



Carrefour Pathologie 2017

20 au 23
novembre

Palais
des Congrès
de Paris

- > Conférences
- > Histoséminaires
- > Symposia
- > Clubs de spécialité
- > Journée médico-technique
- > Communications orales et affichées

Livre des résumés

www.sfpathol.org
info@carrefour-pathologie.org

Organisation

H O P
S C O
T C H
CONGRÈS

COMITÉ D'ORGANISATION ET COMITÉ SCIENTIFIQUE	4
SYNOPSIS	5
SYMPOSIUMS	9 à 30
• SFP Lundi 20 novembre - Les cancers colorectaux : quelles nouveautés pratiques et moléculaires ?	9
• SFP Lundi 20 novembre - Immunothérapie en pratique	12
• SFP / SFCC Mardi 21 novembre - Quoi de neuf en pathologie thyroïdienne	14
• SFP / SOCIÉTÉ ANATOMIQUE Mardi 21 novembre - Quoi de neuf en cystoprostatectomie en anatomie, chirurgie, pathologie ?	16
• AFAQAP Mercredi 22 novembre - Données ACP et BIG DATA : Horizon pathologie 2020	17
• SFP Mercredi 22 novembre - Mise au point sur les tumeurs mésenchymateuses de l'utérus : de la classification OMS 2014 aux nouvelles entités	18
• SFP / INSERM Jeudi 23 novembre - Imagerie moléculaire : du macro au microscopique	27
• SFP Jeudi 23 novembre - Les Vascularites : classification et pathologie	28
CONFÉRENCES	31 à 34
• SFP Lundi 20 novembre - Quelle place et quel avenir pour la pathologie infectieuse en ACP ?	31
• SFP Mardi 21 novembre - Réponse pathologique après traitement néoadjuvant des cancers du sein, recommandations du BIG-NABCG	31
• SFP Mercredi 22 novembre - Diffuse large B-Cell Lymphoma : ne<s from the revised WHO classification	33
• SFP Jeudi 23 novembre - Rôle de la senescence cellulaire dans les maladies respiratoires chroniques : implication dans les maladies respiratoires chroniques : implication dans le cancer du poumon	34
SESSION FLASH SFP Mardi 21 novembre	35
• Le rejet humoral en transplantation d'organe solide : physiopathologie, aspects diagnostiques et apport de la pathologie moléculaire)	35
JOURNÉE MÉDICO-TECHNIQUE Mardi 21 novembre	36
• Prise en charge de la pathologie prostatique	36
COMMUNICATIONS ORALES Lundi 20 novembre	37 à 51
• SFP - Session 1	37
• Dermatopathologie-cytopathologie	40
• Cancer colorectal	43
• Pathologie digestive et hépatique	46
• Pathologie moléculaire – cytologie - néphropathologie	48
COMMUNICATIONS ORALES Mardi 21 novembre	51 à 62
• ORL – Pédiatrie – Pathologie mammaire – Pratique	51
• Urologie	54
• Pathologie thoracique – endocrinologie	57
• Neuropathologie – Hématopathologie – Pathologie osseuse	60
COMMUNICATIONS AFFICHÉES	63 à 113
• Cœur / Vaisseaux / Néphropathologie / Hématologie / Pédiatrie / Foetopathologie	63
• Glandes endocrines / Poumon / Plèvre / Tissus Mous / Pathologie Ostéoarticulaire	68
• Appareil génito-urinaire / Pathologie Mammaire	80
• Tube digestif / Foie / Pancréas / Voies biliaires	91
• Dermatopathologie / Pratique / Informatique / Pédagogie	100
• Comité d'Interface INSERM / Anatomie et cytologie pathologiques	106
NOTES	112

COMITE D'ORGANISATION

Thierry MOLINA (Président du Congrès, Paris)
 Philippe BERTHEAU (Paris)
 Dominique CAZALS-HATEM (Clichy)
 Joël CUCHEROUSSET (Montfermeil)
 François PARAF (Limoges)

Frédérique PENAULT-LLORCA (Clermont-Ferrand)
 Sophie PREVOT (Paris)
 Jean-Yves SCOAZEC (Villejuif)
 Séverine VALMARY-DEGANO (Besançon)

COMITE SCIENTIFIQUE

Frédérique PENAULT-LLORCA (Présidente du CS, Clermont-Ferrand)

Cécile BADOUAL (Paris)
 Jean-Pierre BELLOCQ (Strasbourg)
 Philippe BERTHEAU (Paris)
 Frédéric BIBEAU (Montpellier)
 Pierre BROUSSET (Toulouse)
 Frédérique CAPRON (Paris)
 Marie-Pierre CHENARD (Strasbourg)
 Beatrix COCHAND-PRIOU (Paris)
 Valérie COSTES-MARTINEAU (Montpellier)
 Monique FABRE (Paris)
 Jean-François FLEJOU (Paris)

Catherine GUETTIER (Le Kremlin-Bicêtre)
 Sylvie LANTUEJOL (Lyon)
 Éric LAVOINE (Angers)
 Brigitte LE BAIL (Bordeaux)
 Thierry MOLINA (Paris)
 Valérie PARADIS (Paris)
 François PARAF (Limoges)
 Sophie PREVOT (Paris)
 Jean-Christophe SABOURIN (Rouen)
 Jean-Yves SCOAZEC (Villejuif)
 Benoit TERRIS (Paris)

SFP | SOCIETE FRANCAISE DE PATHOLOGIE**CONSEIL D'ADMINISTRATION**

Eric ANGER (Arençon)
 Philippe BERTHEAU (Paris)
 Marie BREVET (Lyon)
 Dominique CAZALS-HATEM (Clichy)
 Valérie COSTES (Montpellier)
 Joël CUCHEROUSSET (Montfermeil)
 Wassila EL ALAMI-THOMAS (Nantes)

Jean-François JAZERON (La Rochelle)
 Eric LAVOINE (Angers)
 Alain PETITJEAN (Besançon)
 Sophie PREVOT (Paris)
 Jean-Christophe SABOURIN (Rouen)
 Arnaud UGUEN (Brest)
 Séverine VALMARY (Besançon)

SECRETARIAT D'ORGANISATION

H O P **HOPSCOTCH CONGRES**
S C O 23/25 rue Notre-Dame des Victoires
T C H 75002 Paris | France
 CONGRÈS www.hopscotchcongres.com

INSCRIPTION : +33 1 70 94 65 35
 info@carrefour-pathologie.org

LUNDI 20 NOVEMBRE

	Amphi BORDEAUX	Amphi HAVANE	Salle 352AB	Salle 353
08h00	Accueil des participants			
08h50	Ouverture du congrès			
09h00 11h00	Histoséminaire SFP INFILTRATS CUTANÉS, L'HISTIOCYTE DANS TOUS SES ÉTATS 09h00-11h00			
11h00	Pause, visite des posters et de l'exposition			
11h30 12h00	Conférence SFP QUELLE PLACE ET QUEL AVENIR POUR LA PATHOLOGIE INFECTIEUSE EN ACP? 11h30-12h00			
12h00 13h00	Session Plénière COMMUNICATIONS ORALES SFP 12h00-13h00			
13h00 14h00	LES OLYMPIADES DE PATHOLOGIE 13h15-14h15	Assemblée générale CNPHG 13h00-14h00	Symposium satellite MSD 13h00-14h00	
14h00	Pause, visite des posters et de l'exposition			
14h30 16h00	Symposium SFP CANCER COLORECTAL 14h30-16h00 p.15	Symposium SFP IMMUNOTHÉRAPIE EN PRATIQUE 14h30-16h00 p.15		
16h00	Cocktail de Bienvenue au sein de l'exposition			
17h00 18h00	Communications orales SFP DERMATOPATHOLOGIE- CYTOPATHOLOGIE 17h00-18h00	Communications orales SFP CANCER COLORECTAL 17h00-18h00	Communications orales SFP PATHOLOGIE DIGESTIVE HÉPATIQUE 17h00-18h00	Communications orales SFP PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE - CYTOLOGIE - NÉPHROPATHOLOGIE 17h00-18h00
18h00 19h45	Club DERMATOPATHOLOGIE 18h00-19h45	Club PATHOLOGIE DIGESTIVE ET HEPATIQUE 18h00-19h45	Club PATHOLOGIE INFECTIEUSE ET HÉPATIQUE 18h00-19h45	Club NÉPHROPATHOLOGIE 18h00-19h45
20h00	Fin de la 1 ^{re} journée			

MARDI 21 NOVEMBRE

	Amphi BORDEAUX	Amphi HAVANE	Salle 352AB	Salle 353
08h00	Accueil des participants			
08h30 10h30	Histoséminaire SFP LÉSIONS BÉNIGNES ET PSEUDO-TUMEURS EN ORL 08h30-10h30			
10h30	Pause, visite des posters et de l'exposition			
11h00 11h30	Conférence SFP CANCER DU SEIN, RÉPONSE PATHOLOGIQUE APRÈS TRAITEMENT NÉOADJUVANT 11h00-11h30			
11h30 13h00	Journée Médico-technique PRISE EN CHARGE DE LA PATHOLOGIE PROSTATIQUE 11h30-13h00	Symposium SFP/SFCC PATHOLOGIE THYROÏDIENNE 11h30-13h00	Séance FLASH SFP LE REJET HUMORAL EN TRANSPLANTATION D'ORGANE SOLIDE 11h30-12h30	
13h00 14h00	AG SFCC 13h00-14h00	Session AFIAP 13h30-14h30	Symposium satellite ASTRAZENECA 13h00-14h00	Symposium satellite MYRIAD GENETICS 13h00-14h00
14h00			Pause, visite des posters et de l'exposition	
14h30 16h00	Journée Médico-technique LES EXIGENCES DE LA NORME ISO 15189 QUAND À LA QUALIFICATION DU PERSONNEL DE LABORATOIRE 14h30-16h00	Symposium SFP et Société Anatomique QUOI DE NEUF EN CYSTOPROSTATECTOMIE 14h30-16h00		
16h00 17h00	Session animée POSTERS 16h00-17h00			
17h00 18h00	Communications orales SFP ORL - PÉDIATRIE - PATHOLOGIE MAMMAIRE - PRATIQUE 17h00-18h00	Communications orales SFP UROPATHOLOGIE 17h00-18h00	Communications orales SFP PATHOLOGIE THORACIQUE - ENDOCRINOLOGIE 17h00-18h00	Communications orales SFP NEUROPATHOLOGIE - HÉMATOPATHOLOGIE - PATHOLOGIE OSSEUSE 17h00-18h00
18h00 19h45	Interclub ORL PÉDIATRIE 18h00-19h45	Club UROPATHOLOGIE 18h00-19h45	Club PATHOLOGIE ENDOCRINOLOGIQUE 18h00-19h45	Club PATHOLOGIE MÉDICOLÉGALE 18h00-19h45
20h00	Fin de la 2 ^e journée			

MERCREDI 22 NOVEMBRE

	Amphi BORDEAUX	Amphi HAVANE	Salle 352AB	Salle 353
08h00	Accueil des participants			
08h30 10h30	Histoséminaire SFP CARCINOMES DE SITE PRIMITIF INCONNU 08h30-10h30			
10h30	Pause, visite des posters et de l'exposition			
11h00 11h30	Conférence SFP DIFFUSE LARGE BCELL LYMPHOMA: 2016 WHO 11h00 - 11h30			
11h30 14h00	Séance plénière SFP			
	Assemblées générales SFP/SMPF : LE PROJET ACP		Symposium satellite BMS 13h00-14h00	Symposium satellite SYMEX 13h00-14h00
14h00	Pause, visite des posters et de l'exposition			
14h30 16h00	Symposium SFP TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES DE L'UTÉRUS 14h30-16h00	Symposium SFCC THE 50 YEARS OF SFCC 14h30-17h45	Symposium AFAQAP DONNÉES ACP ET BIG DATA : HORIZON PATHOLOGIE 2020 14h30-16h00	LYMPHOPATH 14h00-16h00
16h00 17h45	Club HÉMATOPATHOLOGIE 16h00-17h45		Club PATHOLOGIE THORACIQUE 16h00-17h45	ASSEMBLÉE GÉNÉRALE AFAQAP 16h30-17h30
17h45	Pause, visite des posters et de l'exposition			
18h00 19h45	Club TISSUS MOUS 18h00-19h45	Club GYNÉCOPATHOLOGIE 18h00-19h45	Club TUMEURS CÉRÉBRALES 18h00-19h45	Club PATHOLOGIE OPHTALMOLOGIQUE 18h00-19h45
20h00	Fin de la 3 ^e journée			

JEUDI 23 NOVEMBRE

	Amphi BORDEAUX	Amphi HAVANE	Espace POSTER	Salle 352AB
08h00	Accueil des participants			
08h30 10h30	Symposium AIP ANAPATH ET BIOMOL SONT SUR UN BATEAU 08h30-10h30	Symposium SFP / INSERM IMAGERIE MOLÉCULAIRE DU MACRO AU MICROSCOPIQUE 08h30-10h30		
10h30	Pause, visite des posters et de l'exposition			
11h00 11h30	Conférence SFP SENESCENCE CELLULAIRE, MALADIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES ET CANCER 11h00-11h30			
11h30 12h30	Symposium AIP ANAPATH ET BIOMOL SONT SUR UN BATEAU 11h30-13h00		Session animée POSTERS COMITÉ D'INTERFACE INSERM ACP 11h30-13h00	
13h00 14h00	Pause, visite des posters et de l'exposition			Symposium satellite ROCHE DIAGNOSTICS 13h00-14h00
14h00 16h30	Histoséminaire AIP ANAPATH ET BIOMOL SONT SUR UN BATEAU 14h00-16h30	Symposium SFP LES VASCULARITES : CLASSIFICATION ET PATHOLOGIE 14h00-16h00		
17h00	Fin de Carrefour Pathologie 2017			

SYMPOSIUM SFP | LUNDI 20 NOVEMBRE

Les cancers colorectaux : quelles nouveautés pratiques et moléculaires ?

CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES CANCERS COLORECTAUX : QUELLES CONSEQUENCES EN PRATIQUE CLINIQUE ?

Auteur : J. SELVES (1)

(1) Département d'Anatomie Pathologique CHU-IUCT, Toulouse

Bien que de présentation histologique quasi-uniforme, le cancer colo-rectal est une maladie très hétérogène tant au point de vue clinique, pronostique que thérapeutique. Cette hétérogénéité résulte des différents processus d'oncogenèse impliqués dans cette maladie, associés à une forte instabilité génétique. Ce sont sur ces caractéristiques que sont basées les classifications moléculaires des cancers colo-rectaux (CCR) permettant de distinguer plusieurs sous-groupes moléculaires avec un impact clinique.

La classification génétique des cancers colo-rectaux

Le CCR se caractérise par une forte instabilité génétique dont on distingue trois types : l'instabilité chromosomique correspondant à des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes ou des gènes (gains, délétions, pertes alléliques, amplifications, réarrangements et mutations) ; l'instabilité microsatellitaire (MSI) correspondant à la modification de taille de courtes séquences répétées de l'ADN, qui résulte d'un déficit du système MMR (Mismatch Repair); et l'instabilité épigénétique (modifications de l'expression des gènes mais sans anomalie de la structure du gène), essentiellement représentée par l'hyperméthylation du promoteur des gènes suppresseurs de tumeur et appelé phénotype méthylateur (1). Il existe un certain degré de chevauchement entre le groupe méthylateur et les deux autres sous-groupes. Ces trois sous-groupes génétiques sont globalement corrélés aux formes anatomo-cliniques des CCR (MSI dans les syndromes de Lynch, phénotype méthylateur dans les cancers du spectre festonné sessile) mais en pratique clinique, seule la recherche d'une instabilité microsatellitaire est réalisée en routine dans plusieurs indications : dépistage des syndromes de Lynch, décision d'un traitement adjuvant pour les patients opérés de stade II et prescription d'une immunothérapie chez les patients métastatiques.

La classification du Cancer Genome Atlas Project (TCGA)

Les travaux de séquençage complet des CCR publiés en 2012 par le TCGA ont démontré qu'il existait deux grands groupes de CCR selon leur taux global de mutation : les cancers non-hypermutés et les cancers hypermutés (avec 100 fois plus de mutations) (2). Ces cancers hypermutés correspondent en majorité aux cancers avec instabilité microsatellitaire (13%), mais le mérite de cette classification est d'avoir identifié un sous-groupe plus rare (3%) de cancers dits « ultramutés » (> 40 mutations / Mb) dus à une déficience en polymérase répliquative avec activité correctrice (POLE essentiellement), qui peuvent être d'origine sporadique ou constitutionnelle (PPAP ou polyposse associée aux polymérases correctrices). En pratique clinique, il existe un intérêt réel à identifier les CCR hypermutés : pour le diagnostic des formes héréditaires de CCR (essentiellement le syndrome de Lynch mais aussi les PPAP) mais de plus en plus à visée thérapeutique pour la prescription d'une immunothérapie compte-tenu de la bonne sensibilité de ces tumeurs hypermutées aux inhibiteurs des checkpoint de l'immunité en rapport avec leur taux élevé de néopeptides antigéniques. A l'heure actuelle, seul le test MSI est réalisé en routine (par biologie moléculaire ou immunohistochimie) dans les différentes indications citées ci-dessus, mais il faudra très rapidement le compléter par la recherche de mutation somatique de POLE.

Les voies d'oncogenèse des CCR

Parmi les grands processus clés de l'oncogenèse, les plus étudiés jusqu'à ce jour, sont les voies de signalisation impliquées dans la prolifération, l'angiogenèse et la réaction immune. Elles sont les principales cibles des biothérapies développées dans cette maladie (anti-EGFR, anti-angiogénique et immunothérapie). Les voies majeures de prolifération dans le CCR sont les voies Wnt/bêta caténine ; MAPK, PI3K, TGFR bêta et P53. Elles ont un rôle majeur dans l'oncogenèse colo-rectale, mais seul le blocage des voies MAPK et PI3K a montré un intérêt thérapeutique, en premier lieu celui de la voie EGFR qui est devenu un standard thérapeutique des CCR métastatiques RAS sauvages. Cependant, la présence de mutations activatrices d'oncogènes ou inactivatrices des gènes suppresseurs de

tumeur ne rend pas compte de la totalité des processus d'activation ou d'inhibition de ces voies, ni même de leurs interactions. L'étude de l'expression des gènes (transcriptome) permet d'appréhender de façon plus globale l'état de régulation de ces différentes voies de signalisation (ex : signatures immunes ou d'angiogenèse). D'autres types de signature d'expression « sans a priori », ont été développées, qui montrent la valeur pronostique d'un nombre limité de gènes surexprimés (Coloprint ou Oncotype DX) mais ne sont pas appliquées en France.

La classification moléculaire consensus des CCR

En 2013, plusieurs classifications basées sur l'étude de l'expression des gènes et couplées aux anomalies génétiques et épigénétiques ont été publiées, définissant de 4 à 6 sous-groupes moléculaires avec un impact pronostique ou/et thérapeutique. Le mérite de ces chercheurs est d'avoir rapidement mis en commun leurs travaux pour proposer une classification moléculaire consensus qui distingue maintenant 4 sous-groupes moléculaires (CMS : Consensus Molecular Sub-type) avec un impact pronostique (3). Le CMS1 (14%) avec instabilité microsatellitaire et signature immune est dit immunitaire. Son profil d'expression montre une forte réaction immune de type cytotoxique, il est de mauvais pronostic après rechute. Les trois autres sous-groupes comprennent la majorité des cancers classés avec instabilité chromosomique et non-hypermutés des classifications précédentes. CMS2 (37%) est dit canonique avec une signature épithéliale avec activation de la voie WNT/Bêta-caténine, nombreuses pertes de gènes suppresseurs de tumeurs et gains d'oncogènes. Le pronostic après rechute de ce groupe est meilleur que les autres sous-groupes. CMS3 (13%) dit métabolique avec une signature épithéliale et de dérégulation de nombreuses voies métaboliques, est enrichi en mutation de RAS. CMS4 (23%) dit mésenchymateux avec activation des voies du TGFβ, signatures d'angiogenèse, d'inflammation liée au complément et d'invasion du stroma est de mauvais pronostic. Enfin, 13 % des cas ne sont pas classés, présentant des profils d'expression intermédiaires. L'impact de ces sous-groupes moléculaires est essentiellement pronostique, permettant de mieux stratifier les patients après la rechute mais également potentiellement thérapeutique puisqu'un travail récent vient de montrer l'impact du sous-groupe moléculaire sur la réponse aux chimiothérapies de première ligne des patients métastatiques (4). Ainsi, cette classification peut être la base de nouveaux algorithmes thérapeutiques en sélectionnant les patients sur les critères moléculaires de leur tumeur et plus seulement sur des critères de stade.

Intérêt et limites de l'application en pratique clinique de la classification moléculaire des CCR

A ce jour, seul le sous-groupe CMS1 est d'identification aisée (pour les cas MSI) avec une application clinique en routine et réalisable par le pathologiste. Il n'existe pas de marqueur simple permettant de distinguer les 3 autres sous-groupes alors que des combinaisons thérapeutiques plus adaptées pourraient être plus efficaces (ex : association de cytotoxiques classiques, d'anti-angiogénique et de molécules immunosuppressives pour le CMS4, le plus agressif). Ces hypothèses doivent être validées dans des essais cliniques basés sur cette classification moléculaire. D'autre part, son application en pratique clinique n'est pas à ce jour réalisable car elle repose sur des analyses moléculaires complexes non disponibles en pratique clinique. Des techniques moléculaires plus simplifiées et applicables sur du matériel fixé et inclus en paraffine sont en cours de développement et devront être validés avant utilisation. Une déclinaison purement immunohistochimique, basée sur 4 anticorps (CDX2, FRMD6, HTR2B, ZEB1) et l'évaluation du statut MSI vient d'être également proposée qui permet de distinguer les sous-groupes moléculaires CMS1 et CMS4, mais pas les deux autres sous-groupes (5). Il faudra, là-aussi reproduire et valider cette classification « immunohisto-moléculaire » avant d'envisager son application en routine.

Références :

- 1- Muller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2016; 469:125-134
- 2- Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487: 330-337
- 3- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1350-1356.
- 4- Del Rio M, Mollevi C, Bibeau F, et al. Molecular subtypes of metastatic colorectal cancer are associated with patient response to irinotecan-based therapies. *Eur J Cancer*. 2017 May;76:68-75.
- 5- Trinh A, Trumpi K, De Sousa E Melo F, et al. Practical and Robust Identification of Molecular Subtypes in Colorectal Cancer by Immunohistochemistry. *Clin Cancer Res*. 2017 Jan 15;23(2):387-398

SYMPOSIUM SFP | LUNDI 20 NOVEMBRE

Les cancers colorectaux : quelles nouveautés pratiques et moléculaires ?

NOUVEAUTES DE LA CLASSIFICATION TNM DES CANCERS COLORECTAUX.

Auteur : F. BIBEAU (1)

(1) Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Caen, Université de Normandie

La classification TNM/UICC (Tumor Node Metastase/Union international for Cancer Control) fournit des éléments pronostiques majeurs qui conditionnent la prise en charge thérapeutique des cancers colorectaux (CCR) [1]. Elle comporte un versant clinique et anatomopathologique, ce dernier correspondant à la classification dite pTNM, p signifiant « pathology ». Cette classification fait l'objet de révisions régulières. La 8ème et dernière édition concernant les CCR a été proposée fin 2016 et a été diffusée début 2017. Elle clarifie des critères initialement proposés dans la 7ème édition, qui ont un impact important sur la décision thérapeutique et en introduit des nouveaux, à la fois morphologiques et moléculaires [2, 3].

Précisions concernant les critères pronostiques initialement proposés
Le stade pTis correspond à un carcinome in situ (pTis) ou adénocarcinome intra-muqueux, défini par un adénocarcinome envahissant le chorion ou la musculaire muqueuse.

Le stade pT4 se répartit en pT4a, correspondant à la pénétration du péritoine viscéral et pT4b, défini par l'envahissement direct d'un organe ou d'une structure de voisinage. Il est important d'objectiver rigoureusement un stade pT4a, car il sous-tend une indication de chimiothérapie adjuvante lié au risque de dissémination intrapéritonéale. Selon l'AJCC (American Joint Committee for Cancer), un stade pT4a doit répondre à des critères précis : la tumeur atteint la surface de la séreuse accompagnée de phénomènes réactionnels (hyperplasie mésothéliale, inflammation, érosion ou ulcération), ou les cellules tumorales sont libres à la surface de la séreuse avec des phénomènes réactionnels de la séreuse, ou il existe une perforation de la séreuse par la tumeur avec réaction inflammatoire.

L'envahissement ganglionnaire local reste segmenté en différentes catégories et sous-catégories en fonction du nombre de ganglions atteints (N1a, b, c, N2a, b). Cette segmentation n'a pas encore d'impact thérapeutique car tout envahissement ganglionnaire dans les CCR localisés (définissant les stades III) sous-tend une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX (5-FU-oxaliplatine). Cependant des essais thérapeutiques sont en cours pour évaluer une intensification dans le groupe N2, comportant au moins 4 ganglions envahis.

Le sous-groupe N1c correspond à des dépôts tumoraux qualifiés de « satellites », dans la sous-séreuse ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence conjointe de ganglions lymphatiques régionaux métastatiques. Ces dépôts se caractérisent par l'absence de structure vasculaire, notamment veineuse, nerveuse ou ganglionnaire identifiable [4-5]. Le risque élevé de récurrence lié aux dépôts tumoraux a entraîné dans les deux dernières versions de la classification TNM, une intégration de ces lésions dans la catégorie N1, avec le suffixe c compte tenu de leurs particularités, ce qui sous-tend la possibilité d'une chimiothérapie adjuvante. Les dépôts tumoraux doivent être distingués des embolus vasculo-lymphatiques (LVI) et des infiltrations péri-nerveuses (Pnl). Pour distinguer ces lésions, il est possible de s'aider de niveaux de coupes supplémentaires, de colorations spéciales et de l'immunohistochimie.

Nouveautés morphologiques et moléculaires

La catégorie M est maintenant subdivisée en trois catégories, au lieu de 2 dans la classification précédente. M1a, correspond à des métastases confinées à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux, sans atteinte péritonéale), M1b à des métastases atteignant plus d'un organe, et M1c à des métastases atteignant le péritoine avec ou sans autre organe atteint. Les autres changements concernent l'introduction d'éléments qualifiés d'« additionnels » tels que bourgeonnement tumoral ou « tumor budding » ainsi que certains paramètres moléculaires. Le « tumor budding » est défini par la présence de cellules isolées ou d'amas de moins de 5 cellules au niveau du front d'invasion. Il est associé à un mauvais pronostic et fait discuter, lorsqu'il est présent, une colectomie en cas de tumeur pT1 objectivée sur mucosectomie et une chimiothérapie en cas de CCR de stade II. Cependant ces indications n'ont pas fait l'objet de validation prospective. Des recommandations internationales viennent d'être

proposées pour évaluer de façon plus reproductible ce paramètre (6). Les éléments additionnels moléculaires concernent l'instabilité microsatellitaire (MSI), les statuts mutationnels BRAF et KRAS. Cependant leur intégration à la décision clinique n'est pas précisée dans cette dernière classification. Rappelons qu'en situation adjuvante un statut MSI est une contre-indication à une chimiothérapie adjuvante dans les CCR de stade II. En situation métastatique, la connaissance des statuts mutés KRAS et BRAF est incontournable, car elle permet d'identifier respectivement des CCR résistants aux anti-EGFR et de mauvais pronostic, justifiant une attitude thérapeutique adaptée (7). Le statut MSI pourrait devenir lui aussi nécessaire dans ce contexte, car les CCR MSI métastatiques se caractérisent par une excellente réponse à l'immunothérapie reposant sur des inhibiteurs de check-points anti-PD1.

En conclusion, la nouvelle classification TNM des CCR renforce certains éléments pronostiques déjà proposés lors de l'édition précédente et propose de nouveaux paramètres morphologiques et moléculaires qu'il va falloir intégrer à notre pratique quotidienne.

Références :

1. *Thesaurus cancéro-digestive Thesaurus National de Cancérologie - Cancer du côlon.* Disponible sur : <http://www.tncd.org>
2. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2016). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edn. Wiley-Blackwell: New York
3. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th edn. Wiley-Blackwell: New York
4. Rock JB, Washington MK, Adsay NV et al. *Debating deposits: an interobserver variability study of lymph nodes and pericolonic tumor deposits in colonic adenocarcinoma.* Arch Pathol Lab Med 2014; 138:636-42.
5. Jin M, Roth R, Rock JB et al. *The impact of tumor deposits on colonic adenocarcinoma AJCC TNM staging and outcome.* Am J Surg Pathol. 2015; 39: 109-15.
6. Lugli A, Kirschn R, Ajjoka Y et al. *Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) Modern Pathology 2016*
7. Bartley A N, Hamilton SR. *Select Biomarkers for Tumors of the Gastrointestinal Tract: Present and Future* Angela N. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2015; 139, 457-468

SYMPOSIUM SFP | LUNDI 20 NOVEMBRE

Les cancers colorectaux : quelles nouveautés pratiques et moléculaires ?

COMMENTER TIRER PARTI DE NOS CONNAISSANCES SUR L'IMMUNITÉ DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS COLORECTAUX ?

Auteur : C. BOSSARD (1)

(1)Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Nantes

Bien que le concept de surveillance immunologique des cancers ait été proposé il y a plus d'un siècle par Ehrlich (1), il n'a été validé que récemment à partir de modèles animaux (2). Et ce n'est que depuis peu que de nouvelles approches d'immunothérapies ciblant des molécules inhibant cette réponse immunitaire anti-tumorale sont testées dans les cancers colorectaux (CCR) notamment. Cependant, le bénéfice de ces immunothérapies reste encore limité car le rôle exact, la fonctionnalité et le dynamisme de cet infiltrat au cours du développement et de l'évolution du cancer ne sont pas encore totalement élucidés, de même que les mécanismes d'échappement de la tumeur à cette réponse immune (liée à l'émergence de variants immunorésistants selon le concept de l'immunoediting) (2). La compréhension de ces mécanismes représente un enjeu pronostique et thérapeutique majeur.

Quelles sont nos connaissances sur le microenvironnement immunitaire dans le CCR en 2017 ?

L'efficacité de la réponse immunitaire anti-tumorale semble dépendre de plusieurs paramètres intriqués. Les données de la littérature pointent notamment l'importance de la charge mutationnelle tumorale souvent associée à une densité élevée en lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) CD8+, le maintien de l'expression des molécules HLA classique par les cellules tumorales permettant une reconnaissance du complexe HLA-peptide par les TIL CD8, et l'expression par ces TIL de points de contrôle immunitaire inhibiteurs permettant à la tumeur d'échapper à la mort immuno-induite. En effet, le corollaire de l'activation lymphocytaire est l'expression de récepteurs inhibiteurs dont PD1, CTLA4, LAG3, TIM3, limitant cette activation et jouant un rôle dans l'épuisement des TIL.

L'influence pronostique de la densité des TIL a été suspectée dès les années 80 par un pathologiste anglais, Jeremy Jass, dans le cancer du rectum (3). L'immunogénicité du CCR, c'est-à-dire la capacité à induire une réponse immune anti-tumorale, a longtemps été débattue, mais il est aujourd'hui évident que ce processus multifactoriel joue un rôle majeur dans le développement et l'évolution du CCR. Les progrès récents réalisés dans le domaine de l'immunologie des cancers, en relation avec les analyses à haut débit du transcriptome des CCR, ont permis ce changement de paradigme. En effet, les CCR sont hétérogènes d'un point de vue moléculaire et immunitaire. La nouvelle classification moléculaire des CCR identifie les CCR immunogéniques ou CCR CMS1 (Consensual Molecular Subtype 1) caractérisés par un profil hypermuté et une signature immunitaire fortement activée (4). Ce sous-type inclut majoritairement des CCR MSI, mais également une minorité de CCR MSS avec mutations (somatique ou germinale) du gène POLE (DNA Polymerase E) ou POLD1 (DNA Polymerase D1 ; mutation germinale) (5). Ces anomalies génétiques ou épigénétiques, responsables d'une non réparation des mésappariements de l'ADN lors de sa réplication et donc d'un phénotype hypermutateur, contribuent notamment à la présentation de peptides de séquence anormale, à l'origine de néo-antigènes spécifiques de tumeur (6) potentiellement immunogènes. La charge mutationnelle, corrélée à la charge néo-antigénique, est elle-même souvent corrélée à la densité en TIL (4,7-9). De plus, certains néo-antigènes tumoraux peuvent induire des réponses lymphocytaires T spécifiques (8,10), mais la capacité d'un néo-antigène à générer un répertoire lymphocytaire T spécifique reste difficile à évaluer à ce jour. Cependant, certains CCR de type MSS caractérisés par une charge mutationnelle basse, peuvent présenter une réponse lymphocytaire T CD8 spécifique et efficace, dirigée contre des néo-épitopes issus des mutations KRAS et RNF43 notamment (11,12). La charge mutationnelle seule n'est donc pas un critère prédictif suffisant d'une réponse lymphocytaire T anti-tumorale efficace, surtout dans les CCR MSS, et un intérêt grandissant semble apparaître pour la prise en compte de ces TIL dans certains CCR MSS. En effet, l'influence pronostique de l'infiltrat lymphocytaire T total (CD3), T mémoire (CD45RO) et T cytotoxique (CD8) présent dans le centre de la tumeur et au niveau du front d'invasion, en terme de survie globale et sans progression, est non seulement indépendante et supérieure au stade pTNM (13), signifiant son rôle majeur dans le contrôle de la progression tumorale. Elle est de surcroît indépendante du statut MSI, avec près de 40% de CCR MSS caractérisés par un infiltrat CD3 et CD8 très élevé (14). Ces résultats ont motivé l'application d'un « immunoscore » en pratique clinique à tous les CCR, combinant la quantification automatisée des immunomarquages CD3 et CD8 au centre de la tumeur et au niveau du front d'invasion, sur coupes tissulaires, afin d'identifier parmi les CCR de stade II et III, ceux à très haut risque de récurrence (15). En plus de leur nombre, la fonctionnalité des TIL CD8+ devrait également être vérifiée, car influençant encore plus le pronostic (10), ainsi que leur spécificité. En effet, la présence de TIL CD8+ spécifiques de la mutation KRAS G12D dans la tumeur MSS d'un patient métastatique a permis une régression tumorale significative après thérapie adoptive (12). Ces données sont d'autant plus importantes dans ce groupe de CCR MSS que les mutations dans les gènes KRAS et NRAS contre-indiquent l'utilisation des anticorps anti-EGFR, restreignant les options thérapeutiques à la chimiothérapie conventionnelle.

L'instabilité génétique au cours de la progression tumorale, ainsi que la pression de sélection du système immunitaire et des chimiothérapies sont à l'origine de l'apparition de variants tumoraux capables d'échapper au système immunitaire. Parmi les mécanismes d'échappement au système immunitaire décrits dans les CCR, l'expression de récepteurs lymphocytaires inhibiteurs limitant la réponse immune tels que PD1 mobilise l'attention des oncologues. Le point de contrôle inhibiteur de la réponse T lymphocytaire, représenté PD1 et son ligand PDL1, est en effet une cible thérapeutique privilégiée dans le CCR métastatique, depuis la publication des résultats d'une étude de phase II montrant l'efficacité d'un anti-PD1, le pembrolizumab, dans les CCR métastatiques, uniquement de type MSI (16). Ces résultats cliniques sont expliqués par la signature moléculaire immunitaire Th1 et cytotoxique activée de ces CCR MSI dits « inflammatoires », contrebalancée par l'expression de molécules inhibitrices dont PD1 et PDL1 (7), par rapport aux CCR MSS dits « non inflammatoires » et non répondeurs. L'étude de phase II en cours dans les CCR MSI métastatiques (CheckMate 142) confirme l'efficacité d'un autre anti-PD1, le nivolumab, (taux de réponse objective 31%) indépendamment du statut mutationnel RAS ou BRAF et de l'expression de PDL1 (17). Cependant, la très grande majorité des CCR métastatiques sont de type MSS (plus de 90%). L'enjeu est donc de rendre ces CCR MSS « inflammatoires », et donc sensibles aux anti-PD1/PDL1. La perte d'expression des molécules HLA de classe I par les cellules tumorales a été rapportée dans 30% des CCR de type MSS (18). Or, les inhibiteurs

de la voie MEK sont capables de restaurer l'expression des molécules HLA, d'induire un recrutement intra-tumoral de lymphocytes T CD8+, et une surexpression de PDL1. Une étude de phase I rapportée à l'ASCO en 2016 montre effectivement que l'association atezolizumab (anticorps anti-PDL1) et cobimetinib, inhibiteur de la voie MEK, est efficace dans les CCR MSS métastatiques (17% RO) (19).

Influence de ces connaissances sur la prise en charge anatomopathologique du CCR en 2017 ?

Les conséquences pratiques pour le pathologiste restent encore modestes, car les immunothérapies ciblant PD1/PDL1 sont encore à l'étape des essais thérapeutiques pour les patients métastatiques. L'analyse du statut microsatellitaire étant un élément indispensable pour l'inclusion des patients, ce statut devrait être précisé pour tous les patients métastatiques. Pour ce qui est de l'expression de PDL1 comme facteur prédictif de réponse, les résultats intermédiaires de l'essai CheckMate 142 ne semblent pas montrer d'influence du statut de PDL1 dans la réponse au nivolumab, alors que cette expression est hétérogène dans les CCR et semble corrélée à la densité en TIL PD1+ (20). D'autre part, dans le but d'évaluer la faisabilité du test immunoscore en condition diagnostique réelle, la société HaliDx propose dans le cadre de 2 études nationales prospectives de réaliser ce test sur coupes paraffinées en immunohistochimie avec les anticorps anti-CD3 et CD8 pour les CCR de stade II et III avec lecture et analyse automatisée centralisée. L'objectif secondaire est d'étudier l'impact de l'IS sur la décision thérapeutique (indication d'une chimiothérapie adjuvante dans les CCR de stade II avec IS bas, considérés à haut risque de rechute ?).

Plusieurs challenges restent à surmonter dont certains impliquent directement le pathologiste : 1) identifier les bons facteurs prédictifs de réponse aux immunothérapies existantes, dans les CCR MSI mais surtout dans les CCR MSS les plus fréquents (mutation de POLE pour identifier les tumeurs hypermutées ? immunoscore en lien avec les mutations RAS ?... Cette étape pourrait bénéficier des nouveaux systèmes d'analyse immunohistochimique multiplexe pour étudier plus finement la synapse immunologique et la texture immunitaire, 2) standardiser les tests prédictifs en fonction des facteurs prédictifs identifiés, 3) envisager d'autres perspectives ou associations thérapeutiques permettant de transformer une tumeur « non inflammatoire » insensible aux immunothérapies en tumeur « inflammatoire » riche en TIL. Dans ce contexte, certaines chimiothérapies « conventionnelles » sont connues pour entraîner une mort cellulaire immunogène, et possiblement induire un recrutement lymphocytaire effecteur.

Références

- 1 - Ehrlich P. Über den jetzigen stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneesk* 1909;5:273-90
- 2 - Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunotherapy. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60.
- 3 - Jass JR. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol*. 1986 Jun;39(6):585-9.
- 4 - Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21(11):1350-6.
- 5 - Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, et al. Polymerase proofreading domain mutations: New opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:242-248.
- 6 - Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69-74.
- 7 - Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015;5(1):43-51.
- 8 - Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell*. 2015;160(1-2):48-61.
- 9 - Gong J, Wang C, Lee PP, et al. Response to PD-1 Blockade in Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer Harboring a POLE Mutation. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(2):142-147.
- 10 - Reissfelder C, Stamova S, Gossmann C, et al. Tumor-specific cytotoxic T lymphocyte activity determines colorectal cancer patient prognosis. *J Clin Invest*. 2015;125(2):739-51.
- 11 - Giannakis M, Mu XJ, Shukla SA, et al. Genomic Correlates of Immune-Cell Infiltrates in Colorectal Carcinoma. *Cell Rep*. 2016 ;17(4):1206.
- 12 - Tran E, Robbins PF, Lu YC, et al. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2255-2262.
- 13 - Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;313(5795):1960-4.
- 14 - Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, et al. Integrative Analyses of Colorectal Cancer Show Immunoscore Is a Stronger Predictor of Patient Survival Than Microsatellite Instability. *Immunity*. 2016;44(3):698-711.
- 15 - Galon J, Mlecnik B, Marlot F, Ou F-S, Bifulco CB, Lugli A, et al. Validation of the immunoscore (IM) as a prognostic marker in stage VIII/III colon cancer: results of a worldwide consortium-based analysis of 1336 patients. *ASCO Meet Abstr* 2016;34:3500.

- 16 - Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.
- 17 - Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-1191.
- 18 - Kloor M, Becker C, Benner A, et al. Immunoselective pressure and human leukocyte antigen class I antigen machinery defects in microsatellite unstable colorectal cancers. *Cancer Res*. 2005;65(14):6418-24.
- 19 - Bendell JC, Kim TW, Goh BC et al. Clinical activity and safety of cobimetinib and atezolizumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016, 34 :3502
- 20 - Bossard C, Ott E, Dansette D et al. PDL1 and PD1 expression profile depending on the microsatellite status and the histological subtype in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35:590

SYMPOSIUM SFP | LUNDI 20 NOVEMBRE

Les cancers colorectaux : quelles nouveautés pratiques et moléculaires ?

ROLE DU PATHOLOGISTE DANS LA PRISE EN CHARGE DES EXERÈSES LOCALES DES CANCERS DU RECTUM

Auteurs : B. TERRIS (1), A. RULLIER (2)

(1) Service de Pathologie, Hôpital Cochin, Paris

(2) Service d'Anatomopathologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux.

Tumeurs rectale superficielles

Grâce aux techniques de résection endoscopiques (polypectomie, mucosectomie ou dissection endoscopique), un nombre important de lésions pré-néoplasiques ou de cancers superficiels du rectum (ne dépassant pas la sous muqueuse ou pT1) sont accessibles à un traitement curatif non chirurgical. Il a été suggéré que les tumeurs T1 du rectum avaient un risque de métastases ganglionnaires plus élevé que celles d'origine colique 1. Cette augmentation du risque métastatique serait la conséquence d'une biologie tumorale des cancers du rectum différente, avec des caractéristiques histologiques plus fréquemment défavorables (emboles vasculaires ou lymphatiques, budding, moins bonne différenciation). Ainsi, compte tenu du risque plus élevé de cancer associé aux lésions pré-néoplasique rectales, il est nécessaire de pratiquer avant la résection endoscopique une évaluation précise du risque d'envahissement en profondeur basée sur la taille, les caractéristiques endoscopiques, ainsi que sur les données échoendoscopiques ou IRM de ces dernières.

Les lésions pré-néoplasiques rectales sont souvent caractérisées par une extension latérale (ou Lateral Spreading Tumor, LST). Les lésions granulaires avec macronodule ou les lésions non granulaires, surtout déprimées, présentent un risque important d'envahissement sous muqueux. En cas de suspicion d'invasion de cette dernière, une dissection endoscopique monobloc est nécessaire. En revanche, une mucosectomie en pièce meal (résection fragmentée) peut être envisagée si aucun critère endoscopique suspect n'est présent. Ces résections endoscopiques, adressées épinglées sur un support, nécessitent une prise en charge minutieuse en pathologie afin d'évaluer l'existence ou non d'une infiltration de la sous muqueuse, diagnostic pas toujours aisé sur ces lésions souvent vilieuses. En cas d'invasion de cette dernière, le compte rendu pathologique doit préciser les critères qualitatifs (différenciation tumorale, emboles, densité du budding) et quantitatifs (hauteur et largeur de l'infiltration sous muqueuse) ainsi que les marges d'exérèse afin d'évaluer le risque de métastase ganglionnaire et de récurrence locale 2-3. En cas de marge verticale envahie et/ou de tumeur peu différenciée, et/ou d'emboles vasculaires, et/ou d'une densité significative de budding et/ou d'un envahissement en profondeur du front du cancer dans la sous-muqueuse de plus de 1000µm, il est habituellement recommandé de réaliser un traitement chirurgical complémentaire après résection endoscopique.

Tumeurs rectales profondes

Le traitement standard des cancers du rectum comprend une résection rectale avec exérèse totale du mésorectum (ETM) associée ou non à une radiochimiothérapie néo-adjuvante selon le stade tumoral initial 4. Cependant, cette chirurgie génère un taux de morbi-mortalité élevé, entre 25-50% 5. En revanche, le traitement néo-adjuvant permet d'obtenir une réponse histologique complète dans 17% des cas, conférant à cette population un meilleur pronostic 6. De ce constat est née l'idée de proposer aux patients bons répondeurs cliniques au traitement néo-adjuvant la

préservation de l'organe c'est à dire l'épargne du rectum. L'épargne rectale est un concept révolutionnaire qui se traduit par deux options chirurgicales distinctes à l'issu du traitement néo-adjuvant. L'une correspond à la surveillance/observation régulière de la cicatrice tumorale à l'affût de la récurrence qui dès sa confirmation sera traitée chirurgicalement (stratégie « watch-and-wait ») 7. L'autre option comprend l'exérèse locale transanale 8. La première étude prospective multicentrique de phase III comparant le traitement standard du cancer du rectum (radiochimiothérapie néo-adjuvante + résection rectale avec ETM) à l'exérèse locale transanale est française (essai GRECCAR 2) et ses résultats oncologiques viennent d'être publiés 9. Ils montrent que l'exérèse locale transanale est une alternative oncologique d'avenir chez les patients bons répondeurs cliniques à la radiochimiothérapie néo-adjuvante.

Pour le pathologiste, l'exérèse locale transanale de tumeurs profondes est un nouveau type de pièce opératoire venant élargir la gamme des pièces rectales (mucosectomie, proctectomie totale avec ETM partielle ou totale, proctectomie avec résection intersphinctérienne, amputation abdominopérinéale, pelvectomie). Par opposition à la mucosectomie, la tumorectomie transanale emporte toute la paroi rectale jusqu'aux tissus adipeux périrectaux. Elle doit être centrée en surface par la cicatrice tumorale avec une marge de sécurité autour de celle-ci d'au minimum 1 cm. Elle est adressée épinglée sur un support rigide pour éviter les déformations. Sa face profonde doit être encrée avant inclusion en totalité. L'analyse du reliquat carcinomateux doit permettre de renseigner le stade ypT (+/- N) de la pièce, la présence d'images d'invasion vasculaire et périnerveuse. Un ou plusieurs ganglions peuvent parfois être analysables. Le délai de validation du compte rendu doit être court (48h en moyenne) car en cas de mauvaise réponse pathologique (ypT3 ou N+), le patient pourra bénéficier d'une chirurgie complémentaire (emportant tout le mésorectum et donc les ganglions régionaux) dans un délai rapide.

Références

- Okabe S, Shia J, Nash G, et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1032-9.
- Beaton C, Twine CP, Williams GL, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15:788-97.
- Wada H, Shiozawa M, Katayama K, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2015;50:727-34.
- Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
- Marijnen CAM, van de Velde CJH, Putter H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer : report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1847-58.
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer : a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835-44.
- Renahan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:174-83.
- Bujko K, Richter P, Kolodziejczyk M, et al. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders. *Radiother Oncol* 2009;92:195-201.
- Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomized, open-label, multicenter, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:469-479.

SYMPOSIUM SFP | LUNDI 20 NOVEMBRE

Immunothérapie en pratique

IMMUNO-ONCOLOGIE : PDL-1 ET APRES ? IMMUNOTHERAPIE V2.0 - POINT DE VUE D'UN CHERCHEUR

Auteur : N. BENDRISS-VERMARE (Lyon)

Au cours des dernières décennies, notre compréhension de l'immunologie du cancer a progressé de façon spectaculaire. En particulier, l'existence de multiples voies inhibitrices non redondantes qui limitent les réponses des lymphocytes T a récemment offert de nouvelles stratégies pour mobiliser le système immunitaire afin d'attaquer les cellules cancéreuses. Les cibles majeures aujourd'hui en clinique sont les molécules CTLA4, PD1 et PDL1. Les anticorps

dirigés contre PD1 et PDL1 ont montré des réponses objectives contre plusieurs types de tumeurs, notamment mélanome et cancers du poumon, dans des essais cliniques avec des taux de réponse d'environ 25%. Toutefois, de nombreux obstacles empêchent encore le succès des immunothérapies anticancéreuses dans une plus grande variété de tumeurs malignes et de patients. Ceux-ci comprennent l'incapacité de prédire l'efficacité du traitement et la réponse du patient; le besoin de biomarqueurs supplémentaires; le développement de la résistance aux immunothérapies contre le cancer; l'absence de modèles d'étude clinique optimisés pour déterminer l'efficacité; et des coûts de traitement élevés. Cependant, les progrès rapides qui ont mené au succès actuel de l'immunothérapie contre le cancer devraient se poursuivre et permettre de surmonter et résoudre nombre de ces problèmes. Les innovations attendues incluent le développement d'immunothérapies contre le cancer plus ciblées; le développement de profils de biomarqueurs personnalisés, les combinaisons thérapeutiques pour un meilleur ratio efficacité / toxicité, les stratégies d'immunoprévention du cancer et d'autres innovations importantes.

