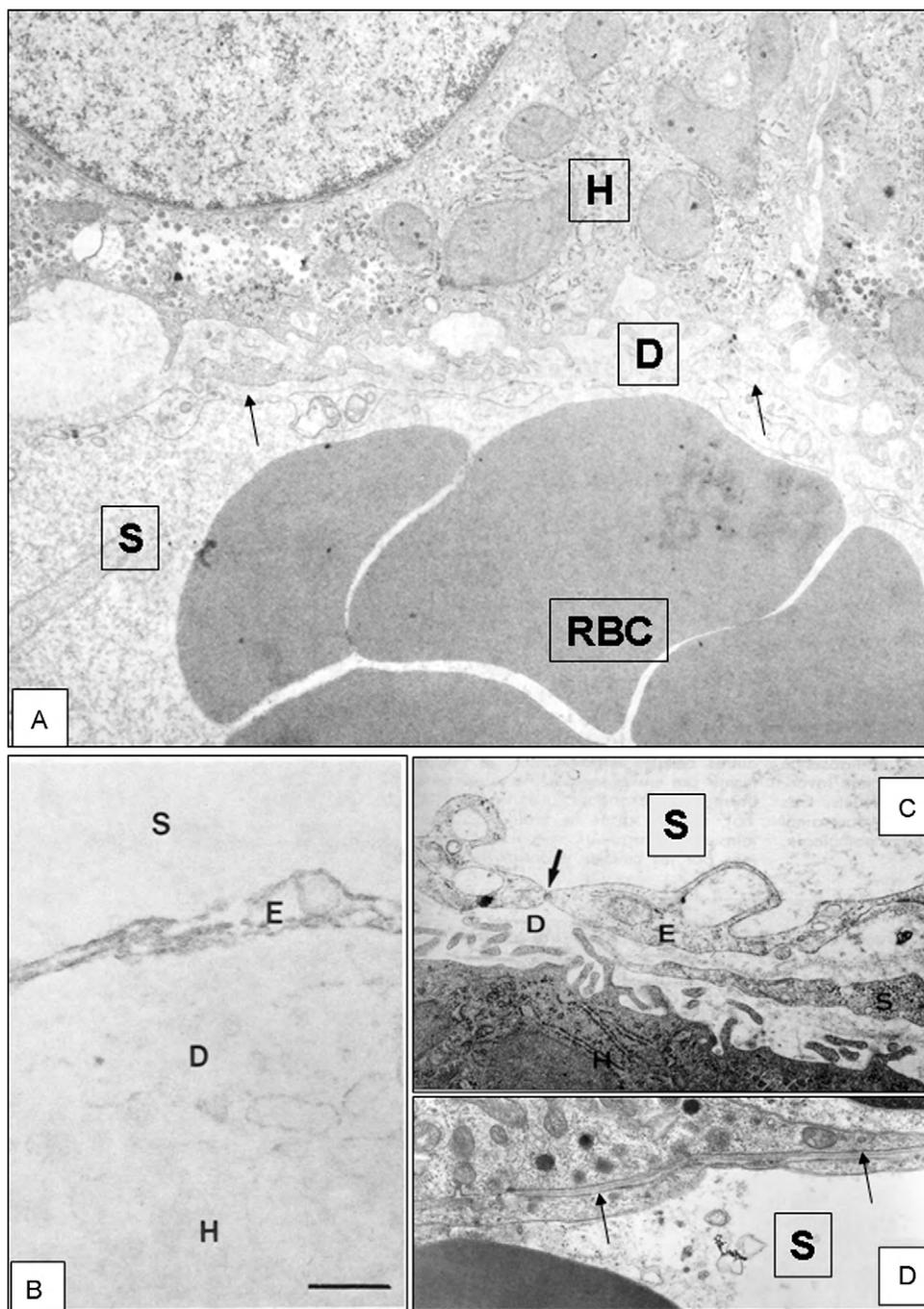


Figure 6. Ultrastructure de la paroi du sinusøide hépatique à l'état normal et en pathologie. À l'état normal (A et C), la paroi du sinusøide hépatique est formée par un revêtement endothélial (flèches, E) discontinu et fenêtré qui sépare la lumière du sinusøide hépatique (S) des hépatocytes adjacents (H). L'espace périssinusøidal, ou espace de Disse (D), est dépourvu de lame basale identifiable. L'immunohistochimie ultrastructurale (B) confirme que les cellules endothéliales expriment la protéine CD34. En cas de fibrose et de cirrhose (D), la paroi sinusøidale se capillarise, ce qui se traduit notamment par l'apparition d'une lame basale sous-endothéliale (flèches) et la disparition du caractère fenêtré des cellules endothéliales. A \times 12 000; B \times 16 000; C \times 20 000; D \times 18 000.