SYMPOSIUM SFP | LUNDI 20 NOVEMBRE Immunothérapie en pratique

PDL-1 ET APRES ? IMMUNOTHERAPIE V2.0 - POINT DE VUE D'UN PATHOLOGISTE

Auteur : J. ADAM (Villejuif)

Les immunothérapies ciblant CTLA-4, PD-1 et PD-L1 ont représenté une avancée majeure dans le traitement de nombreux cancers métastatiques ou localement avancés ces dernières années. Cependant, une proportion limitée de patients, variable selon le type tumoral, tire bénéfice de ces traitements et l'identification de biomarqueurs prédictifs est un enjeu majeur, à la fois médical et économique. A ce jour, l'évaluation de l'expression de PD-L1 par immunohistochimie, au niveau des cellules tumorales et/ou immunitaires, a été le biomarqueur le plus largement étudié et a démontré dans la plupart des essais cliniques une association au bénéfice clinique de ces traitements. Cependant, ce biomarqueur paraît insuffisant pour identifier de manière certaines les patients bénéficiant ou non des inhibiteurs de PD-1 et PD-L1, tout en restant néanmoins utile, voire nécessaire, à la décision clinique en particulier dans les cancers du poumon non à petites cellules. Des études récentes dans le cadre d'essais cliniques ont montré que d'autres biomarqueurs sont associés à la réponse et la survie des patients traités par anti-PD1 et anti-PD-L1, notamment la charge mutationnelle tissulaire et sanguine, des signatures d'expression à partir des ARN extraits de tissus inclus en paraffine et une caractérisation par immunohistochimie multiplex de la réponse immunitaire intratumorale. Ces biomarqueurs ont été étudiés majoritairement dans le cadre d'analyses a posteriori et doivent faire l'objet d'étude prospectives. Ils pourraient par ailleurs être combinés entre eux pour améliorer leurs valeurs prédictives dans le cadre d'algorithmes multiparamétriques. La nécessité d'harmonisation des approches, l'hétérogénéité spatiale de la réponse immunitaire intratumorale et le caractère continu de l'association de ces biomarqueurs avec le bénéfice clinique représentent des difficultés pour leur validation et leur utilisation en pratique clinique. Par ailleurs, la multiplication des nouvelles immunothérapies dirigées contre des cibles très variées et la multiplicité des combinaisons en évaluation dans des essais précoces complexifieront sans doute les approches en matière de biomarqueurs, en même temps qu'elles en accroîtront la nécessité.

SYMPOSIUM SFP | LUNDI 20 NOVEMBRE Immunothérapie en pratique

PERSPECTIVES DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER - ECONOMIE DE SANTE DES IMMUNOTHERAPIES

Auteur : M. DAHAN (1)
(1) Institut National du Cancer

L'arrivée de nouveaux médicaments efficaces est toujours porteuse d'espoirs et l'accès à ces innovations pour tous les patients

susceptibles d'en tirer bénéfice est la mission première des professionnels comme des agences de santé. Mais il importe que la collectivité paie le juste prix, proportionné au service réellement rendu aux patients. Ainsi, les anti-PD1/PDL-1 transforment clairement le pronostic de plusieurs types de cancers, mais pour l'heure, en l'absence d'identification de biomarqueurs en prédisant l'efficacité ou la toxicité, par ailleurs très coûteux, les résultats sont moins marquants que par exemple l'imatinib, ou le trastuzumab en adjuvant, qui avait fait l'objet du premier protocole thérapeutique temporaire (PTT) de l'Institut national du cancer. Mieux cibler les quelques 25% de répondeurs est sans doute l'un des enjeux scientifiques et médicaux majeurs pour les prochaines années. Financer ces tests et les médicaments, de plus en plus utilisés en association, pour en garantir l'accès équitable à tous ces patients-là en est également un pour les autorités de santé.

L'équité d'accès aux innovations, que les plans cancer ont notamment contribué à atteindre, fait depuis longtemps l'objet de dispositifs novateurs, tels que les autorisations temporaires d'utilisation (ATUs), qui ouvrent l'accès avant la première AMM à des médicaments susceptibles de répondre à des besoins jusqu'alors non couverts. Le financement en est assuré jusqu'après l'obtention de la première AMM et en « post-ATU » pour les seuls patients déjà traités, puis par les décisions d'inscription sur la liste en sus s'il s'agit d'un usage hospitalier exclusif, sur la liste de rétrocession ou sur celle des médicaments remboursables si le médicament est utilisé en ambulatoire. L'accès aux biomarqueurs est également assuré, notamment grâce aux 28 plateformes mises en place et financées jusqu'à présent par l'INCa et la DGOS. Mais les règles changent, tant pour les médicaments que pour les biomarqueurs. Les immunothérapies, comme nombre de médicaments anticancéreux, ont vocation à être utilisés dans plusieurs indications, avec des développements plus ou moins concomitants. Dès lors que la première AMM a été attribuée, seules les ATUs déjà en cours peuvent être poursuivies et prises en charge financièrement. Il devient alors impossible d'en faire bénéficier de nouveaux patients, alors même que l'intérêt pour eux est souvent déjà fondé scientifiquement.

Le pembrolizumab a par exemple obtenu une AMM en première ligne pour des patients adultes atteints d'un cancer bronchique NACP dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %. D'une part, les patients ne peuvent actuellement en bénéficier dans l'attente de l'aboutissement des procédures administratives, d'autre part, cela va rendre la recherche de l'expression de PDL1 indispensable en routine clinique pour un très grand nombre de patients, de l'ordre de 20 000 par an environ. La détection par immunohistochimie de l'expression de PD-L1 est un test inscrit à la nomenclature. Son financement est donc directement accessible à l'ensemble des pathologistes. Concernant les aspects techniques, plusieurs anticorps sont disponibles, sous forme de kits CE-IVD ou d'anticorps concentrés utilisables dans des techniques « maison ».

Au-delà des problèmes de concordance des différents anticorps disponibles, des guides d'aide à l'interprétation des résultats ainsi que des sessions de formation/information et des campagnes d'évaluation externe de la qualité devront être mis en place. Par ailleurs, d'autres biomarqueurs prédictifs de la réponse aux traitements d'immunothérapie sont susceptibles d'être utilisés à court ou moyen terme, comme par exemple la déficience du système MMR et l'instabilité des microsatellites ou la charge mutationnelle de la tumeur. Ainsi, l'organisation actuelle des plateformes de génétique moléculaires devra évoluer afin d'intégrer, comme cela a déjà été fait pour la génétique constitutionnelle, les biomarqueurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle. Cela implique de rassembler les expertises nécessaires, d'implémenter de nouvelles techniques en routine clinique, d'adapter les circuits des prélèvements et des résultats et de veiller au financement de ces actes dans le cadre du RIHN.

L'Institut National du Cancer est pleinement mobilisé et est force de propositions pour permettre d'adapter les délais d'accès à ces thérapeutiques et à ces tests aux besoins des patients et non aux processus administratifs conduisant à leur prise en charge financière, tout en laissant ces processus se dérouler sereinement.

LA CLASSIFICATION OMS 2017

Auteur : S. AUBERT (1)

(1) Institut de Pathologie, Centre de Biologie Pathologie Génétique, Lille 59037 cedex

Depuis la 3^{ème} édition de la classification OMS des tumeurs endocrines de 2004, de nombreuses et significatives avancées ont été réalisées sur le plan anatomopathologique, clinique et surtout moléculaire des tumeurs thyroïdiennes. Cette nouvelle classification OMS 2017 apporte des révisions majeures sur les tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire non médullaires et qui sont l'objet de cette revue.

Les tumeurs d'origine folliculaire sont les plus fréquentes. Dans cette nouvelle édition, elles sont réparties en tumeurs folliculaires bénignes (adénomes folliculaires, adénome trabéculaire hyalinisant), en tumeurs de potentiel de malignité incertain (tumeur folliculaire de potentiel de malignité incertain, tumeur bien différenciée de potentiel de malignité incertain, tumeur folliculaire non invasive avec noyaux de type papillaire) en carcinomes papillaires, en carcinome folliculaire, en tumeur à cellules oncocytaires (adénome et carcinomes), en carcinome peu différencié, carcinome anaplasique et en carcinome épidermoïde.

Les adénomes folliculaires sont des tumeurs bénignes encapsulées, non invasives avec une différenciation folliculaire et dépourvues des noyaux du carcinome papillaire. L'architecture peut être variée : normo-, macro-, microfolliculaire, trabéculaire, et solide. Plusieurs variantes sont reconnues : adénomes fonctionnel, avec hyperplasie, à cellules bizarres, à cellules claires, à cellules fusiformes, le lipoadénome, l'adénome folliculaire noir chez les patients ayant reçu un traitement par minocycline. L'adénome oncocytaire est intégré au chapitre des tumeurs oncocytaires. Les formes fœtales et mucineuses sont dorénavant considérées comme des variantes architecturales. Concernant l'adénome trabéculaire hyalinisant, bien qu'il puisse comporter comme le carcinome papillaire un réarrangement de RET/PTC1, certaines études moléculaires récentes (profil microARN) ne semblent pas confirmer de lien entre ces deux entités.

Un nouveau chapitre fait son apparition regroupant plusieurs entités au pronostic intermédiaire entre les tumeurs folliculaires bénignes et les authentiques carcinomes de souche folliculaire. Ce sont tumeurs thyroïdiennes d'architecture vésiculaire encapsulées ou bien circonscrites comportant des caractéristiques histologiques « borderline » pour un diagnostic de carcinome à différenciation folliculaire : ce sont 1) les tumeurs folliculaires de potentiel de malignité incertain et 2) les tumeurs bien différenciées de potentiel de malignité incertain dont la caractéristique histologique commune est le caractère équivoque, incertain de l'invasion capsulaire ou vasculaire ; les tumeurs bien différenciées de potentiel de malignité incertain se distinguent par la présence de noyaux présentant toutes ou une partie des caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire. Ces deux entités étaient déjà présentes dans la 3^{ème} édition dans les chapitres respectifs du carcinome folliculaire et du carcinome papillaire. 3) le néoplasme thyroïdien folliculaire non-invasif avec des caractéristiques nucléaires de carcinome papillaire ou NIFTP individualisé lors d'un consensus international de pathologistes experts en pathologie endocrine en 2016, de part ses caractéristiques microscopiques (cf résumé spécifique) et pronostiques excellentes. Pour porter l'un de ces diagnostics, il apparaît alors indispensable de s'assurer de l'absence totale d'invasion capsulaire et/ou vasculaire vraie par un examen complet de la capsule tumorale. Ces tumeurs présentent un excellent pronostic avec un risque de récurrence/métastase nul ou extrêmement faible après excision incitant à une prise en charge thérapeutique plus limitée (absence de traitement par iode radioactif après chirurgie).

Le carcinome papillaire thyroïdien est le cancer thyroïdien le plus fréquent. Il comprend quinze différentes formes avec une agressivité variable dont une a récemment été incluse dans la classification OMS : le carcinome papillaire micropapillaire à cellules en clou de tapissier (« hobnail »). Décrit initialement en 2010 par Asioli et coll, il se caractérise sur le plan microscopique par des micropapilles dépourvues de véritable axe fibrovasculaire et des cellules tumorales éosinophiles, peu cohésives ayant un aspect en clou de tapissier. Cette cytologie doit représenter plus de 30% de la tumeur. Des signes d'agressivité histologique sont très fréquents (nécrose, mitoses, invasion angiolymphatique et extension extrathyroïdienne). Ce cancer, très rare, est de très mauvais pronostic avec des récurrences et une dissémination métastatique fréquentes, et une mortalité importante. D'autres formes ont été

reclassées ou mises à jour telles que le carcinome papillaire encapsulé (architecture papillaire majoritaire avec une capsule intacte ou envahie de façon très limitée mais non franchie) au pronostic excellent et qui représenterait 10% des carcinomes papillaires. Le carcinome papillaire de type Warthin, ressemblant à la tumeur de Warthin salivaire, n'est plus considéré comme faisant partie des formes oncocytaires du carcinome papillaire ; ces dernières lorsque pures sont extrêmement rares. Le carcinome papillaire de forme vésiculaire, dont l'architecture micro et/ou macrovésiculaire est exclusive ou quasi-exclusive, correspond, avec l'individualisation des NIFTP, à un carcinome invasif ou encapsulé avec invasion et franchissement capsulaire. Le carcinome papillaire à cellules hautes est une variante agressive définie par la présence de cellules éosinophiles de type oncocytaire deux à trois fois plus hautes que larges, intégrant au moins 30% de la tumeur. D'un point de vue moléculaire, les travaux ont confirmé la forte prévalence de la mutation BRAF V600E dans les carcinomes papillaires thyroïdiens et son caractère « driver » dans les formes classiques et la variante à cellules hautes. Les travaux de recherche du réseau The Cancer Genome Atlas ont identifié deux groupes de carcinome papillaire selon leur profil d'expression génique : l'un avec une signature moléculaire de type BRAF V600E et l'autre avec une signature de type RAS. Les carcinomes de type BRAF V600E sont de type conventionnel et à cellules hautes avec une prévalence de mutation de BRAF (ou de réarrangement de RET/PTC ou NTRK1-3) une forte activation de la voie MAPKinase, un faible score moléculaire de différenciation thyroïdienne et un profil moléculaire relativement hétérogène. Les facteurs moléculaires de mauvais pronostic sont la présence de mutation du promoteur de TERT, de mutations concomitantes de multiples gènes (PI3KC1, AKT1). Le rôle pronostic de BRAF reste controversé. A l'inverse les tumeurs de type RAS, sont d'architecture vésiculaire et encapsulées dans plus de 80% des cas, avec une prévalence de mutation RAS (ou de EIF1AX et de BRAF autre que la V600E), une faible activation de la voie MAPKinase, un score moléculaire de différenciation thyroïdienne élevé et un profil moléculaire relativement stable ; la plupart de ces tumeurs sont maintenant reclassées en NIFTP et tumeurs bien différenciées d'histopronostic incertain.

Le diagnostic de carcinome folliculaire repose sur la mise en évidence d'une authentique invasion capsulaire ou vasculaire et l'absence de noyaux de type papillaire. Dans cette nouvelle classification, les carcinomes folliculaires sont répartis en trois groupes : i) à invasion minimale (invasion capsulaire seulement), ii) encapsulé angioinvasif et iii) largement invasif. Les deux premières formes soulignent l'importance de l'angioinvasion comme élément pronostic majeur, les carcinomes angioinvasifs étant plus agressifs que les formes avec invasion capsulaire seule. L'invasion de la capsule tumorale est avérée lorsqu'elle est entièrement infiltrée. L'angioinvasion est définie de façon restrictive comme la présence dans les veines, situées dans ou au delà de la capsule tumorale, d'amas tumoraux adhérents à la paroi vasculaire et soit recouverts d'un endothélium soit de fibrine ou d'un thrombus. Egalement la présence de plus de quatre invasions vasculaires est reconnue comme un facteur pronostic plus péjoratif. Les carcinomes largement invasifs sont les formes les plus agressives avec le pronostic le plus péjoratif. Plusieurs rares variantes morphologiques, qui peuvent poser des difficultés diagnostiques avec des métastases, sont mentionnées dont le carcinome à cellules claires (>50% de cellules claires), à cellules indépendantes, à cellules fusiformes, le carcinome d'architecture gloméruloïde, mais leur pronostic ne semble pas différent des carcinomes folliculaires conventionnels. D'un point génétique/moléculaire, les carcinomes folliculaires présentent plus de gains et de pertes de régions chromosomiques spécifiques que les carcinomes papillaires. Les altérations somatiques les plus fréquentes sont les mutations ponctuelles de RAS et les fusions PPARG. Des mutations de gènes codant de la voie PI3K/PTEN/AKT et de TSHR sont également observées. Comme le carcinome papillaire, la survenue de mutation du promoteur de TERT est un facteur de mauvais pronostic.

Les tumeurs oncocytaires font l'objet d'un nouveau chapitre car elles se distinguent cliniquement, histologiquement et sur le plan moléculaire des tumeurs non à cellules oncocytaires. Les auteurs suggèrent de façon discutable d'adopter l'ancienne dénomination de tumeurs à cellules de Hürtle pour les distinguer des autres tumeurs à cytologie oncocytaire telles que les variantes de carcinome papillaire à cellules hautes, de type Warthin, à cellules « hobnail » et le carcinome médullaire. Les critères de malignité sont les mêmes que pour les tumeurs folliculaires non oncocytaires. Sur le plan moléculaire, elles se distinguent par une plus grande fréquence de mutation de l'ADN mitochondrial et de gènes impliqués dans la phosphorylation oxydative mais aussi par un profil génétique différent des tumeurs non oncocytaires.

Les carcinomes thyroïdiens peu différenciés sont des carcinomes

de souche folliculaire qui occupent une position intermédiaire sur les plans morphologique et pronostique entre les carcinomes (papillaires et folliculaires) bien différenciés et les carcinomes anaplasiques. La réponse au traitement à l'iode radioréactif est généralement mauvaise. L'exemple prototypique est le carcinome insulaire. Le diagnostic positif est redéfini plus précisément selon les critères de la conférence de Turin publiée en 2007 : 1) tumeur de souche folliculaire d'architecture solide, trabéculaire et/ou insulaire (STI) 2) absence de noyaux diffusément de type papillaire 3) présence d'au moins un des critères suivants : a) activité mitotique $\geq 3/10$ champs à fort grossissement b) nécrose tumorale $>1\%$ et c) noyaux convolutés. Cet algorithme s'applique également aux carcinomes à cellules oxyphiles. En cas d'architecture STI isolée, il peut alors s'agir soit d'un carcinome folliculaire solide soit d'un carcinome papillaire solide caractérisé par la présence diffuse de noyaux de type papillaire, et qui ont un meilleur pronostic que les formes peu différenciées selon Turin. Lorsque les critères de Turin sont minoritaires au sein d'un carcinome autrement bien différencié (papillaire ou folliculaire), la proportion de contingent peu différencié doit être rapportée. Sur le plan génétique/moléculaire, leur profil est également intermédiaire entre les carcinomes différenciés et anaplasiques.

Concernant les carcinomes anaplasiques, le carcinome épidermoïde, le carcinome médullaire, les autres tumeurs épithéliales et non épithéliales, les modifications apportées ne sont pas majeures et correspondent essentiellement à une mise à jour des données épidémiologiques et moléculaires.

Cette 4^{ème} édition apporte des modifications majeures pour les tumeurs d'origine folliculaire, supportées par les données cliniques et de la biologie moléculaire, avec pour objectif de mieux les classer et de permettre ainsi une prise en charge thérapeutique plus rationnelle.

SYMPOSIUM COMMUN SFP / SFCC | MARDI 21 NOVEMBRE

Quoi de neuf en pathologie thyroïdienne

L'APPORT DE L'ECHOGRAPHIE

Auteur : G. RUSS (1)

(1) Centre de Pathologie et d'Imagerie, Paris 14^{ème} et Unité Thyroïde et Tumeurs Endocrines du Pr Leenhardt, Hôpital de La Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

Score EU-TIRADS

En dix ans, l'échographie thyroïdienne est passée du stade de la description sémiologique à la stratification quantitative du risque de malignité. Des scores de risque, pour la plupart dénommés TIRADS (acronyme de Thyroid Imaging and Reporting Data System) ont été développés. Ils permettent de prédire, à partir de l'aspect échographique d'un nodule, son risque de malignité. La connaissance de ce score est indispensable pour le pathologiste : en cytoponction et en microbiopsie thyroïdiennes, le préleveur doit lui communiquer le score TIRADS afin que les deux intervenants puissent corréler leurs constatations et moduler leurs conclusions.

En France, le score prend maintenant la dénomination de EU-TIRADS, pour European TIRADS, en accord avec les guidelines 2017 publiées sous l'égide de l'European Thyroid Association (Russ G et al ; Eur Thy J 2017). Le score va de 1 à 5 par risque croissant de malignité :

- Score 1 : échographie normale
- Score 2 : nodule bénin. Il s'agit des kystes simples et des nodules spongiformes isoéchogènes
- Score 3 : nodule à faible risque de malignité (2-4%). Il s'agit des nodules ovales aux contours réguliers dont la composante solide est isoéchogène
- Score 4 : nodule à risque intermédiaire de malignité (6-17%). Il s'agit des nodules ovales aux contours réguliers dont la composante solide est modérément hypoéchogène
- Score 5 : nodule à risque élevé de malignité (28-87%). Ils comportent au moins un signe de forte suspicion : forme non ovale, contours irréguliers, microcalcifications, hypoéchogénicité marquée. Le risque de cancer augmente avec le nombre de signes présents.
- NIFTP et échographie

Les carcinomes papillaires d'architecture vésiculaire sont réputés de diagnostic difficile en échographie et peuvent être source de faux négatifs du TIRADS. L'émergence du concept de NIFTP remet

néanmoins en question ces difficultés, les anciens faux négatifs du TIRADS étant en partie liés

à cette entité. Nous avons ainsi pu montrer que :

- Les NIFTP ne sont jamais des TIRADS 5
- Les vrais carcinomes papillaires d'architecture vésiculaire sont très rarement des TIRADS 3
- Le chevauchement de ces deux entités est en revanche important dans les TIRADS 4.

La connaissance par le pathologiste de ces notions peut l'aider à moduler son appréciation diagnostique.

Conclusion

Les corrélations écho-cyto-histologiques et la construction de score couplés sont des éléments clés pour l'évaluation des nodules thyroïdiens.

SYMPOSIUM COMMUN SFP / SFCC | MARDI 21 NOVEMBRE

Quoi de neuf en pathologie thyroïdienne

LES CRITERES HISTOPATHOLOGIQUES DU NIFT-P

Auteur : A. AL GHUZLAN (1)

(1) Villejuif

NIFTP "Non Invasive Follicular Thyroid neoplasm with Papillary-like nuclear features" que l'on peut traduire par "néoplasme thyroïdien folliculaire non-invasif avec des noyaux de type papillaire-like" est un néoplasme non invasif, de souche folliculaire de la thyroïde, d'architecture folliculaire avec des noyaux de type papillaire. Cette lésion a un potentiel malin extrêmement faible.

Les lésions classées actuellement en NIFTP sont les lésions classées précédemment en «carcinome papillaire variante folliculaire encapsulé sans invasion » ou en « tumeur bien différenciée à potentiel malin incertain ».

Ce changement de nom a été proposé afin d'éviter le sur-traitement de ces lésions de très bon pronostic, sans oublier l'impact psychologique du mot « cancer » sur la vie du patient et celle de son entourage.

Mais pour ne pas rater des lésions carcinomateuses à risque de métastases, des critères histopathologiques sont à respecter de façon stricte.

Recommandations pour utiliser le terme de NIFTP :

- 4 critères histologiques sont nécessaires pour ce diagnostic :
 - 1- Lésion complètement encapsulée ou très bien limitée
 - 2- Absence d'invasion capsulaire et vasculaire
 - 3- Architecture folliculaire
 - 4- Noyaux de type papillaire (score nucléaire 2-3)
- La lésion doit être incluse en totalité (et des niveaux de coupe complémentaires réalisés au moindre doute) à la recherche d'invasion capsulaire et/ou vasculaire.

Sont exclues les lésions présentant :

- Une activité mitotique élevée (≥ 3 mitoses/2mm²)
- Une architecture papillaire; les papilles avec un vrai axe fibrovasculaire ne sont pas acceptées (une analyse de toute la surface de la lésion est nécessaire)
- Une nécrose tumorale
- Une architecture solide/trabéculaire/insulaire dans $>$ de 30% de la tumeur
- Des psammomes
- Aspect oncocytaire
- Une composante plus agressive "cellules hautes, cylindriques, Hobnail...)

Des critères nucléaires sont bien établies avec un score de 1 à 3, selon l'aspect de noyaux (taille, irrégularité membranaire, incisures..).

Un score nucléaire (2-3) est nécessaire pour ce diagnostic (en général c'est 2 plutôt que 3 car les atypies dans les NIFTP sont moins prononcées par rapport aux carcinomes papillaires classiques et pour cette raison elles sont que très rarement classées en Bethesda VI en cytologie).

Cet aspect nucléaire peut être focal, épars à diffus ou saupoudré « sprinkling ».

A noter que cette lésion n'est pas à considérer comme une lésion bénigne mais plutôt borderline ou pré-invasive qui s'approche d'une lésion de dysplasie ou de carcinome in situ des autres organes et une surveillance reste nécessaire.

- Il est recommandé d'ajouter un commentaire à la fin de comptes rendus sous forme d'une "note" explicative : "il s'agit d'une tumeur de potentiel malin très faible selon les études effectuées sur le carcinome papillaire variant folliculaire encapsulé sans invasion. Aucune chirurgie complémentaire après résection complète ni aucune irradiation ne sont nécessaires pour la majorité de ces lésions".

Concernant le profil génétique, le NIFTP partage les mêmes altérations moléculaires avec les autres tumeurs d'architecture folliculaire. La mutation d'un des gènes de la famille Ras est la plus fréquente. On peut trouver une mutation de Braf K601E mais jamais de mutation de Braf V600E ou de fusion Ret.

En fait, la recherche de ces altérations n'est pas indispensable pour confirmer le diagnostic de NIFTP mais la présence de mutation Braf V600E peut l'éliminer.

SYMPOSIUM COMMUN SFP / SFCC | MARDI 21 NOVEMBRE

Quoi de neuf en pathologie thyroïdienne

LES DIFFICULTES DU NIFT-P EN CYTOPATHOLOGIE ET L'AIDE DU MOLECULAIRE

Auteur : B. COCHAND-PRIOU (1)

(1) Paris

Le simple changement de dénomination d'une tumeur connue depuis les années 1960 est venue créer au sein de la communauté médicale des « thyroïdologues » une véritable révolution remettant en cause la prise en charge des patients qu'il s'agisse des traitements à l'iode radioactif, des actes chirurgicaux, ou du suivi par les endocrinologues mais aussi les critères diagnostiques des échographistes et des pathologistes. Le NIFT-P "Non Invasive Follicular Thyroid neoplasm with Papillary-like nuclear features" ou "néoplasme thyroïdien folliculaire non-invasif avec des noyaux de type papillaire", avec son architecture vésiculaire, ses noyaux de type papillaire et son absence d'invasion capsulaire est une tumeur d'évolution indolente qui partage bon nombre de critères morphologiques et moléculaires avec les adénomes et carcinomes vésiculaires mais aussi avec le carcinome papillaire. Elle représente donc, pour les cytopathologistes, un véritable challenge diagnostique. Très rapidement, dès la publication de Nikiforov en 2016, sont parues deux études sur les cytoponctions thyroïdiennes réévaluant le pourcentage de NIFT-P dans chaque catégorie de Bethesda et son impact sur leurs risques de malignité en intégrant ce diagnostic de NIFT-P. D'autres études ont été publiées depuis ; les pourcentages de NIFT-P/catégorie sont colligés dans le tableau ci-dessous.

Auteurs	Année	Bénin	ASI	NF	SM	Malin
KC Strickland <i>Thyroid</i>	2015	13	18	10	49	7
W Faquin <i>Cancer Cytopathology</i>	2015		31.2	26.6	24.3	
F Maletta <i>Hum Path</i>	2016	0	15	56	27	2
T Bizzarro <i>Cancer Cytopathology</i>	2016	0	13.5	40.6	35.1	10.8
L Zhao <i>Cancer Cytopathology</i>	2017	6	28	26	18	18
HH Wu <i>JBCM</i>	2017	17	61	17	4	0
M Pusztaszeri <i>Cancer Cytopathology</i>	2017	11,3	7.9	20.6	42.9	6.3

Il apparaît immédiatement que 1) les NIFT-P se retrouvent en majorité dans les catégories de lésions indéterminées; 2) pour la plupart des auteurs les catégories « bénin/malin » sont moins concernées par cette tumeur; 3) les résultats sont néanmoins variables soulignant une reproductibilité inter-observateurs non négligeable même entre « experts ».

L'analyse de ces résultats conduit à se poser plusieurs questions :

Est-il possible de porter un diagnostic de NIFT-P sur prélèvement cytologique ? et son corollaire: est-il encore licite d'affirmer un diagnostic de carcinome papillaire ?

Quelle sera la place des techniques ancillaires, immunocytochimie (ICC) et biologie moléculaire ? Comment prendre en charge les patientes au vu des résultats cytologiques ?

Le diagnostic cytologique morphologique

Pour pouvoir analyser correctement les critères cytologiques il faut connaître les critères diagnostiques histologiques. Le carcinome papillaire variante classique diffère notablement du NIFT-P par certains aspects : la présence d'inclusions nucléaires; de papilles; de calcosphérites; de nombreuses irrégularités nucléaires créant des atypies diffuses sur un matériel richement cellulaire; la nécrose sont autant d'aspects qui amènent à pouvoir éliminer le diagnostic de NIFT-P et à affirmer un carcinome papillaire.

Tous les auteurs différencient bien le NIFT-P des adénomes et nodules vésiculaires bénins en se basant sur les critères diagnostiques retenus pour le NIFT-P

Le carcinome papillaire d'architecture vésiculaire invasif partage par contre la quasi-totalité des critères morphologiques avec son homologue non invasif. Plusieurs auteurs ont tenté de différencier ces deux entités; en particulier F Matella et coll en tentant d'établir un score des atypies nucléaires, mais les critères retenus sont au mieux peu reproductibles. Au final devant une architecture microvésiculaire associée à des atypies cytonucléaires parfois assez marquées il faut suspecter un NIFT-P sans pouvoir exclure un carcinome papillaire d'architecture folliculaire invasif.

Le diagnostic cytologique immunocytochimique

Pas d'étude de séries donnant le profil ICC des NIFT-P ; seule l'étude de Matella rapporte des résultats avec le CD56.

Le diagnostic cytologique moléculaire

Il apparaît clairement que le NIFT-P ne présente pas de mutation BRAF-V600E ; la découverte de cette mutation est même exclusive pour ce diagnostic; les mutations RAS et PAX8-PPARgamma sont par contre fréquentes soulignant la nature tumorale de cette lésion. La recherche de BRAF sur matériel cytologique pourrait donc permettre d'affiner le diagnostic cytologique qui pourrait d'ailleurs bénéficier de l'ICC, cette mutation étant reconnue avec certains anticorps.

Conclusion

Le diagnostic de NIFT-P est à appréhender par les cytopathologistes comme un véritable challenge ; l'application de critères morphologiques stricts associés à des analyses moléculaires ou ICC de la mutation BRAF devraient permettre de suspecter cette tumeur et ainsi d'éviter une thyroïdectomie totale en favorisant une lobectomie qui est le traitement actuellement recommandé (ATA). La terminologie de Bethesda 2018 sera l'occasion de préciser les nouvelles recommandations de prise en charge qui permettront de suspecter le NIFT-P et d'éviter les chirurgies élargies inappropriées.

SYMPOSIUM SFP / SOCIETE ANATOMIQUE | MARDI 21 NOVEMBRE

Quoi de neuf en cystoprostatectomie en anatomie, chirurgie, pathologie ?

LE POINT SUR LES LIMITES ANATOMIQUES VESICOPROSTATIQUES

Auteurs : V. DELMAS (1), T. LEBRET (2), E.-M. COMPERAT (1)

(1) Paris

(2) Suresnes

Objectif : Les nouvelles classifications moléculaires et ses incidences sur la vision anatomique de la vessie et de la prostate et sur la technique d'exérèse

MACROSCOPIE

Une des problématiques principales dans la prise en charge des pièces de cystoprostatectomie est, que contrairement à celles de prostatectomie radicale, aucun protocole standardisé macroscopique n'existe. Ceci est également vrai pour la prise en charge des lymphadenectomies.

Des protocoles pour standardiser la macroscopie ont été proposés et publiés. L'un d'entre eux propose les étapes suivantes :

Pièce de cystoprostatectomie :

Mesurer et décrire la pièce opératoire. Encreur la prostate, si la tumeur et proche de la limite péritonéale, encreur la limite. Couper la cystoprostatectomie en deux selon l'axe sagittal médian. Séparer gauche et droite et procéder sur les deux côtés de la même façon.

1. coniser l'apex,
 2. prélever l'urètre selon l'axe sagittal,
 3. faire une ou deux coupes transversales au centre de la prostate (selon la taille de la pièce),
 4. faire une tranche (2 cassettes en général) comprenant la base de la prostate, la base des vésicules séminales et le col vésical
 5. prélever la limite urétérale sur pièce
 6. prélever l'orifice urétérale et la paroi vessie
 7. prélever la lésion vésicale suspecte,
 8. prélever systématiquement le dôme, la paroi latérale et le trigone
 9. rechercher et prélever les ganglions lymphatiques péri-vésicaux
- Appliquer le même protocole de l'autre côté.

Pièce de lymphadenectomies :

Séparer les curages droit et gauche.

10. rechercher (palper) et prélever les ganglions lymphatiques ; en cas de « masse » ganglionnaire en involution adipeuse couper en deux et inclure en totalité.
11. En ce qui concerne le tissu adipeux restant, soit l'inclure soit le mettre en réserve (après examination).

Tous ces items doivent être facilement retrouvés dans le compte-rendu anatomopathologique.

Un compte-rendu standardisé est proposé.

Pour des pièces comme cystectomie partielle ou pour une lésion de l'ouraqua aucun protocole standardisé n'est proposé non plus. Les pièces doivent normalement être orientées au bloc opératoire. Il est important de prélever les limites notamment des cystectomies partielles.

MICROSCOPIE

D'un point de vu histologique, plusieurs problèmes se posent. D'abord il n'est pas toujours facile de repérer la lésion tumorale, notamment en cas de chimiothérapie néoadjuvante.

Puis se pose aussi le problème de l'envahissement tumoral. Il existe une littérature très riche sur la différence entre les tumeurs pTa et pT1, souvent avec seulement une microinfiltration. La distinction entre les tumeurs pT1 et pT2 (infiltrant le muscle détrusor) et la différence entre les pT2b et pT3a sont également loin d'être évidentes.

Tant que la tumeur arrive au contact du muscle détrusor, elle reste pT1. En revanche, les tumeurs infiltrant le muscle ont parfois une stroma réaction d'aspect desmoplastique ou sont enchâssées dans de la fibrose et il peut être difficile de faire la distinction. La présence d'une infiltration du tissu adipeux périvésical n'est pas toujours évidente à objectiver.

Pour les diverticulotomies la problématique est autre, car le stade pT2 n'existe pas. Les diverticules n'ont en général pas de couche musculaire, notamment dans les diverticules congénitaux. Dans les diverticules acquis une musculature peut être observée, néanmoins il vaut mieux dans ce cas rester descriptif. Pour les lésions de l'ouraqua, la classification de Sheldon doit être appliquée.

Les carcinomes pT4 sont rares et la plupart du temps sont associés à une infiltration de la prostate.

.....

SYMPOSIUM COMMUN AFAQAP | MERCREDI 22 NOVEMBRE**Données ACP et big data : horizon pathologie 2020****Le pathologiste, producteur et utilisateur de données de santé à haute valeur ajoutée**

Auteurs : J.-P. BELLOCQ (1, 2), P. SEEGERS (3), H. HOFHUIS (3), P.-J. BOUSQUET (4), K. NEUBERGER(5), C. MATHELIN (6), D. FETIQUE (1)

- (1) AFAQAP (Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques), 1 av Molière, 67098 Strasbourg
- (2) Département de pathologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1 av Molière, 67098 Strasbourg
- (3) Fondation PALGA, Randhoeve 225, 3995 GA Houten, Pays-Bas
- (4) Département Observation, Veille, Evaluation, Institut national du cancer, 52 av André Morizet, 92100 Boulogne-Billancourt
- (5) Quantmetry, 128 rue du Faubourg Saint-Honoré, 75008 Paris
- (6) Sénologie, Service de gynécologie et d'obstétrique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1 av Molière, 67098, Strasbourg

« Nous devons nous rappeler d'utiliser les données comme base de nos actions ; sinon elles ne seront pas recueillies de façon positive. »
Kaoru Ishikawa (1915-1989)

Les données ACP : des informations de santé à haute valeur ajoutée

La variété des activités de l'ACP fait du pathologiste un acteur transversal unique dans le système de santé, avec une présence continue dans le parcours de soin du patient, en particulier en cancérologie. Il est un producteur de données médicales riches mais à ce jour encore insuffisamment structurées pour être facilement exploitables et donc valorisées à leur juste mesure.

Dans les années 2000, les pathologistes français avaient initié un chantier de structuration en créant les CRFS (comptes rendus formulaires structurés), conscients qu'il serait un axe stratégique du développement de la spécialité. Ce projet ambitieux n'a pu aboutir en raison de contraintes extérieures, tant techniques qu'économiques, auxquelles les pathologistes ont dû se plier bien malgré eux.

La volonté forte des pathologistes de reprendre en main l'avenir de la spécialité ouvre de nouveaux horizons. L'enjeu est de taille : s'inscrire de manière pro-active dans la transformation numérique de la santé ou au contraire subir les choix de tiers peu concernés par le métier.

Le projet Impulsion ACP 2020 pour répondre à l'enjeu

Avec le projet Impulsion ACP 2020, l'ACP française, par l'intermédiaire de ses représentants au Conseil National professionnel des Pathologistes (CNPath), a décidé en 2016 d'engager la spécialité dans un projet national de partage de données. Ce projet de réseau numérique est conçu au service des pathologistes français, du soin, de la santé publique et de la recherche médicale. Il est mené par l'AFAQAP au titre de sa mission de développement de la qualité en ACP, de son expérience reconnue dans la conduite de projets nationaux autour de bases de données métier (HERFrance et Diag-Inter) et de sa composition représentative de la spécialité.

Le projet Impulsion ACP a pour ambition d'offrir aux pathologistes français à l'horizon 2020 des outils technologiques leur permettant d'une part de disposer de comptes rendus standardisés et structurés (éléments du diagnostic individualisés pouvant alimenter une base de données), mis à jour automatiquement en fonction des avancées de la pathologie, et d'autre part d'améliorer l'ergonomie de la production du compte rendu au poste de travail. Les solutions proposées seront ouvertes et interopérables avec les différents systèmes d'information équipant les structures d'ACP. Elles seront dédiées au compte rendu ACP et au partage des données à la fois entre pathologistes, et avec d'autres spécialités médicales ou des bases de santé institutionnelles (DMP, DCC, etc.). C'est donc un projet mené par les pathologistes et pour les pathologistes avec une gouvernance exercée sous l'égide de son CNPath, garant de son indépendance.

Le projet repose sur des principes essentiels :

- Neutralité : il s'adresse à l'ensemble des pathologistes exerçant en structures de toutes tailles, publiques et privées.
- Indépendance : il est développé dans le cadre de partenariats publics et privés, non exclusifs.
- Pragmatisme : il doit avant tout répondre aux préoccupations concrètes des pathologistes et viser à simplifier leur quotidien.
- Volontariat : comme toutes les actions menées par l'AFAQAP,

la participation au projet Impulsion ACP 2020 sera basé sur le volontariat des structures, modalité qui a fait ses preuves avec la base nationale HERFrance recensant à ce jour plus de 180 000 dossiers de cancers du sein.

La spécialité gagnera en visibilité nationale et en cohésion. Individuellement, les gains porteront sur la simplification de la production du compte rendu et des échanges de données. La mise à disposition de données de qualité valorisera les travaux épidémiologiques et scientifiques. Les technologies numériques progressent rapidement, en particulier les capacités d'analyse de données de masse. L'ACP doit s'y investir en jouant un rôle actif de premier plan à l'échelle nationale et européenne.

Une démarche par preuve de concept (Proof Of Concept ou POC)

L'ampleur et l'ambition du projet Impulsion ACP 2020 impliquent une construction progressive, en débutant par des réalisations expérimentales concrètes de courte durée. Ces « mini projets » doivent permettre de vérifier l'ensemble des hypothèses avancées (techniques, métier, juridiques, organisationnelles, etc.) pour démontrer la faisabilité du projet global. Des structures d'ACP volontaires, publiques et privées réparties sur l'ensemble du territoire, participent à ces projets pilotes pour concevoir et tester en réel les outils qui seront proposés au niveau national une fois validés.

Chaque POC est structuré autour de lots de travaux organisés en 5 thématiques pour couvrir l'ensemble des tâches à réaliser :

- les contenus métier (comptes rendus standardisés et structurés, images numériques, management de la qualité des données, etc.)
- les aspects techniques (spécifications technico-fonctionnelles des outils, développement du démonstrateur, hébergement, etc.)
- les environnements juridique et économique
- les règles et principes du "gouvernement" du projet ou « gouvernance » (coordination des parties prenantes, maintien des objectifs et finalités, prise des décisions, etc.)
- l'accompagnement et le support aux utilisateurs.

De la théorie à la pratique : expérimenter pour avancer

Une expérimentation pilote a débuté en 2017, avec le soutien de l'INCa. Il s'agit du projet RADAR (Réunir, pour Améliorer le Dépistage, les médecins Acp et les Radiologues), première pièce du projet Impulsion ACP 2020. L'objectif est de fédérer, grâce au numérique, les acteurs du diagnostic sur biopsies mammaires, à savoir radiologues et pathologistes, pour optimiser le dépistage du cancer du sein. Le projet adressera notamment les questions d'interopérabilité, toujours d'actualité. Il sera complété par d'autres actions en 2018 :

- Le projet TARGET : partage de données structurées entre pathologistes et biologistes moléculaires dans les tumeurs pulmonaires sur biopsies et pièces opératoires.
- Le projet CONNECT : partage de données structurées entre pathologistes dans les réseaux de relecture des tumeurs rares/complexes (hors lymphomes et tumeurs des tissus mous), débutant par les tumeurs neuroendocrines.

La fondation PALGA : une expérience à méditer

Un réseau national de partage de données d'ACP existe depuis 20 ans aux Pays-Bas, géré par la fondation PALGA (<http://www.palga.nl>), dirigée par les pathologistes néerlandais. Le bénéfice d'une base de données ACP nationale se mesure à la qualité des pratiques et, in fine, à la qualité de soins et à la survie des patients en cancérologie. Le symposium sera l'occasion pour les pathologistes français d'être informés de cette expérience reconnue comme une des meilleures pratiques au niveau international. Les travaux de la fondation seront présentés par son expert-conseil et sa directrice.

L'influence de l'INCa sur l'ACP

L'INCa joue un rôle de premier ordre dans l'organisation des pratiques en cancérologie. Il a depuis plusieurs années, au travers des Plans cancer successifs, identifié l'ACP comme une spécialité clé au cœur des décisions thérapeutiques. Ses actions ont été diversement appréciées, certaines ne prenant pas suffisamment en compte les besoins du terrain. L'heure est au retour à une collaboration constructive, propice à des projets équilibrés au bénéfice de tous. La parole sera donnée à son Directeur du Département Observation, Veille, Evaluation, sur la place des données d'ACP dans le système de santé français.

Les big data au service des professionnels de santé et des patients
Reposant sur le concept d'un recueil national de données structurées, Impulsion ACP 2020 ouvre la voie aux exploitations de big data dans le domaine de la santé, sous couvert des dispositions éthiques et

juridiques ad hoc. Les applications de ces exploitations seront abordées par un spécialiste en mathématiques appliquées et en informatique de la société de conseil Quantmetry.

Une expérience de text mining dans les dossiers médicaux de sénologie
Le text mining, « fouille de textes » ou « extraction de connaissances » par traitement informatique est l'un des domaines de l'intelligence artificielle. Une analyse de données textuelles issues de dossiers cliniques dans le cancer du sein a été menée dans un service de sénologie, et sera présentée par son chef de service. On y verra que l'analyse textuelle automatisée permet de s'affranchir des limites imposées par le manque de données structurées disponibles dans les dossiers cliniques.

Avancer ensemble pour être plus visibles

Se fixer des objectifs réalistes, expliquer, convaincre, fédérer, partager, soutenir pour améliorer la qualité en médecine au travers de la transformation digitale. Tel est le chemin choisi. La réussite à terme passera par un élan collectif au bénéfice de chaque pathologiste, des cliniciens et des patients. La visibilité et la reconnaissance auxquelles aspire la spécialité pourraient être alors au rendez-vous.

« Rappelez-vous : la course se gagne lentement mais sûrement lorsque la volonté existe. »

Kaoru Ishikawa

L'AFAQAP est membre du CNPath (Conseil National professionnel des Pathologistes) avec :

- la Société Française de Pathologie (SFP), la Société Française de Cytologie Clinique (SFCC), l'Académie Internationale de Pathologie (AIP-Division Française), ayant mission de formation continue des pathologistes et organisatrices des congrès nationaux de la spécialité,
- le Collège des Pathologistes (CoPath) responsable de l'enseignement universitaire de l'ACP,
- l'Association pour le Développement de l'Informatique en ACP (ADICAP), le Collège National des Pathologistes des Hôpitaux Généraux (CNPHG), le Groupement des Pathologistes Libéraux (GPL), orientés vers l'organisation de la profession,
- le Syndicat des Médecins Pathologistes Français (SMPF) en charge de la défense des droits et des intérêts professionnels des pathologistes.

SYMPOSIUM SFP | MERCREDI 22 NOVEMBRE Mise au point sur les tumeurs mésoenchymateuses de l'utérus : de la classification oms 2014 aux nouvelles entités

LES TUMEURS MUSCULAIRES LISSES DE L'UTERUS : DU BENIN AU MALIN

Auteur : M. DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN (1)

(1) Institut de Pathologie multisite des Hôpitaux de Lyon, Site Sud-Antenne Nord - 163 Chemin du grand Revoyet - Pierre Bénite Cedex

I- INTRODUCTION

Principales tumeurs conjonctives du corps utérin, les tumeurs musculaires lisses se définissent comme une prolifération de cellules bénignes ou malignes présentant une différenciation musculaire lisse. Il faut souligner les particularités des tumeurs musculaires lisses de l'utérus :

- fréquence élevée (presque 50% des femmes à 50 ans),
 - le plus souvent bénignes (il existe 800 fois plus de léiomyomes que de léiomyosarcomes),
 - incidence plus élevée chez la femme noire,
 - modifications possibles sous traitement,
 - prolifération monoclonale,
- . alors que le léiomyome utérin est une des tumeurs gynécologiques les plus fréquentes, le léiomyosarcome utérin reste une tumeur rare et représente seulement 1% des tumeurs malignes de l'utérus et pourtant il s'agit de la tumeur mésoenchymateuse maligne gynécologique la plus fréquente
- . l'incidence du léiomyosarcome augmente avec l'âge avec 0.64 cas / 100000 femmes / an, passant de 0.2% des tumeurs à 40 ans à 1.7% à 70 ans : tout léiomyome unique qui augmente de volume après la ménopause est potentiellement suspect de léiomyosarcome. L'âge médian d'apparition d'un LMS utérin est entre 50 et 52 ans.
- Le diagnostic de léiomyosarcome doit être porté avec une grande prudence avant l'âge de 30 ans. Seulement 15% des patientes ont moins de 40 ans.

II- DIFFÉRENTS TYPES DE TUMEURS MUSCULAIRES LISSES DE L'UTÉRUS

Parmi les tumeurs musculaires lisses, la classification selon l'OMS 2014 distingue les formes bénignes et malignes et les tumeurs musculaires lisses de potentiel de malignité incertain (STUMP)

A -Tumeurs musculaires lisses bénignes

Ce sont les léiomyomes avec leurs variantes :

> Variantes histologiques de léiomyomes

- Léiomyome mitotiquement actif,
- Léiomyome cellulaire (dont la variante hautement cellulaire),
- Léiomyome apoplectique (modifications hormono-induites),
- Léiomyome hydropique
- Léiomyome épithélioïde (plexiforme, léiomyoblastome, et à cellules claires),
- Léiomyome myxoïde,
- Léiomyome à cellules bizarres, (ou symplasmique) le terme léiomyome atypique ne doit plus être employé pour ces tumeurs comme le souligne l'OMS 2014 car il est ambigu et peut prêter à confusion avec les STUMP.
- Lipoléiomyome ou léiomyome lipomateux.

> Variantes selon le mode inhabituel de croissance (essentiellement par leur diffusion)

Elles sont maintenant dans l'OMS 2014 intégrée dans les variantes de léiomyomes dans la mention de leur mode de croissance

- Léiomyome disséquant ou "cotyléonoïde",
- Léiomyomatose intraveineuse (ou intravasculaire),
- Léiomyomatose diffuse,
- Léiomyome (bénin) métastasiant ou léiomyomatose bénigne métastasiante,

On en rapproche certaines lésions péritonéales : léiomyomatose diffuse péritonéale et léiomyome parasite.

Dans le texte l'OMS 2014 rajoute un paragraphe sur le syndrome léiomyomatose et cancer du rein. Il existe une maladie héréditaire autosomique dominante (syndrome de léiomyomatose et de carcinome rénal ou HLRCC) due à une mutation constitutionnelle du gène FH (Fumarate Hydratase) caractérisé par des léiomyomes multiples, à noyaux atypiques et un nucléole rouge orangé proéminent encerclé par un halo clair et des vaisseaux hémangiopéricytaire (1). Dans ce cas les léiomyomes s'observent chez des femmes plus jeunes.

B - Tumeurs musculaires lisses malignes

Ce sont les léiomyosarcomes, tumeurs rares représentant environ un quart des sarcomes utérins. Trois catégories de léiomyosarcomes sont individualisées (OMS 2014):

- le léiomyosarcome de type habituel / sans autre précision,
- le léiomyosarcome épithélioïde,
- le léiomyosarcome myxoïde.

Des formes rares de léiomyosarcomes sont décrites :

- avec prédominance de croissance intra-vasculaire
- avec prédominance de cellules de type ostéoclastique
- avec cellules claires
- avec cellules xanthélasmiées
- avec différenciation rhabdomyoblastique
- avec composante liposarcomateuse.

C – STUMP Tumeurs musculaires de potentiel de malignité (bas ou incertain (Léiomyome atypique OMS 2014)

Toute tumeur musculaire lisse qui ne peut être diagnostiquée comme bénigne ou maligne sur la base des critères généralement utilisés :

« Cette terminologie ne doit être utilisée qu'avec parcimonie »

III- ANALYSE SEMEIOLOGIQUE : CRITERES D'EVALUATION DES TUMEURS MUSCULAIRES LISSES

A. Macroscopie

C'est un temps important. L'observation de certains caractères macroscopiques (même sur pièce fixée) guide le choix de l'échantillonnage : choix des "myomes" lorsqu'ils sont trop nombreux pour être tous échantillonnés ou choix des secteurs prélevés sur des myomectomies. Il faudra prendre en compte les caractères suivants :

- énucléation et limites,
- saillie de la tumeur par rapport au plan de coupe surtout sur pièce fraîche (signe du pouce car on ne peut pas appuyer dessus avec le pouce, faire regagner sa loge au léiomyome quand il est bénin),

- aspect fasciculé, couleur, consistance, remaniements.

Plus de 75% des léiomyomes sont multiples (alors que le léiomyosarcome est une lésion unique pouvant être associée à de multiples léiomyomes).

La taille lésionnelle et l'âge de la patiente sont 2 autres éléments qui interviennent notamment dans la discussion.

Les aspects macroscopiques peuvent être trompeurs ou les formes associées :

adénomyose corporelle et myome, tumeur polypoïde de nature variée dans les formes sous muqueuses polypoïdes, myome kystisé....

On se méfiera d'un myome mou, blanc ou grisâtre, non nacré, chair de poisson, ayant perdu sa fasciculation. Un léiomyosarcome est d'autant plus suspecté que ces aspects sont observés dans une tumeur unique, de taille supérieure à 5 cm et que des remaniements s'y associent: hémorragies et nécrose.

Les prélèvements porteront surtout sur la périphérie de la lésion (rapports avec le myomètre adjacent) et les secteurs de remaniements. Les zones de nécrose, d'hémorragies, les zones myxoïdes ou en dégénérescence mucineuse impliquent un examen microscopique et des échantillons multiples parce que ces modifications peuvent s'observer dans les tumeurs malignes.

B- Analyse morphologique d'une tumeur musculaire lisse

Les tumeurs musculaires lisses (TML) sont dans la majorité des cas composées de cellules fusiformes, avec des faisceaux entrecroisés à angle droit, à cytoplasme éosinophile et à noyau à bout rond en bout de cigare.

Elles peuvent être à cellules épithélioïdes, rondes, peu jointives, à noyau excentré et à cytoplasme éosinophile. Les cellules épithélioïdes occupent une large zone de la tumeur et ne doivent pas être confondues avec les faisceaux fusiformes coupés transversalement.

Les TML peuvent être myxoïdes avec des cellules étoilées. Le caractère myxoïde doit être confirmé par une alcianophilie au bleu alcian et ne doit pas être confondu avec de l'hydropie ou de l'œdème.

Avant toute examen, il faut s'assurer que vous avez à faire à une TML. En cas de doute, les cellules doivent exprimer la desmine et/ou la h-caldesmonine et sont souvent actine positives. La positivité du CD10 dans plus de 50% des TML, n'élimine pas le diagnostic de TML.

Trois critères doivent être analysés en premier : nécrose tumorale, atypies nucléaires, mitoses (2).

1- la nécrose (nécrose tumorale vs nécrose « hyaline » remplacée par le terme de nécrose ischémique) :

Nécrose tumorale intéresse uniquement les cellules tumorales alors que les vaisseaux restent vivaces. L'interface entre la nécrose et le tissu vivace est abrupte. Les cellules tumorales sont fantomatées et leurs contours sont visibles. L'éosinophilie cytoplasmique est plus marquée. L'hémorragie et l'inflammation sont inhabituelles. Cette nécrose des cellules tumorales se caractérise par des contours nets, en carte de géographie, et non pas arrondis, avec la persistance de vaisseaux visibles ou préservés et des noyaux hyperchromatiques identifiables, parfois atypiques. Pas de sclérose, peu ou pas de cellules inflammatoires. Elle n'est pas toujours facile à affirmer avec certitude, fiabilité, reproductibilité. Ce point est tellement vrai en pratique qu'une tumeur musculaire lisse peut être classée en STUMP uniquement parce que la nécrose n'est pas étiquetée avec certitude comme de type tumoral.

La nécrose de type tumoral peut s'observer dans les léiomyomes traités par analogie de la LH-RH et le diagnostic différentiel peut être difficile. A noter que la nécrose des léiomyosarcomes est en règle générale multifocale alors que la nécrose des léiomyomes est classiquement unique et centrale.

Nécrose ischémique intéresse à la fois les cellules et les vaisseaux. Entre la nécrose et le tissu vivace on note une zone de fibrose et de tissu de granulation. La nécrose de type infarctus est progressive en périphérie, graduelle. De forme arrondie, elle présente en périphérie l'interposition d'une zone de collagène ou de tissu de granulation entre les secteurs vivaces et non viables (zoning). Les limites cellulaires, souvent non visibles, estompées, s'accompagnent de noyaux pâles et momifiés. Les vaisseaux sont atteints, modifiés et les hémorragies associées sont fréquentes. Cette nécrose évolue vers la hyalinisation avec un aspect nodulaire ou une sclérose hyaline interstitielle avec étouffement des cellules musculaires lisses.

2- les atypies (diffuses ou focales, moyennes à sévères) devraient être visibles dès l'objectif 10X. Les atypies peuvent être considérées modérées ou sévères.

Dans ce dernier cas, elles peuvent être de 2 types :

- de type pléomorphe / polymorphe : le pléomorphisme nucléaire est visible dès le balayage à faible grossissement,
- de type uniforme / monomorphe, sans pléomorphisme nucléaire mais avec des anomalies marquées de la chromatine.

Les atypies prises en considération sont visibles à l'objectif x 10. Pour la plupart des auteurs, elles doivent sauter aux yeux sans recherche approfondie. Ensuite il convient de préciser si les atypies sont diffuses et retrouvées dans la plupart des champs, dispersées ou focales alors réparties en îlots de cellules regroupées.

3- l'index mitotique dont le chiffrage doit être rigoureux (ne prendre en compte que les mitoses typiques), et correspond à l'index la plus élevé sur 10 champs contigus à l'objectif 40X. Plusieurs comptages (au moins 4 fois 10 champs) sont nécessaires. Le problème de reproductibilité lié aux oculaires (x10) à l'objectif x40 et au type de microscope pourrait être, pour une part, résolu par un comptage par mm². Actuellement l'OMS 2014 ne donne pas de directives comme par exemple pour le sein pour utiliser un facteur correcteur.

Reste la distribution irrégulière des mitoses (on pourrait repérer les hot spots repérés par l'anticorps Ki67 ou MiB1) et l'influence de facteurs comme les hormones. Enfin l'importance de la fixation (rapide et bonne pénétration), de la coloration (bien différenciée) et de la qualité de la coupe (coupes minces indispensables en pratique) est indéniable.

En dehors de ces trois critères, d'autres signes doivent être analysés :

- la limitation par rapport au myomètre adjacent
- la présence ou non d'une extension intra vasculaire dans le myomètre adjacent

La tumeur bénigne est bien limitée, sans atypie ni mitose (ou avec moins de 5 mitoses pour 10HPF (high power field donc champs à l'objectif x 40), sans extension intravasculaire, sans nécrose.

La tumeur est maligne quand elle est mal limitée, infiltrante, angio-invasive, avec atypies marquées, avec une activité mitotique supérieure à 10 mitoses pour 10 champs au fort grossissement (x40) et de surcroît des secteurs de nécrose de type tumoral.

Les atypies cytologiques et l'activité mitotique sont habituellement les deux critères présents pour porter le diagnostic de léiomyosarcome en raison de la difficulté à trancher de manière fiable entre nécrose de type tumoral et nécrose de type infarctus (OMS 2014).

En cas de TML à cellules épithélioïdes, les critères de malignité sont différents. Le compte mitotique permettant de passer du bénin à malin tombe à 3 mitoses/ 10CFG au lieu des 10 pour les tumeurs fusiformes. Une Tumeur musculaire lisse épithélioïde avec plus de 3 mitoses/10 CFG (≥4 mitoses/10 CFG) est un LMS (3).

En cas de TML myxoïdes, les atypies sont souvent peu marquées et l'index mitotique est souvent faible (> 2 mitoses/10CFG). Le critère important pour évoquer un LMS myxoïde est la mauvaise limitation et l'extension intra vasculaire. Récemment Parra-Herran et Nucci (4) ont proposé un algorithme diagnostique basé sur

- 1) Les bords de la tumeur : bords circonscrits et réguliers versus infiltrants et irréguliers (le critère diagnostique et pronostique clef)
- 2) La présence d'atypie nucléaire basée sur la taille des noyaux. Atypie de grade 1 : même taille que les noyaux du myomètre adjacent ; atypie de grade 2 (2x la taille); atypie de grade 3 (3x la taille)
- 3) Le compte mitotique au seuil de 2 mitoses/10 CFG
- 4) La présence de nécrose tumorale

Selon cet algorithme une tumeur musculaire lisse myxoïde bien limitée, sans atypie ou avec atypie discrète, sans nécrose tumorale et avec moins de 2 mitoses est un LM myxoïde. Par contre une tumeur mal limitée avec 2 mitoses et/ou nécrose tumorale est un LMS myxoïde. Reste le groupe intermédiaire ou « borderline », catégorie de doute 1) lésion bien limitée mais avec un critère péjoratif : 2 mitoses ou atypie ou nécrose 2) lésion mal limitée sans autre critère.

Dans cet algorithme, qui résume l'expérience issue du suivi clinique, la mauvaise limitation de la tumeur est le critère plus important.

Si aucun des trois critères n'est présent : il s'agit d'un léiomyome classique

Si 2 ou 3 critères sur les 3 sont réunis, il s'agit d'un léiomyosarcome (LMS).

Si un seul critère est présent sur les trois, il s'agit d'une variante de léiomyome :

1• Léiomyome mitotiquement actif (présence du seul critère mitose, sans atypie ni nécrose)

Il s'observe en période préménopausique et la taille est habituellement de 3-4cm. La plupart a une taille inférieure à 8cm. L'aspect macroscopique est le même que celui d'un léiomyome banal mais

il comporte >10 mitoses ou plus pour 10 HPF (high power field ou champs à l'objectif x 40). Il est bénin et ne récidive pas même après myomectomie. Le taux de mitose peut être augmenté focalement ou diffusément.

Sur une série de 15 cas avec un suivi moyen de 2,5 ans (de 6 mois à 10,5 ans) et un traitement par hystérectomie ou myomectomie, l'évolution n'a été émaillée ni de récidive ni de métastase (5).

Si l'index mitotique est supérieur à 15 mitoses pour 10HPF, il est qualifié de léiomyome mitotiquement actif avec "expérience limitée". L'OMS 2014 classe ces tumeurs en STUMP.

Comme pour toutes les catégories de léiomyome inhabituel qui comporte un critère rentrant dans ceux exigés pour le diagnostic de prolifération maligne, il convient d'être très circonspect dès que deux critères au lieu d'un seul sont présents.

A noter que si un léiomyome ne comporte des mitoses que dans un secteur limité, la plupart des auteurs s'accordent pour ne pas donner le nom de léiomyome mitotiquement actif s'il existe une cause possible qui explique la modification de l'activité mitotique (proximité d'une ulcération, inflammation, nécrobiose aseptique...). Les mitoses doivent être comptées à distance des zones de nécrose et d'hémorragie.

2• Léiomyome symplasmique ou à noyaux bizarres (seul le critère atypies est présent sans nécrose ni mitoses > 10 /10CFG) (6, 7)

Le terme de léiomyome atypique ne doit plus être employé pour désigner ce type de tumeur (OMS 2014).

Ce type de léiomyome est dépourvu le plus souvent de particularité macroscopique. Si ce n'est pas la cas (hémorragie, remaniements myxoïdes, consistance molle...) il faut redoubler de prudence.

Le tableau histologique rend compte des divers synonymes qui le caractérisent Il ne comporte pas de nécrose de type tumoral.

L'activité mitotique est inférieure à 10 figures de mitose pour 10 HPF, mais les atypies nucléaires sautent aux yeux. Elles sont le plus souvent localisées, mais peuvent être diffuses. Elles occupent en moyenne 25% de la tumeur. Les atypies souvent très marquées voire caricaturales se présentent sous la forme de fréquentes inclusions cytoplasmiques intranucléaires, de multinucléations, d'aspects monstrueux. La chromatine est volontiers soufflée et très chromatique. Les atypies prédominent au voisinage de remaniements hémorragiques, myxoïdes ou kystiques. A souligner l'absence de mitoses et de nécrose de type tumoral car une nécrose de type infarctus est possible. Les cellules à noyaux atypiques sont classiquement séparées par un fond de cellules léiomyomateuses « classiques » et sans atypie nucléaire.

Son évolution est bénigne avec des risques minimes de récidive si même ils existent.

La prise en charge sera d'autant plus prudente que la tumeur mesure plus de 5cm, que les atypies sont diffuses et qu'il s'agit d'une myomectomie.

Le profil cytogénétique et moléculaire du léiomyome symplasmique se rapproche plus de celui du léiomyosarcome que de celui du léiomyome banal (8).

La combinaison de l'aneuploïdie, une haute expression du MiB1 et une expression de P53 est rare et doit rendre prudent pour, dans cette situation, porter ce diagnostic.

A noter que les léiomyomes à cellules bizarres diffuses traités par myomectomie et suivis sur une moyenne de 15 ans ne présentent pas de récidives.

Si un critère sur 3 est présent de façon certaine et un deuxième de façon douteuse ou incertaine, le diagnostic de STUMP

Les situations dans lesquelles le diagnostic de tumeurs musculaires lisses de potentiel de malignité incertain ou STUMP doit être porté, sont les suivantes :

- 1) léiomyome banal avec nécrose tumorale,
- 2) nécrose de type incertain avec un compte mitotique supérieur ou égal à 10mitoses/10HPF
- 3) tumeurs avec atypies significatives diffuses et activité mitotique près du seuil de malignité (10 mitoses/10HPF)
- 4) tumeurs avec présence de nécrose débutante difficile à classer
- 5) tumeurs épithélioïdes ou myxoïdes avec atypies et activité proliférative intermédiaires entre leurs homologues bénins et malins.
- 6) tumeurs inquiétantes dans lesquelles on suspecte, sans pouvoir en être convaincu, la présence d'une composante épithélioïde ou myxoïde.

Nécrose tumorale	Atypies modérées à sévères	Compte mitotique maximal (10 CFG)	Compte mitotique moyenne des cas avec récurrence	Cas avec récurrence
Absente	Focales (cellules non atypiques entre)	< 10	(2 :0-7)	1%
Léiomyome à noyaux bizarres				
Absente	Focales/multifocales (cellules atypiques entre)	< 10	4 (3-5)	13.6% (3/12 cas)
STUMP				
Absente	Diffuses	< 10	4.3 (2-9)	10.4% (7/67 cas)
STUMP				
Présente	Absentes	< 10	2.8 (1-4)	26.7% (4/15)
STUMP				
Absente	Absentes	≥ 15	Non applicable	0% (0/39)
STUMP				

STUMP à cellules fusiformes (OMS 2014)

C- Immunohistochimie

Actuellement, aucun anticorps ne permet d'identifier avec certitude la nature maligne d'une TML. Cependant, l'utilisation de la P53 et la P16 peut parfois être utile.

Les protéines p53, p16 et ki67 ont été testées dans les LMS, STUMP et LM utérins avec des résultats encourageants (9). L'accumulation de p16 a été rapportée dans 80% et 100% des LMS ainsi que dans 13% de LM et 38.5 % des LM cellulaires. La protéine p53 a été retrouvée accumulée dans 100% des LMS, 50% des STUMP, 60% des LM à Noyaux Bizarres. S'il existe un rationnel scientifique basé sur la présence de mutations et/ou pertes de TP53 et CDKN2A (p16) dans les LMS utérins et une association statistiquement significative entre l'expression de p16 et les LMS il faut interpréter avec prudence ces marquages. L'accumulation de p53 dans 60% des LM à Noyaux Bizarres (qui sont jusqu'à preuve du contraire bénins) induit en erreur et peut amener à un faux diagnostic de LMS.

Concernant l'expression de la protéine p16 un récent papier de Philip IP et Esther Oliva attire l'attention sur la positivité de p16 dans les LM avec nécrose ischémique (10)

AUCUN diagnostic de certitude ne peut être basé uniquement sur l'expression immunohistochimique par la P16 ou la P53.

D- La technique CGH array

Le profil génomique des tumeurs musculaires lisses montre (11) :

- pour les léiomyomes : profil plat sans beaucoup d'altération chromosomique
- pour les léiomyosarcomes : profil très modifié avec un index génomique souvent > 20 et de nombreuses altérations complexes à la fois de nombres et de structures chromosomiques, en particuliers, perte de 10q et 13q, gain de 17p et aussi perte de 2p et 16q. L'OMS 2014 précise que le léiomyosarcome semble naître de novo et que les cas anecdotiques de transformation d'un léiomyome en léiomyosarcome reste à prouver (par ex à partir de léiomyome à cellules bizarres).
- pour les STUMP, le profil est variable avec parfois un index génomique < 10 ou > 10. Dans les STUMP, le CGH array garde une place afin d'aider à la classification de ces tumeurs. Pour l'instant, le pronostic des tumeurs musculaires lisses n'a pas véritablement été corrélé aux taux d'anomalies génomiques. Cependant, si une STUMP présente un profil plat, l'examen histologique plus attentif de la tumeur pourrait être évoquer un léiomyome. A l'inverse si une STUMP présente les anomalies fréquemment rencontrées dans les LMS, cela insisterait à plus de prudence et à surveiller davantage les patientes. A l'état actuel des connaissances, on ne peut cependant, pas baser le diagnostic sur le profil génomique seul. La morphologie de la tumeur prime encore sur sa génétique

en attendant d'autres études avec suivies des patientes. Dans une étude récente, Croce et al, ont montré que les STUMP avec un index génomique > 10 présentaient une évolution plus proche des léiomyosarcomes et celles avec un index < 10, une évolution favorable.

IV- PRONOSTIC

- il n'existe pas de grade histologique pour les LMS d'après OMS 2014
- le Grade de FNCLCC n'a pas de valeur pronostique lorsque appliqué aux sarcomes utérins (12)
- le pronostic dépend du stade FIGO:
Stade I-II : survie à 5 ans est de 40% à 70%
Stade III-IV : survie à 5 ans est de 8%
- L'index mitotique et la taille > 5 cm sont également corrélés au pronostic d'après une étude du GOG (13)

Léiomyosarcomes : Stadification selon FIGO 2009

- Stade I tumeur limitée à l'utérus
IA inférieure ou égale à 5cm
IB supérieur à 5cm
- Stade II tumeur étendue au pelvis
IIA atteinte annexielle
IIB tumeur étendue aux tissus pelviens extra-utérins
- Stade III tumeur envahissant les tissus abdominaux (pas seulement faisant protrusion dans l'abdomen)
IIIA 1 site
IIIB plus d'un site
- IV IIC métastase au pelvis et/ou aux ganglions para-aortiques.
- Stade IVA tumeur envahissant la vessie et/ou le rectum.
IVB métastases à distance

V- CONCLUSION

Bien que le léiomyome représente une des tumeurs les plus fréquentes chez la femme, le léiomyosarcome reste rare. La distinction entre les deux peut être aisée lorsque tous les trois critères de malignité (atypies, nécrose tumorale, mitoses > 10/10CFG) sont présents ou absents. Cependant, dès qu'un doute morphologique existe sur un des trois critères, les TML de l'utérus peuvent poser beaucoup de problèmes de diagnostic différentiel même aux experts. La morphologie seule est parfois incapable de déterminer de façon certaine la malignité et un diagnostic de STUMP est rendu. Certaines STUMP pourraient correspondre à des léiomyosarcomes de bas grade pour lesquels l'œil du pathologiste n'est pas assez sensible ni spécifique. L'utilisation des nouvelles techniques, telles que la CGH array pourrait nous permettre de mieux détecter ces formes ambiguës.

Références

- 1- Sanz-Ortega J, Vocke C, Stratton P, Linehan WM, Merino MJ. Morphologic and molecular characteristics of uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cancer (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(1):74-80.
- 2- Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms : a clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18: 535-558.
- 3- Atkins K, Bell S, Kempson R, Hendrickson M. Epithelioid smooth muscle tumors of the uterus. *Modern Pathol* 2001;14:132A.
- 4- Parra-Herran C, Schoolmeester JK, Yuan L, Dal Cin P, Fletcher CD, Quade BJ, Nucci MR. Myxoid Leiomyosarcoma of the Uterus: A Clinicopathologic Analysis of 30 Cases and Review of the Literature With Reappraisal of Its Distinction From Other Uterine Myxoid Mesenchymal Neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(3):285-301
- 5- Prayson RA, Hart WR. Mitotically active leiomyomas of the uterus. *Am J Clin Pathol.* 1992;97(1):14-20.
- 6- Bennett JA, Weigelt B, Chiang S, Selenica P, Chen YB, Biak A, Bi R, Schultheis AM, Lim RS, Ng CKY, Morales-Oyarvide V, Young RH, Reuter VE, Soslow RA, Oliva E. Leiomyoma with bizarre nuclei: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of 31 cases. *Mod Pathol.* 2017 Jun 30.
- 7- Downes KA, Hart WR. Bizarre leiomyomas of the uterus: a comprehensive pathologic study of 24 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(11):1261-70.
- 8- Liegl-Atzwanger B, Heitzer E, Flicker K, Müller S, Ulz P, Saglam O, Tavassoli F, Devouassoux-Shisheboran M, Geigl J, Moiraf F. Exploring chromosomal abnormalities and genetic changes in uterine smooth muscle tumors. *Mod Pathol.* 2016 Oct;29(10):1262-77.
- 9- Atkins KA, Arronte N, Darus Ch J, Rice LW. The use of p16 in enhancing the histologic classification of uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 2008;32:98-102.
- 10- Ip PP, Lim D, Cheung ANY, Oliva E. Immunoreexpression of p16 in uterine leiomyomas with infarct-type necrosis: an analysis of 35 cases. *Histopathology.* 2017 Jun 13.

- 11- Croce S, Ribeiro A, Brulard C, Noel JC, Amant F, Stoeckle E, Devouassoux-Shi-shborah M, Floquet A, Arnould L, Guyon F, Mishellany F, Garbay D, Cuppens T, Zikan M, Leroux A, Frouin E, Duvillard P, Terrier P, Farre I, Valo I, MacGrogan GM, Chibon F. Uterine smooth muscle tumor analysis by comparative genomic hybridization: a useful diagnostic tool in challenging lesions. *Mod Pathol*. 2015;28(7):1001-10.
- 12- Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P. Analysis of clinicopathological prognostic factors in 157 uterine sarcoma : interest of a grading score validated in soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;88:1425-1431.
- 13- Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, Yordan E, Brady MF. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1993;71(4 Suppl):1702-9.

SYMPOSIUM SFP | MERCREDI 22 NOVEMBRE

Mise au point sur les tumeurs mésoenchymateuses de l'utérus : de la classification oms 2014 aux nouvelles entités

LES TUMEURS DU STROMA ENDOMETRIAL DANS TOUS LEURS ETATS

Auteur : S. CROCE (1)

(1) Dpt de Biopathologie, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne 33000 Bordeaux

INTRODUCTION

Les tumeurs du stroma endométrial sont divisées selon l'OMS 2014 en 4 catégories :

1. Le nodule du stroma endométrial (ESN)
2. Le sarcome du stroma endométrial de bas grade (LGESS)
3. Le sarcome du stroma endométrial de haut grade (HGESS)
4. Le sarcome utérin indifférencié (UUS)

Parmi les tumeurs mésoenchymateuses utérines les tumeurs du stroma endométrial sont les deuxièmes en fréquence après les tumeurs musculaires lisses.

1. Le Nodule du stroma endométrial (ESN)

Définition

Tumeur du stroma endométrial sans invasion du myomètre ou avec invasion minime (définie par ≤ 3 protrusions de ≤ 3 mm dans le myomètre) et sans invasion vasculaire.

Macroscopie

Nodule myométrial bien circonscrit dont la taille peut atteindre 10 cm ou d'une protrusion polypoïde dans la lumière utérine. A la coupe le nodule apparaît jaune et de consistance molle.

Microscopie

Nodule bien circonscrit constitué de cellules ressemblant au stroma endométrial en phase proliférative : cellules monotones rondes ou ovoïdes au cytoplasme peu apparent. Ces cellules s'enroulent autour de vaisseaux spiraliformes (vascularisation artériolariforme). Rarement, on peut observer des vaisseaux de plus large calibre à paroi épaissie, leur présence est alors limitée à la périphérie du nodule. Il existe des variantes morphologiques : différenciations musculaire lisse (aspect en feux de Bengale (« starburst » pattern)), épithélioïdes, rhabdoïdes).

Immunohistochimie

La tumeur exprime le plus souvent le CD10 (bien que ce marqueur ne soit pas spécifique) et très fréquemment les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. La desmine est en général négative ou faiblement positive. La H-caldesme est positive dans les zones de différenciation musculaire lisse.

Biologie Moléculaire

L'altération moléculaire plus fréquente dans le nodule du stroma est le réarrangement t(7;17)(p15;q21) intéressant les gènes JAZF1-SUZ12, également retrouvé dans les sarcomes du stroma endométrial de bas grade.

Diagnostics différentiels : 1) sarcome du stroma endométrial de bas grade 2) sarcome du stroma endométrial de bas grade avec infiltration limitée 3) léiomyome cellulaire.

1. Sarcome du Stroma Endométrial de Bas Grade
ESN et le LGESS partagent souvent les mêmes symptômes cliniques

(saignements) et une morphologie cellulaire identique.

Macroscopiquement le nodule a un aspect bien limité tandis que le sarcome se présente sous la forme de multiples nodules infiltrant le myomètre « en doigt de gant ».

Microscopiquement, l'angioinvasion et/ou l'infiltration du myomètre distinguent le LGESS de l'ESN. L'infiltration du myomètre est définie par la règle de 3 : dans un ESN, les infiltrations dans le myomètre doivent rester ≤ 3 en nombre et ≤ 3 mm en taille.

L'échantillonnage est donc essentiel au diagnostic : un prélèvement par centimètre.

2. Sarcome du Stroma Endométrial de Bas Grade avec infiltration limitée

Macroscopiquement la tumeur apparaît bien limitée.

Microscopiquement il n'y a ni angio-invasion ni invasion franche du myomètre, néanmoins la lésion ne répond pas aux critères de la règle de 3. Il s'agit de cas exceptionnels. Ce diagnostic doit être accompagné d'un commentaire, par exemple: « il s'agit d'une néoplasie bénigne pour laquelle le recul clinique est limité. Un suivi serait souhaitable » (Dionigi A AJSP 2002).

3. Léiomyome cellulaire

Cliniquement et macroscopiquement ESN et léiomyome cellulaire peuvent avoir une présentation similaire.

Microscopiquement, sont en faveur d'un léiomyome cellulaire, la présence de gros vaisseaux à la paroi épaissie, des lumières vasculaires en forme de fentes, ainsi qu'un aspect confluent entre les faisceaux tumoraux et le myomètre périlésionnel (« merging »).

Le profil immunohistochimique peut aider :

Léiomyome cellulaire : desmine ++, H-caldesme ++/+, CD10 -/+.
ESN : desmine +/-, H-caldesme -/+ et CD10 ++.

Attention : Les tumeurs du stroma endométrial avec différenciation musculaire lisse peuvent exprimer la desmine et l'H-caldesme dans les zones en métaplasie musculaire lisse, se distinguant du pattern d'expression uniforme et diffus retrouvé dans les léiomyomes. Il est donc fondamental de corrélérer l'expression de ces marqueurs à l'aspect morphologique.

Biologie moléculaire : la présence du réarrangement t(7;17)(p15;q21) intéressant les gènes JAZF1 et SUZ12, présent dans environ 70% des ESN aide au diagnostic. Son absence n'exclut pas le diagnostic d'ESN. Attention : Sur un matériel de curetage/biopsie, la distinction ESN vs LGESS est dans la grande majorité des cas impossible. Il est alors préférable d'opter pour le diagnostic de « tumeur du stroma endométrial » au sens large et de différer le diagnostic définitif à l'analyse de l'hystérectomie.

2. Le Sarcome du Stroma Endométrial de Bas Grade (LGESS)

Le sarcome du stroma endométrial de bas grade représente 1% des tumeurs de l'utérus. C'est le deuxième sarcome utérin après le léiomyosarcome (LMS) qui représente plus de 50 % des sarcomes utérins.

Définition

Tumeur maligne constituée de cellules ressemblant au stroma endométrial en phase proliférative infiltrant le myomètre sur un mode perméatif et/ou présentant des signes d'angioinvasion.

Macroscopie

La tumeur est constituée de multiples nodules, mal limités, confluent, et infiltrant le myomètre. Ils sont jaunâtres à la coupe mais peuvent également présenter un aspect plus « caoutchouteux » en cas de différenciation musculaire lisse. Il faut rechercher l'infiltration vasculaire sous la forme de protrusions vermiformes dans le myomètre ou dans les paramètres.

Microscopie

Les cellules sont monotones (morphologie d'un sarcome à translocation), de forme ronde ou ovale, ressemblant au stroma endométrial en phase proliférative (similaire à ESN). Les atypies sont discrètes. La vascularisation artériolariforme est caractéristique. Le compte mitotique est en général peu élevé et la nécrose rare. Il existe des variantes morphologiques (qui peuvent rendre le diagnostic difficile): différenciation musculaire lisse, rhabdoïde, épithélioïde, à cellules claires, sex-cord etc.

Immunohistochimie

Le sarcome du stroma endométrial est CD10+, actine+, IFITM1+. Les récepteurs hormonaux sont le plus souvent fortement exprimés.

Biologie moléculaire

Les translocations les plus fréquemment rapportées sont :

- JAZF1-SUZ12 t(7;17) (p15;q21)
- JAZF1-PHF1 t(6;7) (p21; p15)
- EPC1-PHF1 t(6;10)(p21; p11)
- MEAF6-PHF1 t(1;6) (p34;p21)
- MBTD1-CXorf67 t(X;17)(p11.2;q21.33)

La translocation ZC3H7B-BCOR der(22)t(X;22)(p11;q13) rapportée à l'origine dans un cas de LGESS est actuellement associée au HGESS.

Attention : les sarcomes du stroma endométrial peuvent présenter une amplification de MDM2 (à ne pas confondre avec le diagnostic de liposarcome différencié).

Pronostic

Bon pronostic avec une survie à 5 ans entre 72% et 86 % : 84% au stade I, 62% au stade II et 40% au stade III.

Le stade FIGO est le même que pour les léiomyosarcomes utérins.

Leiomyosarcoma, Endometrial stromal sarcoma T – Primary tumour		WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs
TNM	FIGO	
T1	I	
T1a	IA	
T1b	IB	
T2	II	
T2a	IIA	
T2b	IIB	
T3	III	
T3a	IIIA	
T3b	IIIB	
N1	IIIC	
T4	IVA	
M1	IVB	

Stade FIGO pour les LMS utérins et les sarcomes du stroma endométrial (OMS 2014)

Diagnostiques différentiels :

1) léiomyomatose intravasculaire (LIV) 2) tumeur utérine ressemblant à une tumeur ovarienne des cordons sexuels (UTROSCT)

1. léiomyomatose intravasculaire

La LIV peut être très cellulaire et être diagnostiquée à tort comme un ESS.

Macroscopiquement : les extensions intravasculaires vermiculaires ('worm-like' plugs) sont présentes aussi bien dans les LIV que dans les LGESS.

Microscopiquement : En faveur d'une LIV : l'aspect lobulé ou en fentes de la composante intravasculaire, l'aspect fasciculé, les noyaux aux extrémités arrondies en « bouts de cigare », l'abondance de vaisseaux à paroi épaissie.

Immunohistochimie : attention aux pièges : le CD10 peut être très exprimé dans la LIV et la H-caldesme peut être faible ! Dans ce cas, il convient de comparer l'expression de H-caldesme dans la composante non intra-vasculaire qui l'exprime (même si faiblement). HMGA2 peut être utile car exprimé dans 30% des LIV.

2. Tumeur Utérine Ressemblant à une Tumeur Ovarienne des Cordons Sexuels

Pour le diagnostic d'UTROSCT, il faut que cette composante soit exclusive, c'est-à-dire non associée à une composante classique de sarcome du stroma endométrial. Le cas échéant on retiendra le diagnostic de sarcome du stroma endométrial avec différenciation de type cordons sexuels (sex cord). Le diagnostic d' UTROSCT peut être évoqué sur curetage mais le diagnostic définitif sera à réserver sur pièce opératoire.

L' UTROSCT n'est pas associé à des réarrangements connus.

3. Le Sarcome du Stroma Endométrial de Haut Grade (HGESS)

Définition

Sarcome du stroma endométrial d'aspect uniforme et monotone, de morphologie intermédiaire entre un sarcome de bas grade et un sarcome utérin indifférencié. Il s'agit d'une tumeur rare qui intéresse un large spectre d'âge (entre 30 et 70 ans).

Macroscopie

Masse polypoïde infiltrant le myomètre et se présentant souvent à un

stade avancé. La nécrose est fréquente.

Microscopie

La tumeur infiltre le myomètre en doigt de gant, de manière perméative. Elle se compose d'une population de cellules rondes, épithélioïdes, de taille moyenne. Les atypies sont évidentes à fort grossissement (4 à 6 fois la taille d'un lymphocyte). Le compte mitotique est élevé (>10 mitoses/10 champs).

Il existe des formes de sarcome du stroma endométrial de haut grade avec différenciation myxoïde et expression forte de BCOR associée au réarrangement ZC3H7B-BCOR der(22)t(X;22)(p11;q13) qui peuvent mimer un LMS myxoïde.

Attention : Le HGESS peut coexister avec un sarcome du stroma endométrial de bas grade (surtout de type fibromyxoïde).

Immunohistochimie

Le HGESS perd en général l'expression des récepteurs hormonaux et du CD10 et acquiert l'expression de la cycline D1 (seuil de 70%) et de BCOR.

Biologie moléculaire

Il est associé au réarrangement YWHAE-NUTM2A/B t(10;17)(q22;p13) ou de ZC3H7B-BCOR der(22)t(X;22)(p11;q13).

Pronostic

Intermédiaire entre le bas grade et le sarcome utérin indifférencié. Le stade est le facteur pronostique le plus important. Il est souvent diagnostiqué à un stade avancé et il récidive rapidement.

Diagnostiques différentiels :

1) Sarcome du Stroma Endométrial de Bas Grade 2) Sarcome Utérin Indifférencié 3) Léiomyosarcome Epithélioïde 4) GIST 5) Carcinome Indifférencié.

1. Sarcome du Stroma Endométrial de Bas Grade

Cliniquement : le HGESS se présente le plus souvent à des stades avancés par rapport au LGESS.

Macroscopiquement : LGESS et HGESS présentent une infiltration du myomètre de type perméatif. Le HGESS peut également envahir le myomètre de façon destructive.

Microscopiquement : Le HGESS peut présenter des territoires de LGESS, d'où l'importance de l'échantillonnage. Il convient de rechercher dans LGESS d'éventuels territoires de haut grade associé. L'architecture dans le haut grade est en nids, en travées avec une vascularisation fine qui entoure les nids.

Le compte mitotique ne doit pas être utilisé comme critère discriminant entre LGESS et HGESS. S'il existe une discordance (aspect de LGESS et compte mitotique élevé : 20-30 mitoses/10 champs à fort grossissement) il faut échantillonner la tumeur de façon exhaustive afin de ne pas ignorer une composante de haut grade, plus agressive et insensible au traitement hormonal (RE et RP négatifs).

Dans un ESS de variante fibro-myxoïde, il est prudent d'échantillonner de façon exhaustive la tumeur car cette variété est plus souvent associée à un HGESS.

Immunohistochimie :

	CD10	RE/RP	Cycline D1	BCOR
LGESS	+	+	-	-/+faible (6%)*
HGESS	-	-	+	+

* Chiang S et al Modern Pathol 2017

Biologie moléculaire : La présence du réarrangement YWHAE-NUTM2A/B t(10 ;17)(q22 ;p13) confirme le diagnostic de HGESS. Néanmoins, même en l'absence de réarrangement, la tendance est de retenir le diagnostic d'HGESS si la morphologie et l'immunophénotype concordent.

2. Sarcome Utérin Indifférencié cf chapitre suivant

3. Léiomyosarcome Epithélioïde

Macroscopiquement il peut être identique à un HGESS et se présenter sous la forme d'une tumeur jaunâtre, d'aspect nécrotique, infiltrant le myomètre.

Microscopiquement la composante épithélioïde est commune aux deux tumeurs, mais la vascularisation d'un léiomyosarcome n'est pas fine et délicate comme celle observée dans un HGESS. A l'échelle cellulaire le LMS épithélioïde arbore des cellules au cytoplasme plus abondant et granuleux et les atypies peuvent être « monstrueuses ».

Il faut rechercher des zones plus typiques du LMS (importance de l'échantillonnage).

Immunohistochimie : le LMS est en général positif pour desmine, H-caldesmone, et pour les récepteurs hormonaux et négatif pour la cycline D1.

4. GIST

Il peut rentrer dans le diagnostic différentiel à un stade avancé (maladie au-delà de l'utérus).

Microscopiquement les GIST ont un cytoplasme éosinophile. Immunohistochimie : DOG1 (et les mutations de KIT) sont les clés du diagnostic. Attention car c-kit peut être positif dans les HGESS.

5. Carcinome indifférencié et dédifférencié

En cas de composante de bas grade associée (dedifférenciée) le diagnostic est morphologique.

En cas de composante indifférenciée seule (ou sur biopsie) l'architecture discohésive, l'aspect rhabdoïde des cellules sont en faveur du carcinome.

Immunohistochimie : La perte de BRG1 (SMARCA4), ou de BRM (SMARCA2) sont rapportées dans environ 25 à 50% des carcinomes indifférenciés/dédifférenciés de l'endomètre.

CK8/18, EMA sont plus fréquemment positives dans le carcinome. Attention à l'expression de la cycline D1 qui peut être surexprimée dans les deux tumeurs.

4) Sarcome Utérin Indifférencié (UUS)

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion après échantillonnage exhaustif sur pièce d'hystérectomie pour exclure un carcinome et un léiomyosarcome. En effet, cette tumeur qui est le plus souvent polypôïde intracavitaire, peut cacher une composante sous-jacente d'adénosarcome ou de carcinosarcome.

Selon Kurihara et collègues, il existe un type pléomorphe et un type uniforme. Historiquement, l'entité de HGESS dérive ou est issue du UUS de type uniforme. La positivité du CD10 n'est pas en faveur du diagnostic de HGESS. La signification des autres UUS de variété uniforme est encore obscure (ESS de haut grade associé à une translocation encore inconnue ?). Les sarcomes utérins indifférenciés montrent un génome complexe avec un grand nombre de variation du nombre de copies.

5) Tumeur Utérine Ressemblant aux Tumeurs Ovariennes des Cordons Sexuels (UTROSCT)

Il s'agit d'une tumeur rare (< 1% des tumeurs mésoenchymateuses utérines) qui intéresse les femmes de tout âge (âge moyen : 50 ans). Macroscopie. Il peut se présenter sous la forme d'une masse intramyométriale ou d'un polype faisant protrusion dans l'endomètre. Microscopie. La morphologie est variable. La tumeur présente des ressemblances morphologiques et immunophénotypiques avec les cordons sexuels de l'ovaire. Elle peut être bien circonscrite ou infiltrante et mal limitée, d'architecture diffuse ou rétriforme, trabéculaire, en cordes, en nids, insulaire. Les cellules peuvent être épithélioïdes avec un cytoplasme éosinophile ou ovoïdes aux noyaux rainurés. La chromatine est fine et le compte mitotique en général faible.

Immunohistochimie. Le profil est polyphénotypique : sex cord-like (inhibine et calrétinine le plus souvent positives), FOXL2 est exprimée en proportion variable (mais il n'y a pas de mutation du gène FOXL2), musculaire lisse (desmine, H-caldesmone, actine peuvent être positives), épithéliale (kératines et EMA peuvent être positives). Les récepteurs hormonaux sont le plus souvent exprimés.

Biologie moléculaire. L'UTROSCT est une tumeur peu connue sur le plan moléculaire. Les réarrangements décrits dans les sarcomes du stroma endométrial sont absents.

Pronostic. L'UTROSCT est considérée comme une tumeur à potentiel de malignité incertain ou à faible potentiel de malignité. Dans une série

récente, 24% des patientes ont développé des métastases et 8,8% sont décédées de la maladie.

Bibliographie

1. Lee CH, Nucci MR. Endometrial stromal sarcoma--the new genetic paradigm. *Histopathology* 2015;67:1-19.
2. Lee CH, Ou WB, Marino-Enriquez A, et al. 14-3-3 fusion oncogenes in high-grade endometrial stromal sarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:929-34.
3. Lee CH, Marino-Enriquez A, Ou W, et al. The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol* 2012;36:641-53.
4. Micci F, Gorunova L, Agostini A, et al. Cytogenetic and molecular profile of endometrial stromal sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2016;55:834-46.
5. Koontz JJ, Soreng AL, Nucci M, et al. Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6348-53.
6. Hoang LN, Aneja A, Conlon N, et al. Novel High-grade Endometrial Stromal Sarcoma: A Morphologic Mimicker of Myxoid Leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41:12-24.
7. Chiang S, Lee CH, Stewart CJR, et al. BCOR is a robust diagnostic immunohistochemical marker of genetically diverse high-grade endometrial stromal sarcoma, including tumors exhibiting variant morphology. *Mod Pathol* 2017.
8. Croce S, Hostein I, Ribeiro A, et al. YWHAE rearrangement identified by FISH and RT-PCR in endometrial stromal sarcomas: genetic and pathological correlations. *Mod Pathol* 2013;26:1390-400.
9. Choi YJ, Jung SH, Kim MS, et al. Genomic landscape of endometrial stromal sarcoma of uterus. *Oncotarget* 2015;6:33319-28.
10. Przybyl J, Kowalewska M, Quatrone A, et al. Macrophage infiltration and genetic landscape of undifferentiated uterine sarcomas. *JCI Insight* 2017;2.
11. Clement PB, Scully RE. Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors. A clinicopathologic analysis of fourteen cases. *Am J Clin Pathol* 1976;66:512-25.
12. Hurrell DP, McCluggage WG. Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour is an immunohistochemically polyphenotypic neoplasm which exhibits coexpression of epithelial, myoid and sex cord markers. *J Clin Pathol* 2007;60:1148-54.
13. Irving JA, Carinelli S, Prat J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with true sex cord differentiation. *Mod Pathol* 2006;19:17-24.
14. de Leval L, Lim GS, Waltregny D, Oliva E. Diverse phenotypic profile of uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: an immunohistochemical study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1749-61.
15. Chiang S, Staats PN, Senz J, et al. FOXL2 mutation is absent in uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Am J Surg Pathol* 2015;39:618-23.
16. Croce S, de Kock L, Boshari T, et al. Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor (UTROSCT) Commonly Exhibits Positivity With Sex Cord Markers FOXL2 and SF-1 but Lacks FOXL2 and DICER1 Mutations. *Int J Gynecol Pathol* 2015.
17. Staats PN, Garcia JJ, Dias-Santagata DC, et al. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) lack the JAZF1-JJAZ1 translocation frequently seen in endometrial stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1206-12.
18. Blake EA, Sheridan TB, Wang KL, et al. Clinical characteristics and outcomes of uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors (UTROSCT): a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;181:163-70.
19. Moore M, McCluggage WG. Uterine Tumour Resembling Ovarian Sex Cord Tumour (UTROSCT): first report of a large series with follow-up. *Histopathology* 2017.

.....
SYMPOSIUM SFP | MERCREDI 22 NOVEMBRE
Mise au point sur les tumeurs mésoenchymateuses de l'utérus : de la classification oms 2014 aux nouvelles entités

LES TUMEURS DES TISSUS MOUS SURVENANT DANS L'UTERUS

Auteur : A. NEUVILLE (1)

(1) Cabinet de Pathologie des Contades - 20 rue Georges Wodli 67000 Strasbourg

I- Introduction

Les sarcomes survenant dans l'utérus sont rares et essentiellement représentés par les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial. Moins de 5 % des sarcomes et des tumeurs à malignité intermédiaire utérins correspondent à des tumeurs habituellement localisées dans les tissus mous ou d'autres viscères. La classification selon l'OMS 2014 intègre le PECome et la tumeur myofibroblastique inflammatoire, qui rentrent dans le diagnostic différentiel du léiomyosarcome.

II- Tumeurs mésoenchymateuses rares de l'utérus

Parmi les tumeurs mésoenchymateuses rares de l'utérus, les tumeurs à malignité intermédiaire sont les plus fréquentes, les sarcomes sont très rares et représentés par les rhabdomyosarcomes, le sarcome alvéolaire des parties molles et les PNET. Les autres tumeurs bénignes et malignes sont extrêmement rares.

A - Tumeurs bénignes

Les lipomes et les hémangiomes sont des tumeurs bénignes fréquentes des tissus mous. De rares cas ont été rapportés dans l'utérus. Des composantes lipomateuse ou vasculaire sont plus souvent associées à une tumeur musculaire lisse bénigne (lipoléliomyome, angioliéliomyome).

B - Tumeurs à malignité intermédiaire

1. PECome

Tumeur mésoenchymateuse faite de cellules épithélioïdes périsvasculaires exprimant les marqueurs mélanocytaires et de façon variable les marqueurs musculaires lisses. Il s'agit d'une famille de tumeurs partageant des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires, de localisation variée (rein, poumon, tissus mous, tractus digestif, appareil urologique...).

Macroscopie : tumeur souvent unique, myométriale, ferme et bien limitée, chez la femme post-ménopausée.

Histologie : prolifération de cellules épithélioïdes et fusiformes, agencées en nids ou de façon diffuse, associée à un abondant réseau vasculaire capillaire. Le cytoplasme est clair à éosinophile, d'aspect granuleux. Les noyaux sont ronds ou ovales, avec un petit nucléole. Les atypies et les mitoses sont variables, souvent peu prononcées. Parfois sont observées des cellules géantes multinucléées avec un centre éosinophile, appelées « spider-cell ».

Immunohistochimie : expression constante des marqueurs mélanocytaires (HMB45 > MelanA > MiTF) et plus variable des marqueurs musculaires lisses (desmine > actine du muscle lisse > h-caldesmon). Expression de TFE3 pour une partie des tumeurs.

Biologie moléculaire : il existe deux types d'altérations génomiques, mutuellement exclusives. La plus fréquente comporte une mutation ou une perte d'hétérozygotie du gène TSC2 (16p13), moins fréquemment du gène TSC1 (9q34). Cette anomalie peut être sporadique ou dans le cadre d'une sclérose tubéreuse. La seconde anomalie concerne un réarrangement du gène TFE3 (Xp11,2), avec plusieurs types de partenaires (SFPQ/PSF, DVL2, NONO).

Il semble donc exister deux voies de cancérogénèse :

PECome conventionnel	PECome transloqué
TSC2 (16q13) > TSC1 (9q34)	TFE3 (Xp11,2)
Sporadique ou associé à la sclérose tubéreuse	Partenaires : SFPQ/PSF, DVL2, NONO
TP53 muté	TP53 sauvage
HMB45+, Cathepsine K+, Melan A+/-, marqueurs musculaires lisses+, TFE3-	HMB45+, Cathepsine K+, Melan A+/-, marqueurs musculaires lisses-, TFE3+

Pronostic : il existe quatre classifications pour évaluer le degré de malignité dont les critères sont presque les mêmes (taille, délimitation, atypies nucléaires, mitoses, nécrose, angi invasion).