Ultrastructure of the hepatic sinusoid, in health and disease. In the normal state (A and C), the wall of the hepatic sinusoid is formed by a discontinuous and fenestrated endothelial lining (arrows, E) which separates the vascular lumen (S) from the adjacent hepatocytes (H). The perisinusoidal space, or space of Disse (D), is devoid of visible basement membrane. Ultrastructural immunohistochemistry (B) confirms the expression of CD34 protein by sinusoidal liver endothelial cells. During fibrosis and cirrhosis (D), the process of sinusoidal capillarization is associated with the development of a basement membrane (arrows) and the disappearance of endothelial fenestrations. A \times 12000; B \times 16000; C \times 20000; D \times 18000.

leucémies à tricholeucocytes et les hémopathies à lymphocytes villeux [26,27]. Toutefois, la ME peut encore apporter des informations complémentaires à l'IHC dans certaines néoplasies [28,29]. Ainsi, l'observation de structures plus ou moins matures correspondant à des grains neurosécrétoires peut permettre d'identifier des tumeurs

neuroendocrines peu différenciées pour lesquelles l'IHC peut être moins contributive (Fig. 4B). La présence de mélanosomes peut aussi exceptionnellement permettre aujourd'hui l'identification d'un mélanome, en particulier pour certaines tumeurs muqueuses achromiques (Fig. 4C et D). La ME peut encore aider au diagnostic différentiel entre

un mésothéliome malin et un adénocarcinome, au diagnostic de certaines tumeurs rhabdoïdes, de rares tumeurs à cellules rondes de l'enfant et d'histiocytose langheransienne (Fig. 4E et F) [30–33].

Apport de la microscopie électronique en pathologie non infectieuse et non tumorale

Ce domaine regroupe des maladies humaines très hétérogènes, en particulier, les pathologies de surcharge, dégénératives et iatrogènes. Certains grands mécanismes de mort cellulaire, comme l'apoptose ou l'autophagie, ont été d'abord analysés par la ME (Fig. 5 A et B) qui reste la technique de référence pour démontrer leur implication en pathologie [34,35]. Un certain nombre de myopathies et de neuropathies périphériques bénéficient encore à ce jour de l'apport de la ME pour être mieux caractérisées et la ME reste également un outil privilégié pour analyser les anomalies de la jonction neuromusculaire (Fig. 5C) [36–39]. La ME a permis de mieux identifier les dépôts d'amylose et des plaques amyloïdes dans des maladies neurodégénératives, comme celles observées dans la maladie d'Alzheimer (Fig. 5C et D). De la même façon, avant le développement des analyses moléculaires et génétiques, les glycogénoses et les dyslipidoïdoses étaient identifiées, diagnostiquées et classées essentiellement grâce aux images observées en ME.

La ME reste le seul outil efficace pour analyser des structures dont l'étude nécessite un niveau de résolution très poussé et/ou dont la composition est trop complexe pour se prêter facilement à une étude immuno-histochimique. C'est évidemment le cas des organites intracellulaires et des spécialisations de la membrane plasmique, que la ME a contribué à identifier et à décrire, mais aussi de certaines différenciations tissulaires complexes, comme les lames basales, voire de certaines structures histologiques, comme le glomérule rénal ou la paroi du sinusioïde hépatique, dont l'étude de la pathologie et de la physiopathologie continue encore à nécessiter une approche ultrastructurale [40–42] (Fig. 6). En conséquence, la ME peut être très utile pour le diagnostic de certaines maladies rénales, en particulier les glomérulopathies héréditaires ou associées à des dépôts d'immunoglobulines mono- ou polyclonales, pour celui des dyskinésies ciliaires et dans certains cas d'infertilité masculine (centriolopathie et anomalies des spermatozoïdes) [43–45].