Folpe 2005	PECome transloqué
Bénin : aucun critère	Bénin : < 5 cm et 1 critère
Incertain : \geq 5 cm ou pléomorphisme nucléaire	Incertain : \geq 5 cm ou pléomorphisme nucléaire
Malin : \geq 2 critères (\geq 5 cm, infiltration, atypies nucléaires, > 1 mitose/50 CFG, nécrose, angi invasion)	Malin : \geq 2 critères (\geq 5 cm, infiltration, atypies nucléaires, > 1 mitose/50 CFG, nécrose, angi invasion)
Schoolmeester 2014	Folpe modifié selon Conlon 2015
	Bénin : \leq 1 critère (infiltration, < 10 cm, \leq 3 mitoses/50 CFG, angi invasion)
Incertain : < 4 critères (\geq 5 cm, atypies nucléaires, > 1 mitose/50 CFG, nécrose, angi invasion)	Incertain : 1 critère (> 10 cm, pléomorphisme nucléaire, \geq 4 mitoses/50 CFG)
Malin : \geq 4 critères	Malin : nécrose et/ou 2 critères

CFG : champ à fort grandissement

Les classifications selon Folpe, Folpe modifié et Folpe modifié selon

Conlon identifient bien les tumeurs à faible potentiel d'évolution, mais parmi les tumeurs identifiées comme malignes, toutes n'ont pas une évolution maligne. A l'inverse, la classification selon Schoolmeester identifie bien les tumeurs malignes, mais parmi les tumeurs identifiées comme à faible potentiel d'évolution, il existe des tumeurs malignes.

Diagnostic différentiel : les tumeurs musculaires lisses (léiomyome épithélioïde, léiomyosarcome épithélioïde), les tumeurs de stroma endométrial, le carcinome à cellules claires, la tumeur trophoblastique du site implantatoire, le mélanome, le sarcome alvéolaire des parties molles.

2. Tumeur myofibroblastique inflammatoire

Tumeur à malignité intermédiaire des tissus mous et d'autres viscères (poumon, tractus digestif et urologique), rare au niveau utérin, touchant la femme jeune, parfois associée à la grossesse.

Macroscopie : masse polypoïde sous-muqueuse dans 60 % des cas, charnue, gélatineuse, jaunâtre.

Histologie : forme classique de cellules fusiformes, myofibroblastiques, au sein d'un stroma myxoïde riche en vaisseaux et en cellules inflammatoires lymphoplasmocytaires et en éosinophiles, faisant penser à un tissu de granulation inflammatoire.

Forme plus compacte de faisceaux de cellules fusiformes éosinophiles, musculaire lisse-like, avec des territoires plus myxoïdes ou collagènes, et un infiltrat inflammatoire diffus. Présence fréquente de cellules myofibroblastiques d'allure neuroganglionnaire, avec un cytoplasme amphophile, un noyau vésiculeux et un nucléole éosinophile.

Forme plus rare et plus agressive de cellules épithélioïdes, à noyau vésiculeux nucléolé.

Les atypies et les mitoses sont souvent peu importantes. La nécrose est rare. Possible métaplasie osseuse ainsi que des calcifications.

Immunohistochimie : expression des marqueurs musculaires actine du muscle lisse et desmine. ALK est positif dans 50 % des cas, avec un marquage cytoplasmique et granuleux, et un renforcement membranaire. Expression au niveau de la membrane nucléaire dans les formes rares épithélioïdes agressives. Expression possible de h-caldesmon, CD10, récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone. Biologie moléculaire : réarrangement de ALK dans 50 à 100 % des cas, avec de multiples partenaires possibles (IGFBP5, TIMP3, THBS1, FN1, DES, SEC31).

Pronostic : évolution locale dans 70 % des cas. Les critères de potentiel d'évolution sont la taille \geq 10 cm, les atypies nucléaires, les mitoses > 15 pour 10 CFG et les angi invasions.

Diagnostic différentiel : léiomyosarcome myxoïde, léiomyome avec modifications myxoïdes.

C - Tumeurs malignes

1. Sarcome alvéolaire des parties molles

Tumeur rare avec seulement 16 cas de localisation utérine décrits dans la littérature.

Macroscopie : tumeur bien limitée charnue, chez la femme jeune.

Histologie : prolifération de cellules épithélioïdes d'architecture pseudo-alvéolaire, plus rarement diffuse, à cytoplasme éosinophile et/ou clair, à noyau petit rarement en mitose.

Immunohistochimie : positivité forte et diffuse pour TFE3 et Cathepsine K. HMB45 et desmine peuvent être focalement positifs. MelanA et les autres marqueurs musculaires lisses sont négatifs.

Biologie moléculaire : translocation t(17;22)(p11.2;q25) avec transcrite de fusion ASPSCR1-TFE3, mis en évidence par FISH, RT-PCR ou NGS.

Pronostic : risque métastatique dans 30 à 50 % des cas, parfois tardivement.

Diagnostic différentiel : PECome, léiomyosarcome épithélioïde.

2. Tumeur neuroectodermique primitive (PNET)

Tumeur survenant surtout chez la femme ménopausée.

Macroscopie : tumeur souvent de grande taille, friable, nécrosée.

Histologie : prolifération de petites cellules rondes agencées en travées, en nids ou de façon diffuse. Les atypies nucléaires et les mitoses sont nombreuses. Possible différenciation neurale, gliale, épendymaire, avec ou sans rosettes. Elle peut être associée à un adénocarcinome endométrioïde, un adénosarcome, un sarcome de haut grade ou à une tumeur müllérienne mixte.

Immunohistochimie : expression fréquente membranaire de CD99, et parfois nucléaire de Fl-1. Les autres marqueurs sont rares et focaux (synaptophysine, CD56, S100, kératine).

Biologie moléculaire : réarrangement de EWS. La translocation la plus fréquente est t(11;22)(q24;q12) avec un transcrite de fusion EWS/FLI-1.

Pronostic : mauvais, avec une survie souvent inférieure à 3 ans.
Diagnostic différentiel : sarcome du stroma endométrial de haut grade, sarcome indifférencié.

3. Rhabdomyosarcome

Tumeur rare survenant chez la femme jeune pour les rhabdomyosarcomes embryonnaires, à cellules fusiformes et alvéolaires, et chez la femme post-ménopausée pour les rhabdomyosarcomes pléomorphes.

Macroscopie : tumeur sous-muqueuse polypoïde ou myométriale, charnue, parfois nécrotique.

Histologie : l'aspect morphologique dépend du type de rhabdomyosarcome.

Pour le type pléomorphe, prolifération de cellules fusiformes et pléomorphes, avec un noyau excrétré atypique et un cytoplasme éosinophile pouvant renfermer des striations. Cette forme est souvent associée à une tumeur müllérienne mixte.

Pour le type embryonnaire, prolifération de petites cellules dépourvues de cytoplasme et à noyau ovalaire hyperchromatique, avec des territoires hypo et hyper-cellulaires au sein d'un stroma myxoïde et oedémateux. Cette prolifération est le plus souvent sous-muqueuse, avec une couche cambiale. Possible différenciation rhabdomyoblastique.

Pour le type à cellules fusiformes, prolifération dense et monomorphe de faisceaux de cellules fusiformes, à cytoplasme peu abondant parfois éosinophile.

Pour le type alvéolaire, prolifération de cellules monomorphes rondes ou fusiformes, agencées en massifs alvéolaires ou de façon diffuse, au cytoplasme parfois éosinophile. Les mitoses sont nombreuses.

Immunohistochimie : expression constante de desmine et myogénine, même focale. Expression diffuse de MYOD1 dans les formes à cellules fusiformes.

Biologie moléculaire : translocation t(2;13)(q35;q14) ou t(1;13)(p36;q14) avec un transcrite PAX3 ou PAX7/FKHR pour les rhabdomyosarcomes alvéolaires. Mutation de MYOD1 pour les rhabdomyosarcomes à cellules fusiformes.

Pronostic : meilleur pronostic pour les rhabdomyosarcomes embryonnaires et à cellules fusiformes.

Diagnostic différentiel : sarcome du stroma endométrial de bas/haut grade, léiomyosarcome.

4. Liposarcome

Tumeur survenant chez la femme post-ménopausée.

Macroscopie : tumeur myométriale, bien limitée, charnue, gélatineuse, parfois nécrotique.

Histologie : prolifération d'adipocytes et de cellules fusiformes sur un fond myxoïde. Coexistence d'une lésion bénigne de lipoléiomyome dans une petite série de 3 cas décrits.

Immunohistochimie : expression de S-100 et de MDM2.

Biologie moléculaire : amplification de la région 12q13-15 englobant les gènes MDM2 et HMGA2.

Pronostic : bon pronostic, avec évolution surtout locorégionale.

Diagnostic différentiel : lipome, tumeur müllérienne mixte.

5. Angiosarcome

Tumeur survenant le plus souvent chez la femme post-ménopausée.

Macroscopie : tumeur myométriale, mal limitée, charnue, hémorragique.

Histologie : prolifération de cellules fusiformes, rondes ou épithélioïdes, au noyau hyperchromatique, riche en mitoses, s'agençant en structures vasculaires anastomosées ou de façon solide.

Immunohistochimie : expression constante des marqueurs vasculaires CD31 et ERG, et parfois de CD34. Les formes épithélioïdes peuvent exprimer focalement la kératine.

Pronostic : risque métastatique élevé.

Diagnostic différentiel : sarcome indifférencié.

III- Démarche diagnostique

A- Critères d'analyse

1. Age de la patiente
2. Localisation tumorale : intra-cavitaire, sous-muqueuse, pariétale
3. Taille de la tumeur : < 5 cm, 5 à 10 cm, > 10 cm
4. Interface tumeur/tissu sain : bien limité, infiltratif
5. Architecture : fasciculée, amas, diffus, travées, nids
6. Type de cellules : fusiformes, épithélioïdes, pléomorphes, adipeuses
7. Stroma : myxoïde, collagène, inflammatoire
8. Noyau : allongé, ovale, rond, chromatine, nucléole, pléomorphisme
9. Mitoses
10. Nécrose tumorale
11. Angioinvasion

B- Panel immunohistochimique

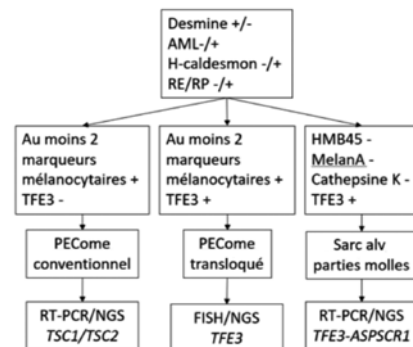
	LMS épithélioïde	TMI	PECome conventionnel	PECome transloqué	SAPM
desmine	+	+/-	+/-	-/+	-/+
AML	+	+	+/-	-	-
h-caldesmon	+	-	+/-	-	-
HMB45	-/+	-	+	+	-
MelanA	-	-	+/-	-/+	-
Cathepsine K	-	-	+/-	+/-	+
TFE3	-	-	-	+	+
ALK	-	+ 50 %	-	-	-

LMS : léiomyosarcome

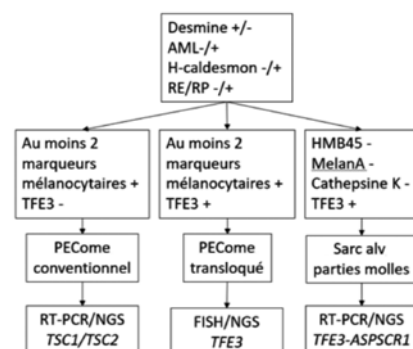
TMI : tumeur myofibroblastique inflammatoire

SAPM : sarcome alvéolaire des parties molles

C- Conduite à tenir devant une tumeur à cellules épithélioïdes



D- Conduite à tenir devant une tumeur à cellules fusiformes



IV- CONCLUSION

Parmi les tumeurs des tissus mous rares survenant dans l'utérus, il faut penser, lors du diagnostic différentiel avec une tumeur musculaire lisse au profil immunohistochimique inhabituel, à un PECome si la prolifération est épithélioïde et à une tumeur myofibroblastique inflammatoire si la prolifération est fusiforme et/ou myofibroblastique et inflammatoire. Ces deux tumeurs ont un potentiel d'évolution le plus souvent locorégionale, mais des formes malignes existent, dont le pronostic est néanmoins meilleur que celui des léiomyosarcomes utérins, avec des possibilités de thérapies ciblées (traitement par inhibiteur de tyrosine kinase pour la tumeur myofibroblastique inflammatoire et traitement par inhibiteur des voies mTOR ou MET pour le PECome).

Références

- 1- Oliva E. Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia. *Mod Pathol.* 2016 Jan;29 Suppl 1:S104-20.
- 2- Thway K, Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol.* 2015 Oct;19(5):359-68.
- 3- Busca A, Parra-Herran C. Myxoid Mesenchymal Tumors of the Uterus: An Update on Classification, Definitions, and Differential Diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2017 Nov;24(6):354-361.
- 4- Schoolmeester JK, Howitt BE, Hirsch MS, Dal Cin P, Quade BJ, Nucci MR. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am J Surg Pathol.* 2014 Feb;38(2):176-88.
- 5- Musella A, De Felice F, Kyriacou AK, Barletta F, Di Matteo FM, Marchetti C, Izzo L, Monti M, Benedetti Panici P, Redler A, D'Andrea V. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the uterus: A systematic review. *Int J Surg.* 2015 Jul;19:1-5.
- 6- Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 1558-75.
- 7- Schoolmeester JK, Dao LN, Sukov WR, Wang L, Park KJ, Murali R, Hameed MR, Soslow RA. TFE3 translocation-associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: morphology, immunophenotype, differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2015 Mar;39(3):394-404.
- 8- Conlon N, Soslow RA, Murali R. Perivascular epithelioid tumours (PEComas) of the gynaecological tract. *J Clin Pathol.* 2015 Jun;68(6):418-26.
- 9- Haimes JD, Stewart CJR, Kudlow BA, Culver BP, Meng B, Koay E, Whitehouse A, Cope N, Lee JC, Ng T, McCluggage WG, Lee CH. Uterine Inflammatory Myofibroblastic Tumors Frequently Harbor ALK Fusions With IGF1R and THBS1. *Am J Surg Pathol.* 2017 Jun;41(6):773-780.
- 10- Parra-Herran C, Quick CM, Howitt BE, Dal Cin P, Quade BJ, Nucci MR. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: clinical and pathologic review of 10 cases including a subset with aggressive clinical course. *Am J Surg Pathol.* 2015 Feb;39(2):157-68.
- 11- Bennett JA, Nardi V, Rouzbahman M, Morales-Oyarvide V, Nielsen GP, Oliva E. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular analysis of 13 cases highlighting their broad morphologic spectrum. *Mod Pathol.* 2017 Oct;30(10):1489-1503.
- 12- Schoolmeester JK, Carlson J, Keeney GL, Fritchie KJ, Oliva E, Young RH, Nucci MR. Alveolar Soft Part Sarcoma of the Female Genital Tract: A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Cytogenetic Study of 10 Cases With Emphasis on its Distinction From Morphologic Mimics. *Am J Surg Pathol.* 2017 May;41(5):622-632.
- 13- Chiang S, Snuderl M, Kojiro-Sanada S, Quer Pi-Sunyer A, Daya D, Hayashi T, Bosincu L, Ogawa F, Rosenberg AE, Horn LC, Wang L, Iafrate AJ, Oliva E. Primitive Neuroectodermal Tumors of the Female Genital Tract: A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Study of 19 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2017 Jun;41(6):761-772.
- 14- McDonald AG, Dal Cin P, Ganguly A, Campbell S, Imai Y, Rosenberg AE, Oliva E. Liposarcoma arising in uterine leiomyoma: a report of 3 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2011 Feb;35(2):221-7.

SYMPOSIUM SFP / INSERM | JEUDI 23 NOVEMBRE
Imagerie moléculaire : du macro au microscopique

L'IMAGERIE MOLECULAIRE VUE PAR LE
RADIOLOGUE

Auteur : M. RONOT (1)

(1) Hôpital Beaujon-Clichy

SYMPOSIUM SFP / INSERM | JEUDI 23 NOVEMBRE
Imagerie moléculaire : du macro au microscopique

L'IMAGERIE MOLECULAIRE VUE PAR LE
PATHOLOGISTE : VERS UNE MICRODISSECTION
MOLECULAIRE

Auteurs : Didier MESEURE (1), Jérôme CROS (2)

(1) Institut CURIE - Paris

(2) Hôpital Beaujon - Clichy

SYMPOSIUM SFP / INSERM | JEUDI 23 NOVEMBRE
Imagerie moléculaire : du macro au microscopique

L'IMAGERIE MOLECULAIRE VUE PAR LE
CHERCHEUR : IMAGERIE MULTIMODALE IN
SITU DES LIPIDES ET METAUX SUR COUPES
TISSULAIRES DE FOIE

Auteurs : S. KASCKACOVA, C. GUETTIER, F. LE NAOUR (1)

(1) Paul Brousse - Villejuif

Liver is subject to various chronic pathologies, progressively leading to cirrhosis, which is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. There is an urgent need for diagnostic and prognostic markers of chronic liver diseases and liver cancer. Spectroscopy-based approaches can provide an overview of the chemical composition of a tissue sample offering the possibility of investigating in depth the subtle chemical changes associated with pathological states. In this study, we have addressed the potential of spectroscopy-based approaches for diagnosis of Wilson disease as well as for investigating the composition and quantification of steatosis.

Wilson's disease (WD) is a rare autosomal recessive disease due to mutations of the gene encoding the copper-transporter ATP7B. The diagnosis is hampered by the variability of symptoms induced by copper accumulation, the inconstancy of the pathognomonic signs and the absence of a reliable diagnostic test. We investigated the diagnostic potential of X-ray fluorescence (XRF) that allows quantitative analysis of multiple elements. Studies were performed on normal livers (n=10), alcohol cirrhosis (n=8), haemochromatosis (n=10), cholestasis (n=6) and WD (n=22). XRF experiments were first performed using synchrotron radiation to address the elemental composition at the cellular level. High-resolution mapping of tissue sections allowed measurement of the intensity and the distribution of copper, iron and zinc while preserving the morphology. Investigations were further conducted using a laboratory X-ray source for irradiating whole pieces of tissue. XRF on whole formalin-fixed paraffin embedded needle biopsies allowed profiling of the elements in a few minutes. The intensity of copper related to iron and zinc significantly discriminated WD from other genetic or chronic liver diseases with high specificity and sensitivity. This study established a definite diagnosis of Wilson's disease based on XRF. This rapid and versatile method can be easily implemented in a clinical setting.

Steatosis is one of the most important factors affecting liver allograft function. The gold standard to assess hepatic steatosis in liver grafts during the transplantation procedure is the histologic examination of frozen sections by a pathologist. The major issue is that assessment of hepatic steatosis on histologic sections is an imperfect and not reproducible method. We addressed the potential of Fourier transform-infrared (FTIR) microspectroscopy for grading steatosis on frozen tissue sections. The use of the bright infrared source emitted by synchrotron radiation allowed the investigation of the biochemical composition at the cellular level. We demonstrated that the progression of steatosis corresponds not only to the accumulation of lipids but also to dramatic changes in the qualitative composition of the tissue. We observed that dramatic biochemical changes occur in the non-steatotic part of the tissue despite its normal histological aspect, suggesting that the whole tissue reflects the grade of steatosis. We further developed a method for the quantification of lipid content on tissue section. This rapid method that takes only 1 minute has been implemented on laboratory instrument. Thus, the method can be easily used at the hospital for reliable assessment of graft quality control in liver transplantation.

SYMPOSIUM SFP / INSERM | JEUDI 23 NOVEMBRE
Imagerie moléculaire : du macro au microscopique

L'IMAGE MOLECULAIRE IN VIVO : ONDES ET IMAGES

Auteur : O. COUTURE (1)
(1) Institut Langevin - Paris

SYMPOSIUM SFP | JEUDI 23 NOVEMBRE
Les vascularites : classification et pathologie

APPROCHE CLINIQUE, CLASSIFICATION, NOMENCLATURE

Auteur : L. MOUTHON (1)

(1) Service de Médecine Interne, Centre de Référence maladies systémiques auto-immunes rares d'Ile de France, hôpital Cochin, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris

Sous le terme de vascularites systémiques, on désigne un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire, qui intéresse aussi bien l'endothélium que la média ou l'adventice.

Le diagnostic de vascularite peut être difficile à poser car les premiers signes et symptômes de vascularite ne sont pas spécifiques et peuvent imiter d'autres affections telles qu'une infection, une néoplasie, une maladie thromboembolique ou une connectivité. Les symptômes cliniques sont le reflet de la taille des vaisseaux affectés sont de ce fait très hétérogènes. La claudication des membres, la disparition d'un pouls et une asymétrie tensionnelle sont des symptômes typiques d'une vascularite intéressant les vaisseaux de gros calibre, tandis qu'un purpura vasculaire et une hématurie à la bandelette sont des symptômes typiques de vascularite intéressant les petits vaisseaux. Les vascularites systémiques sont parfois graves et peuvent engager le pronostic vital. Une meilleure connaissance de l'étiologie, des mécanismes immunopathologiques et de l'histoire naturelle de ces affections permet d'optimiser l'approche thérapeutique et de l'adapter à chaque type de vascularite.

La plupart des classifications prennent en compte des critères cliniques et histologiques. Les critères histologiques sont :

- le type et le calibre des vaisseaux atteints (gros vaisseaux : aorte et ses branches de divisions ; vaisseaux dits de petit calibre : capillaires et vaisseaux pré- et post-capillaires ; vaisseaux de moyen calibre occupant une position intermédiaire) ;
- le type de l'atteinte vasculaire (nature de l'infiltrat inflammatoire, présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire ou d'un granulome extravasculaire).

En 1990, l'American College of Rheumatology (ACR) a établi une classification des principales vascularites systémiques fondée sur des critères cliniques, biologiques et histologiques qui ne doivent toutefois pas être utilisés comme critères diagnostiques.

En 1994, la conférence internationale de Consensus de Chapel Hill a proposé une nomenclature qui permet de la distinguer des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA). Les vascularites sont classées en fonction de la taille des vaisseaux : vascularites non nécrosantes des gros vaisseaux (artérite de Takayasu et artérite à cellules géantes), vascularites des artères de moyen calibre (périartérite noueuse ou maladie de Kussmaul-Maier et artérite de Kawasaki), vascularite des vaisseaux de petit calibre, comportant les artérites associées aux ANCA (polyangéite microscopique, angéite granulomateuse de Churg-Strauss et granulomatose de Wegener). Les vascularites des maladies auto-immunes, les vascularites des cryoglobulinémies et le purpura rhumatoïde, font partie de ce groupe.

Cette Nomenclature a été révisée en 2012, proposant de renommer un certain nombre de vascularites et de prendre en compte des pathologies qui n'étaient pas prises en compte comme la classification précédente comme la maladie de Behçet et la maladie de Goodpasture. Ainsi, parmi les vascularites associées aux ANCA, la granulomatose de Wegener a été renommée granulomatose avec polyangéite (GPA), le nom de syndrome de Churg et Strauss a été modifié pour granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), tandis que la polyangéite

microscopique conserve la même dénomination. Parmi les vascularites intéressant les vaisseaux de petit calibre, d'autres changent de nom : le purpura rhumatoïde prend le nom de vascularite à IgA, le syndrome de Mac-Duffy celui de vascularite hypocomplémentémique et le syndrome de Goodpasture est renommé maladie à anticorps anti-membrane basale glomérulaire (GBM).

De plus, au cours des vascularites associées aux ANCA, il apparaît que des facteurs génétique jouent probablement un rôle et que la spécificité des ANCA est un des éléments pronostiques importants, les patients ayant des ANCA de spécificité anti-protéinase 3 (PR3) ayant des rechutes plus fréquentes que les patients ayant des ANCA anti-myéloperoxydase (MPO). Finalement, au cours de la périartérite noueuse, vascularite dont la prévalence est de moins en moins importante suite à la vaccination contre le virus de l'hépatite B qui constituait une de ses étiologies principales, des mutations sur le gène codant pour l'adénosine d'aminase 2 (ADA2) identifiées chez des enfants ayant des atteintes cérébrales constituent un élément pronostic important.

SYMPOSIUM SFP | JEUDI 23 NOVEMBRE
Les vascularites : classification et pathologie

AORTITES

Auteur : Patrick BRUNEVAL (1)

(1) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, 75015-Paris

Les aortites ont vu leur système de nomenclature [2012 Revised International Consensus: Jennette et al. Arthritis Rheum 2013] et leurs aspects anatomopathologiques [Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory Diseases: Stone et al. Cardiovascular Pathology 2015] précisés ces dernières années.

Les aortites constituent un groupe de vascularites d'intérêt pour le pathologiste car elles constituent un recrutement non négligeable en pathologie chirurgicale des centres hospitaliers avec activité de chirurgie cardiovasculaire à l'occasion du traitement des anévrysmes et des dissections de l'aorte.

Les aortites appartiennent aux vascularites des vaisseaux de gros calibre et sont classées d'un point de vue anatomopathologique, c'est à dire en fonction de l'aspect de l'infiltrat inflammatoire, en aortites giganto-cellulaires, lymphocytaires ou lympho-plasmocytaires, suppurées. L'aspect de l'infiltrat inflammatoire correspond plus ou moins avec les grandes entités et est donc un des éléments de diagnostic de ces maladies, en association avec la clinique, l'imagerie vasculaire et l'immunologie. Les grandes entités couvrant le spectre des aortites sont : 1- La maladie de Horton, cause la plus fréquente des aortites dans les populations occidentales âgées. L'aortite représente un facteur de gravité majeur de cette maladie aussi appelée « l'artérite temporale ou artérite à cellules géantes » ; 2- La maladie de Takayasu appartient aussi au groupe des aortites à cellules géantes, mais les profils anatomopathologique, clinique et d'imagerie vasculaire sont bien différents et elle touche des sujets plus jeunes ; 3- Les périaortites constituent des entités plus hétérogènes reconnues en imagerie et en pathologie et peuvent être observées dans le cadre de l'athérosclérose le plus souvent (anévrismes inflammatoires de l'aorte) ce qui n'entre pas véritablement dans le cadre des vascularites. Mais les périaortites peuvent s'intégrer dans le cadre de maladies systémiques, véritables vascularites, comme le syndrome des hyper-IgG4 ; 4- Le syndrome des hyper-IgG4 est une entité pouvant atteindre différents viscères et l'atteinte aortique est de découverte plus récente. Il peut se présenter comme une périaortite et/ou une aortite lympho-plasmocytairre contenant une proportion élevée (>50% ?) de plasmocytes sécrétant l'IgG4 ; 5- Diverses maladies rhumatismales peuvent se compliquer d'aortite (avec possiblement insuffisance de la valve aortique) ce qui aggrave considérablement le pronostic de maladies comme la pelvi-spondylite rhumatismale ou la polyarthrite rhumatoïde ; 6- La maladie de Behçet dans le cadre du vasculo-Behçet atteint rarement l'aorte et est une complication grave de cette maladie ; 7- Les aortites infectieuses sont surtout représentées actuellement comme des artérites secondaires à la greffe bactérienne souvent sur des lésions aortiques préalables (athérosclérose ou prothèses vasculaires) lors de bactériémies ou septicémies à germes banals d'origine digestive, urinaire ou pulmonaire. Les aortites syphilitique ou tuberculeuses sont

rarissimes.

Les aortites représentent environ 5% des causes des anévrysmes et dissections aortiques opérées. Le plus souvent il s'agit d'une découverte initiale par le pathologiste soulignant l'importance d'une prise en charge dans les règles de l'art : échantillonnage suffisant pour détecter des lésions focales ; inclusion en paraffine des fragments d'aorte sur « la tranche » bien perpendiculairement pour observer au microscope les trois tuniques de la paroi aortique, à savoir intima, média, adventice ; connaissance de l'histopathologie vasculaire en s'aidant simplement d'une coloration des fibres élastiques complétant l'HES. Les données précieuses de l'examen anatomopathologique qui permettent s'assurer le diagnostic d'aortite seront ensuite intégrées avec les données cliniques, d'imagerie vasculaires et d'immunologie pour définir l'entité dans laquelle s'est développée l'aortite.

SYMPOSIUM SFP | JEUDI 23 NOVEMBRE Les vascularites : classification et pathologie

VASCULARITES CUTANÉES

Auteur : Nicolas ORTONNE (1)

(1) Département de Pathologie, hôpital Henri Mondor

Les lésions de vascularites sont fréquentes dans la peau. Elles peuvent témoigner d'une vascularite cutanée ou systémique, dont il convient de faire le diagnostic précis selon les critères de la classification en vigueur, ou constituer une lésion élémentaire à intégrer dans une maladie inflammatoire ou auto-immune dont le *primus movens* n'est pas forcément une atteinte vasculaire.

La forme la plus fréquente de vascularite cutanée est l'angéite d'hypersensibilité (communément appelées vascularite leucocytoclasique), en général facile à diagnostiquer en phase d'état.

Dans les angéites d'hypersensibilité, les lésions sont générées par le dépôt dans les parois vasculaires de complexes immuns, détectables par technique d'immunofluorescence directe, qui conduisent au recrutement de polynucléaires neutrophiles et à l'activation du complément. Cette cascade d'évènement aboutit à la destruction des cellules endothéliales. Les polynucléaires qui ont dégranulé sont eux-mêmes détruits, ce qui se traduit par des débris nucléaires bien visibles histologiquement (leucocytoclasie).

Dans certaines vascularites, il peut être mis en évidence dans le sérum des malades des auto-anticorps particuliers, qui sont spécifiques de constituants des polynucléaires et des monocytes. Ces anticorps, appelés ANCA, peuvent reconnaître des constituants cytoplasmiques (c-ANCA), avec dans la grande majorité des cas une spécificité pour la myéloperoxydase (MPO-ANCA) ou péri-nucléaire (p-ANCA), reconnaissant dans la grande majorité des cas la protéinase 3 (PR3-ANCA). Ils sont détectés par des techniques d'immunofluorescence indirecte. Ces anticorps ont un rôle diagnostique, caractérisant le groupe des vascularites à ANCA, même si leur absence n'élimine pas le diagnostic, et semblent exercer un rôle pathogène.

Les manifestations dermatologiques des vascularites sont nombreuses, et incluent une éruption urticarienne (vascularite urticarienne), un érythème infiltré, un purpura -maculeux papuleux et/ou ou pétéchial-, des vésicules ou bulles hémorragiques, des nodules ou nouures, un livedo (livedo racemosa), ou des lésions nécrotiques ulcérées, incluant des nécroses distales.

Le purpura est certainement le plus fréquent des symptômes des vascularites cutanées. Il témoigne de l'extravasation érythrocytaire à partir des capillaires, responsable d'une rougeur cutanée. Contrairement à l'érythème, en rapport avec une augmentation du flux sanguin par dilatation des vaisseaux, n'est pas sensible à la « vitropression ». Il convient de rappeler que le purpura n'est pas un symptôme spécifique des vascularites. Il peut en effet se voir dès qu'une modification de perméabilité des vaisseaux apparaît, dans les situations suivantes :

- Purpuras « hématologiques », en rapport avec des anomalies des acteurs de la coagulation
- Thromboses oblitérantes et nécrose ischémique par infarctissement,
- Fragilité capillaire (purpura sénile, intoxication aux corticoïdes, carences),
- Cause mécaniques (purpura d'effort, traumatismes),
- Stase par insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Il existe une certaine confusion dans la littérature concernant les limites nosologiques des vascularites lymphocytaires. S'il paraît clair que d'authentiques lésions de vascularite peuvent être causées par des lymphocytes effecteurs, on ne peut certainement pas parler

de vascularite dans toutes les situations où l'on visualise un infiltrat lymphocytaire périvasculaire, voire endovasculaire. Cette lésion élémentaire est en effet presque constante dans les infiltrats cutanés inflammatoires. Une forme cutanée particulière de périartérite noueuse est décrite dans la littérature sous l'appellation d'artérite maculeuse lymphocytaire. En dehors de cette entité, il existe des dermatoses mal caractérisées sur le plan étiologique et physiopathologique réalisant des lésions de vascularite chronique lymphocytaires. Elles sont regroupées sous l'appellation de capillarites purpuriques et pigmentaires. Par ailleurs, de véritables lésions de vascularite lymphocytaire peuvent se voir dans la peau au cours du lupus (lupus-engelure), dans les lésions de pityriasis lichénoïdes aigu, certaines infections (rickettsioses, réactions d'hypersensibilité dans les lèpres lépromateuses), ou encore dans certains lymphomes ou syndromes lymphoprolifératifs angiotropes (papulose lymphomatoïde de type E, lymphomes NK/T de type nasal, lymphomes B associés au virus EBV, en particulier granulomatose lymphomatoïde).

L'analyse histologique d'une biopsie de dermatose suspecte de vascularite cutanée permet d'une part de confirmer le diagnostic et d'autre part de rechercher des éléments d'orientation étiologique. Le diagnostic positif de vascularite est proposé dès lors que des signes de rupture vasculaire d'origine inflammatoire sont visualisés. Le diagnostic d'angéite d'hypersensibilité pourra être confirmé par l'analyse en immunofluorescence cutanée directe (IFD), permettant de visualiser des complexes immuns déposés dans les parois capillaires. La présence de dépôts d'IgA peut dans ce cas suggérer une vascularite en rapport avec un purpura rhumatoïde (Henoch-Schonlein) mais cet élément n'est pas spécifique.

La nature de l'infiltrat inflammatoire permet de donner une orientation étiologique. Le plus souvent, il s'agit de polynucléaires neutrophiles. Dans ce cas, la visualisation de débris nucléaires (leucocytoclasie) est un élément important, qui témoigne indirectement de l'activation de ces derniers et de leur destruction après dégranulation. Plus rarement, on peut visualiser des lymphocytes, des éosinophiles, ou un infiltrat histiocytaire granulomateux. Dans le cas de lésions de vascularite essentiellement lymphocytaire, il convient, en dehors de lésions évocatrices de capillarite purpurique, de rechercher des cellules atypiques, qui pourraient alors orienter vers une hémopathie.

La caractérisation du calibre et du type de vaisseau(x) atteint(s), en lien avec sa localisation dans le derme ou l'hypoderme : capillaire (capillarite), artère (artérite), veine (phlébite) est un élément d'orientation étiologique important, puisque la classification classique des vascularites repose en partie sur le calibre des vaisseaux atteints. Elle peut être aidée par la coloration des limitantes élastiques internes et/ou externes des artérioles. Il est bien sûr évident que l'on ne pourra jamais faire un diagnostic de vascularite des gros troncs (Maladie de Takayasu, artérite à cellules géantes (maladie de Horton)) sur une biopsie cutanée, dont on ne verra éventuellement que les séquelles (ischémie puis nécrose cutanée). Par ailleurs, il convient de dire ici que l'atteinte de petits vaisseaux dermiques profonds comportant une paroi musculaire lisse (petites artérioles et petites veines) peut avoir la même signification que l'atteinte de vaisseaux de moyen calibre au sens propre du terme.

Enfin, la mise en évidence de lésions élémentaires extra-vasculaires associées à la vascularite peut apporter des renseignements précieux. Il peut s'agir de dépôts PAS+ pariétaux ou endo-luminaux associés au cryoglobulines polyclonales ou monoclonales, de granulomes extra-vasculaires, classiquement associées aux granulomatose avec polyangéite (Wegener) et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (de Churg et Strauss), de signes de lupus, d'une fibrose organisée (erythema elevatum diutinum et granulome facial), d'agents pathogènes, ou de thromboses.

SYMPOSIUM SFP | JEUDI 23 NOVEMBRE Les vascularites : classification et pathologie

VASCULARITES RENALES

Auteur : Laurent DANIEL (1)

(1) Service d'Anatomo-Pathologie, CHU Timone, 13005 Marseille, France

Les vascularites rénales sont des maladies inflammatoires rares dont la nomenclature suit, à l'instar des autres organes, la nomenclature de Chapel Hill 2012 (1).

Cette nomenclature est appliquée aux reins avec les vascularites des larges vaisseaux pour l'artère rénale et ses branches segmentaires immédiates, les vascularites des moyens vaisseaux pour ces mêmes

branches et les artères inter-lobaires (dans la médullaire) et les artères arquées (jonction médullo-corticale), et enfin les artères des petits vaisseaux en aval des artères arquées (dans la corticale, siège des biopsies rénales). Bien entendu au niveau du rein comme dans les autres organes, il existe des chevauchements topographiques des atteintes inflammatoires. Les lésions histologiques vont des vascularites de l'artère rénale avec infarctus rénal aux formes distales, les glomérulopathies nécrosantes avec prolifération extracapillaire. Certaines entités sont associées à une inflammation granulomateuse mais sans spécificité absolue. Les vascularites des gros vaisseaux ont en général un diagnostic qui est établi en dehors de la néphropathologie. Il en est de même des vascularites des moyens vaisseaux à savoir la péri-arthrite noueuse et la maladie de Kawasaki pour lesquelles la biopsie rénale est le plus souvent déconseillée en raison de la présence de micro-anévrysmes susceptibles d'entraîner des hémorragies lors de la biopsie percutanée. L'apport de la néphropathologie dans le diagnostic des vascularites rénales se concentre sur les vascularites des petits vaisseaux avec les vascularites pauci-immunes associées aux ANCA (2,3), les vascularites associées aux immuns complexes, et enfin le syndrome de Goodpasture (4). La biopsie rénale apporte généralement le diagnostic positif des vascularites associées à des glomérulopathies aux complexes immuns ; tel est le cas pour les cryoglobulinémies, le purpura rhumatoïde, et les glomérulopathies associées au lupus ou à la polyarthrite rhumatoïde. Concernant les vascularites dans le cadre des glomérulonéphrites pauci-immunes, la biopsie rénale permet d'orienter le clinicien vers un diagnostic, ce dernier nécessitant impérativement une confrontation anatomo-clinique. L'évaluation pronostique chez ces patients est importante pour la décision thérapeutique avec notamment l'utilisation de la classification de Berden (5). Cette dernière permet de séparer l'évolution des patients en fonction de l'atteinte purement focale, l'atteinte active cellulaire, l'atteinte cicatricielle fibreuse, ou l'atteinte mixte. Une des difficultés de l'intégration nosologique de ces entités distales est parfois la présence d'associations de marqueurs biologiques sériques (ANCA, anti-MBG, FAN) ou tissulaires entre les vascularites associées aux ANCA, les vascularites associées aux anticorps anti-MBG voire même certaines vascularites associées à des complexes immuns d'immunoglobulines comme dans le lupus rénal.

Références :

1. Jennette JC, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 :1-11.
2. Dias-Crespo F et al. The predictive value of kidney biopsy in renal vasculitis : a multicenter cohort study. *Hum Pathol* 2016 ; 52: 119-127.
3. Moroni G, et al. Predictors of renal survival in ANCA-associated vasculitis. Validation of a histopathological classification schema and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2015 ; 33: 56-63.
4. Huart A, et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome : a nationwide cohort-based study from the French society of hemapheresis. *J Autoimmunity* 2016 ; 73: 24-29.
5. Berden A, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21: 1628-1636.

SYMPOSIUM SFP | JEUDI 23 NOVEMBRE

Les vascularites : classification et pathologie

VASCULARITES MUSCULAIRES ET NERVEUSES PERIPHERIQUES

Auteur : Clovis ADAM (1)

(1) Service d'Anatomie Pathologique, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

L'atteinte du muscle et du nerf périphérique est fréquemment rencontrée au cours des vascularites. Bien que d'autres classifications aient été proposées notamment celle de la Peripheral Nerve Society, plus spécifique au nerf, la classification de Chappell-Hill révisée en 2012 reste la référence. On classe ces vascularites en fonction d'une part des localisations des lésions et d'autre part des étiologies. On distingue ainsi les vascularites systémiques des vascularites avec atteinte isolée du système nerveux périphérique et d'un point de vue étiologique, les vascularites primitives, des vascularites secondaires à diverses affections (virales, connectivites, paranéoplasiques, diabète...). Toutes les vascularites systémiques n'entraînent pas d'atteinte du système nerveux périphérique. Les vascularites des gros vaisseaux ne donnent pas classiquement de neuropathie. Les vascularites systémiques primitives classiquement associée à une atteinte du nerf périphérique sont la périarthrite noueuse pour les vascularites

des moyens vaisseaux ; la micropolyangéite et la polyangéite avec granulomatoses éosinophiliques pour les vascularites à ANCA ; et la vascularite cryoglobulinémique pour les vascularites avec dépôts de complexes immuns. Une meilleure prise en charge des hépatites virales B, C et de la polyarthrite rhumatoïde semble avoir diminué le nombre de neuropathies dues aux vascularites ces 20 dernières années. Cliniquement, ces atteintes nerveuses se manifestent par une neuropathie douloureuse, sensitive ou sensitivo-motrice, d'installation subaiguë, asymétrique. Dans environ 30% des cas, notamment chez les sujets âgés, la présentation peut être trompeuse avec une atteinte distale symétrique et progressive. L'électroneuromyogramme met en évidence une atteinte axonale asymétrique. L'atteinte musculaire est responsable de myalgies associées à une élévation des CPK modérée et d'un syndrome inflammatoire biologique. Le diagnostic repose sur la biopsie neuro-musculaire. L'association d'un prélèvement nerveux à un prélèvement musculaire augmente la rentabilité diagnostique. Un tiers des lésions vasculaires sont retrouvées dans le nerf seul, un tiers dans le muscle et le nerf et un tiers dans le muscle seul. Histologiquement, les lésions vasculaires sont communes à toutes les vascularites avec des lésions segmentaires et focales nécessitant souvent la réalisation de nombreux niveaux de coupe. Il s'agit d'une inflammation de la paroi des vaisseaux parfois accompagnée d'une nécrose fibrinoïde, d'hémorragies et de lésions de repermeation. Les lésions vasculaires sont parfois plus frustes, voire absentes, en particulier si des traitements ont déjà été débutés. La présence de lésions ischémiques du nerf caractérisée par des lésions de dégénérescence axono-myélinique plus ou moins synchrones, souvent asymétriques d'un fascicule à l'autre, orientent fortement le diagnostic. Cette dégénérescence axonale prédomine au niveau des grosses fibres, plus sensibles à l'ischémie. La mise en évidence de pigments d'hémossidérine endoneuraux, mieux visualisés par la coloration de Perl's peut également appuyer le diagnostic. Enfin l'existence de dépôts d'immunoglobulines G et M, de C3 et de fibrinogène en immunofluorescence au niveau de la paroi des vaisseaux peut également contribuer au diagnostic. Le traitement repose sur une corticothérapie à fortes doses prolongée, associée dans le cadre des formes systémiques à un traitement immunosuppresseur. L'atteinte du nerf périphérique et du muscle n'a pas d'impact significatif sur le pronostic vital, mais peut avoir un important retentissement fonctionnel.

LUNDI 20 NOVEMBRE | CONFERENCE SFP

QUELLE PLACE ET QUEL AVENIR POUR LA PATHOLOGIE INFECTIEUSE EN ACP ?

Auteur : P. HOFMAN (1)

(1) Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale, Hôpital Pasteur, CHU de Nice

La prise en charge des échantillons tissulaires et cellulaires par un pathologiste dans le cadre de la pathologie infectieuse et tropicale en 2017 nécessite des connaissances dans le domaine de la pathologie morphologique et de la pathologie moléculaire, ainsi que des bases solides en microbiologie en cas de confrontation souvent importante à réaliser avec les microbiologistes. Ces connaissances incluent la maîtrise de la taxonomie et des critères morphologiques conduisant à l'identification des agents pathogènes. Les différentes méthodes complémentaires utilisables sur des échantillons fixés afin de mieux détecter et/ou identifier les pathogènes doivent être connues avec leurs potentiels et leurs limites. Un paradoxe semble se développer entre la fréquence des lésions infectieuses à diagnostiquer dans un laboratoire d'ACP et la perte progressive de l'expertise des pathologistes dans ce domaine. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette situation, dont l'omniprésence des lésions tumorales à gérer en ACP associée aux contraintes de l'immunohistochimie et de la pathologie moléculaire en oncologie. Les microbiologistes jouent un rôle incontournable pour l'identification des agents pathogènes et pour définir leur sensibilité aux traitements, mais un nombre important de ces agents ne peut être diagnostiqué que par les pathologistes capables d'apprécier les lésions tissulaires et/ou cellulaires associées. Cette présentation sera orientée sur les enjeux actuels et futurs de la pathologie infectieuse et tropicale pour les pathologistes, notamment en France.

MARDI 21 NOVEMBRE | CONFERENCE SFP

REPONSE PATHOLOGIQUE APRES TRAITEMENT NEOADJUVANT DES CANCERS DU SEIN, RECOMMANDATIONS DU BIG-NABCG

Auteur : G. MACGROGAN (1)

(1) Département de Biopathologie Institut Bergonié Bordeaux

Introduction

La chimiothérapie néoadjuvante (préopératoire) dans le cancer du sein a pour objectifs de :

- Rendre opérable de manière conservatrice un cancer du sein localement avancé[1].
- Apprécier l'efficacité d'un traitement chimiothérapique ou une thérapie ciblée[2].
- Servir d'indicateur pronostique dans certains sous-types moléculaires de cancer du sein[3].

Cette modalité est de plus en plus utilisée en routine, mais également en recherche clinique où la réponse pathologique complète est utilisée comme « end point » dans l'évaluation de l'efficacité des nouvelles thérapies ciblées.

Cependant, pour que ce marqueur soit fiable et reproductible il faut uniformiser les pratiques de prise en charge macroscopique des pièces opératoires après chimiothérapie néoadjuvante, adopter une classification commune d'évaluation de la réponse tumorale et se mettre d'accord sur ce qui est une réponse pathologique complète (pCR).

Une analyse récente de 36 essais néoadjuvants a montré une grande hétérogénéité de la définition de la pCR utilisée[4].

En 2015, le consortium BIG-NABCG a publié des recommandations concernant la prise en charge des prélèvements réalisés dans le cadre des chimiothérapies néoadjuvantes et concernant la définition de la réponse pathologique complète[4;5].

Le rôle des cliniciens

Les cliniciens jouent un rôle majeur pour l'évaluation de la réponse pathologique :

- Le diagnostic initial de carcinome infiltrant du sein doit être réalisé à partir de microbiopsies de calibre 16G plutôt que 18G, obtenus sous écho guidage, et fixées au formol neutre tamponné. La cryopréservation est une option intéressante en particulier dans le cas de protocoles spécifiques.

- Le radiologue doit mettre en place un clip dans la tumeur lors de la biopsie initiale ou après un cycle de chimiothérapie en cas de réponse initiale importante. En fin de chimiothérapie, cas de réponse complète, le repérage de ce clip facilitera l'exérèse chirurgicale du lit tumoral.
- Une échographie pré thérapeutique du creux axillaire est également recommandée avec microbiopsie et/ou cytologie de ganglions anormaux et pose de clip. [5].
- La résection chirurgicale doit être basée sur l'imagerie pré et post chimiothérapique
- L'exérèse doit être centrée sur la zone centrale de la tumeur initiale, d'où l'intérêt du clip pour bien repérer cette zone en y ajoutant la pose d'un harpon en cas de cas réponse clinique complète.
- Enfin, la pièce opératoire doit être adressée au laboratoire avec un repérage chirurgical adéquat pour une évaluation correcte des berges d'exérèse.

Informations cliniques importantes devant figurer sur le bon de demande d'examen, nécessaires pour une bonne évaluation de la pièce opératoire[4;5] :

- Le type de traitement néoadjuvant: hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie.
- Il faut préciser si le traitement a été réalisé dans le cadre d'un essai thérapeutique.
- Les données histologiques, le statut des Récepteurs Hormonaux et Her2 de la microbiopsie initiale.
- Le Statut des ganglions axillaires avant traitement, le nombre de ganglions suspects, la présence éventuelle d'un clip dans le creux axillaire.
- Les tailles tumorales cliniques avant et après traitement néoadjuvant.
- Le schéma de la Localisation du lit tumoral dans la pièce de mastectomie (quadrant, distance par rapport au mamelon).
- Préciser si un Clip est présent dans le lit tumoral.
- En cas de réponse clinique complète faire une radiographie de la pièce opératoire montrant le clip permet d'orienter l'échantillonnage
- Préciser si les berges à distance ou à proximité de la tumeur résiduelle ?

Prise en charge macroscopique des pièces opératoires après chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein[4].

La prise en charge pré analytique des pièces opératoires doit permettre une fixation formolée adéquate, avec un temps d'ischémie froide de moins de une heure et un pré tranchage des pièces opératoires pour faciliter la pénétration formolée[6].

La tumeur résiduelle post chimiothérapie et souvent moins visible et/ou palpable que les tumeurs opérées d'emblée rendant la prise en charge macroscopique plus difficile. Il est donc recommandé de trancher la pièce opératoire et de la cartographier par dessin et/ou photo macroscopique de façon à documenter les tranches tissulaires mises en cassettes et de mesurer plus facilement l'extension microscopique de la tumeur résiduelle. Les pièces opératoires de petite taille (<50mm) pourront être incluses en totalité qu'il y ait ou non de tumeur macroscopique résiduelle. En cas de réponse complète il est important de préciser si on retrouve un clip dans le lit tumoral cicatriciel et si ce lit tumoral s'étend jusqu'à la berge d'exérèse. Les tumorectomies de plus grande taille et les mastectomies devront faire l'objet de prélèvements ciblés et orientés par les données cliniques et radiologiques (quadrants initialement atteints).

En cas de tumeur résiduelle macroscopiquement visible il faut trancher le prélèvement en regard et de part et d'autre de la tumeur ainsi que la zone comportant un clip, si celui-ci est en dehors de la tumeur visible. Il faut prélever les tranches de façon à pouvoir mesurer de manière adéquate sur les coupes histologiques la taille/extension de la tumeur résiduelle. Les tranches devront être incluses en autant de cassettes que nécessaire de façon à pouvoir reconstituer les tranches par la suite. L'utilisation de macro-cassettes est idéale pour ce point. L'étendue de l'échantillonnage est déterminée par la taille tumorale pré thérapeutique, la taille du reliquat tumoral macroscopique et par le bon sens clinique.