Certaines altérations cellulaires liées à des toxiques et à des médicaments sont détectables de façon très caractéristiques en ME. Rappelons la contribution essentielle de la ME à l'analyse des lésions toxiques des hépatocytes et à la compréhension des mécanismes pathogéniques en cause [46]. Aujourd'hui, l'effet iatrogène de la cordarone dans les cellules isolées des liquides de lavage bronchoalvéolaires ou l'atteinte mitochondriale liées à certains antirétroviraux comme l'azidothymidine donnent des images ultrastructurales très caractéristiques [47]. Enfin, certaines anomalies de la kératinisation de l'épiderme ou de la jonction dermoépidermique, souvent associées à des maladies congénitales, sont caractérisées par la ME, qui reste pour certains la technique de référence pour faire leur diagnostic [48–51].

Perspectives

À travers les quelques exemples cités plus haut, il est donc certain que l'analyse ultrastructurale en patholo-

gie humaine reste un domaine d'expertise indispensable à conserver dans notre discipline (Tableau 1). Le maintien de cette expertise nécessite une formation spécifique des pathologistes. Il est donc regrettable que cette formation tende à disparaître complètement du cursus universitaire des jeunes pathologistes, ce qui contribue encore d'avantage à l'abandon progressif de cet outil diagnostique en anatomopathologie. Les nouvelles orientations économiques du secteur public ne favorisent guère le maintien d'un équipement de ce type dans le cadre de l'offre de soins aux patients, ainsi que celui d'un personnel technique hautement qualifié uniquement dédié à cette activité. Toutefois, il est incontournable que les pathologistes puissent avoir la possibilité de faire des analyses ultrastructurales dans des cas bien ciblés et sur des indications bien posées [52]. En effet, la confrontation des images observées en ME, avec celles observées en microscopie optique, les résultats des analyses immuno-histochimiques et/ou moléculaires et les données cliniques, est parfois d'un apport diagnostique important et doit être du domaine de l'expertise médicale [53]. Ainsi, au-delà de la nouvelle compréhension physiopathologique de certaines maladies, comme celles impliquant par exemple l'autophagie, la ME peut encore être aujourd'hui très utile dans certaines indications diagnostiques, notamment celles liées à une maladie infectieuse, tumorale ou bien congénitale [11,54–59]. Un des moyens les plus efficaces pour pallier la diminution inéluctable du nombre de pathologistes possédant des compétences en ME est de créer un réseau de centres experts en ultrastructure et d'optimiser la télépathologie afin d'obtenir un diagnostic rapide [60].

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent l'absence de tout conflit d'intérêt en ce qui concerne ce manuscrit.

Références

- [1] Erlandson RA, Rosai J. A realistic approach to the use of electron microscopy and other ancillary diagnostic techniques in surgical pathology. *Am J Surg Pathol* 1995;19:247–50.
- [2] Battaglione-Hofman V, Fischer F, Michiels JF, Rossi B, Hofman PM. Ultrastructure of the polymorphonuclear leukocytes in human immunodeficiency virus infection. *Pathology* 2000;32:119–25.
- [3] Liebersli PP. The tubulovesicular structures – the ultrastructural hallmark for all prion diseases. *Acta Neurobiol Exp* 2008;68:113–21.
- [4] Dong J, Olano JP, McBride JW, Walker DH. Emerging pathogens: challenges and successes of molecular diagnostics. *J Mol Diagn* 2008;10:185–97.
- [5] Biel SS, Gelderblom HR. Diagnostic electron microscopy is still a timely and rewarding method. *J Clin Virol* 1999;13:105–19.
- [6] Gentile M, Gelderblom HR. Rapid viral diagnosis: role of electron microscopy. *New Microbiol* 2005;28:1–12.
- [7] Hofman P, Bourhy H, Michiels JF, Dellamonica P, Sureau P, Boissy C, et al. Encéphalite rabique avec myocardite et pancréatite. *Ann Pathol* 1992;12:339–46.
- [8] Liptak P, Kemeny E, Ivanyi B. Primer: histopathology of polyomavirus-associated nephropathy in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:631–6.
- [9] Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer PA, Lee WW, et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2004;10:320–6.

- [10] Orenstein JM. Ultrastructural pathology of human immunodeficiency virus infection. *Ultrastruct Pathol* 1992;16:179–210.
- [11] Hazelton PR, Gelderblom HR. Electron microscopy for rapid diagnosis of infectious agents in emergent situations. *Emerg Infect Dis* 2003;9:294–303.
- [12] Curry A, Smith HV. Emerging pathogens: isospora, cyclospora and microsporidia. *Parasitology* 1998;117:S143–59.
- [13] Olofinlade O, Adeonigbagbe O, Karowe M. The diagnosis value of electron microscopy in human immunodeficiency virus-positive patients with gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:329–32.
- [14] Hashimoto K, Miner J. Electron microscopy in AIDS-related infectious diseases. I. Acanthamoebiasis. *J Dermatol* 1996;23:773–7.
- [15] Hofman P, Drici MD, Gibelin P, Michiels JF, Thyss A. Prevalent toxoplasma myocarditis in patients with AIDS in France. *Br Heart J* 1993;70:376–81.
- [16] 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.
- [17] Hofman P, Michiels JF, Quintens H, Taillan B, Thyss A. Toxoplasma cystitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Urology* 1993;42:589–92.
- [18] Hofman V, Ladner J, Tran AT, Rampal A, Chevallier A, Boissy C, et al. Histologie du placenta de patientes nées au Rwanda VIH positives : étude de 275 cas. *Ann Pathol* 1998;6:466–72.
- [19] Hofman V, Marty P, Perrin C, Saint-Paul MC, Le Fichoux Y, Michiels JF, 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.
- [20] 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.
- [21] Hofman P, Lacour JP, Michiels JF, Saint-Paul MC, Perrin C. Angiomatose bacillaire et infection à cytomégalovirus cutanées : une association fortuite? *Ann Pathol* 1993;13:196–7.
- [22] Dingemans KP, Mooi WJ, van den Bergh Weerman MA. Angulate lysosomes. *Ultrastruct Pathol* 1983;5:113–22.
- [23] Cairns MR. Fungal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Electron Microscop Tech* 1988;8:115–31.
- [24] Mierau GW. Electron microscopy for tumour diagnosis: is it redundant? *Histopathology* 1999;35:99–101.
- [25] Ordóñez NG, Mackay B. Electron microscopy in tumor diagnosis: indications for its use in the immunohistochemical era. *Hum Pathol* 1998;29:1403–11.
- [26] Al-Agha OM, Igbokwe AA. Malignant fibrous histiocytoma: between the past and the present. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1030–5.
- [27] Rahimi S, Cordone I, Muda AO, Faraggiana T. Ultrastructural investigation of circulating villous lymphoid cells: a tool in the differential diagnosis of splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Leuk Res* 1995;19:977–84.
- [28] Eyden B. Electron microscopy in tumour diagnosis: continuing to complement other diagnostic techniques. *Histopathology* 1999;35:102–8.
- [29] Langford LA. Central nervous system neoplasms: indications for electron microscopy. *Ultrastruct Pathol* 1996;20:35–46.
- [30] Hammar SP. Macroscopic, histologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural features of mesothelioma. *Ultrastruct Pathol* 2006;30:3–17.
- [31] Mierau GW, Weeks DA, Hicks MJ. Role of electron microscopy and other special techniques in the diagnosis of childhood round cell tumours. *Hum Pathol* 1998;29:1347–55.
- [32] Ordóñez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comparative study. *Mod Pathol* 2006;19:34–48.
- [33] Peydró-Olaya A, Llombart-Bosch A, Carda-Batalla C, Lopez-Guerrero JA. Electron microscopy and other ancillary techniques in the diagnosis of small round cell tumors. *Semin Diagn Pathol* 2003;20:25–45.
- [34] Hofman P, Auberger P. Rôles et mécanismes de l'apoptose en pathologie infectieuse. *Ann Pathol* 2000;20:313–22.