Les tranches doivent être réalisées pour englober la totalité du lit tumoral avec ou sans tumeur macroscopique résiduelle. Idéalement, inclure une tranche par cm de tumeur pré thérapeutique avec l'obtention d'un maximum de 25 blocs.

Analyse microscopique et compte rendu microscopique

Les éléments histologiques classiquement recherchés dans les tumeurs opérées d'emblée doivent également être recherchés après traitement néoadjuvant : type histologique, grade histologique selon Elston et Ellis, compte mitotique, embolus vasculaires, contingent in situ associé, marges d'exérèse.

Le lit tumoral résiduel peut avoir un aspect varié : zone fibreuse cicatricielle englobant des canaux et des lobules normaux, avec souvent un petit œdème ou élastose entourant les structures mammaires normales, zone de nécrose, plaques inflammatoires lymphocytaires et macrophagiques. Un effet thérapeutique peut être observé au niveau des noyaux des cellules tumorales qui apparaissent augmentés de taille, polylobés, hyperchromatiques, souvent après traitement par Taxanes, entraînant des phénomènes de non dysjonction des fuseaux mitotiques lors de la mitose[7]. Une baisse du compte mitotique comparativement à la microbiopsie pré thérapeutique peut être observée et correspond à un critère de bon pronostic [8].

Un aspect histologique divergent entre la biopsie pré thérapeutique sur le type histologique ou l'immunophénotype peut être le témoin d'une hétérogénéité tumorale non appréhendée sur la biopsie pré thérapeutique.

Scoring de la réponse tumorale

Le BIG-NABCG préconise d'utiliser le système de scoring de réponse RCB (Residual Cancer Burden) mis au point par les pathologistes du MD Anderson[9], Il suffit de se connecter au site RCB du MD Anderson, <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/indexcfm?pagename=jsconvert3> et de renseigner les éléments suivants :

- La taille tumorale microscopique résiduelle dans 2 dimensions de l'espace.
- La cellularité tumorale résiduelle en distinguant le contingent in situ et le contingent infiltrant.
- Le nombre de métastases ganglionnaires.
- La taille microscopique de la plus grande métastase ganglionnaire

L'appréciation de la taille/extension tumorale post thérapeutique est difficile et sujette à controverse. Il y a grossièrement 2 modes de régression tumorale sous chimiothérapie, une régression concentrique de la tumeur et une régression par morcellement de la tumeur.

La TNM V8 de l'AJCC préconise de mesurer la taille du foyer infiltrant contigu le plus étendu, même en présence de plusieurs foyers tumoraux résiduels[10]. Le Big-NABCG préconise de mesurer la distance séparant les cellules tumorales les plus éloignées englobant le tissu cicatriciel les séparant dans 2 plans de l'espace. Cette façon de mesurer était préconisée dans le V6 de la TNM et est corrélée à la survie[4]

Si on retrouve plusieurs foyers tumoraux séparés par du tissu adipeux, il faut les considérer en autant de foyers distincts et les mesurer séparément. La cellularité tumorale moyenne doit être évaluée dans le lit tumoral défini macroscopiquement en y englobant et en distinguant le contingent in situ et le contingent infiltrant résiduel.

L'évaluation des ganglions axillaires après traitement néoadjuvant est également un facteur pronostic important. La prise en charge de ces ganglions est identique, de même pour les ganglions sentinelles. La taille de la plus grande métastase ganglionnaire ainsi que le nombre de ganglions métastatiques doivent être précisés. La présence de ganglions comportant des zones fibro cicatricielles sans cellule tumorale résiduelle n'est pas comptée comme métastase ganglionnaire.

Le score RCB ne peut être déterminé si une procédure du ganglion sentinelle en pré thérapeutique a été effectuée ou si la technique OSNA a été réalisée pour un examen extemporané.

Valeur pronostique du score RCB : Le score RCB identifie un groupe de patientes chimio sensibles (RCB classes 0 et I) de bon pronostic et un groupe de patientes chimiorésistantes (RCB classe III) de mauvais pronostic[9]. Le score RCB est un facteur pronostic indépendant pour les tumeurs du sein après traitement néoadjuvant, ceci quel que soit la classe moléculaire (Luminal, Triple négatif et Her2 positif)[11].

Définition de la réponse pathologique complète (pCR)

Le BIG-NABCG propose 2 options pour la définition de la pCR[4] :

- ypT0/is ypN0 : Absence de carcinome infiltrant résiduel dans la tumeur mammaire et dans les ganglions axillaires avec ou sans présence de CCIS résiduel.
 - ypT0 ypN0 : Absence de carcinome infiltrant et de CCIS résiduel dans la tumeur mammaire et dans les ganglions axillaires.
- Cortazar n'a pas retrouvé de différence pronostique significative entre ypT0/is ypN0 et ypT0 ypN0 dans son analyse poolée de 12 essais néoadjuvants[3].

La présence d'embolus vasculaires en l'absence de contingent infiltrant résiduel n'est pas classée en pCR.

Les taux de pCR varient selon le type histologique et le grade. Les carcinomes infiltrants TNS sont plus souvent en pCR (15.5%) que les carcinomes lobulaires infiltrants (7.8%). Par ailleurs, les carcinomes infiltrants de grade III sont plus souvent en pCR (25.8%) que les carcinomes infiltrants de grade I (7.8%) et de grade II (12.3%)[3].

Le taux de pCR varient également en fonction de la classe moléculaire avec des taux respectifs de pCR de 50.3% pour les tumeurs RE négatives

Her2 positives traitées par Trastuzumab, 33.6% pour les tumeurs triple négatives, 30.9% pour les tumeurs RE positives Her2 positives traitées par Trastuzumab, 30.2% pour les tumeurs RE négatives Her2 positives non traitées par Trastuzumab, 18.3% pour les tumeurs RE positives Her2 positives non traitées par Trastuzumab, 16.2% pour les tumeurs RE positives Her2 négatives de grade III, 7.5% pour les tumeurs RE positives Her2 négatives de grade I ou de grade II[3].

L'association de la pCR avec une meilleure survie se voit pour les carcinomes infiltrants TNS mais pas pour les carcinomes lobulaires infiltrants. Cette association est retrouvée également pour les carcinomes infiltrants de grade III et de grade II mais pas pour les grade I[3].

L'association de la pCR avec une meilleure survie se voit également pour toutes les tumeurs RE négatives quel que soit le statut de Her2 et pour les tumeurs RE positives et de grade III[3].

Evaluation des facteurs immunohistochimiques après traitement néoadjuvant

Des taux de discordance statut RE de 7%, RP 21% et Her2 de 10% ont été retrouvés entre la microbiopsie initiale et la pièce opératoire post chimiothérapie néoadjuvante dans l'étude de Jabbour[12].

L'hétérogénéité tumorale peut expliquer la régression d'un clone RH- avec la persistance d'un clone RH+ ou la régression d'un clone Her2+ la persistance d'un clone Her2-.

Il faut donc redéterminer le statut RH et Her2 sur pièce opératoire si négatif sur microbiopsie initiale, car en cas de positivité des RH la patiente est éligible à une hormonothérapie, de même pour Her2 en cas de positivité, la patiente est éligible à un traitement par Trastuzumab..

Certains centres évaluent également un score Ki-67 après traitement néoadjuvant car celui-ci a une valeur pronostique[8].

Conclusion

L'évaluation anatomopathologique de la réponse tumorale après chimiothérapie néoadjuvante permet de

- Apprécier la sensibilité tumorale à un TT donné
- Donner des indications pronostiques importantes
- La pCR est un end point intéressant pour certaines classes de cancer du sein, mais pas toutes

Pour que cette évaluation anatomopathologique soit pertinente il est nécessaire de standardiser la prise en charge des pièces opératoires. Il faut également souligner l'importance du travail de préparation des cliniciens et des radiologues en amont et des renseignements cliniques.

Références

- (1) Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999 Jan;10(1):47-52.
- (2) Esserman LJ, Woodcock J. Accelerating identification and regulatory approval of investigational cancer drugs. *JAMA* 2011 Dec 21;306(23):2608-9.
- (3) Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
- (4) Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015 Sep;28(9):1185-201.
- (5) Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015 Jul;26(7):1280-91.
- (6) MacGrogan G, Mathieu MC, Poulet B, et al. [Pre-analytical stage for biomarker assessment in breast cancer: 2014 update of the GEPIC's guidelines in France]. *Ann Pathol* 2014 Oct;34(5):366-72.
- (7) Valent A, Penault-Llorca F, Cayre A, Kroemer G. Change in HER2 (ERBB2) gene status after taxane-based chemotherapy for breast cancer: polyploidization can lead to diagnostic pitfalls with potential impact for clinical management. *Cancer Genet* 2013 Jan;206(1-2):37-41.
- (8) Penault-Llorca F, Abrial C, Raoufakis I, et al. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki-67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2008 Dec;13(12):1235-45.
- (9) Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007 Oct 1;25(28):4414-22.
- (10) Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017 Mar 14. [Epub ahead of print]
- (11) Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol* 2017 Apr 1;35(10):1049-60.
- (12) Jabbour MN, Massad CY, Boulos FI. Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post-neoadjuvant breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Aug;135(1):29-37.

MERCREDI 22 NOVEMBRE | CONFERENCE SFP

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA : NE<S FROM THE REVISED WHO CLASSIFICATION

JEUDI 23 NOVEMBRE | CONFERENCE SFP

Auteurs : S. A. PILERI (1,2), F. MELLE (1), G. MOTTA (1), M. FABBRI (1), V. TABANELLI (1), A. CALLERI (1)

(1) Unit of Hematopathology, Haematology Programme, European Institute of Oncology, Milan, Italy.

(2) Bologna University School of Medicine, Bologna, Italy

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a heterogeneous disease in adult patients with respect to clinical presentation, histopathology and molecular-genetic features. While the long-term cure rate after rituximab-containing conventional chemotherapy programs exceeds 80% in young patients with low and low-intermediate risk according to the International Prognostic Index (IPI), similar treatments remain unsatisfactory in patients belonging to high and high-intermediate risk groups.¹ For these patients, the optimization of front-line therapy remains an important objective. Advances in molecular genetics have significantly improved the understanding of the biological diversity in DLBCL, leading to the discovery of key oncogenic pathways and novel therapeutic targets.

In 2000, the NCI group first showed that DLBCLs could be divided in at least two main categories based on their gene signature related to germinal centre B-cells (GCB) and activated lymphocytes from the peripheral blood (ABC), respectively.² Such distinction, which could not be made by histology, was provided with important prognostic implications, the ABC tumours showing a significantly worse outcome and resistance to conventional anthracycline-based therapies. A few years later, a study held by the Lymphoma Leukemia Molecular Profiling Project (LLMPP) and based on some hundred DLBCLs confirmed the original observation of the NCI Group by using a chip measuring the expression of all encoding genes.³ In this study, a third category was reported in between the GCB and ABC ones. Importantly, the subclassification of DLBCLs based on gene expression profiling (GEP) has maintained its value also in the present immuno-chemotherapy era.⁴

However, all the above-mentioned studies had been carried out on m-RNA extracted from fresh or frozen samples, available in only a few patients. Therefore, several immunohistochemical algorithms were developed to surrogate the results of GEP on formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue samples.^{5,6} However, none of them produced the expected results in terms of both inter-lab reproducibility and prognostic value.^{7,8} They do not distinguish DLBCLs into GCB and ABC but else in GCB and non-GCB, the latter representing a kind of Pandora's box.

In 2014, the LLMPP proposed a new approach applicable to mRNA extracted from FFPE biopsies.⁹ It was based on a panel of 20 genes (15 top-genes and 5 housekeeping genes) and the usage of the NanoString platform, which requires neither amplification nor retro-transcription of m-RNA. The approach was applied to 67 archival DLBCLs, which had been treated by R-CHOP. It performed as well as conventional GEP and much better than three different immunohistochemical algorithms. The approach did also allow the identification of the third group between the GCB and ABC ones: it was termed "Unclassified" but behaved closer to the GCB cases. The relevance of this molecular classifier has so far been confirmed by a few studies.¹⁰ Recently, the German Group did not find a significant prognostic difference between GCB and ABC DLBCLs assessed by the LLMPP approach, while confirming the lack of correspondence between molecular and immunohistochemical data.¹¹ However, the results of this study were obtained either in young patients receiving etoposide-containing chemotherapy regimens (R-CHOEP14) or elderly with possible co-mobilities undergoing R-CHOP14.

In the recently published Italian phase III randomized trials DLCL04 and RHDS0305, 645 untreated young (less than 65 years-old) DLBCL patients with a high-intermediate or high IPI score were enrolled.^{12,13} The aim of DLCL04 was to assess the possible benefit of intensification with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation and two different doses of rituximab and doxorubicin-based chemoimmunotherapy (R-CHOP 14 and R-MegaCHOP14) compared to chemoimmunotherapy alone, while the RHDS0305 intended to test the efficacy of R-CHOP14 vs. R-HDS, which includes ASCT front-line. In both studies, the definition of the cell of origin (COO) by immunohistochemistry was once again unable to discriminate the clinical outcome according to the allocated treatment.^{12,13}

Finally, yet importantly the Revised WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues has established that the determination of the COO becomes mandatory for DLBCLs of the NOS type.¹⁴ Although immunohistochemical algorithms are quoted as acceptable, the molecular determination of the COO is indeed preferred as underlined by the inclusion of a dendrogram taken from the paper of Scott et al.⁹

We performed digital multiplex gene expression profiling (NanoString technology) in 214 of the 645 patients enrolled in the two above mentioned Italian trials, for whom FFPE material had been centralised. One-hundred and fifty-seven cases corresponded to DLBCLs of the NOS type: to them we will refer in the following. By applying a 28 gene-panel, the cases were molecularly subdivided into GCB, ABC or Unclassified. The panel contained the 20 genes used to assign the COO subtype according to the LLMPP algorithm.⁹ The remaining 8 genes were employed to assess MYC and BCL2 expression, to quantify TP53 level, to detect potential therapeutic targets (STAT3, NFKB, PTEN, PKI3CA), and to explore the expression of CD68 as a microenvironmental clue.

We confirmed that the distinction of DLBCLs into gene expression-based COO categories is more accurate than immunohistochemistry (IHC). In particular, 58 and 99 cases were respectively classified as GCB and non-GCB, by the Hans immunohistochemical algorithm.⁵ Conversely, the NanoString approach subdivided the same cases into 92 GCB, 35 ABC and 30 Unclassified tumours. These findings highlight that the immunohistochemical non-GCB category was composed for 39.4, 32.3 and 28.3% of molecular GCB, ABC and Unclassified cases. Indeed, considering the entire cohort, the Overall Survival (OS) was significantly different in GCB compared to ABC patients, with the Unclassified group being quite close to the GCB one, while IHC failed to identify prognostic subgroups (Figures 1A and 1B).

In the RHDS0305 trial, no significant difference of OS was observed between the two therapeutic arms (R-CHOP14 vs. R-HDS), when the analysis was performed on all the profiled patients (62) or the GCB ones only (37). Instead, in the ABC group (10 patients) a clear difference was recorded between R-HDS and R-CHOP14 with 83% and 25% of patients in stable complete remission (CR) after 9 and 5 years, respectively. Because of the practical implications of this finding, further cases enrolled in the RHDS0305 trial are under investigation at present to verify the possible higher efficacy of R-HDS in ABC patients.

Furthermore, we investigated the possible correlation between the immunohistochemical determination of MYC and BCL2 proteins and the respective mRNA expression data assessed by NanoString. No linear relationship was seen between the expression of MYC and BCL2 mRNA and corresponding proteins, although all the cases negative on IHC turned out to be down-regulated on gene expression. Moreover, BCL2 and MYC mRNA expression showed a significantly higher predictive value in terms of OS than IHC, when evaluated singly or in combination. Finally, since the status of BCL2, MYC and BCL6 assessed by FISH was available in all the profiled cases, it was checked whether double or triple hits had any relationship with the molecular groups. It was observed that most if not all of them occurred among GCB cases. Thus, the assessment of the COO may contribute to the screening of DLBCL patients, to whom FISH studies should be usefully applied.

Our results suggest that molecular definition of the COO of DLBCLs is crucial to identify patients, who are at high risk of poor outcome, when treated with R-CHOP, and may benefit by intensified high dose chemotherapy programs or experimental new treatments.

References

1. Coiffier B, Sarkozy C. *Hematology* 2016; 366-78.
2. Alizadeh AA et al. *Nature* 2000; 403:503-11.
3. Rosenwald A et al. *NEJM* 2002; 346:1937-47.
4. Jais JP et al. *Leukemia* 2008; 22:1917-24
5. Hans CP et al. *Blood*. 2004; 103:275-82.
6. Meyer PN et al. *JCO* 2011; 29:200-7.
7. de Jong D et al. *JCO* 2007; 25:805-12.
8. Gutiérrez-García G et al. *Blood*. 2011; 117:4836-43.
9. Scott DW et al. *Blood* 2014; 123:1214-7.
10. Scott DW et al. *JCO* 2015; 33:2848-56.
11. Staiger AM et al. *JCO* 2017; 35:2515-26.
12. Chiappella A et al. *Lancet Oncol*. 2017; 18:1076-88.
13. Cortelazzo S et al. *JCO* 2016; 34:4015-22.
14. Gascoyne RD et al. *Diffuse large B-cell lymphoma, NOS*. Eds. Swerdlow SH et al. *Revised WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC, Lyon. 2017.

JEUDI 23 NOVEMBRE | CONFERENCE SFP

ROLE DE LA SÉNESCENCE CELLULAIRE DANS LES MALADIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES: IMPLICATION DANS LES MALADIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES : IMPLICATION DANS LE CANCER DU POUMON**Auteur :** S. ADNOT (1)

(1) INSERM U955 and Département de Physiologie-Explorations Fonctionnelles, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, 94010, Créteil, France

La sénescence cellulaire, processus clé dans la physiopathologie des maladies liées à l'âge, représente une cible de premier plan pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ce concept maintenant bien argumenté chez l'animal reste cependant largement inexploité chez l'homme du fait de la difficulté à transférer les connaissances de biologie cellulaire à la pathologie humaine.

L'accumulation de cellules sénescents au niveau d'un organe représente un processus pathologique majeur impliqué dans la physiopathologie de maladies pulmonaires telles la fibrose pulmonaire et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Nous avons montré qu'il existe dans la BPCO une sénescence accrue des cellules pulmonaires, bloquant leur capacité de réparation, et responsable d'une sécrétion aberrante de cytokines et d'autres facteurs toxiques pour leur environnement (protéines de la matrice extracellulaire, facteurs de croissance, métalloprotéases,..) définissant le 'phénotype sécrétoire lié à la sénescence' (senescence associated secretory phenotype ou SASP). Limiter le processus de sénescence cellulaire et le SASP représente ainsi un objectif thérapeutique majeur dans la BPCO. Outre la sénescence rélicative liée au raccourcissement des télomères, nous avons montré qu'il existe une sénescence prématurée dans cette pathologie. Les études menées dans le laboratoire nous ont permis d'identifier deux voies majeures impliquées dans ce processus, la voie mTOR/Akt, et la voie du PLA2R1 (récepteur 1 de la phospholipase A2), dont les implications thérapeutiques sont actuellement validées par des études précliniques.

Un autre aspect concerne l'effet de la sénescence cellulaire sur l'initiation ou la progression tumorale. En effet, la sénescence en réponse à un stress ponctuel, tel qu'un stress oncogénique, protège de l'initiation tumorale en stoppant la prolifération des cellules et en favorisant leur élimination par le système immunitaire. Néanmoins la sénescence chronique, telle que celle associée au vieillissement ou induite par la fumée de cigarette, pourrait avoir des effets pro-tumoraux, notamment via le SASP. Par ailleurs, un échappement à la sénescence pourrait favoriser l'éclosion de cancer. Ce dernier mécanisme est invoqué pour expliquer l'effet contradictoire des antioxydants sur la progression tumorale. Le traitement antioxydant par la N-acetylcysteine (NAC), est souvent prescrit aux patients fumeurs bronchitiques chroniques. Ses effets sur l'éclosion et la progression du cancer du poumon sera discuté au plan expérimental.

.....

MARDI 21 NOVEMBRE | SESSION FLASH SFP

PHYSIOPATHOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, ET DIAGNOSTIC DU REJET HUMORAL EN TRANSPLANTATION D'ORGANE SOLIDE

Auteur : M. RABANT

Le rejet humoral (RH) ou rejet médié par les anticorps est actuellement un enjeu majeur en transplantation d'organe solide, car il est responsable de la majorité des pertes de greffons. La physiopathologie du RH repose sur le rôle pathogène des allo-anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (ou Donor Specific Antibodies, DSA) présents dans le sérum du receveur. Ces anticorps peuvent être préformés, présents au moment de la transplantation, ou peuvent se développer de novo après la transplantation. Dans la réponse allo-immune dépendante des anticorps, les DSA se fixent sur l'endothélium du greffon. Cette interaction antigène-anticorps induit l'activation de la cascade du complément par la voie classique et l'activation des cellules endothéliales qui expriment alors à leur surface des molécules d'adhésion, et relarguent des facteurs pro-coagulants tels que le facteur von Willebrandt. L'activation de la cascade du complément aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire, entraînant la destruction des cellules endothéliales et l'activation de la coagulation. L'activation du complément entraîne également la libération d'anaphylatoxines (C3a et C5a), puissants médiateurs de l'inflammation qui attirent les cellules inflammatoires (monocytes/macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules NK). Le C4d, produit de dégradation généré lors de l'activation du complément, se fixe de manière covalente à l'endothélium. Il est ainsi un marqueur important dans le rejet humoral, se fixant sur l'endothélium des capillaires. Les anticorps peuvent également avoir un effet cytotoxique sur les cellules endothéliales par un mécanisme d'ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) en recrutant des cellules porteuses d'un récepteur de faible affinité au fragment Fc des immunoglobulines FcγR11 (CD16), les cellules Natural Killer (NK) et les macrophages.

A ce jour, les DSA constituent le meilleur biomarqueur pour le diagnostic de rejet humoral avec une très bonne sensibilité. Cependant, leur valeur prédictive positive est très modeste, ce qui signifie qu'un grand nombre de patients ayant des DSA ne développera pas de rejet humoral. Pour mesurer le pouvoir pathogène des DSA, il a été montré que l'étude de leur capacité à fixer la fraction C1q du complément pouvait être intéressante. De même, l'analyse de la sous-classe d'immunoglobuline G peut être intéressante puisque les sous-classes IgG1 et IgG3 sont plus susceptibles d'activer le complément.

D'un point de vue histologique, le rejet humoral est très clairement défini dans certains organes solides comme le rein, le cœur, le pancréas et plus récemment le foie. Il est caractérisé par des signes histologiques particuliers et distincts de ceux du rejet cellulaire, notamment l'inflammation microvasculaire (ou capillarite) définie par la présence de cellules inflammatoires dans la microcirculation du greffon. La nature de ces cellules inflammatoires peut être polymorphe: polynucléaires neutrophiles mais surtout lymphocytes et macrophages. Au niveau du greffon rénal, l'inflammation microvasculaire réalise des aspects de glomérulite et de capillarite péri-tubulaire. Au niveau cardiaque, il s'agit d'une capillarite des capillaires périmyocytaires (cellules mononucléées intravasculaires activées). Dans le pancréas, les signes histologiques évocateurs sont l'inflammation interacinaire et la capillarite interacinaire. Enfin dans le foie, les signes histologiques décrits sont concordants, avec une dilatation des capillaires portaux et des veinules, une inflammation de la microcirculation, un œdème portal et une réaction ductulaire. Ces aspects sont fréquemment associés à un œdème interstitiel et à une turgescence endothéliale. Dans certains cas, des microthromboses sont observées dans la microcirculation réalisant des aspects de micro-angiopathie thrombotique. Au niveau rénal, une nécrose tubulaire d'origine ischémique est parfois présente. Une inflammation des artères du greffon de plus gros calibre a aussi été rapportée. Ces atteintes vasculaires associées au rejet humoral sont de mauvais pronostic.

Dans les transplantations des autres organes solides (poumon, intestin), l'histologie du rejet humoral est moins bien définie.

Classiquement, le diagnostic final de rejet humoral repose sur un trépied diagnostique caractérisé par 1/ la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur ; 2/ la présence de signes histologiques caractéristiques ; et 3/ la mise en évidence in situ d'une interaction des DSA avec l'endothélium, le plus souvent par la présence d'un marquage C4d. Les classifications du rejet humoral dans les différentes transplantations d'organes solides sont régulièrement mises à jour au cours des réunions biennuelles de la classification de Banff et au cours des réunions annuelles de l'ISHLT (Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire).

MARDI 21 NOVEMBRE | SESSION FLASH SFP

PATHOLOGIE MOLECULAIRE EN TRANSPLANTATION D'ORGANE SOLIDE

Auteur : J.-P. DUONG-VAN-HUYEN

Le développement de la pathologie moléculaire en transplantation d'organe solide est relativement récent et a principalement concerné la transplantation rénale et cardiaque. L'analyse pan-génomique par puce Affymetrix® de biopsies du greffon a permis de confirmer l'implication chez l'homme des grandes voies canoniques dysrégulées dans le rejet expérimental. Ces voies sont globalement superposables dans le greffon rénal et cardiaque. Le principal intérêt de la pathologie moléculaire dans la connaissance de la physiopathologie du rejet humoral est d'identifier de nouveaux effecteurs et cibles thérapeutiques. Un autre point intéressant est l'apport de la pathologie moléculaire pour la validation et l'amélioration des classifications anatomopathologiques actuelles du rejet, certaines catégories diagnostiques morphologiques pouvant être plus ou moins proches d'un point de vue moléculaire. Ces techniques d'analyses transcriptomiques ont également été proposées pour le diagnostic du rejet ou comme élément du pronostic, en complément de l'analyse morphologique. Les premiers résultats des études prospectives semblent aller dans le sens d'un réel apport pour le diagnostic. Son champ d'action reste cependant à définir. Cependant, les études transcriptomiques présentent un certain nombre de limitations : nécessité d'un accès à du tissu frais ou congelé (un prélèvement additionnel avec ses risques potentiels, sans contrôle morphologique du tissu alors que le rejet peut être focal), nécessité d'une plateforme avec de fortes contraintes techniques, coût qui reste important. Ceci a conduit certaines équipes de pathologistes à développer des techniques alternatives sur tissu fixé. Des signatures moléculaires restreintes car reposant sur quelques dizaines de gènes ont été récemment publiées. En particulier, plusieurs études ont validé la technologie Nanostring® en transplantation cardiaque et rénale, une signature de 39 gènes permettant d'identifier un rejet humoral. D'autres techniques, basées sur des PCR multiplexes sont également à l'étude. Comme dans d'autres champs de la pathologie, il existe un réel essor de la pathologie moléculaire en transplantation d'organe solide. Ses modalités techniques et sa place pour la pratique courante, en complément de la morphologie restent néanmoins à définir.

INDICATIONS DES DIFFÉRENTS TYPES DE PRELEVEMENTS ET CONTRAINTES CHIRURGICALES: LE POINT DE VUE DE L'UROLOGUE

Auteur : B. PARIER (1)

(1) Service d'Urologie, CHU de Bicêtre

L'hyperplasie bénigne et le cancer de la prostate sont les tumeurs bénignes et malignes les plus fréquentes chez l'homme. Leur prise en charge va modifier la nature et les modalités des prélèvements anatomopathologiques.

1. Prise en charge de l'hyperplasie bénigne de prostate :

En cas de symptômes du bas appareil urinaire non contenus par un traitement médical ou de survenue de complications, une indication à une chirurgie de désobstruction sous vésicale est proposée. Les modalités chirurgicales dépendent des habitudes des équipes, des équipements et du volume prostatique.

a. Copeaux de résection trans-urétrale de prostate et fragments de morcellements

La technique historique consiste en la réalisation d'une résection de prostate monopolaire par voie endoscopique. La résection bipolaire est apparue il y a maintenant 15 ans avec une amélioration récente des générateurs (moins d'artefacts de coagulation, meilleure hémostase). Les techniques d'énucléation prostatique endoscopiques, permettant une ablation de l'ensemble de l'adénome, se généralisent progressivement bien que plus difficiles techniquement. Elles sont possibles en coagulation bipolaire avec résection finale de l'ensemble du lobe ou au laser avec morcellation intra-vésicale à l'aide d'un instrument dédié n'ayant alors pas d'artefacts de coagulation et un aspect macroscopique différent.

b. Pièce d'adénomectomie

La technique historique de prise en charge des prostatites volumineuses (+/- >80cc) est l'adénomectomie chirurgicale incisionnelle. Elle permet, avec ou sans ouverture vésicale selon la technique, la résection le plus souvent monobloc ou en 2 lobes séparés de l'ensemble de l'adénome. La chirurgie est rapide et facile mais les suites sont relativement longues avec un recours à la transfusion fréquent. La technique reste souvent utilisée pour les très volumineuses prostatites mais fait progressivement place aux énucléations endoscopiques.

2. Cancer de prostate

a. Biopsies de prostate

Les biopsies sont la première étape de la prise en charge, réalisées par l'urologue. Elle sont quasi-systématiquement endo-rectales écho-guidées avec possibilité de fusion d'image avec l'IRM pour réalisation de biopsies ciblées. 12 biopsies sont toujours réalisées, les biopsies ciblées s'ajoutent. Les biopsies en saturation n'ont pas démontré leur supériorité.

b. Copeaux de résection trans-urétrale de prostate

Egalement appelé forage prostatique, la résection de prostate sur cancer est réalisée en l'absence d'indication de prostatectomie (cancer métastatique, non éligible à un traitement curateur, en cas de symptômes et de projet de radio- ou curiethérapie).

c. Prostatectomie radicale

En cas de traitement localisé sans atteinte ganglionnaire avec une espérance de vie de plus de 10 ans et une tumeur ne relevant pas d'une surveillance active, un traitement curateur est proposé. La chirurgie est l'une des alternatives (favorisé chez les patients jeunes en bon état général).

L'indication d'une lymphadénectomie pelvienne est définie par le groupe de risque du patient (d'Amico, tables de Partin) sur la base du PSA, du score de Gleason et du score T clinique. En cas de curage, un curage ilio-obturateur, iliaque externe et iliaque interne semble préférable.

La prostatectomie radicale est rendue difficile par les rapports prostatiques avec la vessie, le sphincter et les bandelettes neuro-vasculaires. La chirurgie peut être réalisée par voie ouverte, laparoscopique ou robot-assistée sans nette supériorité d'une technique. Les marges apicales et de la base sont les plus fréquentes de par la complexité de ces rapports. La qualité de l'exérèse carcinologique va à l'encontre des impératifs fonctionnels (continence et érection).

La pièce de vésiculo-prostatectomie est adressée en monobloc. Les curages sont si possibles différenciés afin de localiser précisément un potentiel envahissement ganglionnaire.

PRISE EN CHARGE DES PRELEVEMENTS: LE POINT DE VUE DU TECHNICIEN ET DU PATHOLOGISTE

Auteur : L. SERIN (1), S. FERLICOT (1)

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU de Bicêtre

1. Biopsies prostatiques : les biopsies arrivent fixées dans l'AFA. Pour la mise en cassette : 1 biopsie par cassette, mise le plus à plat possible (utilisation de mousses humidifiées dans du formol). A la coupe : deux niveaux HES réalisés, séparés de 15-20µm.

2. Copeaux de résection trans-urétrale de prostate : les copeaux arrivent fixés dans du formol à 4%. Après 24h de fixation, ils sont pesés et inclus en totalité jusqu'à 12 grammes (correspondant habituellement à 6-8 blocs). Pour les résections de plus de 12g ajouter 1 bloc par 5g de tissu restant. L'inclusion des copeaux est aléatoire sauf si certains présentent un aspect particulier en macroscopie. En cas de découverte microscopique d'un cancer, si celui-ci représente moins de 5% du tissu examiné, le reste des copeaux peut être inclus secondairement surtout chez les patients de moins de 60 ans.

3. Adénome de prostate : la pièce est adressée sous la forme d'un ou plusieurs nodules. Le ou les nodule(s) sont pesés puis fixés 24h dans du formol à 4%. La pièce est échantillonnée en privilégiant la périphérie : 1 bloc par 10 grammes. Il n'y a pas de consensus concernant la quantité de blocs à prélever sur ce type d'exérèse.

4. Pièce de prostatectomie radicale : l'examen de la pièce de prostatectomie radicale va permettre de confirmer le diagnostic réalisé précédemment sur biopsies et d'établir les éléments histo-pronostiques (grade, stade, volume, limites chirurgicales) permettant d'adapter la prise en charge du patient.

L'idéal est de recevoir la pièce à l'état frais et d'encren la surface avec au minimum 2 couleurs pour les parties droite et gauche. L'encre est primordiale pour l'analyse de l'atteinte des limites chirurgicales. La prostate est pesée après ablation des vésicules séminales. Elle est mesurée selon les 3 dimensions : hauteur, diamètre transversal et diamètre antéro-postérieur. La pièce est ensuite fixée 48h dans du formol à 4% (dans 10 fois le volume de la pièce).

Le cancer de prostate, classiquement multifocal, est difficilement reconnaissable macroscopiquement justifiant l'inclusion en totalité de la pièce. Il est cependant admis qu'une inclusion partielle soit réalisée : dans ce cas, la conférence de consensus de l'ISUP recommande de suivre un protocole spécifique et de bien le mentionner dans le compte-rendu (Samaratunga et al., *Mod Pathol*, 2011). Il existe différentes techniques décrites dans la littérature pour une inclusion partielle sans consensus actuel. Le risque d'une inclusion partielle est plutôt de sous-estimer une limite chirurgicale positive ou une extension extra-prostatique plutôt qu'un score de Gleason plus élevé. Que l'inclusion soit totale ou partielle, il est nécessaire d'inclure obligatoirement l'apex (souvent site de limites chirurgicales positives), le col vésical et la base, découpés selon la technique de conisation. Le corps prostatique est ensuite découpé en tranches transversales. Chaque tranche selon sa taille sera incluse en 2 à 6 blocs repérés sur un schéma.

L'inclusion en totalité des vésicules séminales n'est pas nécessaire comme la section chirurgicale du canal déférent.

Si un curage ganglionnaire est présent, il faut inclure tous les ganglions en incluant un seul ganglion par cassette si celui-ci est coupé en deux. Une bonne prise en charge macroscopique va permettre d'établir tous les items devant être indiqués sur le compte-rendu : taille du foyer tumoral le plus grand, localisation du foyer tumoral le plus grand, présence d'une extension extra-prostatique (préférer ce terme à celui de « capsule » prostatique qui est mal définie dans la prostate), si extension extra-prostatique préciser si elle est focale ou diffuse et la taille, envahissement des vésicules séminales extra-prostatiques (envahissement défini par une invasion de la paroi musculaire), nombre de ganglions lymphatiques métastatiques et diamètre de la plus grande métastase, atteinte des limites chirurgicales et mesurer si atteinte présente. Le stade pTNM a été récemment modifié et la nouvelle classification pTNM, AJCC 8th Edition devra être appliquée dès le 1er janvier 2018.

Références :

- Samaratunga H et al., *Mod Pathol* 2011, 24:6-15.
- Egevad L., *Histopathology* 2012, 60:118-24.
- Compérat et al., *Ann Pathol* 2013, 33:155-61.
- Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Prostate Gland. College of American Pathologists. <http://www.cap.org/>

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Session 1

C01. Les sous types histologiques de carcinome hépatocellulaire sont associés aux altérations génétiques et à la classification moléculaire

Auteurs : J. CALDERARO (1), G. COUCHY (2), S. IMBEAUD(2), G. AMADDEO (3), E. LETOUZE (2), JF. BLANC (4), C. LAURENT (5), Y. HAJJI (2), D. AZOULAY (6), P. BIOULAC-SAGE (7), JC. NAULT (8), J. ZUCMAN-ROSSI (2).

- (1) APHP, Département de Pathologie, CHU Henri Mondor, Créteil, France.
- (2) Inserm, UMR-1162, Génomique fonctionnelle des Tumeurs solides, Paris, F-75010 France.
- (3) APHP, Service d'Hépatologie, CHU Henri Mondor, Créteil, France.
- (4) Service d' Hépatogastroentérologie et d'Oncologie digestive, CHU Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, 33600 Pessac.
- (5) Département de Chirurgie Digestive, CHU-Hôpitaux de Bordeaux, France.
- (6) APHP, Département de chirurgie hépatobiliaire, CHU Henri Mondor, 94000 Créteil, France.
- (7) Inserm UMR 1053, Université de Bordeaux, 33076, Bordeaux, France
- (8) Liver unit, Hôpital Jean Verdier, Bondy, France.

Introduction

Le développement des technologies d'analyse à haut débit a récemment permis de déterminer quelles étaient les altérations génétiques impliquées dans la progression du carcinome hépatocellulaire (CHC), et également d'établir une classification moléculaire de ce cancer. Si ces connaissances permettent d'envisager des stratégies thérapeutiques personnalisées, leur transfert en pratique clinique requiert de mieux déterminer les relations entre le génotype et le phénotype de ces tumeurs.

Objectifs

L'objectif de notre étude était d'identifier les corrélations entre la classification moléculaire, les altérations génétiques et les caractéristiques histologiques du CHC.

Méthodes

Une série de 343 CHC réséqués a fait l'objet d'une lecture histologique exhaustive par deux pathologistes. Le statut mutationnel de 16 oncogènes/gène suppresseurs de tumeurs a été déterminée par séquençage haut débit (Illumina MiSeq®). Les sous-groupes moléculaires des tumeurs ont été déterminés par RT-PCR. Le niveau d'expression de plus de 70 gènes impliqués dans la carcinogénèse hépatique a été étudié par RT-PCR et/ou immunohistochimie.

Résultats

Les mutations de CTNNB1 et TP53 définissaient deux groupes de CHC au phénotype bien distinct. Les tumeurs mutées pour CTNNB1 étaient de grande taille ($P=0.001$), bien différenciées ($P<0.001$), cholestatiques ($P<0.001$), avec une architecture microtrabéculaire ($P<0.001$) et pseudoglandulaire ($P<0.001$), et sans infiltrats inflammatoires ($P<0.001$). Les tumeurs mutées pour TP53 étaient associées à une mauvaise différenciation ($P<0.001$), des foyers de cellules pléomorphes et multinucléées ($P=0.02$) et à une fréquence accrue d'invasion vasculaire ($P<0.001$).

La lecture a permis d'identifier un nouveau sous-type histologique, dénommé "macrotrabéculaire-massif", défini par une architecture macrotrabéculaire prédominante et associé à des taux élevés d'alpha-foeto protéine sérique ($P=0.02$), à un mauvais pronostic ($P<0.001$), aux mutations de TP53 ($P<0.001$) et aux amplifications de FGF19 ($P=0.02$), au sous-groupe moléculaire G3 ($P<0.001$) et à une activation de l'angiogénèse (données validés dans la série publique du Cancer Genome Atlas).

Les CHC de type squirreux étaient caractérisés par des mutations de TSC1/TSC2 ($P=0.005$), une activation de la transition épithélio-mésenchymateuse et par une surexpression de gènes dits « progéniteurs » ($P<0.001$). Le sous type stéatohépatique était associé à une activation de la voie IL6/JAK STAT, au sous-groupe moléculaire G4 ($P=0.005$) et à une absence de mutations de CTNNB1, TERT et TP53 ($P=0.01$).

Enfin, l'intégration des caractéristiques anatomopathologiques du CHC dans la classification moléculaire a mis en évidence des phénotypes particuliers de tumeurs liés aux sous-groupes moléculaires.

Discussion et Conclusion

Notre étude met en évidence que les caractéristiques histologiques du CHC sont étroitement liées à ses altérations génétiques et à sa classification moléculaire. Nous avons d'autre part mis en évidence un nouveau sous-type morphologique, dénommé « macrotrabéculaire-massif » et caractérisé par un mauvais pronostic et une forte activité angiogénique. Ces résultats pourraient aider à intégrer notre connaissance de la biologie du CHC dans la pratique clinique.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Session 1

C02. Etude de la clonalité et de l'évolution métastatique du cancer de la prostate par séquençage de nouvelle génération.

Auteurs : J. CYRTA (1), D. PRANDI (2), J.M. MOSQUERA (1), B. ROBINSON (1), A. SBONER (1), H. BELTRAN (1), D. HOVELSON (3), A. ARORA (4), S.A. TOMLINS (3), F. DEMICHELIS (2), R. SHEN (4), M.A. RUBIN (1).

- (1) Weill Cornell Medical College, New York, USA
- (2) Università di Trento, Trento, Italie
- (3) University of Michigan, Ann Arbor, USA
- (4) Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA

Introduction

Le cancer de la prostate (CP) primitif peut se présenter comme une maladie multifocale ou montrer une hétérogénéité au sein d'un même nodule tumoral. Les mécanismes moléculaires de la progression métastatique du CP ne sont pas bien connus.

Objectifs

Retracer l'évolution clonale du CP localisé et métastatique à l'aide de séquençage de nouvelle génération.

Méthodes : Dix patients atteints de CP métastatiques ont été inclus. Le matériel de prostatectomie a été entièrement revu et une sélection de zones distinctes de la maladie primaire a été réalisée en fonction de leur topographie, de l'histomorphologie et de l'immunohistochimie pour p53 et ERG. L'ADN a été extrait pour chacune des zones à partir du tissu fixé inclus en paraffine et soumis au séquençage d'exome (Illumina HiSeq2500, test ExACT1) et/ou au séquençage ciblé d'ADN (Ion AmpliSeq, panel OncoPrint). Les données de séquençage d'exome des métastases (tissu fixé ou congelé) pour ces patients étaient disponibles à travers le programme de médecine personnalisée. Une analyse comparative de l'ensemble des altérations génétiques entre les échantillons d'un même patient, ainsi qu'une reconstruction phylogénétique basée sur des mutations ponctuelles, ont été effectuées afin d'étudier l'évolution clonale du CP localisé et métastatique.

Résultats

Le séquençage d'exome a été effectué sur 37 zones de tumeurs primitives (2-6 par patient) et 13 métastases (1-2/patient). Le séquençage ciblé a été effectué sur 52 zones de tumeurs primaires et 8 métastases. A l'exception d'un cas, nous avons pu identifier des mutations partagées par toutes les zones de la maladie primaire, supportant leur origine monoclonale. Toutefois, nous avons également observé une hétérogénéité intra-tumorale de la maladie primaire, certaines zones étant plus proches des métastases que d'autres sur le plan moléculaire. Les mutations partagées par la tumeur primaire et les métastases comprenaient entre autres: mutations ponctuelles ou indels de TP53, SPOP, BRAF, MYC, FGFR3, FGFR4, KMT2C ou KMT2D ; et délétions de PTEN, RB1, CDKN2A ou FANCA. Le gène le plus souvent altéré dans les métastases, mais non dans la tumeur primaire correspondante, était AR : par amplification (5 cas) ou mutation activatrice (un cas). Deux métastases montraient des altérations potentiellement fonctionnelles d'un régulateur épigénétique (KDM4A et ARID1A) non retrouvées dans la tumeur primitive. Deux patients étaient porteurs d'une mutation germinale de BRCA2, tous les deux atteints de carcinome prostatique à différenciation neuroendocrine. Discussion et conclusion : Même en dehors d'une véritable multifocalité, le cancer de la prostate montre une hétérogénéité intra-tumorale sur le plan génétique. Nous avons démontré la faisabilité

d'une analyse de la clonalité du CP et de son évolution métastatique en utilisant le séquençage de nouvelle génération. La variabilité du pourcentage de cellules tumorales était le facteur limitant principal dans la reconstruction phylogénétique pan-exomique.

LUNDI 20 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Session 1

C03. Adénocarcinomes pulmonaires multiples : apport de la pathologie et de la biologie moléculaire pour la classification en tumeurs multi-primitives et métastatiques

Auteurs : A. MANSUET-LUPO (1-2), M. BARRITAU (3), A. JANET-VENDROUX (2), M. ZARMAEV (2), A. BONI (2), M. ALIFANO (4), H. OUKRIM (2), J. BITON (2), P. LAURENT-PUIG (3-5), H. BLONS (3-5), D. DAMOTTE (1-2)

- (1) service de pathologie, hôpital cochin, 75014, Paris, France
- (2) unité inserm umrs 1138, centre de recherche des cordeliers, 75006, Paris, France
- (3) service de biochimie, hôpital européen Georges Pompidou, 75015, Paris, France
- (4) unité inserm umrs 1147, faculté des Saints-Pères, 75006, Paris, France
- (5) service de chirurgie thoracique, hôpital cochin, 75014, Paris, France

Introduction

La découverte de tumeurs pulmonaires multiples est en augmentation en raison de la meilleure détection scannographique et de l'amélioration de la survie des patients atteints de carcinomes pulmonaires. Le pronostic et la prise en charge thérapeutique de ces patients dépendent de la nature métastatique ou multi-primitive de ces lésions.

Objectifs

1- déterminer si la caractérisation pathologique combinée à l'analyse moléculaire par séquençage haut débit (NGS) permet de classer ces tumeurs ; 2- élaborer un algorithme de classification.

Méthodes

Nous avons étudié des paramètres cliniques, radiologiques (scanner et TEP- scanner), pathologiques (classification OMS 2015, TNM 2016) et moléculaires (mutations et variation du nombre de copies de 22 gènes) sur une cohorte rétrospective de patients consécutifs opérés entre 2010 et 2012 d'adénocarcinomes pulmonaires multiples (n=122 patients et 266 lésions), dont 84 synchrones et 38 métachrones. Aucun patient n'avait de métastase viscérale extra-thoracique, 34 patients étaient N+. Les patients ont été classés en 3 groupes selon l'histologie (métastase, multi-primitif ou indéterminé) et selon l'analyse moléculaire (métastase : mutation identique, multi-primitif : mutation différente et indéterminé : aucune mutation). Ces données ont été corrélées à la survie globale.

Résultats

La répartition des altérations moléculaires des tumeurs multiples est similaire, hormis pour les gènes TP53 et STK11 pour lesquelles les fréquences sont plus basses (37% vs 50% et 5% vs 15%, respectivement). Parmi les 122 patients, 44, 60 et 18 patients ont été classés métastatique, multi-primitif et indéterminé, respectivement par l'analyse histologique et 43, 71 et 8 patients par l'analyse moléculaire. Nous avons trouvé une discordance entre l'histologie et le moléculaire pour 19 (15%) patients, 10 classés métastatique par l'histologie et multi-primitif par le moléculaire et 9 classés multi-primitif par l'histologie et métastatique pour le moléculaire. Sur ces 9 patients reclassés métastatique par le moléculaire, 7 étaient dans le même lobe, 1 était du même côté et p.N2, 1 était controlatéral et p.N0. Enfin, sur les 18 patients classés indéterminés par l'histologie, 16 ont pu être reclassés par le moléculaire. Seulement 2 patients ne pouvaient pas être classés ni par l'histologie ni par le moléculaire.

Conclusion: la caractérisation histologique et moléculaire par un panel restreint de gènes, est suffisamment robuste pour la classification des adénocarcinomes multiples pulmonaires. Cette caractérisation couplée aux données cliniques (intervalle de temps pour les métachrones, localisation homolatérale ou controlatérale et statut métastatique ganglionnaire) permettra de proposer un algorithme pour la classification des tumeurs multiples pulmonaires.

LUNDI 20 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Session 1

C04. Importance de la détection de l'HPV dans les cancers ORL, dans une cohorte de 399 cas d'Europe de l'Ouest. Identification du rôle du RNAscope dans la prise en charge clinique.

Auteurs : J. AUGUSTIN (1), M. MANDAVIT (2-3), S. OUTH-GAUER (1), O. GRARD (2-3), C. GASNE (1-2), H. MIRGHANI (4), S. HANS (1), P. BONFILS (1), T. DENIZE (1), P. BRUNEVALL (1-2), H. PERE (1-2), E. TARTOUR (1-2), C. BADOUAL (1-2-3)

- (1) Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, Paris, France
- (2) INSERM U970, Université Paris Descartes Sorbonne Paris-Cité, 56 rue Leblanc, 75015 Paris, France
- (3) Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, Paris, France
- (4) Institut Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France

Introduction

Nous avons peu de données concernant l'impact du virus HPV dans une population de carcinomes épidermoïdes ORL (CE-ORL) d'Europe de l'Ouest. La question de la meilleure méthode d'analyse du statut HPV est toujours en suspens.

Objectifs

Évaluer le taux de présence du virus HPV dans les CE-ORL, les facteurs clinico-pathologiques associés à la présence du virus HPV, et évaluer l'impact du test RNAscope, un outil diagnostique récent et efficace pour détecter le virus HPV, pour stratifier le pronostic des patients ayant un CE-ORL HPV-induit.

Méthodes

Le statut HPV a été évalué par PCR dans une cohorte de 399 cas de CE-ORL. Le test RNAscope, technique d'hybridation in situ chromogénique ciblant les transcrits E6 et E7 du virus HPV, a été effectué sur des coupes provenant de tissu fixé et inclus en paraffine. Les marquages ont été classés comme : négatif, faible, ou fort. Le taux de détection du virus HPV par PCR et les facteurs clinico-pathologiques associés à la présence du virus HPV ont été évalués. Les courbes de survie globale ont été estimées en fonction du statut HPV, pour les localisations oropharyngées et non-oropharyngées. Pour les localisations oropharyngées, des analyses univariées et multivariées ont été réalisées afin d'évaluer la valeur pronostique de l'âge, du sexe, du statut tabagique, du stade tumoral, et des tests PCR et RNAscope.

Résultats

Le taux de détection du virus HPV dans cette cohorte d'Europe de l'Ouest était de 26 %. Les facteurs associés à la présence du virus HPV étaient le statut non-tabagique, la localisation tumorale oropharyngée et le phénotype tumoral peu différencié non kératinisant. Pour la population de carcinomes oropharyngés, les positivités des tests PCR et RNAscope étaient toutes deux associées à une meilleure survie globale (respectivement $p=0,01$ et $p=0,0329$). Dans l'analyse multivariée, pour les patients ayant reçu une radiochimiothérapie, une positivité forte du RNAscope était significativement associée à une meilleure survie globale que pour les cas négatifs et faibles pris ensemble ($p=0,0486$). En cas d'absence de radiochimiothérapie, le test RNAscope n'avait pas de valeur pronostique, avant ou après mise en commun des cas négatifs et faibles. Pour la population non-oropharyngée, le statut HPV n'avait pas de valeur pronostique. Discussion: Les facteurs clinico-pathologiques associés au statut HPV dans cette cohorte ouest européenne sont les mêmes que ceux décrits en Amérique du Nord et en Europe du Nord. Pour la première fois, nous montrons que plus l'expression des transcrits E6/E7 est forte, meilleure est le pronostic. Cette information doit être confirmée par des travaux prospectifs basés sur les données de RT-PCR quantitative.

Conclusion

Le test RNAscope, réalisable sur des prélèvements inclus en paraffine, pourrait aider à stratifier les patients HPV-positifs grâce à une évaluation plus précise de leur survie.

LUNDI 20 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Session 1

C05. Caractéristiques pathobiologiques de 815 carcinomes canauxaux in situ de l'essai BONBIS : focus sur le groupe surexprimant HER2 et les lymphocytes infiltrant les tumeurs

Auteurs : B. BAYOL(1), L. TIXIER-DEVES (1-2), M-M. DAUPLAT (3), F. KWIATKOVSKI (1-2), F. MISHELLANY (1-2), G. FOUILHOUX (1), C. ABRIAL (1-2), A. CAYRE (1-2), F. PENAULT-LLORCA (1-2), N. RADOSEVIC-ROBIN (1-2), D. AZRIA (4)

- (1) Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France
- (2) INSERM U1240, Université Clermont Auvergne, 58 rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France
- (3) Institut Paoli-Calmettes, 232 boulevard Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France
- (4) Institut du Cancer de Montpellier, INSERM U1194, Université de Montpellier, 208 Avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

Contexte

Le carcinome canalaire in situ du sein (CCIS) est une maladie hétérogène en termes de présentation clinique, de caractéristiques histologiques et de biologie sous-jacente. Pour les CCIS, la qualité du traitement local est un facteur pronostique majeur car la moitié des rechutes sont invasives. L'essai français randomisé de phase III BONBIS a été conçu pour évaluer l'impact sur le contrôle local d'un « boost » de 16 Gy après le traitement classique de radiothérapie du CCIS. Nous présentons ici la caractérisation histopathologique des lésions de 815 patientes (pts) incluses dans BONBIS, avec un focus sur la maladie surexprimant HER2 et la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs).

Matériel & méthodes

815 cas étaient disponibles après l'exclusion de 75 CCIS micro-invasifs à la relecture centralisée. L'étude des caractéristiques histopathologiques comprenait le grade (G), l'architecture, la nécrose, la détersion, les microcalcifications, la vascularisation, l'indice mitotique et la densité en TILs (TIL-d, évaluée en HES comme le pourcentage de la surface de stroma occupée par des TILs et classifiée en 3 grades: grade 1 (0-4%), grade 2 (5-9%) et grade 3 (≥10%). RE, RP, HER2 et Ki67 ont été évalués par immunohistochimie (IHC). Les CCIS ont été classés par IHC selon la classification intrinsèque. Tous les paramètres étaient disponibles pour 788 pts, hormis la TIL-d qui a été évaluée sur 495 cas.

Résultats

G1 : 16,4%, G2 : 38,7%, G3 : 44,9% ; RE+ : 81,3%, RP+ : 60,0%, HER2+ (scores 2+ et 3+) : 26,2% ; Ki67 : 0-10% : 58,2%, 10-19% : 20,2%, >19,0% : 21,6% ; luminal A : 37,1% ; luminal B : 44,3% ; HER2-enrichi (HER2-E) : 10,9% ; basal-like : 7,7%. Le sous-groupe surexprimant HER2 (scores IHC 2+ et 3+) a été plus fréquemment de G3 que les CCIS luminaux B (93% vs 65%, $p < 0,000028$), d'architecture comédo (41,90 vs 15% $p = 0,000015$), et rarement cribriforme (22,10 vs 40,80%, $p = 0,0048$). Cinquante-deux pourcent de lésions avaient une très faible TIL-d (<5%). La TIL-d a été fortement corrélée au grade nucléaire ($p = 0,00032$), ainsi qu'au sous-type moléculaire ($p = 0,000011$) ; le sous-groupe surexprimant HER2+ ayant la TIL-d la plus élevée, après le sous-groupe triple-négatif.

Discussion et perspectives : Cette grande cohorte prospective de pts avec CCIS montre une forte proportion de CCIS surexprimant HER2+ (26,2%), confirme leurs caractéristiques plus agressives et montre des différences entre les CCIS HER2+, RE+ et RE-. Les données plus amples sur le rapport entre la TIL-d et la pathobiologie des lésions seront présentées lors de la réunion.

L'essai BONBIS a été supporté par l'INCa (PHRC 2008) et l'étude ancillaire par un don sans restriction de Roche.

LUNDI 20 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Session 1

C06. Etude moléculaire des neuroblastomes olfactifs par une approche multi-omics

Auteurs : M. CLASSE (1), Y. HUI (2), X. SU (2), C-J. CREIGHTON (3), A. BURGESS (4), R. MOUAWAD (5), F. ALLANIC (5), M. WASSEF (1), X. LEROY (6), B. VERILLAUD (4), G. MORTUAIRE (7), F. BIELLE (8), D. KHAYAT (5), G. MALOUF (5)

- (1) Département de Pathologie-Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France
- (2) Department of Bioinformatics and Computational Biology-MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd, TX 77030 Houston, USA
- (3) Department of Medicine - Baylor College of Medicine, 1 Baylor Plaza, TX 77030 Houston, USA
- (4) Département d'ORL-Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France
- (5) Service d'oncologie médicale - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
- (6) Département de Pathologie - CHRU Lille, 2 Avenue Oscar Lambret, 59000 Lille, France
- (7) Département

Introduction

Les neuroblastomes olfactifs (ou esthésioneuroblastomes = ENB) sont des tumeurs rares de la base du crâne, survenant aux dépens de l'épithélium olfactif à la partie supérieure des fosses nasales. Ils se développent à partir des cellules basales de l'épithélium olfactif. Certains cas évoluent très favorablement tandis que d'autres sont agressifs. Un grade histologique élevé est souvent associé à un mauvais pronostic mais dans l'état actuel des connaissances, aucun facteur prédictif de survie indépendant n'a été rapporté. De par leur très faible incidence (3% des cancers naso-sinusiens), la physiopathologie des ENBs reste mal connue, les données moléculaires rapportées sont très rares et les recommandations thérapeutiques officielles limitées.

Objectifs

Le but de notre travail était d'étudier le profil moléculaire des ENB par une approche multi-omics afin de mieux comprendre la biologie de ces tumeurs et d'améliorer la prise en charge de cette maladie orpheline.

Méthodes

60 échantillons issus de 4 centres ont été collectés et relus par un pathologiste spécialisé. Une analyse par RNASeq a été réalisée sur 18 cas, une analyse par Paired Whole Exome Sequencing (WES) a été réalisée sur un 13 cas avec validation sur 13 autres cas pour lesquels seul l'ADN tumoral était disponible. Une analyse de méthylation de l'ADN au niveau des îlots CpG a été réalisée sur 28 cas. Les données moléculaires ont ensuite été corrélées aux données anatomo-cliniques.

Résultats

2 clusters d'ENB ont été mis en évidence par clustering non supervisé des expressions géniques. Un cluster était enrichi en gènes impliqués dans des fonctions neuronales (cluster neural-like). L'autre cluster était enrichi en gènes impliqués dans des fonctions embryonnaires (cluster basal-like). Le cluster basal était enrichi en tumeurs de haut grade et en gènes impliqués dans les voies SHH et NOTCH. L'étude en WES a mis en évidence des mutations récurrentes du gène IDH2 (exon 172) associées à une mutation TP53 dans 2 cas. Ces mutations étaient associées à un haut grade histologique. Au total, IDH2 était muté dans 16% de l'ensemble des ENB et dans 35% des ENBs de haut grade. L'analyse de méthylation a mis en évidence 2 clusters cohérents avec le clustering obtenu en expression et a montré l'existence d'un phénotype hyperméthylateur (E-CIMP) dans les cas mutés IDH2.

Conclusion

Notre étude est la première analyse multi-omics des neuroblastomes olfactifs. Nous avons mis en évidence 2 profils moléculaires distincts, un de type basal, l'autre de type neural, pouvant être en rapport avec la cellule d'origine. Les ENBs de type basal étaient de grade histologique plus élevé. Nous avons également montré l'existence de mutations IDH2 uniquement dans les ENBs de haut grade, associées à un phénotype hyperméthylateur, ce qui ouvre les champs thérapeutiques dans cette maladie orpheline.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Dermatopathologie-Cytopathologie

C07. Détection du Polyomavirus de Merkel dans les carcinomes à cellules de Merkel composites

Auteurs : T. KERVARREC (1), M. SAMIMI (2), P. GABORIAUD (3), T. GHEIT (4), A. BEBY-DEFAUX (5), G. FROMONT (1), Y. LECORRE (6), E. HAINAULT (7), F. AUBIN (8), G. BENS (9), A. FURUDOI (10), P. MICHENET (11), A. TOUZE (3), S. GUYETANT (1)

- (1) Service de Pathologie, CHRU de Tours, France
- (2) Service de Dermatologie, CHRU de Tours, France
- (3) Equipe "Biologie des infections à polyomavirus" UMR INRA ISP 1282, TOURS, France
- (4) Infections and Cancer Biology Group, IARC, Lyon, France
- (5) Service de Virologie, CHU de Poitiers, France
- (6) Service de Dermatologie, CHRU de Angers, France
- (7) Service de Dermatologie, CHRU de Poitiers, France.
- (8) Service de Dermatologie, CHRU de Besançon, France
- (9) Service de Dermatologie, CHR d'Orléans, France
- (10) Service de Pathologies, CHU de Bordeaux, France
- (11) Service de Pathologie, CHR d'Orléans, France

Introduction

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est un carcinome neuroendocrine cutané de haut grade, rare. En 2008, Feng et al. ont mis en évidence l'intégration du polyomavirus de Merkel (MCPyV), au sein du génome de 80% des CCM. Les CCM composites représenteraient entre 5 et 10% des CCM. Ils sont définis par la présence au sein de la tumeur d'un second contingent tumoral présentant une autre ligne de différenciation. A ce jour, les deux principales études de la littérature ont rapporté une absence du MCPyV dans ce sous-groupe dont l'oncogénèse serait liée à des mutations somatiques UV-induites. Cependant, deux observations récemment publiées ont retrouvé dans ces tumeurs composites la présence du MCPyV, associé dans un cas à un papillomavirus.

Objectif principal

Détermination du statut viral des CCM composites.

Méthode

Relecture histologique d'une cohorte de 128 cas de CCM pour identification des formes « composites » ou « classiques ». Comparaison des caractéristiques cliniques (âge, sexe, localisation, stade), histologiques et immunohistochimiques (expression des cytokératines 7 et 20, du TTF-1, de la p53, du grand antigène T du MCPyV (CM2B4), intensité de l'infiltrat lymphocytaire T CD8) des deux groupes. Détermination du statut viral de l'ensemble des tumeurs composites, de 12 CCM classiques et de 12 carcinomes cutanés non CCM utilisées comme contrôles. Détection du MCPyV par une approche multimodale combinant 3 méthodes moléculaires réalisées dans 3 centres indépendants. Recherche de 9 autres polyomavirus et 46 papillomavirus par type-specific multiplex genotyping assay. Résultats : 8 CCM composites ont été identifiés (6%). Ils se distinguaient des CCM classiques par un stade d'extension limité au moment du diagnostic (p=0,03), une expression du TTF-1 (p=1.10-3), une expression anormale de la p53 pouvant suggérer avec une perte de fonction de cette protéine (p=2.10-6), une absence de détection immunohistochimique de l'antigène viral grand T (p=0,01) et un infiltrat lymphocytaire CD8 peu marqué (p=0,05). Le MCPyV a été détecté dans 50% des CCM composites, 92% des CCM classiques et aucune des carcinomes cutanés non CCM. Les charges virales des CCM composites étaient significativement moins élevées (p=0,04). Des HPV beta étaient détectés dans 5 tumeurs composites et 3 CCM classiques.

Conclusion

Le MCPyV est souvent présent au sein des CCM composites et constitue probablement un élément clé de leurs oncogénèse. Les faibles charges virales observées et l'absence de détection immunohistochimique du virus expliquent probablement les résultats discordants des publications antérieures.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Dermatopathologie-Cytopathologie

C08. Cellules myéloïdes dans le microenvironnement tumoral du carcinome à cellules de Merkel

Auteurs : T. KERVARREC (1), P. GABORIAUD (2), P. BERTHON (2), J. ZARAGOZA (3), R. HOUBEN (4), D. SCHRAMA (4), Y. LECORRE (5), E. HAINAULT (6), F. AUBIN (7), G. BENS (8), G. DOMENECH (9), S. GUYETANT (1), A. TOUZE (2), M. SAMIMI (3)

- (1) Service de Pathologie, CHRU de Tours, France
- (2) Equipe "Biologie des infections à polyomavirus" UMR INRA ISP 1282, TOURS, France
- (3) Service de Dermatologie, CHRU de Tours, France
- (4) Service de Dermatologie, Hôpital universitaire de Würzburg, Allemagne.
- (5) Service de Dermatologie, CHRU de Poitiers, France.
- (6) Service de Dermatologie, CHRU de Besançon, France
- (7) Service de Dermatologie, CHR d'Orléans, France
- (8) Service de Pathologies, CHRU de Bordeaux, France
- (9) Laboratoire d'Hématologie, CHRU de Tours, France

Introduction

Au sein du microenvironnement tumoral de nombreux cancers, certaines populations myéloïdes (macrophages, polynucléaires neutrophiles et myeloid derived suppressor cells (MDSC)) favorisent le développement de la tumeur en inhibant la réponse lymphocytaire cytotoxique, notamment par l'expression de PD-L1 et en favorisant le développement vasculaire. L'impact de ces populations n'a jamais été évalué dans les carcinomes à cellules de Merkel (CCM).

Méthode

Inclusion de 111 cas de CCM dans un tissu micro array. Immunohistochimie et quantification des éléments myéloïdes intra tumoraux : macrophages (CD68, CD163, CD33), polynucléaires neutrophiles (CD15) et MDSC (double marquage CD33/HLA-DR). Corrélation des résultats avec la densité en CD8, l'expression de PD-L1 et la densité vasculaire (test de Spearman). Etude de l'impact sur la survie (méthode du log rank).

Résultats

Les macrophages étaient la population myéloïde la plus représentée (densité médiane en CD68 : 216 cellules/mm²). Des polynucléaires neutrophiles étaient observés dans 60% des cas avec des densités faibles (médiane = 2,5 cellules/mm²), les MDSC étaient exceptionnelles, observés uniquement dans 6 cas. Il existait une association positive entre les populations macrophagiques et la présence de CD8 (p=5.10-3) ; en revanche aucune association n'était observée avec la densité vasculaire. L'expression de PD-L1 n'était jamais observée dans le contingent tumoral. En revanche il existait une forte association avec la densité en macrophages CD33 (p=1.10-3). Cette même population CD33+ représentait un facteur pronostique positif en analyse univariée (survie sans récurrence (p=0,03), survie globale (p=0,08)).

Conclusion

Contrairement à notre hypothèse de travail, notre étude met en évidence la participation des populations macrophagiques dans la réponse immune antitumorale efficace. Les macrophages CD33+ étaient en particulier associés à l'infiltrat lymphocytaire CD8 et à une augmentation de la survie. Cette population constitue probablement un élément clé de la réponse immune vis-à-vis du CCM.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Dermatopathologie-Cytopathologie

C09. Nouveau concept de visualisation et d'annotation de lames numérisées pour le diagnostic d'infiltrat histiocytaire réactionnel versus histiocytose langerhansienne.

Auteurs : P. QUILHOT (1-2), R. MITRI (3), G. LE-NAOUR (1), A. GLOAGUEN (1), I. BROCHERIOU (1-2), S. FRAITAG (5), J. WACQUET (2), V. LOOTEN (4), L. LARNAUDIE (2), F. CAPRON (1-2)

- (1) UPMC Sorbonne Université UIMAP, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France
- (2) ACP1 HU Pitié-Salpêtrière Charles Foix, 47 bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France
- (3) ACP Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun, 94000 Créteil, France
- (4) Hôpital Européen Georges-Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris
- (5) ACP (Pr T. Molina) Hôpital Necker- Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

L'Histiocytose Langerhansienne (HL) est une maladie rare, dont la majorité des cas survient dans l'enfance. Presque tous les organes peuvent être concernés notamment la peau (35%) où des cellules de Langerhans et leurs précurseurs existent à l'état normal.

Le diagnostic d'HL repose sur l'examen histologique et immuno-histochimique par l'expression membranaire de l'antigène CD1a ou cytoplasmique de la Langerine (CD207). La Langerine est le marqueur spécifique des granules de Birbeck contenu dans les cellules de Langerhans.

Les lésions cutanées d'HL sont constituées par des agrégats mal limités de cellules de Langerhans dans le derme superficiel et infiltrant souvent l'épiderme sus-jacent.

Les lésions inflammatoires cutanées à type de prurigo ou piqure d'insecte dont l'infiltrat inflammatoire dermique réactionnel comporte de nombreuses cellules histiocyaires marquées par l'anticorps anti CD1a, associées à des éosinophiles, peuvent faire discuter une HL. Il semblerait que la majorité des cellules histiocyaires exprimant le CD1a dans les infiltrats réactionnels n'expriment pas la Langerine.

L'objectif de l'étude a été de faire une quantification par interface numérique pour comparer le nombre de cellules dermiques exprimant CD1a par rapport au nombre de cellules exprimant la Langerine dans ces lésions inflammatoires réactionnelles sur une même surface lésionnelle.

29 cas de lésions inflammatoires cutanées dermiques de l'enfant, 5 cas témoins de peau normale et 5 cas témoins d'histiocytose langerhansienne ont été marqués par l'AC anti-CD1a et par la Langerine et les lames ont été numérisées.

Nous avons utilisé pour ce protocole un concept innovant de visualisation et de comptage en mode synchrone ou asynchrone et utilisé une application dédiée (Histolabs-Hewel) très ergonomique, multi observateurs, et sécurisée. Cette nouvelle interface très précise permet une parfaite traçabilité intra/inter-observateurs. Cette pratique de visualisation et d'annotation interactive a mis confortablement en évidence que l'infiltrat histiocytaire dermique réactionnel est composé principalement d'histiocytes exprimant CD1a mais pas la Langerine, excepté pour quelques cellules pouvant correspondre à des cellules de Langerhans résidentes. Nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative entre ces deux expressions ($p < 0.05$).

Le résultat de cette étude prouve que la Langerine apparait comme un anticorps en immunohistochimie indispensable, démontrant que l'absence de son expression dans un infiltrat histiocytaire dermique permet d'éliminer le doute sur le diagnostic différentiel d'histiocytose langerhansienne et renforce le diagnostic de lésion inflammatoire dermique réactionnel.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Dermatopathologie-Cytopathologie

C10. Lésions classiques de l'ongle – Evaluation des diagnostics sur 38 structures – ACP par l'AFAQAP en 2014

Auteurs : A. GRESSEL (1), I. MOULONGUET (2), J. WECHSLER (3-4), M. JOST(1), C. EGELE (4), JP. BELLOCQ (1-4)

- (1) Département de Pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg, France
- (2) Cabinet de Dermatopathologie Mathurin, 75008 Paris, France
- (3) Département de Pathologie, Centre Hospitalier Universitaire Henri Mondor, 94000 Créteil, France
- (4) AFAQAP, Hôpital de Haute-pierre, 67098 Strasbourg, France

Contexte

Les lésions unguéales, malgré leur fréquence faible dans la pratique d'un pathologiste non spécialisé, représentent un enjeu diagnostique dans la mesure où les lésions inflammatoires sont parfois révélatrices de certaines dermatoses et que la méconnaissance des lésions tumorales peut conduire à une erreur sur leur nature bénigne ou maligne.

Objectif

Évaluer la compétence à diagnostiquer les lésions classiques de l'ongle.

Matériel et méthodes

L'évaluation a été menée en 2014 dans 38 structures d'ACP, sur un mode volontaire et sous couvert de l'anonymat. Dix cas de pathologie unguéale ont été soumis à l'examen de lames virtuelles (HES) selon 3 niveaux de difficultés : élémentaire, moyen ou difficile, respectivement dans 6, 3 et 1 cas. Il était demandé aux participants de mentionner leur niveau de pratique : débutant, intermédiaire ou confirmé.

Résultats

Les résultats globaux sont bons avec une moyenne de 17,8/20 (médiane 18/20 et extrêmes 8-20). Les 18 participants de niveau débutant ont obtenu une note moyenne de 18,1, les 19 de niveau intermédiaire une note 17,5 et le seul se déclarant de niveau confirmé a obtenu 18. Les 6 cas élémentaires ont globalement recueilli 80,7% de bonnes réponses (onychomycose, onychomatricome, mélanonychie fonctionnelle, naevus, mélanome in situ, mélanome invasif). Les 3 cas de difficulté moyenne ont globalement recueilli 81,6% de bonnes réponses (lichen, kératoacanthome, fibromyxome acral superficiel). Le cas jugé difficile a obtenu 68,4% de bonnes réponses (psoriasis). Les 3 autres lésions avec moins de 90% de bonnes réponses ont été le fibromyxome acral superficiel (76,3%), le kératoacanthome (81,6%), le lichen (86,8%). Le mélanome in situ a été identifié par 36/38 participants, 2 ayant vu une invasion. Tous ont identifié le mélanome invasif.

Discussion

Les difficultés rencontrées dans cette pathologie sont liées d'une part à sa faible incidence par rapport à la pathologie cutanée, d'autre part au fait que les éléments caractéristiques d'une lésion donnée sont souvent plus discrets au niveau unguéal qu'au niveau cutané, rendant le diagnostic moins évident. Le cas de psoriasis, qui a obtenu le moins bon taux de bonne réponse, en est un exemple. Dans 24% des réponses, il a donné lieu à un diagnostic de verruve virale ou de dermatite de friction. Le fibromyxome acral superficiel est un diagnostic relativement évident à partir du moment où on en a déjà vu un. Il est composé de cellules fusiformes ou étoilées dans un derme lâche d'aspect myxoïde. L'aspect peut être proche d'un neurofibrome myxoïde mais celui-ci est exceptionnel au niveau des extrémités et exprime la pS100.

Conclusion

Les résultats montrent que le diagnostic des lésions unguéales est globalement bon, et ce quel que soit le niveau de compétence des participants. On peut penser qu'il s'agit d'une pathologie abordable par tous les pathologistes compétents en pathologie cutanée.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Dermatopathologie-Cytopathologie

C11. Expression de mTOR et CXCR4 et PD-1 dans le carcinome neuroendocrine de Merkel : corrélation avec le statut viral et le pronostic.

Auteurs : L. DESCHAMPS (1) J. BENHAMOU (1), B. VERGIER (2), A. PHAM-LEDARD (2), A. CARLOTTI (3), MF. AVRIL (3), N.ORTONNE (4), O. ZEHOUR (4), A. DURLACH (5), F.GRANGE (5), B. BALME (6), S. DALLE (6), U. ZIMMERMAN (7) A.BLOM (7), MH. AUBRIOT-LORTON (8), S.DALAC (8), JM.DOUMECQ-LACOSTE (9), PE. SUGIER (10), A. COUVELARD (1), E.MAUBEC (1)

- (1) Département de Pathologie et Dermatologie Hôpital Bichat, AP-HP, Paris ;
(2) CHU Bordeaux Hôpital Haut-Levêque / INSERM U1053 UMR BaRITOn, Pessac ;
(3) Hôpital Cochin, AP-HP, Paris ;
(4) Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Creteil ;
(5) CHU Reims ;
(6) Hospices Civils Lyon Sud, Pierre Benite ;
(7) Hôpital Ambroise Paré, AP-HP Boulogne ;
(8) CHU Dijon ;
(9) Cabinet de Pathologie Mozart , Clichy ;
(10) UMR946 INSERM Paris 7.

Introduction

Le carcinome de Merkel (CM) est une tumeur neuro-endocrine cutanée rare et agressive, au pronostic péjoratif, qui atteint volontiers l'extrémité céphalique. Les facteurs pronostiques actuels, actuellement inclus dans la classification de référence (AJCC), sont essentiellement cliniques. Nos objectifs étaient d'analyser les facteurs histopronostiques et les voies de signalisation (mTOR, CXCR4 et PD1/PD-L1) potentiellement impliquées dans le CM.

Méthodes

Dans le cadre d'une étude prospective multicentrique, nous avons recueillis 136 échantillons tumoraux de CM primitifs et métastatiques inclus en paraffine et collectés à partir de 122 patients entre 2005 et 2013. Nous avons analysé les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques sur lames HES entières et uniquement les caractéristiques immunohistochimiques sur Tissu Micro-Array.

Résultats

PD-L1, pmTOR et CXCR4 étaient exprimés dans respectivement 57%, 51% et 68% des CM. La présence du Polyomavirus (MCP γ V) était observée dans 92% des CM, son absence était statistiquement corrélée à l'expression de pmTOR ($p=0,022$). La présence de nécrose était statistiquement corrélée à l'expression de CXCR4 ($p=0,041$) et le stade métastatique à l'expression de pmTOR ($p=0,015$) et CXCR4 ($p=0,048$). En analyse multivariée, le jeune âge ($p=0,017$), le sexe féminin ($p=0,04$), la présence du MCP γ V ($p=0,009$), la présence d'infiltrat lymphocytaire intra-tumorale (TIL) ($p=0,0013$) et l'expression de PD-L1 par le CM ($p=0,026$) étaient corrélés à une meilleure survie globale. La présence d'ulcération, d'élastose, la présence conjointe de carcinome épidermoïde, la taille tumorale, l'infiltration de type « pushing » ou infiltrant, la présence d'embolie ou d'engainements nerveux n'étaient pas corrélés à la survie. Parmi les facteurs histologiques, seul le nombre moyen de mitoses était corrélé au stade AJCC ($p=0,02$) et à la survie sans récurrence ($p<0,0001$).

Conclusion

Ces résultats suggèrent l'intérêt d'associer le statut viral (MCP γ V) et un score immunitaire (PD-L1, TIL) dans la classification pronostique du CM. Ils soulignent également l'intérêt de l'immunothérapie et de cibler certaines voies de signalisation.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Dermatopathologie-Cytopathologie

C12. Cytologie anale : étude monocentrique prospective en population non sélectionnée.

Auteurs : CH. BRETAGNE (1), E. CROCHET (2), F. MONNIEN (1), E. CHEZY (1), G. DUBIEZ (1), J. THIEL (1), C. MOUGIN (1-3), L. VUITTON (2-3), S. VALMARY-DEGANO (1-3).

- (1) CHRU Besançon, service d'anatomie pathologique, F-25000, France
(2) CHRU Besançon, service de gastro-entérologie, F-25000, France
(3) Université de Bourgogne Franche-Comté, F-25000, France.

Introduction

La carcinogenèse épithéliale est formellement attribuée aux génotypes à haut risque des Papillomavirus humains (HPV-HR) dans six localisations dont, par ordre de fréquence décroissante, le col utérin (CU), l'oropharynx et le canal anal (CA). Pour le dépistage des lésions pré-néoplasiques du CU, une cytologie par frottis cervico-utérin est recommandée tous les 3 ans entre 25 et 65 ans et un test HPV est proposé en cas de cytologie anormale (recommandations professionnelles INCa 2017). La cytologie par frottis anal (FA) n'est recommandée pour le dépistage des lésions pré-néoplasiques anales (AIN) que chez les patient(e)s immunodéprimé(e)s ou VIH+. Les carcinomes épidermoïdes (CE) du CA, plus fréquents chez la femme, ont une incidence en augmentation. L'objectif était de déterminer la prévalence d'HPV et d'évaluer la performance de la cytologie sur FA pour le dépistage des AIN, lors de coloscopies, dans une population non sélectionnée.

Méthode

Sur une cohorte prospective de 468 patients ayant eu une coloscopie entre 2013 et 2015, un FA a permis la réalisation d'un test HPV par génotypage (INNO-LiPA) et d'une cytologie par technique conventionnelle (étalement et coloration au papanicolaou), interprétée selon la dernière classification Bethesda 2014. Certaines caractéristiques ont été précisées : substance de fond, signes cytologiques évocateurs d'HPV (binucléations ou halo périnucléaire), koilocytes, autres agents pathogènes (germes), parakératose.

Résultats

La cohorte comprenait 225 hommes et 243 femmes, âgés de 18 à 86 ans (médiane : 54 ans). La prévalence d'HPV et d'HPV-HR était de 34% (159/468) et 18% (84/468) respectivement. La cytologie anale se répartissait en 52 (11%) non interprétables (NI) ; 371 (79%) négatives pour une lésion intra-épithéliale ou maligne (NILM) ; 16 (4%) avec cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US) et 29 (6%) lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL). Les seules caractéristiques significativement associées à l'infection HPV-HR étaient le sexe féminin ($p<0,001$) et la présence de signes cytologiques évocateurs d'HPV ($p=0,006$). En comparant la cytologie anale (cytologie négative vs autres résultats excepté les NI) et le test HPV (HPV-HR+ vs HPV-HR-), la sensibilité et la spécificité de la cytologie anale étaient de 17,1% (13/76) et 90,6% (308/340).

Discussion - Conclusion

Comparé à ce qui est observé dans le col utérin (CU), le taux de cytologies NI dans le canal anal (CA) est plus élevé (11% vs 3%), vraisemblablement du fait de l'utilisation d'une technique conventionnelle plutôt qu'en phase liquide. La prévalence d'HPV dans le CA est plus importante (34% vs 10 à 16%) et le taux de cytologies anormales est supérieur (11% vs 4%). Par contre, la sensibilité de la cytologie anale est nettement inférieure à celle décrite dans le CU (17% vs 75%) alors que la spécificité est identique. La cytologie anale ne paraît donc pas recommandée dans une population non sélectionnée.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Cancer colorectal

C13. Tumorectomie versus résection rectale pour les cancers du bas rectum T2-T3 bons répondeurs après radiochimiothérapie néoadjuvante : Résultats à 2 ans de l'essai français randomisé multicentrique de phase III GRECCAR 2.*

Auteurs : A. RULLIER (1), F. BIBEAU (2), F. LEMOINE (3), JP. BROULAND (4), F. POIZAT (5), C. CHASSAGNE (6), C. SALON (7), V. VENDRELY (8), E. RULLIER (9).

- (1) CHU Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France
- (2) ICM Val d'Aurelle, 34298 Montpellier, France
- (3) CHU Charles Nicolle, 1 rue Germont, 76031 Rouen, France
- (4) Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France
- (5) Institut Paoli Calmette, 232 Boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France
- (6) Centre Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69373 Lyon, France
- (7) Hôpital A. Michallon, Boulevard de la Chantourne, 38043 Grenoble, France
- (8) CHU Bordeaux, Service de Radiothérapie, 33604 Pessac cedex, France
- (9) CHU Bordeaux, Centre médico-chirurgical Magellan, 33604 Pessac cedex, France

Introduction

La radiothérapie néoadjuvante associée à la résection rectale avec exérèse totale du mésorectum (ETM) est le traitement standard des cancers du rectum. Cependant, la fréquence de stérilisation tumorale (16%), et la morbidité associée au geste chirurgical (40%), motivent la recherche d'alternatives chirurgicales.

Objectifs

Comparer l'intérêt de la tumorectomie par rapport à l'ETM chez des patients bons répondeurs après radiochimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du bas rectum.

Méthodes : Les patients avec un cancer du bas rectum T2-T3 de taille maximale 4 cm ont eu une radiochimiothérapie néoadjuvante. Les bons répondeurs cliniques (reliquat tumoral ≤ 2 cm) ont été randomisés entre tumorectomie et ETM. Dans le groupe tumorectomie, les patients avec une bonne réponse histologique (ypT0-T1) étaient surveillés, alors que les mauvais répondeurs histologiques (ypT2-3 ou résection incomplète (R1)) avaient une ETM complémentaire. L'objectif principal était de montrer la supériorité de la tumorectomie par rapport à l'ETM par l'intermédiaire d'un critère composite associant survie, récurrences, morbidité et séquelles à 2 ans.

Résultats

Entre mars 2007 et septembre 2012, 186 patients avec un cancer du bas rectum ont été inclus. Sur les 148 bons répondeurs cliniques randomisés, 3 ont été exclus et les 145 analysés se répartissaient en 74 dans le bras tumorectomie et 71 dans le groupe ETM. Le taux de R1 était comparable entre les deux groupes (0% versus 5,6%; $p=0,055$). Le taux global de ypT0-1 était de 61%. Les facteurs anatomocliniques influençant le risque de métastase ganglionnaire étaient le statut ganglionnaire clinique (cN) et le ypT. Ainsi, le risque de métastase ganglionnaire était de 15% pour les tumeurs ypT2-3 contre 0% pour celles ypT0-1 ($p=0,012$). De plus, le taux de ypN1 était de 18 % pour les tumeurs cN1 contre 2% pour les cN0 ($p=0,007$). Dans le groupe tumorectomie, 26 patients ont eu une ETM complémentaire. A 2 ans, au moins un événement du critère composite était survenu dans 41/732 (56%) et 33/69 (48%) des cas du groupe tumorectomie et ETM respectivement ($p=ns$).

Discussion

Il n'a pas été possible de montrer que la tumorectomie était supérieure à ETM probablement en raison du nombre élevé de patients du groupe tumorectomie ayant eu une ETM complémentaire et que cette dernière a augmenté considérablement la morbidité et les complications, et ainsi compromis les avantages potentiels de l'exérèse locale. Une meilleure sélection des patients pour éviter les ETM complémentaires inutiles (cN0) pourrait améliorer cette stratégie.

Conclusion

C'est la première étude multicentrique randomisée de phase III

comparant la tumorectomie à l'ETM après radiochimiothérapie néoadjuvante pour cancer du bas rectum. L'épargne rectale semble être une alternative chirurgicale révolutionnaire dans les petits cancers du bas rectum mais nécessite une sélection appropriée des patients. *The Lancet 2017 sous presse.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Cancer colorectal

C14. Détermination du statut mutationnel sur biopsie liquide par NGS et PCR allèle spécifique chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique.

Auteurs : J.WACQUET (1), B.ROUSSEAU (1), I.BAUMGAERTNER (1), C.TOURNIGAND (1), M.OLLIER (1), A.PUJALS (1)

- (1) Hôpital Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000, Créteil, France

Introduction

Les patients présentant un cancer colorectal localement avancé ou métastatique peuvent bénéficier de thérapies ciblées, de type anticorps monoclonal anti-EGFR en fonction de leur statut mutationnel sur les gènes KRAS et NRAS. La détermination de ce statut est réalisée en routine sur du matériel tissulaire au sein des plateformes de biologie moléculaire. Ces anomalies moléculaires peuvent également être détectées à partir d'ADN tumoral circulant (ADNc) dans le plasma, ce qu'on appelle la biopsie liquide.

Objectifs

Le but de notre travail est d'évaluer l'efficacité de deux techniques, le NGS et la PCR allèle spécifique, pour déterminer le statut mutationnel chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique.

Méthodes

Nous avons réalisé une analyse de la biopsie liquide chez 12 patients présentant un cancer colorectal métastatique dont le statut mutationnel (KRAS, NRAS, BRAF et PIK3CA) était connu dans le tissu. Certains de ces patients avaient déjà reçu un traitement par chimiothérapie, pour d'autres le prélèvement a été réalisé juste avant l'injection de la première cure. L'ADNc a été extrait de façon automatisée, puis le statut mutationnel déterminé par analyse NGS (séquenceur IonPGM) et par PCR allèle spécifique (Entrogen Bullhman).

Résultats

Nous avons obtenu des concentrations d'ADNc variant de 0.071 ng/ μ l à 16.2 ng/ μ l. Cinq des patients présentaient une mutation du gène KRAS (G12D, G12V, G13D, A146T) dans le tissu, six avaient un profil non muté (WT) et pour une patiente le statut mutationnel dans le tissu était inconnu. Pour cette patiente, une mutation BRAF V600E a été retrouvée par l'analyse NGS et par PCR allèle spécifique. Concernant l'analyse en NGS, les mutations du gène KRAS connues dans le tissu ont toutes été retrouvées (fréquence allélique variant de 0.6% à 44.6%) et les patients WT avaient également un profil WT dans le sang. En analyse avec la PCR allèle spécifique, 3 patients mutés KRAS dans le tissu présentaient la même mutation dans le sang, 1 patient WT présentait également un profil WT avec la PCR, 5 étaient non interprétables et enfin, 2 étaient difficiles d'interprétation et restent à confirmer.

Discussion

Ces données montrent que le NGS est une technique sensible pour détecter des mutations sur biopsie liquide dans les carcinomes colorectaux. La PCR allèle spécifique, technique ciblée beaucoup plus rapide et moins coûteuse, semble également être une technique prometteuse, mais très consommatrice d'ADN.

Conclusion

Ces deux méthodes pourraient donc être utiles au suivi des patients présentant un cancer colorectal métastatique au cours de leur traitement.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Cancer colorectal

C15. Altération de HER2/ERBB2: un nouveau biomarqueur pronostique dans le cancer du colon de stade III – Réflexions sur le mode de détection en routine.

Auteurs : F. PENAULT-LLORCA (1), P. LAURENT-PUIG (2), A. CAYRE (1), K. LE-MALICOT (3), J.F. EMILE (4), J. TAIEB (2)

- (1) Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France
- (2) Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 Rue Leblanc, 75015 Paris, France
- (3) Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, 7 Boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France
- (4) Hôpital Ambroise Paré, 9 Avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne, France

Introduction

Les amplifications ERBB2 ont récemment été montrées comme altérations potentiellement ciblables dans le cancer colorectal métastatique (CCRm). En effet, la bi-thérapie trastuzumab et lapatinib a démontré un intérêt potentiel chez les patients HER2 positifs dans l'essai HERACLES. Cette découverte renforce l'intérêt d'analyser la fréquence et le rôle pronostique des altérations ERBB2 dans les stades III du cancer du côlon où il persiste un besoin d'améliorer les stratégies adjuvantes. La collection prospective d'échantillon de l'essai de stade III, PETACC8 nous a permis d'analyser les altérations d'ERBB2 dans les CCR au stade précoce et leur rôle pronostic.

Patients et Méthodes

Sur les 2259 pts de l'essai, 2043 avaient signé leur consentement éclairé pour les analyses translationnelles. Parmi ces patients, des échantillons de tissus étaient disponibles pour 1795 pts pour le séquençage NGS et 1804 échantillons pour l'immunohistochimie (IHC) et par hybridation in situ par fluorescence (FISH). Nous avons recherché les mutations des exons 19 à 21 de ERBB2 ainsi que son éventuelle amplification, en utilisant le panelbV2 utilisé dans le cancer du colon et du poumon et un algorithme déjà validé. Tous les cas ont été testés en IHC avec le test PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) (Ventana Roche) et en FISH avec le kit zytolight SPEC ERBB2/CEN17 double couleur sur tissus micro-arrays.

Résultats

Des altérations ERBB2 étaient présentes chez 64 pts (3.8%) dont 42 (5.6%) dans le groupe des RAS sauvages. Nous avons identifié 17 mutations (1%), les plus fréquentes étaient p.V842I (5 pts), p.V777L (3 pts), p.L755S (3 pts). Il n'y avait pas d'association significative avec les mutations RAS et BRAF ni exclusivité mutuelle. Nous avons identifié une amplification de ERBB2 chez 49 pts (2.9%), 46 par FISH (incluant les 39 IHC 3+). Des discordances ont été observées dans la catégorie 0/1+, 4 étant amplifiés par FISH et NGS. Nous avons évalué la valeur pronostique des altérations ERBB2 en regroupant les patients mutés ou amplifiés. Dans l'analyse univariée, les altérations ERBB2 étaient associées avec un temps jusqu'à récurrence plus court (HR: 1.55 [IC95%: 1.02 ; 2.36] p = 0.04) et une survie globale plus courte (HR: 1.57 [IC95%: 0.99 ; 2.5] p = 0.05). Cette valeur pronostique était maintenue après ajustement sur le traitement, la mutation RAS, le grade histologique, la localisation de la tumeur, l'obstruction ou la perforation du grêle et la présence d'embolies.

Conclusion

Les altérations d'ERBB2 sont rares, identifiées dans approximativement 4% des stades III du cancer du colon. Leur mauvais pronostic et les données de l'essai HERACLES dans le CCRm implique la mise en place d'essais cliniques ciblant ERBB2 en adjuvant. Vu la rareté des événements, le screening de ces altérations par NGS devrait être plus coût-efficace qu'avec la FISH et l'IHC.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Cancer colorectal

C16. Evaluation multicentrique française de la qualité d'analyse des pièces de résection rectale avec et sans traitement néoadjuvant.

Auteurs : C. BOUTANOS (1), M. CAPDEPONT (2), M. SVREK (3), F. THELU (4), N. GUEDJ (5), F. POIZAT (6), F. BIBEAU (7), A. RULLIER (1).

- (1) CHU Bordeaux, Service de Pathologie, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France
- (2) CHU Bordeaux, Centre médico-chirurgical Magellan, 33604 Pessac cedex, France
- (3) CHU Saint-Antoine APHP, Service de Pathologie, 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France
- (4) Pathologie Nord Unilabs, 60 Boulevard Jean-Baptiste Lebas, 59000 Lille, France
- (5) CHU Beaujon APHP, Service de Pathologie, 100 Boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France
- (6) Institut Paoli-Calmettes, Service de Pathologie, 232 Boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France
- (7) Institut du Cancer de Montpellier, Service de Pathologie, 208 Avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

But

Dans le contexte d'accréditation des laboratoires d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP), la qualité des compte-rendus n'est pas encore abordée. Le Royal College of Pathologists recommande d'apprécier la qualité des compte-rendus de pièces de résection rectale en utilisant 3 indicateurs : le nombre médian de ganglions analysés (>12), la fréquence d'invasion veineuse ($\geq 30\%$) et d'envahissement séreux ($\geq 10\%$). Or, ces recommandations ne tiennent compte ni de la localisation rectale (sus versus sous péritonéale), ni d'un traitement néoadjuvant qui pourrait les modifier. Le but était d'analyser ces indicateurs à l'échelon national et de les comparer entre les cancers du rectum traités et non traités.

Méthodes

Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective nationale portant sur les patients opérés d'un cancer rectal entre le 01 janvier et le 31 décembre 2016. Les compte-rendus de pièces de résection rectale des ACP volontaires ont fait l'objet d'une double saisie des données. Les critères de jugement étaient le nombre de ganglions analysés, l'invasion veineuse et l'envahissement séreux (pT4a). Les variables quantitatives (médiane/extrêmes) et les qualitatives (n/%) ont été comparées entre les tumeurs avec et sans traitement néoadjuvant. Résultats : Parmi les 1004 cas recensés provenant de 22 centres (publics/privés : 59%/41%), 983 ont été inclus: 617 dans le groupe traité et 326 dans le groupe non traité. Globalement, le nombre de ganglions analysés était de 15 (0-62). Il était moins élevé dans le groupe traité que dans le groupe non traité : 16 versus 18 (p=0,004). Le taux de pièces avec ≥ 12 ganglions analysés avait tendance à être inférieur dans le groupe traité que dans le groupe non traité, 71% (440/617) versus 76% (249/326) (p=0,09). Le taux de révision des pièces était de 4% dans les deux groupes. Le seuil de 12 était alors atteint dans 16% (4/24) et 31% (4/13) des cas avec et sans traitement (p=ns). La fréquence d'invasion veineuse était plus faible dans le groupe traité par rapport au groupe non traité : 28% versus 33% (p=0,03). Le taux d'envahissement de la séreuse était nettement plus faible dans le groupe traité que dans le groupe non traité : 1,8% versus 9,5% (p<0,001). Enfin, la marge de résection circonférentielle était renseignée dans 72% des cas, 78% versus 62% (p<0,001) avec et sans traitement.

En conclusion, pour les cancers du rectum sans traitement néoadjuvant, la qualité de l'analyse des pièces de résection rectale en France en 2016 est conforme aux recommandations britanniques. En revanche, pour les cancers avec traitement néoadjuvant, ces indicateurs semblent partiellement inadaptés, principalement pour l'atteinte séreuse. Cet indicateur pourrait être remplacé par la marge de résection circonférentielle, plus pertinente pour les localisations sous péritonéales. Ce travail pourrait permettre d'élaborer un audit français sur la qualité des compte-rendus de cancer rectal.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Cancer colorectal

C17. CDX2 est fréquemment amplifié dans les adénocarcinomes mucineux colorectaux évolués.

Auteurs : D. DANSETTE (1), D. POULAIN (1), E. GAUTIER (1), B. JOURDAIN (1), S. METAIRIE (1), T. MATYSIAK-BUDNIK (1), C. BOSSARD (1), J.-F. MOSNIER (1).

(1) CHU Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes, France.

Objectifs

Le but de notre étude était de décrypter les anomalies du gène CDX2 et leur fréquence dans les adénocarcinomes mucineux colorectaux en fonction de leur contexte génétique.

METHODES : L'expression de CDX2 a été étudiée dans 56 adénocarcinomes mucineux colorectaux en immunohistochimie (IHC). Parallèlement, le gain du chromosome 13q incluant le locus de CDX2 ainsi que l'amplification du gène CDX2 ont été recherchés par technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH). Le statut de CDX2 a été corrélé au stade de progression tumorale (pTNM/UICC), à la différenciation immunohistochimique des tumeurs (MUC2, MUC5AC, cytokeratines 7 et 20) et à leurs caractéristiques moléculaires : statut microsatellitaire (IHC, PCR), hyperméthylation du gène MLH1, statut mutationnel des gènes KRAS et BRAF, statut de la bêta-caténine en IHC et statut mutationnel du gène de la bêta-caténine CTNNB1.

Résultats

Trois tumeurs (5%) avaient perdu l'expression de CDX2 et deux d'entre elles étaient associées au contexte d'hyperméthylation des tumeurs MSI-H. 15 tumeurs (27%) présentaient un gain de copies de 13q incluant CDX2 (n=11) ou une amplification (n=4) du gène CDX2. Dans tous les cas, elles aboutissaient à un faible gain de copies du gène. Le gain de copies incluant CDX2 était corrélé au statut stable pour les microsatellites (MSS) (11 gains, 2 amplifications). L'amplification du gène CDX2 était observée dans 2 tumeurs instables pour les microsatellites (MSI-H). Dans les tumeurs MSI-H, l'amplification du gène CDX2 était corrélée au syndrome de Lynch et à la mutation du gène de la bêta-caténine CTNNB1. Les tumeurs présentant un gain ou une amplification du gène CDX2 étaient plus fréquemment de stade avancé (III ou IV) que les tumeurs diploïdes (80% versus 41%, p=0.015). Aucune autre association avec les autres acteurs génétiques testés n'était observée.