- [35] Scoazec JY, Melhen P. Détection et quantification de l'apoptose dans les tissus : un défi. *Ann Pathol* 2009;29:367–9.
- [36] Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: newest concepts of pathogenesis and relation to aging and Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:1–14.
- [37] Baer AN. Differential diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:178–87.
- [38] Fernandez C, Figarella-Branger D, Meyronet D, Cassote E, Tong S, Pellissier JF. Electron microscopy in neuromuscular disorders. *Ultrastruct Pathol* 2005;29:437–50.
- [39] Valat JM, Richard L, Sindou P, Magy L. La microscopie électronique comme outil pour le diagnostic des neuropathies. *Ann Pathol* 2008;28:486–94.
- [40] Scoazec JY, Marche C, Girard PM, Houtmann J, Durand-Schneider AM, Saimot AG, et al. Peliosis hepatis and sinusoidal dilation during infection by the human immunodeficiency virus (HIV). An ultrastructural study. *Am J Pathol* 1988;131:38–47.
- [41] Scoazec JY, Feldmann G. Both macrophages and endothelial cells of the human hepatic sinusoid express the CD4 molecule, a receptor for the human immunodeficiency virus. *Hepatology* 1990;12:505–10.
- [42] Zafrani ES, Cazier A, Baudelot AM, Feldmann G. Ultrastructural lesions of the liver in human peliosis. A report of 12 cases. *Am J Pathol* 1984;114:349–59.
- [43] Walker PD. The renal biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:181–8.
- [44] Touchard G, Bridoux F, Goujon JM. Les glomérulopathies à dépôts organisés d'immunoglobulines. *Nephrol Ther* 2005;6:355–64.
- [45] Plessec TP, Ruiz A, McMahon JT, Prayson RA. Ultrastructural abnormalities of respiratory cilia: a 25-year experience. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1786–91.
- [46] Farber JL, Gerson RJ. Mechanisms of cell injury with hepatotoxic chemicals. *Pharmacol Rev* 1984;36(2 Suppl.):71S–5S.
- [47] 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.
- [48] Eady RA, McGrath JA, McMillan JR. Ultrastructural clues to genetic disorders of skin: the dermal-epidermal junction. *J Invest Dermatol* 1994;103(5S):13S–8S.
- [49] Hashimoto K. Diagnostic electron microscopy in dermatology. *Dermatol Clin* 1994;12:143–59.
- [50] Schaumburg-Lever G. New applications of electron microscopy techniques in dermatopathology. *J Cut Pathol* 1995;22:483–7.
- [51] Thibault S, Barbarat P, Leroy F, Bernard BA. Human hair keratin network and curvature. *Int J Dermatol* 2007;46:75–10S.
- [52] Tucker JA. The continuing value of electron microscopy in surgical pathology. *Ultrastruct Pathol* 2000;24:383–9.
- [53] Lloreta-Trull J, Ferrer L, Ribalta T, Pavesi M, Serrano S. Electron microscopy in pathology articles: a retrospective appraisal. *Ultrastruct Pathol* 2000;24:105–8.
- [54] Brest P, Corcelle E, Cesaro A, Chargui A, Belaid A, Klionsky DJ et al. Autophagy and inflammatory bowel diseases: at the crossroads of infection, inflammation, immunity and cancer. *Curr Mol Med* [sous presse].
- [55] Tasdemir E, Galluzzi L, Maiuri MC, Criollo A, Vitale I, Hangen E, et al. Methods for assessing autophagy and autophagic cell death. *Methods Mol Biol* 2008;445:29–76.
- [56] Curry A. Electron microscopy as a tool for identifying new pathogens. *J Infect* 2000;40:107–15.
- [57] Curry A. Electron microscopy and the investigation of new infectious diseases. *Int J Infect Dis* 2003;7:251–7.
- [58] Eyden B. Electron microscopy in the diagnosis of tumours. *Curr Diagn Pathol* 2002;8:216–24.
- [59] Wagner BE, Curry A. The usefulness of electron microscopy in the diagnosis of tumours. *Curr Diagn Pathol* 2002;8:232–40.
- [60] Schroeder JA, Voekl E, Hofstaeder F. Ultrastructural telepathology – remote EM-diagnostic via internet. *Ultrastruct Pathol* 2001;25:301–7.