Conclusion

Cette étude montre que les anomalies (épi)génétiques du gène CDX2 reflètent le contexte génétique global des adénocarcinomes mucineux colorectaux. Le gain de copies du gène 13q incluant CDX2 pourrait participer au phénotype mucineux des adénocarcinomes colorectaux par ses liens fonctionnels avec les gènes des mucines. Les anomalies (épi)génétiques du gène CDX2 semblent être dans tous les cas un épiphénomène tardif de mauvais pronostic.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Cancer colorectal

C18. La persistance d'une couche de cellules musculaires lisses, normalement présente dans la capsule ganglionnaire, constitue t'elle un bon critère microscopique permettant de distinguer un dépôt tumoral de type nodulaire d'une métastase ganglionnaire ? : à propos de 321 patients opérés d'un cancer du rectum après radiochimiothérapie néoadjuvante

Auteurs : J.WACQUET (1), N.POTE (1), D.CAZALS-HATEM (1), P.BEDOSSA (1), Y.PANIS (1), N.GUEDJ (1)

(1) Hôpital Beaujon, 100 Bvd du G.Leclerc, 92110, Clichy, France

Introduction

L'introduction de la radiochimiothérapie néoadjuvante (RCT) dans les cancers du rectum localement avancés engendre des modifications morphologiques tant sur la tumeur que sur les ganglions. Dans ce contexte, un dépôt tumoral dans sa forme nodulaire (TDN) a plus de chance de correspondre à un ganglion totalement remplacé par la tumeur. Identifier l'origine ganglionnaire de ce type de dépôt permettrait chez les patients ypN1c de passer en ypN+ et ainsi de bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante. Il a été décrit que la capsule d'un ganglion normal (GN) est constituée d'une couche de cellules musculaires lisses. L'objectif de cette étude était d'analyser la fréquence de la persistance d'une couche de cellules musculaires lisses dans les TDN et si elle constitue un bon critère microscopique permettant d'affirmer leur origine ganglionnaire.

Matériels et Méthodes

25 GN de 1 à 15 mm de diamètre ont été analysés en coloration standard et en immunohistochimie avec l' α -actine muscle lisse. Une coloration du réseau élastique (Orcéine) de la capsule ganglionnaire a été réalisée afin de le comparer au réseau élastique des parois vasculaires. En effet, le principal diagnostic différentiel d'un TDN entourée d'une couche de cellules musculaires lisses est une invasion vasculaire. Parmi 263 patients, 92 TDN après RCT ont été analysés sur 10 niveaux de coupe supplémentaire et dans les mêmes conditions que décrits précédemment.

Résultats

On confirme que la capsule de la totalité des GN en coloration standard et en immunohistochimie est constituée d'une couche de cellules musculaires lisses concentrique et circonférentielle quelqu'en soit la taille. La coloration par l'orcéine montre une quasi absence de réseau élastique dans la capsule d'un GN. 39 TDN (42%) présentaient une couche de cellules musculaires lisses concentrique, partielle ou circonférentielle. La coloration par l'orcéine montrait un réseau élastique périphérique moins abondant dans un TDN par rapport à une artère ou une veine. Les 10 plans de coupe réalisés ont mis en évidence l'apparition d'un parenchyme ganglionnaire dans 11 TDN (12%) dépourvus de couche de cellules musculaires lisses. Parmi les patients classés initialement ypN1c (n=13), 7 (54%) ont été reclassés en ypN+.

Discussion

La présence d'une couche concentrique de cellules musculaires lisses est une caractéristique anatomique de la capsule d'un GN. Cette caractéristique est retrouvée dans 42% des TDN après RCT et constitue un critère microscopique fiable, dans ce contexte, permettant de distinguer un TDN d'un N+. Dans cette étude, nous avons pu identifier l'origine ganglionnaire de 54% des TDN permettant de reclasser la moitié des patients initialement ypN1c en ypN+.

Conclusion : ce nouveau critère microscopique est à rechercher lors de l'analyse morphologique d'un TDN et plus particulièrement chez les patients ypN1c.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Pathologie digestive et hépatique

C19. Hépatites induites par immunothérapie anti-CTLA4 et anti-PD1/PDL1: analyse histologique d'une série de 9 cas

Auteurs : B. PAPOUIN (1), E. DE-MARTIN (2), J-M. MICHOT (3), S. CHAMPIAT (3), C. MATEUS (3), O. LAMBOTTE (1), B. ROCHE (2), S. LAGHOUATI (3), A. MARABELLE (3), D. SAMUEL (2), C. GUETTIER (1)

- (1) AP-HP Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France
- (2) AP-HP Hôpital Paul-Brousse, 12 avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif, France
- (3) Institut Gustave-Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France

Introduction

Les anti-CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) et anti-PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein 1 pathway) ont révolutionné le pronostic de plusieurs types de cancer au stade métastatique. La stimulation du système immunitaire à visée antitumorale peut induire cependant des effets secondaires. Des cas d'hépatites ont été rapportés sous anti-CTLA4 et anti-PD1/PDL1.

Objectifs

Le but de cette étude est de caractériser au plan morphologique les hépatites induites par les anti-CTLA4 et anti-PD1/PDL1.

Méthodes

Parmi 1250 patients traités par anti-CTLA4 et/ou anti-PD1/PDL1 entre décembre 2013 et décembre 2016, 9 (âge moyen 53 ans 5H/4F) ont présenté une hépatite de grade 3-4 (médiane ALT 429 IU/L, AST 344 IU/L). 4 des 9 patients recevaient un anti-CTLA4 combiné dans 2 cas à un anti-PD1. Les 5 autres patients recevaient un anti-PD1/PD-L1. Aucun patient n'avait d'autoanticorps à un taux significatif. Tous les patients ont eu une biopsie hépatique qui a été relue sur coupes HES, Picosirius, Perls complétées par un immunomarquage CD3, CD4, CD8, PD1, PD-L1, ERG pour une évaluation qualitative et semi-quantitative des lésions histologiques. Un patient a eu une 2ème biopsie à 16 jours d'intervalle pour aggravation.

Résultats

Les 9 biopsies initiales montraient des lésions d'hépatite aiguë de sévérité inégale, associée chez 2 patients à une fibrose F1 et chez 1 patient à une fibrose F3 d'origine biliaire. L'infiltrat inflammatoire était lymphocytaire et histiocytaire sans contingent plasmocytaire notable. Chez les 4 patients sous anti-CTLA4, l'activité nécrotico-inflammatoire était plus sévère avec des lésions d'hépatite granulomateuse. Les granulomes épithélioïdes, mal limités, comportaient des dépôts de fibrine dans 3 cas, dont 2 sous forme d'anneaux de fibrine autour d'une vacuole lipidique. La seconde biopsie à J16 du cas le plus sévère montrait la disparition des granulomes et une hépatite chronique très active A3F1.

Chez les 5 patients sous anti-PD1/PDL1 les lésions d'hépatite étaient plus hétérogènes sans aucun granulome.

L'immunomarquage montrait une proportion plus importante de lymphocytes T CD8+ et des altérations des cellules endothéliales sinusoidales chez les patients traités par anti-CTLA4.

Discussion

Les hépatites induites par des inhibiteurs du checkpoint immunitaire sont rares (<1% des patients). Leurs caractéristiques anatomo-cliniques ne sont pas celles d'hépatites autoimmunes. Notre série permet d'identifier un profil lésionnel spécifique d'hépatite granulomateuse avec dépôts de fibrine chez les patients sous anti-CTLA4. L'analyse séquentielle de 2 biopsies du même patient suggère un risque de passage à la chronicité de ces lésions.

Conclusion

Cette étude est la première permettant de comparer le type d'atteinte hépatique induite par différentes immunothérapies. Le profil lésionnel spécifique des hépatites dues aux anti-CTLA4 justifie des études immunologiques complémentaires pour élucider les mécanismes en cause. L'apport pronostique de la biopsie hépatique est essentiel pour la prise en charge thérapeutique de ces hépatites.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Pathologie digestive et hépatique

C20. Microbiote et perte de l'intégrité de la barrière intestinale dans la susceptibilité individuelle à la maladie alcoolique du foie.

Auteurs : M.DUPEUX (1), L.WRZOSEK (1), V.LIEVIN-LE-MOAL (1), M.SPATZ (1), D.CIOCAN (1), C.HUGOT (1), S.PREVOT (2-4), G.PERLEMUTER (1-3-4), AM.CASSARD (1)

- (1) INSERM U996, Université Paris Sud, Université Paris Saclay, Clamart, France
- (2) AP HP, Anatomie pathologique, Hôpital Antoine Bécélère, Hôpitaux universitaires Paris Sud, Clamart, France
- (3) AP HP, Hépatogastroentérologie et nutrition, Hôpital Antoine Bécélère, Hôpitaux universitaires Paris Sud Clamart, France
- (4) Université Paris Sud, Faculté de médecine Paris Sud, Kremlin Bicêtre, France

La susceptibilité individuelle au développement de lésions hépatiques en cas de consommation excessive et chronique d'alcool s'explique en partie par la spécificité du microbiote intestinal (MI). Dans un modèle murin d'alcoolisation, nous avons montré que la pectine, prébiotique favorisant la croissance d'espèces telles que les Bactéroïdes, prévient l'apparition des lésions hépatiques et s'accompagnerait d'une restauration de la qualité de la perméabilité intestinale, altérée au cours de la maladie alcoolique du foie (MAF). Elle pourrait donc constituer un nouvel outil thérapeutique dans la MAF. Nous avons donc évalué l'impact de la pectine sur des souris humanisées avec un MI de patient atteint de MAF sévère.

Des souris conventionnelles ont reçu le microbiote de patients ayant une hépatite alcoolique aiguë, toutes ont été alcoolisées, certaines ont reçu de la pectine. L'implantation du microbiote humain, après lavage intestinal au polyéthylène glycol, mis au point dans le laboratoire, est confirmée par NGS de l'ARN 16S. Pour déterminer le rôle protecteur éventuel de la pectine et la qualité du MI, nous avons analysé le foie, la paroi intestinale et sa barrière muqueuse. Pour évaluer le rôle du MI sur la perméabilité intestinale, l'organisation spatiale des bactéries intestinales adhérentes au mucus a été étudiée.

Microscopie optique et analyse moléculaire (marqueurs ARN et protéines) ont montré que les foies des souris alcoolisées présentent une stéatose diffuse pratiquement absente chez les souris ayant reçu de la pectine dont les marqueurs de l'inflammation sont diminués par rapport à ceux des animaux au régime sans pectine.

Dans l'intestin, alors qu'aucune variation microscopique n'est observée dans le grêle, dans le colon nous observons une diminution du nombre des cellules calciformes associée, chez les souris ayant reçu de la pectine, à une augmentation de la mucosécrétion alcianophile dans des cellules à pôle muqueux fermé. Ce mucus est PAS et MUC2 négatifs témoignant d'une métaplasie. L'analyse du mucus colique a été couplée à celle des bactéries adhérentes. Une cartographie de l'organisation du mucus a montré sa variabilité selon l'étage intestinal. La nature et la répartition des bactéries du microbiote ont été étudiées par FISH à l'aide de sondes oligonucléotidiques globales mais aussi spécifiques, notamment pour *Akkermansia muciniphila*, bactérie commensale dégradant le mucus.

Cette étude de la composition et de l'organisation spatiale du microbiote et du mucus au cours de la MAF montre la complexité des interactions « hôte-organisme » dans le tractus gastro-intestinal. La modification à visée thérapeutique de la composition ou de la quantité du mucus intestinal chez l'homme, par l'intermédiaire de prébiotique, pourrait modifier l'organisation des bactéries intestinales, sélectionner les bactéries « bénéfiques » au détriment des bactéries « pathogènes », éviter le passage de métabolites nocifs et donc à terme, protéger le foie.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Pathologie digestive et hépatique

C21. adénocarcinome iléal et maladie de crohn: une étude unicentrique soulignant l'importance de la détection d'une dysplasie.

Auteurs : C. GROLLEAU (1), N. POTE (1-2) N. GUEDJ (1-2), M. ZAPPA (1), N. THEOU-ANTON (3), Y. BOUHNİK (1-2), Y. PANIS (1-2), D. CAZALS-HATEM (1)

- (1) Hôpital Beaujon, 100 Boulevard Du Général Leclerc, 92110 Clichy, France
(2) Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75018 Paris, France
(3) Hôpital Bichat, 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

Introduction

L'adénocarcinome du grêle chez des patients atteints de maladie crohn (mc) est une pathologie bien connue mais rare avec une incidence variant entre 0,08% et 2,2% selon les études, souvent découverte de façon fortuite sur les pièces de résection chirurgicale.

Objectifs

l'objectif de notre étude était d'actualiser l'incidence, les caractéristiques clinique, pathologique et moléculaire des adénocarcinomes iléaux (ai) associés à la mc.

Méthodes

tous les ai diagnostiqués chez des patients opérés pour une mc entre janvier 2006 et janvier 2016 ont été inclus rétrospectivement. les caractéristiques clinico-pathologiques ont été analysées et le suivi a été rapporté. durant cette décennie, 522 patients ont eu une résection iléale pour mc et 9 avaient un ai sur l'iléon terminal. le phénotype msi a été analysé dans tous les cancers ; les mutations génétiques de braf et kras ont été explorées.

Résultats

parmi les 9 patients de l'étude, 6 étaient des hommes (66%). l'âge médian au diagnostic du cancer était de 46 ans (37-67 ans). la durée médiane d'évolution de la mc était de 15 ans [0-32 ans]. sept patients présentaient des symptômes d'occlusion réfractaire au traitement médical. l'imagerie pré-opératoire montrait une sténose d'allure tumorale chez 2 patients (29% des patients explorés). des biopsies préopératoires mettaient en évidence des lésions néoplasiques chez 5 (56%) patients (dysplasie chez trois et adénocarcinome chez deux) justifiant une chirurgie.

Sur toutes les pièces de résection, l'ai siégeait en zone d'iléite active, avec des lésions de dysplasie adjacente et de la dysplasie iléale à distance sur 7 (78%) pièces. un ai tubulo-glandulaire de stade i était observé chez 33% des patients. un adénocarcinome de haut grade de stade iv était observé chez 56% des patients et les différenciations mucineuse ou en bague à chaton prédominaient chez 44% des patients. l'analyse moléculaire ne retrouvait aucune mutation braf, une mutation kras dans un cas et un profil d'instabilité des microsatellites évocateur d'un syndrome de lynch dans un cas. après une médiane de suivi de 24 mois [7-82], 4 patients étaient décédés (44%) avec un ai avancé de stade iv.

Discussion

dans notre centre-expert, la prévalence de l'ai dans la mc était de 1,7%, similaire aux données de la littérature. le diagnostic d'ai n'était pas fait en imagerie chez 71% des patients explorés. il existait des lésions de dysplasie adjacentes à la tumeur iléale chez tous les patients. ces lésions néoplasiques étaient détectées avant la chirurgie chez tous les patients ayant bénéficié de biopsies iléales.

Conclusion :

L'ai sur mc reste rare mais de diagnostic difficile, fait à un stade néoplasique avancé exposant à un sur-risque de mortalité. cette étude met en avant l'importance de la détection de lésions dysplasiques par endoscopie systématique chez tous les patients chez qui la chirurgie n'est pas initialement envisagée.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Pathologie digestive et hépatique

C22. Le « grêle radique » : analyse anatomoclinique d'une cohorte monocentrique de 41 patients avec résection iléale étendue.

Auteurs : J. DIDIER (1), J. CROS (1), N. GUEDJ (1), M. ZAPPA (2), F. JOLY (3), Y. PANIS (4), D. CAZALS-HATEM (1)

- (1) Département de Pathologie, Hôpital Beaujon, 100 boulevard du Général Leclerc, 92118 Clichy, France
(2) Département de Radiologie, Hôpital Beaujon, 100 boulevard du Général Leclerc, 92118 Clichy, France
(3) Département de Gastro-entérologie et d'Assistance nutritive, Hôpital Beaujon, 100 boulevard du Général Leclerc, 92118 Clichy, France
(4) Département de Chirurgie colorectale, Hôpital Beaujon, 100 boulevard du Général Leclerc, 92118 Clichy, France

Introduction

Le « grêle radique » (GR) est une entérite chronique secondaire à une radiothérapie, survenant une à plusieurs années après une irradiation pour cancer, nécessitant chez 1/3 des patients une résection iléale pour troubles occlusifs. L'objectif de notre étude était de caractériser les lésions du GR et de les corréler à la présentation clinique.

Matériel et méthode

Etude monocentrique rétrospective observationnelle chez les patients opérés à l'hôpital Beaujon entre 2006 et 2017 d'un GR. Les données macroscopiques, histologiques et cliniques ont été recueillies et corrélés à la présentation clinique et au suivi.

Résultats

41 des 45 patients opérés d'un GR ont été inclus (4 patients exclus pour carcinose). Il s'agissait de 39 femmes (95% des patients), d'un âge médian de 65 ans [40 ; 88], ayant reçus une radiochimiothérapie ou une radiothérapie seule pour cancer gynécologique dans 56% (n=23) et 80% (n=33) des cas respectivement, 2 années en médiane [1 ; 41] avant la résection iléale. Une résection iléo-caecale emportant en médiane 60 cm d'iléon [14 ; 220] était réalisée chez 33 patients (80%). En macroscopie, des adhérences fibreuses (78%), une encapsulation mésentérique (17%), des sténoses (49%), une microgrélie (29%) étaient présentes. En histologie, des ulcérations ou fistules (34%), une ischémie épithéliale (63%), et une atrophie de la musculature (66%) étaient notées. Des lésions artérielles sévères oblitérantes étaient présentes chez 59% des patients (n=24), définissant un GR de « phénotype vasculaire ». Ces GR de « phénotype vasculaire » comportaient significativement plus d'ulcérations ou de fistules (n=14, p=0,002), d'ischémie (n=26, p<0,0001), d'atrophie musculaire (n=27, p=0,047) et une marge iléale proximale atteinte (n=6, p=0,032), comparés aux GR sans lésion artérielle (n=17, 41%) ; ces derniers présentaient plus d'adhérences (n=17, p=0,005) ou une encapsulation mésentérique (n=6, p=0,014), définissant le GR de « phénotype fibreux ».

Le délai entre la radiothérapie et la chirurgie était plus long chez les patients avec GR de « phénotype vasculaire » comparé aux GR de « phénotype fibreux » (9,8 ans +/- 2 vs 1,4 ans +/- 0,3, p=0,0026). En revanche, l'âge, la chimiothérapie (n=23, 56%, p=0,20), la présence de facteurs de risque vasculaires (n= 20, 49%, p=0,75), la récurrence de l'occlusion (n=7, 17%, p=0,21), la survenue d'un syndrome de grêle court (n=20, 49%, p=0,76) n'étaient pas corrélés au « phénotype vasculaire ».

Conclusion

Deux phénotypes de GR ont été isolés, répondant à deux présentations clinicopathologiques distinctes : un phénotype fibreux générant des occlusions par brides ou encapsulation fibreuse chez 41% des cas, et un phénotype vasculaire chez 59% des cas, générant plus de fistule par ischémie, et opérés tardivement après la radiothérapie.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Pathologie digestive et hépatique

C23. Les lésions pré-néoplasiques des cancers colorectaux développés sur Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) ne sont pas toujours celles que l'on recherche.

Auteurs : S.RAIS (1), G.MEURETTE (2), A.BOURREILLE (3), C.BOSSARD (1), J-F.MOSNIER (1)

- (1) Service d'anatomie et cytologie pathologique, 1 place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1, France
- (2) Service de chirurgie digestive et endocrinienne, 1 place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1, France
- (3) Service de gastro-entérologie-hépatologie et assistance nutritionnelle, 1 place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1, France

Objectif

Le but de ce travail était d'évaluer la fréquence des cancers intestinaux et la nature des lésions précancéreuses dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin traitées chirurgicalement.

Matériel et méthodes : Tous les adénocarcinomes diagnostiqués chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin traités chirurgicalement de 1993 à 2016 étaient recherchés dans le fichier informatique du service d'Anatomie Pathologique. Vingt deux cancers intestinaux développés chez 19 patients (5 maladies de Crohn, 13 rectocolites hémorragiques et 1 colite indéterminée) étaient ainsi isolés. Les dossiers cliniques et les comptes rendus histologiques étaient relus et les lames étaient revues. Les lésions carcinomateuses, leurs lésions néoplasiques précessives, définies comme les lésions pré-cancéreuses directement contiguës au carcinome infiltrant, et les lésions néoplasiques pré-cancéreuses associées, situées à distance du cancer étaient classées selon la classification de l'OMS 2010.

Résultats

Sur les 733 pièces opératoires examinées, l'indication de la résection était un cancer développé sur maladie inflammatoire chronique de l'intestin dans 12 cas diagnostiqués sur des biopsies de surveillance. Neuf cancers (41%) étaient diagnostiqués fortuitement (4 crohn, 4 rectocolites ulcéro-hémorragiques, 1 colite indéterminée). Le délai d'évolution moyen de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin était de 16,8 ans. Les patients étaient 9 femmes et 10 hommes (âge moyen = 51,3 ans). Histologiquement, 11 adénocarcinomes étaient sans spécificité (NOS) (50%), 10 mucineux (45%), et 1 adénocarcinome à cellules claires (5%). Au contact de 7 cancers (32%), la lésion précessive pouvait être classée selon la classification de l'OMS 2010 en adénome tubuleux (n=1), adénome villositaire (n=2), adénome tubulo-villositaire (n=3) et en adénome festonné traditionnel avec dysplasie conventionnelle (n=1). Au contact de 7 autres cancers (32%), la lésion précessive avait une morphologie inclassable selon l'OMS 2010, incluant une hyperplasie villositaire hypersécrétante (n=4), une lésion festonnée (n=1) et une lésion papillaire (n=2) dont la dysplasie cytologique ne remplissait pas les critères de la dysplasie conventionnelle, ni festonnée. Six cancers (27%) ne présentaient pas de lésion précessive à leur contact. Quatre des cancers (18.2%) avaient à distance une lésion pouvant être classée selon la classification de l'OMS 2010 en adénome tubulo-villositaire (n=1), adénome tubuleux (n=1), adénome festonné sessile (n=1) et en dysplasie conventionnelle en muqueuse plane (n=1). Les lésions observées à distance de 4 autres cancers (18.2%) étaient inclassables selon l'OMS 2010 : une hyperplasie villositaire hypersécrétante (n=2), une lésion festonnée inclassable (n=1) et un polype d'aspect hyperplasique inclassable (n=1).

Conclusion

La proportion de cancers colorectaux sur maladie inflammatoire chronique de l'intestin découverts fortuitement sur pièces opératoires est élevée. Les lésions pré-néoplasiques inhabituelles comme l'hyperplasie villositaire hypersécrétante, sont fréquentes dans les maladies inflammatoires de l'intestin et pourraient expliquer les échecs du dépistage dans ce contexte.

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Pathologie digestive et hépatique

C24. La protéine p53 peut être « absente » dans les lésions néoplasiques précoces du tube digestif

Auteurs : A. CANARD (1), J.F. FLEJOU (1)

- (1) Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Le gène TP53 est le gène suppresseur de tumeur le plus fréquemment muté dans les lésions néoplasiques, en particulier dans les lésions dysplasiques du tube digestif. La surexpression de la protéine p53 en immunohistochimie, qui résulte d'une mutation faux-sens, est un marqueur utile pour confirmer une dysplasie, notamment dans un endobrachyœsophage (EBO). Il a été rapporté dans l'EBO des cas de dysplasie associée à une absence totale d'expression de p53 (1). Ce pattern « absent » est probablement le résultat d'une mutation non-sens du gène TP53 aboutissant à une protéine tronquée.

Le but de ce travail était de présenter les caractéristiques des lésions néoplasiques digestives avec absence d'expression de p53 observées dans notre service de 2011 à 2017. Pendant cette période, 31 cas de dysplasie ou de carcinome du tube digestif associés à une absence totale d'expression de p53 ont été observés, dont 24 cas de consultation. Parmi ces 31 cas, 23 correspondaient à des lésions néoplasiques sur EBO, dont 21 dysplasies de haut grade (DHG) ou adénocarcinomes. Pendant la même période, parmi les lésions néoplasiques sur EBO adressées dans le service pour consultation, 16 présentaient un profil normal d'expression de p53, et 52 présentaient une hyperexpression. Six prélèvements coliques de 5 patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (2 rectocolites hémorragiques et 3 maladies de Crohn) présentaient des lésions de DHG ou d'adénocarcinome p53 « absente ». Enfin, en muqueuse malpighienne œsophagienne, une DHG et un carcinome épidermoïde p53 « absents » étaient observés.

Ce travail montre que le pattern « absent » d'expression de la protéine p53 peut s'observer dans différentes lésions néoplasiques du tube digestif, mais qu'il est particulièrement fréquent en cas de néoplasie développée dans un EBO. Dans ce cadre, il indiquerait un risque évolutif vers une lésion infiltrante élevée. Ce profil d'expression doit donc être connu des pathologistes qui ont à examiner ce type de prélèvements.

- (1) Kaye PV et al. Histopathology 2010;57:933-5

LUNDI 20 NOVEMBRE
COMMUNICATIONS ORALES SFP
Pathologie moléculaire-cytologie-néphrologie

C25. Étude des facteurs pronostiques cliniques et histologiques à partir d'une série de 113 patients atteints d'une vascularite rénale à ANCA.

Auteurs : L. BITTON (1), C. VANDENBUSSCHE (2), J-B. GIBIER (1), C. CORDONNIER (3), J. VERINE (4), P. BATAILLE (5), R. AZAR (6), E. MACNAMARA (7), P-Y. HATRON (8), F. GLOWACKI (9), M-C. COPIN (1), T. QUEMENEUR (2), V. GNEMMI (1).

- (1) Institut de Pathologie, CHU Lille, 59000 Lille, France;
- (2) Néphrologie, Médecine Interne et Vasculaire, CH de Valenciennes, 50479 Valenciennes, France;
- (3) Anatomie pathologique, C HU Amiens-Picardie, 80054 Amiens, France;
- (4) Anatomie pathologique, Hôpital Saint Louis, 75010 Paris, France;
- (5) Néphrologie, C H de Boulogne-sur-Mer, 62321 Boulogne-sur-Mer, France;
- (6) Néphrologie, C H de Dunkerque, 59140 Dunkerque, France;
- (7) Néphrologie/hémodialyse, C .H. de Béthune, 62408 Verquigneul, France;
- (8) Médecine interne, CHU Lille, 59000 Lille, France;
- (9) Néphrologie, CHU Lille, 59000 Lille, France.

Introduction

Le diagnostic de vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (AAV) repose sur la ponction-biopsie

rénales (PBR). Une classification histologique glomérulaire proposée en 2010 par Berden et coll. aide à établir le pronostic rénal de ces patients atteints d'AAV. Le but de notre étude était de réévaluer la valeur pronostique de cette classification au sein de la population française et de déterminer les facteurs de risque de rechute rénale.

Méthodes

Les données clinico-biologiques et histologiques de 113 patients atteints d'une AAV rénale, diagnostiquée entre 2003 et 2013, ont été recueillies dans cette étude rétrospective et multicentrique. Une relecture des PBR a permis de classer chaque patient dans un des groupes de la classification de Berden. La survie rénale et globale de cette classification et la valeur pronostique d'autres critères clinico-biologiques et histologiques ont été analysées.

Résultats

Notre étude permettait de valider en analyse de survie rénale et globale cette classification. La survie rénale à 1 an et 5 ans était respectivement de 94% et 89,5% pour le groupe focal, 80% et 80% pour le groupe croissant, 82% et 66,5% pour la classe mixte, 72% et 54,5% pour le groupe scléreux. En analyse multivariée, une fibrose interstitielle (CI) > 25% ($p=0,01$) et un débit de filtration glomérulaire bas au diagnostic ($p<0,0001$) étaient associés à une survie rénale plus défavorable. Seul un âge plus élevé au diagnostic était un facteur de risque indépendant de décès global ($p=0,01$). En regroupant les patients des groupes croissant et mixte en un groupe intermédiaire, nous avons montré que ceux avec une CI > 25% partageaient la même survie rénale que le groupe scléreux alors que le groupe intermédiaire ayant $\leq 25\%$ de CI avait un pronostic rénal intermédiaire avec la classe focale. Enfin, une durée plus longue d'immunosuppression en entretien et un infiltrat interstitiel > 25% étaient les deux seuls facteurs protecteurs d'une rechute rénale en analyse multivariée ($p=0,0004$ et $p=0,016$ respectivement).

Conclusion

Nous avons validé la classification de Berden en termes de survie rénale et globale. Néanmoins, Berden n'était pas être un facteur pronostique indépendant, à la différence de la fibrose interstitielle. Proposer une classification de Berden modifiée par la fibrose interstitielle pourrait être intéressante pour améliorer l'évaluation des capacités de récupération des patients atteints d'AAV rénale à partir de données histologiques initiales.

Référence bibliographique

Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1 oct 2010;21(10):1628-36

LUNDI 20 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Pathologiemoléculaire-cytologie-néphropathologie

C26. Une méthode d'expression génique simple, réalisable en routine sur tissu fixé et paraffiné permet de distinguer entre myocarde sain, rejet humoral et rejet cellulaire sur biopsie endomyocardique.

Auteurs : N. ADAM (1), G. COUTANCE (2) P. RUMINY (3), F. DRIEUX (3), A. FRANCOIS (4), P. BRUNEVALL (5) J.P. DUONG VAN HUYEN (1)

- (1) Hôpital Necker Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris, France
- (2) Hôpital Pitié Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
- (3) Centre Henri Becquerel, Rue d'Amiens, 76038 Rouen, France
- (4) Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont, 76038 Rouen, France
- (5) Hôpital Européen George Pompidou, 20 Rue Leblanc, 75015 Paris, France

En transplantation d'organe solide et en particulier en transplantation cardiaque, l'anatomie pathologique reste le gold standard pour le diagnostic de rejet cellulaire et humoral. Cependant, malgré une standardisation et une réévaluation régulière, les classifications histopathologiques du rejet cardiaque restent soumises à de nombreuses limitations : définition arbitraire des grades diagnostiques, reproductibilité imparfaite et spécificité lésionnelle parfois limitée. Récemment, plusieurs études d'expression pan-transcriptomique par puce Affimetrix (type HU-133) ont été réalisées en transplantation

d'organe solide, sur prélèvements tissulaires de greffon congelé. Ces études ont permis de développer différents scores de rejet, basés sur les niveaux d'expression de multiples gènes. Ces scores se sont révélés sensibles et spécifiques pour le diagnostic de rejet ainsi que pour la stratification du risque de perte de greffon.

Ces études permettent d'envisager dans un futur proche, à l'instar de la bio-pathologie tumorale, une médecine personnalisée. Cependant, malgré leur performance élevée, ces scores restent difficilement applicables en routine en raison de leur coût et de la nécessité d'obtenir du tissu congelé supplémentaire, ce qui peut générer un risque supplémentaire pour le patient ou diminuer la quantité de tissu disponible pour l'analyse histologique.

Nous avons développé une signature moléculaire diagnostique du rejet cardiaque à l'aide de la RT-MLPA (Reverse Transcription Multiplex Ligase Dependant Probe Amplification). La RTMLPA est un test d'expression génique rapide, robuste et réalisable sur biopsie endomyocardique fixées en formol, incluses en paraffine et même de petite taille. Cette technique permet la mesure semi-quantitative des niveaux d'expression d'une vingtaine de gènes clés impliqués dans le rejet cellulaire ou humoral. Cette signature moléculaire restreinte est dérivée de la littérature et comprend des molécules impliquées dans l'activation endothéliale, la cytotoxicité ou la réponse interféron gamma.

Le traitement bio-informatique des données obtenues est réalisé par un algorithme de classification qui aboutit à trois scores : un score de rejet global, un score de rejet cellulaire et un score de rejet humoral, chacun associé à la probabilité d'appartenance à chacune de ces catégories.

La RT-MLPA permet ainsi de discriminer de manière performante entre absence de rejet, rejet humoral, rejet cellulaire ou rejet mixte, ce qui a été démontré par clustering hiérarchique non supervisé et par analyse en composante principale (R, version 3.1.3). Cette technique pourrait donc être un outil d'aide au diagnostic, notamment dans les situations délicates de rejet sévère ou la constituante humorale est difficile à évaluer, ou en cas de rejet de faible intensité, difficile à mettre en évidence en histologie.

La prise en compte en parallèle des altérations moléculaires et des anomalies tissulaires ouvre de nombreux champs d'investigations potentiels, tels que la validation moléculaire de nouveaux signes histologiques de rejet et pourrait aboutir, à terme, à une pratique histopathologique intégrée en transplantation d'organe solide, morphologique et moléculaire.

LUNDI 20 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Pathologiemoléculaire-cytologie-néphropathologie

C27. Impact de la dégradation de l'ADN extrait de tissus fixés et inclus en paraffine conservés plusieurs années sur les techniques de séquençage nouvelle génération (NGS)

Auteurs : A. PUJALS (1-2), A. GUYARD (1), A. BOYEZ (1), C. ROBE (6), J. TRAN-VAN-NHIEU (1-2), Y. ALLORY (1-2), J. MOROCH (1), O. GEORGES (3), J. FOURNET (3), E. ZAFRANI (1-2), K. LEROY (4-5)

- (1) GH Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France
- (2) Université Paris-Est Créteil, 61 Avenue du Général de Gaulle, 94010 Créteil, France
- (3) Cabinet d'anatomie pathologique, 60 rue de Wattignies, 75012 Paris, France
- (4) Hôpital Cochin, 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France
- (5) Université Paris Descartes, 12 Rue de l'École de Médecine, 75000 Paris, France
- (6) INSERM U955, 61 Avenue du Général de Gaulle, 94010 Créteil, France

Lors d'une étude réalisée en 2014, nous avons analysé la qualité et la quantité de l'ADN extrait à partir d'un même bloc tissulaire (46 tumeurs colo-rectales, vésicales ou pulmonaires) avant et après un stockage médian de 5.5 ans dans des conditions « standard » (température et hygrométrie non contrôlées). Nous avons utilisé la PCR-HRM ciblant KRAS exon 2 pour quantifier la proportion d'ADN amplifiable. Nous avons récemment réalisé une expérience de qPCR permettant de quantifier simultanément 3 cibles génomiques différentes avec une taille d'amplicon de 75, 150 ou 300 pb (DNA Quality Control Assay, Promega) sur 35 échantillons de cette série. Les résultats obtenus

lors de cette expérience montrent que la quantité d'ADN amplifiable mesurée par la cible de 75bp est en médiane de 32% (min 4%, max 91%) dans l'ADN extrait après stockage comparé à l'ADN extrait initialement. Le pourcentage d'ADN amplifiable pour l'amplicon de 150 pb comparativement à la cible de 75pb diminue de 58% (ADN extrait initialement) à 16% (ADN extrait après stockage) ($p < 0,0001$, test de Wilcoxon), et cette fraction chute de manière drastique de 31% à 2% pour l'amplicon de 300 pb comparativement à la cible de 75 pb ($p < 0,0001$, test de Wilcoxon). Nous avons ensuite évalué l'impact de la dégradation de l'ADN sur les analyses de statut mutationnel en réalisant une expérience de NGS (PGM, Lifetechnologies) sur 12 échantillons (4 colons, 4 vessies, 4 poumons). Nous avons montré que la diminution de la quantité et de la qualité de l'ADN extrait après stockage des tissus fixés et inclus en paraffine est associée à une diminution moyenne de 3.3 fois du rendement de la librairie ainsi qu'à une augmentation moyenne de 4,5 fois du nombre de variants détectés en NGS, témoignant d'un bruit de fond de déamination des cytosine en uracile lié à la fixation formolée prolongée.

Ces résultats mettent en évidence la difficulté qu'il peut y avoir pour réaliser des techniques de biologie moléculaire sur des ADN extraits à partir d'anciens blocs de paraffine. Dans le cas du NGS, l'augmentation du nombre de variants générés peut rendre l'interprétation des résultats difficile. Cette étude soulève donc la question des conditions de stockage des blocs de paraffine qui devraient être optimisées pour limiter la dégradation observée.

LUNDI 20 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Pathologiemoléculaire-cytologie-néphropathologie

C28. Évaluation des performances de l'immunohistochimie dans la détection des altérations chromosomiques et épigénétiques du gène BRCA1 au sein des carcinomes séreux de haut grade. Etude rétrospective et prospective de 45 carcinomes séreux de haut grade.

Auteurs : J.PONTOIZEAU (1), D.VAUR(2), C.JEANNE (3), S.KRIEGER (2), C.BLANC-FOURNIER (3).

- (1) Service de pathologie, C.H. Argenteuil, 95100 Argenteuil, France
- (2) Laboratoire de biologie et d'analyses génétiques, Centre François-Baclesse, 14000 Caen, France
- (3) Service de pathologie, Centre François-Baclesse, 14000 Caen, France

Introduction

Les gènes suppresseurs de tumeur BRCA1 et BRCA2 codent pour des protéines jouant un rôle clé dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN. Le carcinome séreux de haut grade (CSHG) est le cancer de l'ovaire (CO) le plus fréquemment associé à des altérations chromosomiques ou épigénétiques de ces deux gènes (environ 33% des cas). Depuis décembre 2014, les CSHG BRCA mutés sont éligibles à une nouvelle classe de médicament, les inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose-polymérase) imposant la recherche de ces mutations à partir de matériel tumoral fixé et inclus en paraffine. Cette détection reste encore aujourd'hui complexe en raison de la grande taille des gènes BRCA et de l'absence de hotspot mutationnel. Dans ce contexte, l'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt de l'immunohistochimie (IHC) par l'intermédiaire de l'anticorps anti-BRCA1 Ab-1 (MS100) comme technique de dépistage de l'ensemble des altérations chromosomiques et épigénétiques du gène BRCA1.

Méthode

L'IHC a été réalisée avec l'anticorps Ab-1 (MS110) pour lequel une perte d'expression nucléaire était attendue au sein des cellules tumorales présentant une mutation tronquante du gène BRCA1. L'interprétation a été réalisée sans connaissance du statut du gène BRCA1, par deux pathologistes, de manière semi-quantitative avec une évaluation de l'intensité du marquage et du nombre de cellules marquées. Les tumeurs ont été classées en trois catégories: expression perdue, équivoque ou conservée. Ces résultats ont ensuite été comparés à ceux obtenus par séquençage à haut-débit (NSG) de l'ensemble des exons du gène BRCA1 à partir d'ADN issu du même bloc tumoral.

Enfin, le taux de méthylation du promoteur du gène BRCA1 a été recherché pour les cas considérés comme des faux positifs.

Résultats

45 CSHG ont été inclus. 23 provenaient d'une étude rétrospective, monocentrique (Centre François Baclesse) réalisée entre février 2005 et septembre 2014. Les 22 autres tumeurs résultaient d'une étude multicentrique, prospective réalisée de juillet 2015 à juillet 2016. A partir de ces deux cohortes, 71% (32/54) des tumeurs ont été classées de façon concordante. En revanche, seulement 46% (6/13) des CSHG BRCA1 mutés ont été correctement identifiés par l'IHC. Une hyperméthylation du promoteur a été détectée dans 4 tumeurs initialement considérées comme des faux positifs. Au final, l'IHC a permis de dépister les altérations chromosomiques et épigénétiques de BRCA1 avec une Se = 59%, une Spé = 79%, une VPN = 76 % et une VPP = 63%. La concordance était excellente avec un kappa de Cohen = 87%.

Discussion

Notre étude a montré une corrélation insuffisante entre la présence d'une mutation tronquante du gène BRCA1 et la perte d'expression protéique détectée en IHC avec l'anticorps anti-BRCA1 Ab-1 (MS100) pour envisager l'utilisation de cet anticorps dans le dépistage des altérations du gène BRCA1 au sein des CSHG.

LUNDI 20 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Pathologiemoléculaire-cytologie-néphropathologie

C29. Corrélation entre le comarquage p16/Ki67 et le typage HPV sur une série de 153 frottis cervico-utérins

Auteurs : C. ILLAC (1), J. MEILLEROUX (1), C. PASQUIER (2), M. COURTADE-SAIDI (1), M.-L. QUINTYN-RANTY (1)

- (1) Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU/UCT-Oncopole, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France
- (2) Service de biologie-virologie, CHU Purpan, 170 avenue de Casselardit, 31059 Toulouse, France

Introduction et contexte

Les cancers du col utérin sont liés aux Papilloma Virus Humains (HPV) dits de « haut risque oncogène » (sérotypes 16 dans 58,1% des cancers du col de l'utérus, 18 dans 15,7%, 33 dans 4,4% et 31 dans 4%). Bien que le développement du frottis cervico-utérin (FCU) ait réduit l'incidence du cancer cervical invasif, certains critères morphologiques demeurent subjectifs, notamment la classification en atypies cellulaires malpighiennes (atypical squamous cells) de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade (ASC-H). L'utilisation du double marquage immunocytochimique p16INK4A et Ki67 permet de réduire la variabilité interobservateur. Notre objectif était de corrélérer ce comarquage avec le typage HPV.

Matériels et méthodes

Les patientes incluses dans l'étude devaient avoir eu un FCU en phase liquide, permettant la réalisation d'un comarquage p16/Ki67 et la réalisation du test HPV. Le frottis était évalué en monocouche selon la technique HOLOGIC. Un comarquage p16/Ki67 et un test HPV étaient réalisés si le FCU retrouvait des lésions atypiques indéterminées (ASC-US ou ASC-H) ou des lésions de bas grade (LSIL). Le typage HPV était réalisé par une technique de PCR multiplex au laboratoire de virologie (Anplex II – HPV28 Detection).

Résultats et discussion

153 patientes ont été incluses dans notre étude entre janvier 2014 et avril 2016. Le FCU mettait en évidence des lésions ASC-US dans 124 cas (81%) ou des lésions de bas grade (LSIL) dans 22 cas (14%). Le comarquage p16/Ki67 était positif dans 60 cas (36%). Le test HPV retrouvait un HPV haut risque dans 83 cas (54%). Le comarquage p16/Ki67 permettait de prédire la détection d'un HPV haut risque avec une sensibilité de 58% et une spécificité de 83%. Lorsqu'un HPV-HR était détecté, le comarquage p16/Ki67 était positif dans 58% des cas. A l'inverse, le comarquage était négatif dans 83%

des cas avec un test HPV non haut risque (négatif ou bas risque) ($p < 0,0001$).

Cependant il existait une discordance entre les deux tests dans 31% des cas (23% de cas avec comarquage négatif et HPV-HR positif, 8% de cas avec comarquage positif et HPV-HR négatif).

Conclusion

Le comarquage p16/Ki67 sur les frottis cervico-utérins est utile pour sélectionner les patientes à risque de développer des lésions de haut grade, qui devront avoir une colposcopie avec des biopsies. Il est le plus souvent corrélé à la détection d'un HPV-HR. Les patientes avec comarquage positif et test HPV-HR positif font actuellement l'objet d'un suivi.

LUNDI 20 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Pathologiemoléculaire-cytologie-néphropathologie

C30. Biologie moléculaire : nécessité dans le diagnostic et le pronostic des sarcomes

Auteurs : S. LOUATI (1), Y. DAALI (2), N. SENHAJI (1), Y. GLOOR (2), K. AMRANI-JOUTEI (1), L. CHBANI (3) et S. BENNIS (3-4)

- (1) Laboratoire des molécules bioactives, structure et fonction, Faculté des Sciences et Techniques de Fès, Maroc
- (2) Laboratoire de Pharmacologie Et Toxicologie Cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse
- (3) Laboratoire d'anatomie pathologique et de pathologie moléculaire, CHU Hassan II de Fès, Maroc
- (4) Laboratoire de recherche biomédicale et translationnelle, Faculté de Médecine et de pharmacie de Fès, Maroc

Introduction

Les sarcomes des parties molles sont des tumeurs rares dont les classifications morphologique et phénotypique sont peu reproductibles.

Le synovialosarcome (SS) représente environ 7 à 10% des sarcomes des tissus mous et le diagnostic repose principalement sur le contexte clinique, l'aspect histologique et l'immunohistochimie. Plusieurs études ont mis en évidence la t(X;18)(p11;q11) et par conséquent la fusion des gènes SYT-SSX se fait exclusivement dans les SS, ils peuvent donc être utilisés comme excellents signes diagnostiques pour cette malignité.

Plus de 95% des tumeurs du groupe PNET/Ewing contiennent une fusion des gènes EWSR1, FLI-1 et ERG résultant respectivement de la translocation t(11;22)(q24;q12) et t(21;22)(q22;q12). Au niveau moléculaire, les réarrangements du gène EWS montrent une grande diversité. Comme la lésion pathogénique fondamentale dans les tumeurs du groupe PNET/Ewing, l'hétérogénéité moléculaire de ces transcrits de fusion peut avoir une signification fonctionnelle et clinique.

Objectif

L'objectif de ce travail est d'évaluer la valeur diagnostique de SYT-SSX, EWS-FLI1 et EWS-ERG détectée par RT-PCR et par hybridation in situ fluorescente (FISH) chez des patients atteints d'un synovialosarcome et d'une tumeur du groupe PNET/Ewing et de corréler les résultats de recherche avec le pronostic de ces patients.

Méthodes

Une analyse clinique et pathologique a été réalisée sur 78 patients dont 38 SS et 40 PNET. Le réarrangement chromosomique des gènes SYT et EWS a été recherché par la technique FISH. Ensuite, les transcrits de fusion SYT-SSX1, SYT-SSX2, EWS-FLI1 et EWS-ERG ont été identifiés par RT-PCR.

Résultats

L'âge moyen des patients est de 27 ans avec des extrêmes allant de 3 à 66 ans. Tous les cas sont gradés selon la FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer).

Les SS sont composés d'une prolifération de cellules fusiformes. La plupart des cas montrent une positivité des anticorps anti CK et anti EMA. Les tumeurs du groupe PNET/Ewing sont composés d'une prolifération de petites cellules rondes. 90% d'entre eux montrent une positivité intense, membranaire et diffuse de l'anticorps anti CD99. Le

réarrangement des gènes SYT et EWS a été noté respectivement dans 18 et 20 cas. Une RT-PCR est réalisée par la suite sur ces derniers. Les réarrangements SYT-SSX1, SYT-SSX2, EWS-FLI1 et EWS-ERG ont été identifiés. Une corrélation des résultats avec le pronostic des patients est en cours de réalisation.

Conclusion

La RT-PCR est actuellement la base de définition d'un sarcome avec translocation. L'étude des effets de la protéine chimérique au sein de la cellule ouvre beaucoup d'espoirs à une thérapie ciblée. De même, la détection des transcrits de fusion ouvre la voie à une nouvelle ère moléculaire pour le diagnostic en éliminant les diagnostics différentiels. Cette recherche moléculaire est intéressante aussi bien dans le pronostic que dans la surveillance de ces cancers. Mots clés : sarcome – cytogénétique moléculaire– RT-PCR

MARDI 21 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Orl - pédiatrie - pathologie mammaire - pratique

C31. Evaluation comparative des tests Xpert® HPV, INNO-LIPA et de l'IHC de p16 sur tissu fixé au formol et inclus en paraffine de 28 cas de carcinomes oro-pharyngés.

Auteurs : P. LE-VAN-QUYEN (1), F. FASQUELLE (1), D. GUENAT (2), J.L. PRETET (2), A. ONEA (1), A. SCHNEIDER (3), M. LEGRAIN (3), M.P. CHENARD (1), G. AVEROUS (1)

- (1) Département de Pathologie, CHU, 1 avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex, France
- (2) Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, CHRU, Boulevard A Fleming, 25030 Besançon, France
- (3) Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, CHU, 1 avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex, France

Introduction

Le statut HPV des carcinomes oro-pharyngés est un marqueur pronostique susceptible d'impacter la prise en charge thérapeutique du patient.

Le test Xpert HPV (Cepheid) est conçu pour détecter sur frottis cervico-vaginal en milieu liquide 14 HPV à haut risque (HPV-HR) par PCR dans 5 canaux séparés (P1: HPV 16 ; P2: 18-45 ; P3: 31-33-35-52-58 ; P4: 51-59 ; P5: 39-56-66-68).

Jusqu'ici une seule publication rapporte l'utilisation de cette technique sur des coupes de tissu fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) après extraction d'ADN préalable.

Objectifs

Evaluer les performances du test Xpert HPV sur matériel tumoral FFPE comparativement au génotypage par PCR INNO-LIPA Version Extra II (Fujirebio) et à l'immunohistochimie (IHC) de p16 comme méthodes de référence.

Méthodes

Le test Xpert HPV a été d'abord validé sur 6 copeaux à 4 µm d'épaisseur de 10 biopsies de col utérin (5 CIN2-3 et 5 biopsies subnormales) et 5 biopsies anales AIN2-3 et comparé à l'expression immunohistochimique de p16.

Les copeaux ont été déparaffinés, lysés (Protéinase K et ATL lysis buffer, Qiagen) pendant 4 heures à 56°C, chauffés pendant 1 heure à 90°C puis dilués dans 1 ml d'eau ultra-filtrée.

Quatre lysats d'échantillons positifs ont été dilués à 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 and 1/32, afin de déterminer la quantité minimale d'échantillon nécessaire.

Le test Xpert HPV a été réalisé sur tissu FFPE de 28 carcinomes oro-pharyngés déjà testés par PCR INNO-LIPA (13 échantillons HR-HPV+ and 15 HR-HPV-) et comparé à l'expression de p16 en IHC. Seul un marquage intense et diffus de > 80% des cellules tumorales était retenu comme positif.

Résultats

Sur l'ensemble des échantillons testés la concordance globale Xpert HPV/p16 était de 100%.

Xpert HPV détectait les HPV-HR même après dilution au 1/32^{ème}. Deux copeaux se sont avérés suffisants.

Parmi les 28 cas de carcinome oro-pharyngés dont 13 étaient INNO-LIPA HR-HPV positifs et 15 négatifs, la concordance globale INNO-LIPA/Xpert HPV était de 85,7%, avec des concordances négative et positive respectivement de 93,3% et 76,9%.

Discussion

Sur 15 échantillons INNO-LIPA négatifs, un cas était Xpert HPV+ mais également p16 positif. Parmi les 13 cas INNO-LIPA positifs, 3 étaient à la fois Xpert HPV et p16 négatifs, en faveur d'une carcinogénèse non HPV-induite. La détection par PCR INNO-LIPA d'une infection latente à HPV-HR au voisinage de la tumeur pourrait expliquer les discordances observées pour ces 3 cas. De plus, tous les carcinomes oro-pharyngés Xpert HPV+ étaient p16+, correspondant à une concordance globale de 100%.

Conclusion

La concordance globale entre le test Xpert HPV et l'IHC de p16 pour tous les cas analysés était de 100%.

Le test Xpert HPV est réalisable sur de faibles quantités de tissu fixé au formol et inclus en paraffine sans extraction d'ADN préalable.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP

Orl - pédiatrie - pathologie mammaire - pratique

C32. Intérêt de la biopsie de glandes salivaires accessoires pour le diagnostic de l'amylose à transthyréline sauvage (sénile).

Auteurs :

D. BUOB (1), N. BENHAIEM (2), T. DAMY (3).

- (1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Tenon, Paris, France
- (2) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France
- (3) Service de Cardiologie, Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France

Introduction

L'amylose à transthyréline sauvage (ATTRwt) ou « amylose sénile » est une forme d'amylose systémique relativement fréquente dont les manifestations cliniques sont essentiellement dues à l'atteinte cardiaque de la maladie. Le diagnostic anatomo-pathologique nécessite ainsi le plus souvent la réalisation d'une biopsie endomyocardique. L'intérêt de la biopsie de glandes salivaires accessoires (BGSA) pour le diagnostic de l'ATTRwt n'a pas été étudié jusqu'à présent.

Matériel et méthodes

Les critères d'inclusion étaient : (1) diagnostic d'ATTRwt sur la période 2011-2016 ; (2) réalisation d'une BGSA à l'hôpital Henri-Mondor. Une relecture de l'ensemble des BGSA a été réalisée afin de préciser la présence ou l'absence de dépôts d'amylose. Lorsque des dépôts étaient présents, leur abondance et leur localisation (structures glandulaires, parois des vaisseaux, tissu adipeux péri-salivaire) étaient précisées.

Résultats

104 patients ont été inclus. Des dépôts étaient présents sur la BGSA de 49 patients (sensibilité = 47,1 %). Les dépôts étaient globalement peu abondants. Ils étaient situés uniquement au sein des parois vasculaires dans 18 cas, uniquement au contact des structures épithéliales glandulaires (acini et/ou canaux salivaires) dans 16 cas et à la fois au sein des parois vasculaires et au contact des structures glandulaires dans 14 cas ; dans 1 seul cas, les dépôts étaient situés au contact du tissu musculaire strié péri-salivaire. Dans 22 cas, les dépôts péricanalaires prenaient un aspect nodulaire. Les dépôts vasculaires, observés au total dans 32 cas, avaient dans 23 cas un aspect particulier « sous-endothélial ». Le typage des dépôts concluait à une amylose ATTR pour tous les cas où une étude immunohistochimique était réalisée (n=19).

Discussion et conclusion : l'ATTRwt se caractérise par certaines particularités morphologiques des dépôts au sein du tissu salivaire : dépôts nodulaires péricanalaires (également décrits dans certaines

amyloses ATTR héréditaires) et dépôts vasculaires « sous-endothéliaux ». L'étude immunohistochimique permettait de typer les dépôts malgré leur faible abondance. Au total, malgré une faible sensibilité, la BGSA présente donc un intérêt pour le diagnostic d'ATTRwt.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP

Orl - pédiatrie - pathologie mammaire - pratique

C33. Prévalence et particularités diagnostiques de l'œsophagite à éosinophiles lors du suivi systématique d'adolescents opérés pour une atrésie de l'œsophage.

Auteurs : E.LARDENOIS(1), L.MICHAUD(2), A.SCHNEIDER(3), A.ONEA(4), J.REBEUH(3), M.BONNEVALLE(5), R.SFEIR(2-5), F.RENAUD(1), F.GOTTRAND(2), E.LETEURTRE(1)

- (1) Institut de Pathologie, CHU de Lille, avenue Oscar Lambret, 59000 Lille, France
- (2) Centre de référence des Affections Congénitales et Malformatives de L'Oesophage, CHU de Lille, Avenue Eugène Avinée, 59000 Lille, France
- (3) Service de Chirurgie Pédiatrique, CHU de Strasbourg, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, France
- (4) Institut de Pathologie, CHU de Strasbourg, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, France
- (5) Département de Chirurgie Pédiatrique, CHU de Lille, Avenue Eugène Avinée, 59000 Lille, France

Introduction

Le diagnostic différentiel entre une œsophagite à éosinophiles (EoE) et une œsophagite liée au reflux gastro-œsophagien (RGO) est parfois difficile. Ces deux pathologies sont souvent intriquées et ont des similitudes cliniques et histologiques. Cette situation est particulièrement rencontrée chez les patients suivis pour une atrésie de l'œsophage (AO) qui présentent fréquemment un RGO persistant, et chez qui la prévalence de l'EoE serait plus élevée que dans la population générale.

Objectifs

Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence de l'EoE dans une population d'adolescents suivis pour une AO et de rechercher des caractéristiques cliniques ou endoscopiques associées pouvant orienter vers une EoE chez ces patients à risque.

Méthodes : Des biopsies œsophagiennes étagées ont été réalisées de manière systématique, chez 63 patients âgés de 15 à 20 ans suivis pour une AO opérés en période néonatale. Le diagnostic d'EoE était posé avec certitude chez les patients traités par IPP à forte dose durant plus de 4 semaines dont au moins une des biopsies montrait la présence de plus de 15 polynucléaires éosinophiles intra-épithéliaux pour un champs au fort grossissement (/HPF). La symptomatologie digestive et les données endoscopiques étaient recueillies de façon prospective.

Résultats

Une infiltration à polynucléaires éosinophiles intra-épithéliale était constatée chez 34 (54%) des 63 patients inclus. Six (9%) patients présentaient des biopsies avec 15 éosinophiles/HPF. Trois patients étaient sous IPP lors de la réalisation des biopsies et avaient une EoE prouvée. Un patient présentait une diminution du nombre d'éosinophiles après traitement par IPP (50 vs 6 éosinophiles/HPF). Les deux derniers patients n'avaient pas bénéficié de biopsie sous IPP et avaient une suspicion d'EoE. Des antécédents personnels d'atopie étaient plus fréquemment rapportés chez les six patients avec 15 éosinophiles/HPF que chez les 57 patients avec moins de 15 éosinophiles /HPF alors que la symptomatologie ou les données endoscopiques n'étaient pas différentes entre ces deux groupes.

Discussion

La prévalence de l'EoE chez les patients suivis pour une AO (4,7%) était plus élevée dans notre série que dans la population générale (0,89 à 4/10000). Les patients porteurs d'une EoE présentaient tous un contexte atopique. La notion d'atopie et notamment d'allergie alimentaire chez ces patients doit être un signe d'alerte et conduire à la réalisation de biopsies étagées après un traitement par IPP double dose.

Conclusion

Un meilleur dépistage de l'EoE dans cette population pourrait permettre une meilleure prise en charge thérapeutique en particulier des épisodes de dysphagie.

MARDI 21 NOVEMBRE**COMMUNICATIONS ORALES SFP****Orl - pédiatrie - pathologie mammaire - pratique****C34. Le carcinome papillaire solide à polarité inversée du sein est une entité morphologique, immunophénotypique et moléculaire différente des autres lésions papillaires mammaires**

Auteurs : N. ALSADOUN (1), G. MACGROGAN (2), M. LACROIX-TRIKI (3), E. ELALAM (4), M. KOEB (5), I. BEDGEDJIAN(6), S. CHEVRIER (1) R. BOIDOT (1), L. ARNOULD (1)

- (1) Département de Biologie et Pathologie des Tumeurs, Centre Georges-François Leclerc, 1 rue Pr Marion, 21000 Dijon
- (2) Département de Biopathologie, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux cedex
- (3) Département de Biologie et Pathologie Médicales, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif
- (4) Département de Pathologie, Institut Curie – site Saint Cloud, 35 rue Dailly, 92210 Saint Cloud
- (5) Cypath Lyon, 201 route de Genas, 69100 Villeurbanne
- (6) Besançon pathologie, 16 rue Paul Milleret, 25000 Besançon

Le carcinome papillaire solide à polarité inversée du sein (CPSPI) était anciennement dénommé « tumeur du sein ressemblant à un carcinome papillaire de la thyroïde dans sa variante à cellules hautes ». Il s'agit d'une tumeur mammaire de bon pronostic, très rare et très peu décrite, dont le diagnostic est difficile.

Nous avons étudié cette tumeur du point de vue morphologique, immunohistochimique et moléculaire, en la comparant à d'autres lésions papillaires du sein, morphologiquement proches, bénignes ou malignes. 9 cas de CPSPI ont été collectés en France. 6 cas de papillome avec hyperplasie canalaire simple (PHCS), 6 cas de carcinome papillaire enclos (CPE), et 6 cas de carcinome micropapillaire (CMP) ont servi de témoins. Toutes ces tumeurs ont bénéficié d'une étude immunohistochimique extensive et moléculaire (Exome et RNA seq en NGS).

Morphologiquement, les 9 CPSPI analysés sont des tumeurs assez bien limitées, d'architecture papillaire et solide. Elles sont constituées de cellules cubo-cylindriques munies de noyaux aux atypies de bas grade, présentant une polarité inversée (9/9), non retrouvée parmi les autres tumeurs papillaires étudiées. En immunohistochimie, les cytokératines de haut poids moléculaire (CKHPM) sont exprimées dans les CPSPI (8/9), comme dans les PHCS, et sont négatives dans les CPE et CMP. Aucune cellule myoépithéliale n'est mise en évidence à l'aide de la p63 et de la calponine dans les 9 CPSPI, comme dans l'ensemble des CPE et CMP étudiés. Ces CPSPI n'expriment que faiblement les récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et aux androgènes, alors que les autres tumeurs ont tendance à plus fortement les exprimer. Leur index de prolifération est faible (inférieur à 5% pour 7/9 CPSPI). L'ensemble des CPSPI montre un marquage intense avec la calrétinine, qui est très faible voire négatif pour les autres tumeurs.

Les données issues de l'exome par NGS montrent la présence d'une mutation spécifique du gène IDH2 (R172) pour 7 des 9 CPSPI, absente dans les autres tumeurs papillaires. Un anticorps anti-IDH2 muté a ensuite été testé sur l'ensemble des 27 tumeurs, et seuls les 7 CPSPI IDH2 mutés montraient un immunomarquage.

Une mutation PRUNE2 a également été identifiée pour 6 des 9 CPSPI, dont les deux tumeurs non mutées IDH2.

A noter que les mutations d'IDH2 et de PRUNE2 sont très exceptionnelles dans les tumeurs du sein (base Cosmic).

Au total, ces résultats montrent que les CPSPI sont des tumeurs du sein particulières, présentant des caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques et moléculaires tout à fait originales. Le caractère papillaire, l'aspect des noyaux en polarité inversée, l'absence de marqueurs myoépithéliaux, le faible taux d'expression des marqueurs hormonaux, l'expression des CKHPM et de la calrétinine, le faible index de prolifération et la présence d'une mutation caractéristique des gènes IDH2 et/ou PRUNE2 permettent de les différencier des autres tumeurs papillaires mammaires.

MARDI 21 NOVEMBRE**COMMUNICATIONS ORALES SFP****Orl - pédiatrie - pathologie mammaire - pratique****C35. Etude comparée du capital folliculaire ovarien entre l'observation microscopique et l'utilisation d'une nouvelle modalité numérique, dans le cadre de la préservation de la fertilité.**

Auteurs : C. POIROT (1-2), G. LE-NAOUR (2), R. MITRI (3), C. GENESTIE (4), A.GLOAGUEN (2), I. BROCHERIOU (2-5), F. CAPRON (2-5).

- (1) Service d'hématologie, unité AJA, Hôpital Saint Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France.
- (2) UPMC Sorbonne Université, UIMAP, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France.
- (3) ACP Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun, 94000 Créteil, France
- (4) ACP Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France.
- (5) ACP1 HU Pitié-Salpêtrière Charles Foix, 83 Bd de l'Hôpital 75013 Paris, France.

La cryoconservation de cortex ovarien est une technique prometteuse de préservation de la fertilité pour les patientes devant subir des traitements très gonadotoxiques. C'est aussi la seule technique faisable chez la petite fille avant la puberté. La première naissance après greffe de cortex ovarien préalablement cryoconservé, a été rapportée en 2004. Actuellement plus de 86 enfants ont pu voir le jour grâce à cette technique. A chaque congélation de cortex ovarien, un examen ACP (fixation Formolée, inclusion paraffine, HES) est effectué pour rechercher une localisation éventuelle de la pathologie et faire le compte folliculaire. Ce dernier est important pour déterminer l'effet des chimiothérapies avant la conservation d'ovaire (une partie des patientes étant déjà sous chimiothérapie peu gonadotoxique au moment de la conservation d'ovaire) mais également pour apprécier les chances de restauration de la fertilité notamment après greffe d'ovaire. Il est donc très important d'avoir un compte différentiel, le plus précis possible, des différents types de follicules présents dans le fragment d'ovaire examiné. Les follicules ont été classés en follicules primordiaux, primaires précoces (early primary), primaires, secondaires et tertiaires. Le compte de chaque type folliculaire a été effectué au moment de la congélation de l'ovaire au microscope optique (Olympus, Gx20) et secondairement par méthode numérique par un seul observateur.

Pour cette deuxième technique, nous avons utilisé un concept innovant de visualisation, de classement et de comptage folliculaire en utilisant une application (Histolabs-Hewel) dédié à ce protocole. Cette nouvelle interface très ergonomique et plus précise avec une parfaite traçabilité nous permet cette prise en charge du comptage en toute sécurité.

L'objectif de cette étude a été de comparer par deux techniques le compte et la caractérisation des follicules ovariens sur 116 prélèvements de 96 patientes afin de valider la méthode et la précision de l'annotation tactile lors du comptage numérique.

MARDI 21 NOVEMBRE**COMMUNICATIONS ORALES SFP****Orl - pédiatrie - pathologie mammaire - pratique****C36. Diag-Inter : vers un outil national de pilotage, de maîtrise et de valorisation des demandes de second avis en ACP**

Auteurs : S. LEBLANC (1), C. DOLFUS (1), B. LHERMITTE (1), P. LE-VAN-QUYEN (1), D. FETIQUE (2), B. VERGIER (3), JP BELLOCQ (1-2)

- (1) Département de pathologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg, France
- (2) AFAQAP, Hôpital de Haute-pierre, 67098 Strasbourg, France
- (3) Département de pathologie et de biologie des tumeurs, CHU de Bordeaux - Haut Lévéque, 33604 Pessac, France

Contexte

La démarche qualité en ACP concerne le management, la technique et le diagnostic. Ce dernier étant hors du champ de l'accréditation

ISO 15189, il est sécurisé par les demandes de second avis. En 2015, l'AFAGAP a lancé Diag-Inter, un outil métier permettant aux structures d'ACP de suivre leurs demandes de second avis, d'analyser les éventuels écarts diagnostiques entre 1er et 2ème lecteur et d'en déterminer la cause. En parallèle, la spécialité est mobilisée pour faire reconnaître par les pouvoirs publics et la CNAM l'acte de relecture pour 2ème avis et le faire financer.

Objectif

Effectuer un bilan des données collectées dans Diag-Inter, évaluer la capacité de l'outil à piloter et à maîtriser les demandes de second avis à l'échelle nationale.

Méthode

En avril 2017, 1127 demandes d'avis (vs 362 en avril 2016) émanant de 28 structures ont été colligées. La demande d'avis était pour 58% à l'initiative du pathologiste, 26% dans le cadre d'une procédure INCa, 8% dans le cadre d'un protocole national hors INCa ou international, 7% sollicitée par un tiers et 0,3% dans le cadre d'un travail scientifique. En 2016, la répartition était sensiblement la même (respectivement 54%, 25%, 11%, 9% et 0,3%).

Résultats

Un écart diagnostique était constaté dans 22% (158) des dossiers pour lesquels l'information était renseignée (734). Parmi les cas avec diagnostics considérés comme certains par le 1er lecteur, aucun écart ne s'accompagnait d'impact majeur (0/13). L'impact était majeur dans 2% des écarts parmi les diagnostics très probables (1/41), 24% des écarts parmi les diagnostics probables (8/33), 22% des écarts parmi les diagnostics incertains (6/27). En avril 2016, ces pourcentages étaient respectivement de 0%, 5%, 20% et 30%.

Discussion

Le recours au second avis diagnostique est un gage de qualité du diagnostic ACP. Dans la base nationale Diag-Inter, il n'a pas été constaté d'écart diagnostique à impact clinique majeur lorsque le 1er lecteur avait confiance en son diagnostic initial. Ces chiffres seront à confirmer sur une base plus large et plus représentative de l'activité permettant de renforcer et compléter les analyses statistiques, notamment en tenant compte des types de pathologies, d'organes et de techniques. La pertinence de l'outil est néanmoins démontrée. Pour en faire un outil de pilotage, de maîtrise et de valorisation des demandes de second avis en ACP au niveau national, avec l'appui du CNPath et l'aval des organismes de santé et de paiement, l'outil évoluera comme cela était prévu, pour être accessible aux seconds lecteurs, permettant ainsi une analyse croisée sur les écarts constatés.

Conclusion

Diag-Inter est l'outil métier orienté « diagnostic » de la démarche qualité organisée en ACP. Il peut en plus permettre de valoriser l'acte de second avis sur le plan financier.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Urologie

C37. Apport d'un algorithme immunohistochimique CK7/S100A1/Ber EP4 pour le diagnostic différentiel entre carcinome rénal à cellules chromophobes et oncocytome.

Auteurs : E.LARDENOIS(1), S.AUBERT (1), J.C.FANTONI(2), X.LEROY(1)

- (1) Institut de Pathologie, Centre de Biologie Pathologie, CHRU, 59037 Lille, France
(2) Service d'Urologie, Hôpital Huriez, CHRU, 59037 Lille, France

Introduction

La distinction entre les carcinomes rénaux à cellules chromophobes (CRCCs) surtout dans la variante éosinophile et les oncocytomes (OCs) peut être difficile, notamment sur biopsie. Le diagnostic repose essentiellement sur l'analyse des critères morphologiques en particulier cytologiques qui sont complétés, en cas de doute, par un immunomarquage avec un anticorps anti-cytokeratine 7 (CK 7). Cependant, 10 à 20 % des CRCCs peuvent être CK7 négatifs et les

oncocytomes peuvent exprimer focalement la CK7.

Objectif

L'objectif de notre étude était d'évaluer un panel de marqueurs immunohistochimiques utiles au diagnostic.

Méthodes

62 CRCCs et 35 oncocytomes ont été inclus après relecture et validation par deux pathologistes. Sept blocs de tissu micro-arrays (TMA) ont été construits. Pour chaque cas, deux blocs tumoraux représentatifs étaient échantillonnés (2 carottes de tumeur par bloc et 1 carotte de tissu sain). Une étude immunohistochimique sur automate a été effectuée avec les marqueurs suivants : CK7, S100A1, Ber EP4, Cycline D1, GATA3 et EGFR.

Résultats

49/62 CRCCs exprimaient diffusément la CK7, 58/62 CRCCs exprimaient Ber EP4, 6/62 CRCCs exprimaient la S100A1. Aucun OC n'exprimait diffusément la CK7, 26/35 OCs exprimaient la S100A1, 3/35 OCs exprimaient Ber-EP4. Les marqueurs CK7 et Ber EP4 avaient respectivement une sensibilité de 79 % et 94% pour le diagnostic positif de carcinome à cellules chromophobes. S100A1 avait une sensibilité de 90% pour le diagnostic d'oncocytome. EGFR, GATA3 et cycline D1 avaient des sensibilités ou spécificités plus faibles et n'étaient pas retenus dans l'algorithme diagnostique. En combinant successivement les marqueurs, un profil CK7+ diffus/S100A1-/Ber EP4+ diffus permettait d'identifier correctement 60 des 62 CRCCs (sensibilité et spécificité de 97%) tandis qu'un profil CK7- ou + focale/S100A1+/Ber EP4- ou + focal individualisait 32 des 35 oncocytomes (sensibilité de 91% et spécificité de 97%).

Conclusion

Dans notre étude, l'algorithme basé sur les marqueurs CK7/S100A1/Ber EP4 apporte une aide au diagnostic différentiel entre CRCCs et oncocytome avec une bonne sensibilité et spécificité.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Urologie

C38. Comparaison de la valeur pronostique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante sur les tumeurs de vessie infiltrant le muscle : TRG vs TNM.

Auteurs : G. DANIEL (1), M. ROUMIGUIE (2), T. BRIERRE (2), B. MALVAUD (2), P. BROUSSET (1), ML. QUINTYN-RANTY (1)

- (1) Institut Universitaire du cancer, département de pathologie, 1 av Irène Joliot Curie, 31059 Toulouse, France.
(2) Institut Universitaire du cancer, Service d'urologie, 1 av Irène Joliot Curie, 31059 Toulouse, France.

Introduction

La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) fait partie intégrante du traitement des tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM). Contrairement à d'autres localisations telles que le rectum, l'évaluation histologique de la réponse au traitement repose uniquement sur le stade TNM après cystectomie. Un score de régression tumorale (TRG) a récemment été décrit dans la vessie et a montré une meilleure valeur pronostique. L'objectif de cette étude était de valider ce score sur une cohorte indépendante de patients traités par chimiothérapie néoadjuvante.

Matériel et méthode

Cette étude rétrospective a porté sur une cohorte de 66 patients traités pour une TVIM par CNA à base de sels de platine puis cystectomie radicale avec curage ilio obturateur bilatéral. Le stade TNM et le TRG ont été déterminés sur les pièces de cystectomie comme décrit précédemment (Fleischmann et al. Am J Surg Pathol 2014) en se basant sur une évaluation microscopique de la taille des résidus tumoraux viables, proportionnellement à la taille tumorale initiale. Le TRG1 correspondait à l'absence de tumeur résiduelle (réponse complète), le TRG 2 à une prédominance de la fibrose avec

une tumeur résiduelle occupant moins de 50 % de la surface initiale (réponse forte), et le TRG3 à la persistance de plus de 50 % de la surface tumorale viable (réponse faible ou absente). Le stade TNM et le score TRG ont ensuite été corrélés à la survie.

Résultats

Sur 66 patients, 34 (51,5 %) ont montré une réponse complète à la CNA (TRG1), 13 (19,7%) ont montré réponse forte (TRG2) et 19 (28,8 %) une réponse faible (TRG3). Le suivi médian était de 32,2 mois. Les patients avec un TRG < ou égal à 2 avaient une meilleure survie sans récurrence que les patients TRG3 (75,2 % vs 41,7 % de survie à 2 ans, $p = 0,008$). Ils avaient également une meilleure survie globale (86,9 % vs 74 %, $p = 0,11$).

Ces différences de survie n'étaient pas significatives lorsque l'on évaluait la réponse à la CNA à l'aide du stade TNM en définissant les répondants par un stade inférieur à pT2 (87,2 % vs 77,3 %, $p = 0,32$ pour la survie globale est 73 % vs 53,7 %, $p = 0,08$ pour la survie sans récurrence).

Conclusion

Le score de régression tumorale TRG est une manière simple d'évaluer la réponse à la CNA. Il permet une meilleure stratification pronostique que le stade TNM sur pièce de cystectomie. Ce score initialement décrit par Fleischmann a pu être validé de façon indépendante sur notre cohorte.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Urothologie

C39. Etude de l'expression de la A-FABP (Adipocyte-Fatty Acid Binding Protein) et de sa valeur pronostique dans les tumeurs urothéliales de vessie.

Auteurs : C. MATHIS (1), I. BEDGEDJIAN (1), I. LASCOMBE (2), F. MONNIEN (1), H. BITTARD (2-3), S. FAUCONNET (2-3), S. VALMARY-DEGANO (1-2).

- (1) CHRU Besançon, Service d'Anatomie pathologique, F-25000, France
(2) Université Bourgogne Franche-Comté, F-25000, France
(3) CHRU Besançon, Service d'Urologie, F-25000, France.

Introduction

Lors du diagnostic initial, 70% des tumeurs urothéliales (TU) de la vessie sont superficielles (Tis, pTa, pT1), les autres infiltrent le muscle vésical (pT2, pT3, pT4). L'évolution des TU superficielles, traitées par résection trans-urétrale de vessie (RTUV), est dominée par les risques de récurrence (même stade, même grade) ou de progression (grade et/ou stade plus élevé). Si elles infiltrent le muscle, la sanction thérapeutique est la cystectomie et/ou chimiothérapie. La mise en évidence de biomarqueurs identifiant les TU qui vont progresser est cruciale pour préciser le pronostic et adapter la prise en charge. La A-FABP, protéine de la famille des fatty acid-binding protein, pourrait être un marqueur intéressant, des études ayant montré une diminution de son taux dans les TU avancées. L'objectif du travail était d'étudier l'expression de la A-FABP par immunohistochimie et sa valeur pronostique dans les TU vésicales.

Méthodes

Nous avons étudié 236 patients (192 hommes, 44 femmes) présentant une TU diagnostiquée entre 2000 et 2009, réparties selon les stades suivants : 114 pTa, 61 pT1, 61 pT2-T4 ; correspondant à 25 TU papillaires de faible potentiel de malignité, 76 carcinomes urothéliaux de bas grade et 135 de haut grade. Nous avons évalué l'expression de la A-FABP par immunohistochimie sur les RTUV diagnostiqués avant traitement et analysés en bi et multivarié la survie sans événement (EFS) et la survie globale (OS).

Résultats

L'expression de la A-FABP est significativement associée à un âge moyen plus faible, aux TU de faible stade et faible grade et à l'absence de métastase ganglionnaire. Le suivi médian était de 87,3 mois. En analyse bivariée, l'âge <72 ans, le faible stade, l'absence de

métastase ganglionnaire, le faible grade et l'expression de la A-FABP étaient significativement associés à une meilleure EFS et OS ; le sous-type histologique papillaire et l'absence de métastase à distance étaient significativement associés à une meilleure OS. En analyse multivariée, l'âge >72 ans et un stade élevé étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic en termes d'EFS alors que l'âge >72 ans, un stade élevé et la présence de métastases ganglionnaires étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic en termes d'OS.

Discussion – Conclusion

L'expression de la A-FABP est significativement associée aux TU de faible stade et de faible grade. Les TU n'exprimant pas la A-FABP au diagnostic, tous stades confondus, ont un risque accru de survenue d'un événement (récurrence, progression ou décès) sans être un facteur indépendant en analyse multivariée. Notre étude doit maintenant s'intéresser spécifiquement au sous-groupe des TU de stade pTa/T1 pour évaluer la valeur prédictive d'évolution vers la progression de l'expression de la A-FABP, qui pourrait être un marqueur pronostique pertinent pour adapter la prise en charge des patients.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Urothologie

C40. Comparaison de différentes techniques de résection trans urétrales de tumeurs de vessie : dissection endoscopique en monobloc versus RTV standard. Évaluation par le pathologiste.

Auteurs : G. DANIEL (1), M. ROUMIGUIE (2), T. BRIERRE (2), B. MALAVAUD (2), P. BROUSSET (1), ML. QUINTYN-RANTY (1)

- (1) Institut Universitaire du cancer, département de pathologie, 1 av Irène Joliot Curie, 31059 Toulouse, France.
(2) Institut Universitaire du cancer, Service d'urologie, 1 av Irène Joliot Curie, 31059 Toulouse, France.

Introduction

L'analyse d'un matériel de résection endoscopique de vessie, confronte le pathologiste à des difficultés inhérentes à la qualité des spécimens. Les nouvelles techniques chirurgicales, comme la dissection monobloc, pourraient faciliter le diagnostic. L'objectif de cette étude était de comparer, du point de vue de l'anatomopathologiste, l'interprétation des spécimens obtenus par RTV conventionnelle (en copeaux) à celle des spécimens obtenus par dissection monobloc.

Matériel et méthode

63 cas de patients aux caractéristiques cliniques comparables (taille tumorale, stade TNM, grades OMS), opérés pour une tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM), ont été relus par six pathologistes. Parmi ces cas, 36 étaient réséqués par technique conventionnelle, et 27 par la technique « en bloc ». Les lames de chacun des cas ont été numérisées, puis mises en ligne sur une plateforme numérique. La grille de lecture proposée comportait plusieurs items concernant le diagnostic (stade et grades), la qualité du prélèvement (présence de muscle, artéfacts d'électrocoagulation gênants), la facilité de lecture, et le niveau de confiance dans le diagnostic posé. L'analyse des résultats a porté sur la concordance entre les relecteurs et sur la recherche de variables qualitatives associées à la confiance diagnostique.

Résultats

Sur les résections en monobloc, on observait une diminution moyenne de 19,3 % des lésions d'électrocoagulation gênantes, une augmentation de 14,7 % des cas jugés faciles à interpréter (≥ 3 sur une échelle de 0 à 4), et une augmentation de 11,6 % du niveau de confiance diagnostique. La technique monobloc doublait les chances d'obtenir un spécimen dépourvu d'artéfacts d'électrocoagulation gênants (odds ratio (OR) 2,6 ; IC95 % = 1,4 – 5,1, $p = 0,004$), et facilitait l'analyse (facilité d'analyse, OR=2,5, IC 95 % : 1,4–4,7, $p = 0,002$). La confiance diagnostique était rapportée comme élevée dans 57,1 % des cas et elle était jugée faible dans 42,9 %. En analyse multivariée, la résection monobloc était un facteur indépendant, significativement

associé à la confiance diagnostique du pathologiste ($p=0,01$). Concernant la détermination du stade TNM, le kappa de concordance entre les pathologistes lecteurs passait de 0,52 (IC95 % : 0,40–0,65) pour les RTV classiques à 0,61 (IC95 % : 0,42–0,78) pour les RTV en monobloc.

Conclusion

La technique de dissection monobloc diminue la variabilité inter observateurs pour la détermination du stade pT et elle dissipe les doutes quant à la reconnaissance des fibres de la musculature propre. Ces résultats montrent l'intérêt, du point de vue de l'anatomopathologiste, d'une technique de dissection des TVNIM en monobloc par rapport à une technique de RTV standard en copeaux. Cette technique pourrait faciliter la sous stadification des stades pT1, dont l'intérêt a été souligné dans la dernière version de l'OMS.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Urologie

C41. L'hétérogénéité inter- et intra- tumorale dans le carcinome rénal à cellules claires et ses métastases : histoire d'une patiente.

Auteurs : J. DAGHER (1-2), A. BRUNOT (1), M. BEAUMONT (1), B. EVRARD (1), S-F. KAMMERER-JACQUET (1-2), F. DUGAY (1-3), A. LESPAGNOL (4), L. CORNEVIN (3), G. VERHOEST (5), K. BENSALAH (5), M-A. BELAUD-ROTUREAU (1-3), F. CHALMEL (1), N. RIOUX-LECLERCQ (1-2).

- (1) IRSET INSERM UMR 1085, Faculté de Médecine de Rennes 1, 35043 Rennes, France
- (2) Université de Rennes 1, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, F-35042 Rennes, France
- (3) Université de Rennes 1, Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, F-35042 Rennes, France
- (4) Université de Rennes 1, Service de Génétique Moléculaire et Génomique, F-35042 Rennes, France
- (5) Université de Rennes 1, Service d'Urologie, F-35042 Rennes, France

Introduction

Le carcinome à cellules claires du rein est un cancer très hétérogène. L'hétérogénéité tumorale est décrite essentiellement dans la tumeur primitive et peu d'études concernent les métastases correspondantes.

Objectifs

L'objectif de l'étude était de comparer le phénotype des tumeurs primitives et de leurs métastases dans le carcinome à cellules claires du rein par différentes approches histopathologiques et génomiques. Pour cela nous avons analysé chez une patiente la tumeur primitive correspondante et deux métastases surrénales synchrones ainsi qu'un thrombus porte.

Méthodes

Cette caractérisation histopathologique et génomique s'est effectuée sur cinq aspects différents au niveau : histologique (grade, nécrose, pourcentage des cellules de haut grade, facteurs histo-pronostiques ; immunohistochimique [vascularisation tumorale (CD31, VEGF), prolifération et agressivité tumorale (PAR-3, CXCR4, CAIX, BAP1, SETD2, PBRM1), et microenvironnement tumoral (PD1, PD-L1)]; du statut du gène VHL (mutation – délétion – hyperméthylation du promoteur) ; génomique comparative (puces CGH) ; et, transcriptomique (puces à ARN).

Résultats

Histologiquement et en immunohistochimie, le profil des métastases est superposable à celui de la tumeur primitive de plus haut grade. Le statut du gène VHL ne diffère pas entre la tumeur primitive et ses métastases. Sur le plan génomique, il existe des anomalies récurrentes dans les tumeurs primitives et les métastases (-3p, -6q, -8p, -X), mais également des anomalies spécifiques aux métastases absentes dans les tumeurs primitives (-13, -17p, -16q). Au niveau du transcriptome, l'analyse a permis de discriminer trois groupes de patients associés à des événements transcriptionnels différents. Un premier groupe dit « primitif » composé de trois prélèvements sur la tumeur primitive est significativement associé à des gènes impliqués

dans la réponse immunitaire, l'activation des lymphocytes T ou encore la prolifération cellulaire. Enfin, deux autres groupes « métastatiques » composés chacun d'un seul prélèvement primitif et de l'ensemble des prélèvements métastatiques répartis dans les deux groupes associés à des gènes impliqués dans les voies de la migration et la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, ou encore l'organisation de la matrice extracellulaire.

Discussion

Avec l'étude de l'hétérogénéité tumorale chez cette patiente poly-métastatique), nous démontrons qu'il existe en plus d'une hétérogénéité intra-tumorale au niveau de la tumeur primitive, une hétérogénéité intra-métastatique et inter-métastatique. De plus, tant au niveau protéique, génomique que transcriptomique, il existe au moins deux prélèvements primitifs susceptibles de contenir les clones originels ayant permis la colonisation des prélèvements métastatiques prélevés.

Conclusion

L'étude de l'hétérogénéité des tumeurs métastatiques semble donc essentielle afin de comprendre la carcinogenèse et envisager le développement de nouvelles thérapies ciblées.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Urologie

C42. Biopsies de prostate - Diagnostic pratique - Evaluation de l'AFAQP sur 69 structures en 2016.

Auteurs : M. JOST (1), P. CAMPARO (2-3), A. BRUETSCHY (1), C. EGELE (3), JP. BELLOCQ (1-3), V. LINDNER (1)

- (1) Département de Pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg, France
- (2) Centre de Pathologie, 80000 Amiens, France
- (3) AFAQP, Hôpital de Haute-pierre, 67098 Strasbourg, France

Objectif

Evaluer le type histologique, le grade et le stade de cancers rencontrés en pratique courante sur biopsies prostatiques après des modifications récentes intervenues dans la littérature.

Matériel et méthode

L'évaluation a été réalisée en 2016 à partir de lames virtuelles (1 lame HE +/- immunohistochimie et coloration spéciale), sur un mode volontaire en respectant l'anonymat. Elle a impliqué 69 structures d'ACP et a porté sur 13 observations avec 3 niveaux de difficultés (élémentaire, moyen ou difficile respectivement dans 7, 4 et 2 cas). Il était demandé aux participants de mentionner leur niveau de pratique: niveau débutant, intermédiaire ou confirmé.

Résultats

Les participants étaient pour 94% d'entre eux de niveaux intermédiaire ou confirmé. Les résultats étaient globalement bons avec une note moyenne de 16,45/20 tous niveaux d'expérience confondus (médiane de 16,92/20 et extrêmes de 11 à 20/20).

Les 7 cas de niveau élémentaire (adénocarcinome de score de Gleason 3+3, 3+4, 4+3, 4+4, PIN de haut grade, adénocarcinome avec extension extra-prostatique de stade pT3a, atrophie glandulaire avec inflammation) ont obtenu 87% de réponses justes ou acceptables.

Les 4 cas de niveau moyen (adénocarcinome mucineux de score 4+4, adénocarcinome de score 4+5, 5+5, adénocarcinome de stade pT3a de type bulging) ont obtenu 84% de réponses justes ou acceptables. Les 2 cas jugés difficiles (adénocarcinome prostatique de type intra-ductal et adénocarcinome prostatique avec différenciation neuro-endocrine) ont obtenu 81% de réponses exactes ou acceptables.

Les 3 observations ayant obtenu les taux de réponses correctes les plus faibles (70 à 72,5%) étaient de niveau de difficulté variable: adénocarcinomes prostatiques de score 3+3, de score 5+5 et adénocarcinome de stade extraprostatique de type bulging.

Discussion

La pathologie prostatique est un domaine de routine bien décrypté dans lequel les pathologistes ont su progresser et affiner leurs critères ces dernières années. Elle a récemment fait l'objet de révisions

majeures portant sur le score de Gleason par l'ISUP en 2014 et la classification OMS en 2016, afin d'apprécier au mieux le potentiel évolutif des adénocarcinomes prostatiques et améliorer leur prise en charge. La surveillance active représente une alternative thérapeutique chez les patients porteurs de cancer indolent dont le diagnostic repose, entre autres, sur des critères pathologiques précis dont un score de Gleason ≤ 6 en France. Pour cela, il est essentiel que les pathologistes proposent un score de Gleason fiable et reproductible. Certaines présentations d'effraction capsulaire (de type bulging) sont à connaître.

Conclusion

Les résultats de ce test d'évaluation des pratiques montrent que le diagnostic des lésions prostatiques est globalement bon. Quelques progrès sont encore attendus à propos du score de Gleason, de certains types histologiques ou du staging, en accord avec les changements récemment introduits au niveau international.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Pathologie thoracique - endocrinologie

C43. Comparaison des altérations génétiques BRAF et RAS entre les tumeurs d'architecture vésiculaire encapsulées et les carcinomes papillaires classiques.

Auteurs : S. CHAIEB (1), M. FERCHICHI (1), R. JOUINI (1), W. KOUBAA (1), I. BEN-BRAHIM(1), C. MBAREK (2), A. DEBBICHE (1).

- (1) Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie pathologiques, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie.
(2) Service d'ORL, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie.

Introduction

En pathologie thyroïdienne, la mutation BRAF représente 98 à 99% des mutations trouvées dans les cancers thyroïdiens, principalement dans les carcinomes papillaires classiques (CPT). Elle est associée à une plus grande agressivité clinique. La mutation RAS est plus fréquente dans les tumeurs thyroïdiennes d'architecture vésiculaire, plus particulièrement, dans les CPAVE.

Objectif

Comparer le profil moléculaire des tumeurs vésiculaires encapsulées et des carcinomes papillaires classiques.

Matériel et méthodes

Nous avons étudié le profil mutationnel du codon 600 du gène BRAF et des codons 12, 13, 59, 61, 117 et 146 des gènes NRAS et KRAS de 93 tumeurs de souche vésiculaire et 15 carcinomes papillaires classiques de la thyroïde, colligés au service d'Anatomie et Cytologie pathologiques de l'hôpital Habib Thameur de Tunis sur une période de 15 ans (entre 2000 et 2015).

Résultats

Des mutations ont été observées dans 58 tumeurs vésiculaires encapsulées (CPAVE non invasifs et invasifs, CVE micro-invasifs et AV), soit 62% des cas, versus 14 CPT, soit 93% des cas. Toutes les mutations observées étaient mutuellement exclusives. Aucune mutation du codon 59 des gènes KRAS et NRAS n'a été relevée dans notre étude. L'analyse moléculaire a confirmé que la mutation BRAF était significativement plus fréquente dans les CPT (86%), alors que les mutations RAS étaient plus fréquentes dans les tumeurs vésiculaires (79%). La fréquence des mutations RAS et BRAF dans les CPAVE était comparable à celle des AV ($p = 0,34$) et à celle des CVE micro-invasifs ($p = 0,34$). La fréquence des mutations RAS et BRAF dans les CPAVE et dans les AV était significativement différente de celles des CPT ($p < 0,001$). Dans les CVE micro-invasifs, ces fréquences étaient différentes de celles des CPT, mais sans différence significative ($p = 0,12$).

Discussion

L'étude du « Cancer Genome Atlas Research Network » pour la caractérisation génomique du CPT a permis d'établir que le profil

moléculaire du CPAV est proche de celui des tumeurs vésiculaires (AV et CV) et différent de celui du CPT classique. Le génotype de la tumeur est corrélé à son phénotype clinique et histologique. Les cancers thyroïdiens portant les mutations RAS sont d'évolution plus lente, avec une survie à 5 ans plus prolongée que les tumeurs portant la mutation BRAF V600E. Ces tumeurs sont plus souvent encapsulées, certaines d'entre elles sont associées à des foyers d'invasion capsulaire ou vasculaire mais les formes métastatiques restent rares.

Conclusion

Nos résultats confirment la corrélation entre le génotype des tumeurs thyroïdiennes et leur phénotype clinique et histologique. L'analyse moléculaire doit faire partie intégrante de la stratification pré et postopératoire du risque des patients atteints de cancers de la thyroïde pour guider la prise en charge thérapeutique.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Pathologie thoracique - endocrinologie

C44. Génotypage des carcinomes pulmonaires à partir de ponctions ganglionnaires médiastinales trans-trachéo-bronchiques guidées par vidéo-échoendoscopie : expérience personnelle de 363 cas en routine et intérêt d'une technique moléculaire rapide utilisée dans

Auteurs : M.-R. GHIGNA (1), A. CRUTU (1), V. FLOREA (1), S. SOUMMER-FEULLIET (1), P. BALDEYROU (1), J. ADAM (2), L. LACROIX (2), B. BESSE (2), O. MERCIER (1), E. FADEL (1), P. DORFMULLER (1), V. THOMAS-DE-MONTPREVILLE (1)

- (1) Hôpital Marie Lannelongue, 133 avenue de la Résistance, 92350 Le Plessis Robinson, France.
(2) Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France.

Introduction

La ponction ganglionnaire médiastinale trans-trachéo-bronchique guidée par vidéo-échoendoscopie est une technique récente, peu invasive et efficace, pour établir à la fois le diagnostic et le caractère métastatique des cancers pulmonaires. Cette technique permet aussi un génotypage de la tumeur qui est une donnée majeure pour la prise en charge thérapeutique. Malheureusement, ce génotypage est actuellement souvent obtenu avec des délais trop longs chez des patients métastatiques avec une espérance de vie courte.

Objectif

Apprécier la rentabilité de la ponction ganglionnaire pour le génotypage des carcinomes pulmonaire et évaluer l'intérêt d'une méthode rapide de génotypage EGFR/KRAS dont la fiabilité a été montrée récemment.

Méthode

De mai 2011 à avril 2017, 363 patients ont eu un diagnostic génétique pour cancer pulmonaire basé sur un prélèvement de cytoponction ganglionnaire. Les cytoponctions furent réalisées avec un examen cytologique extemporané et le matériel fut inclus en paraffine. Les mutations furent étudiées par méthode Sanger et depuis 2016 par séquençage de nouvelle génération. 28 cas récents eurent aussi, au sein même du service d'anatomie pathologique, une analyse rapide des gènes EGFR et KRAS par PCR en temps réel avec un automate Idylla™. Les anomalies du gène ALK furent étudiées par immunohistochimie et/ou hybridation in situ.

Résultats

Un diagnostic génétique put être obtenu dans 286 cas (78,8 %) et des anomalies furent observées dans 164 cas (45,2%), dont 24 cas avec mutation EGFR, 74 cas avec mutation KRAS et 9 cas avec remaniement ALK. Avec le parcours habituel (plateforme extérieure), le diagnostic moléculaire EGFR fut obtenu moins de 3 semaines après le prélèvement du patient, dans 69% des cas. Avec la technique rapide réalisée sur place, le statut mutationnel EGFR/KRAS put être obtenu en quelques heures après le diagnostic histologique, et dans 12 cas il

fut obtenu le jour même du prélèvement en analysant du matériel frais après un diagnostic cytologique extemporané.

Discussion: L'analyse moléculaire automatisée des gènes EGFR et KRAS et l'étude immuno-histochimique ALK peuvent mettre en évidence de façon simple et rapide des anomalies significatives dans une grande proportion des carcinomes pulmonaires diagnostiqués par ponction ganglionnaire. Outre la rapidité, les avantages du diagnostic moléculaire rapide EGFR/KRAS sont: l'intégration du diagnostic dans le compte-rendu initial, la possibilité d'utiliser du matériel frais avec un ADN non altéré, et l'absence de nécessité d'envoi de matériel à l'extérieur.

Conclusions

Notre grande série confirme que les ponctions ganglionnaires trans-bronchiques fournissent un matériel de très bonne qualité pour un diagnostic génétique. La possibilité d'un diagnostic rapide améliore encore l'intérêt de cet examen. Ce dernier s'adresse en effet à des patients métastatiques dont l'espérance de vie est courte et qui nécessitent sans délai une prise en charge thérapeutique adaptée au profil génétique de leur tumeur.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Pathologie thoracique - endocrinologie

C45. Evaluation par TMA du statut de PD-L1 dans une cohorte de 152 adénocarcinomes du poumon et corrélation aux données cliniques, histopathologiques et moléculaires.

Auteurs : P. SERRA (1), A. PETAT (2), N. GIRARD (2), J.M. MAURY (3), F. THIVOLET-BEJUI (1), L. CHALABREYSSE (1), M. BARRITAUT (1), P.P. BRINGUIER (1), N. EBRAN (4), G. MILANO (4), M. BREVET (1)

- (1) Centre de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon et Université Lyon1, 2 quai des Célestins, 69002 Lyon, France
- (2) Service de pneumologie, Hospices Civils de Lyon et Université Lyon1, 2 quai des Célestins, 69002 Lyon, France
- (3) Service de chirurgie thoracique, Hospices Civils de Lyon et Université Lyon1, 2 quai des Célestins, 69002 Lyon, France
- (4) Laboratoire d'Oncopharmacologie, Centre Antoine Lacassagne, 33 avenue de Valombrose, 06189 Nice cedex 2, France

Introduction : La recherche de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales pour prédire la réponse aux immunothérapies anti-PD1 ou PD-L1 dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) métastatiques est maintenant réalisée en routine.

Objectif : Evaluer l'expression de PD-L1 sur des petits fragments; corréler les résultats à ceux obtenus sur pièces opératoires ainsi qu'aux données cliniques, histopathologiques et moléculaires.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique évaluait l'expression de PD-L1 sur une série de 152 adénocarcinomes pulmonaires opérés entre 2012 et 2014 au CHU de Lyon et inclus en 3 blocs de TissuMicroArray. La technique d'immunohistochimie était réalisée avec l'anticorps anti-PD-L1 (Clone SP263, Ventana) sur automate Benchmark Ultra, Ventana. Seule l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales était prise en compte avec un seuil à 25%. L'IHC était réalisée sur coupes TMA puis sur coupe complète pour les cas positifs en TMA et pour 50 cas négatifs. L'analyse moléculaire des tumeurs était réalisée via le LungCarta Panel, Agena Biosciences® permettant de rechercher 214 mutations parmi 26 gènes, analyse complétée par les recherches des translocations ALK et ROS1. Les données cliniques et histopathologiques étaient collectées.

Résultats : Parmi 152 patients, la majorité était des hommes (64%), des non fumeurs (60%) avec une moyenne d'âge de 62 ans. Les tumeurs étaient de Stade I dans 45% des cas et de type acinaire dans 64% des cas. Une à trois altérations génétiques étaient retrouvées dans 61% des tumeurs, dont 53% d'altérations « drivers » connues (KRAS, EGFR, BRAF, HER2, ALK). Notre cohorte confirmait les données déjà connues concernant le caractère pronostique du stade de la tumeur, le caractère mutuellement exclusif des mutations « drivers », l'association au sexe ou au tabac des mutations KRAS et EGFR. La mutation de p53 était retrouvée chez 16 patients fumeurs ($p=0.07$), associée à une expression par IHC ($p=0.0001$) et était la plus fréquente des co-mutations (10/16). Sur coupes TMA, PD-L1

était exprimé dans 20 cas, expression confirmée sur section complète dans 17 cas (17/20, 85%). La concordance entre coupes entières et TMA était de 94%, un cas négatif en TMA étant considéré positif sur coupe entière (expression sur 30% des cellules). Au final, 11,8% (18/152) des cas exprimaient fortement PD-L1, 5,9% présentaient une expression faible <25% des cellules (9/152) et 82,2% ne l'exprimaient pas. L'expression forte de PD-L1 était corrélée aux mutations de KRAS ($p=0.03$).

Discussion

L'utilisation de petites biopsies pour évaluer le statut PD-L1 de la tumeur, bien que controversée, est réalisée en routine à défaut d'avoir des prélèvements de plus grande taille. Avec le clone SP263, nos résultats retrouvent une concordance de 94%, validant l'utilisation de petits prélèvements pour la recherche d'expression de PD-L1 avec cet anticorps.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Pathologie thoracique - endocrinologie

C46. Histiocytose langerhansienne pulmonaire : intérêt de l'analyse mutationnelle des gènes BRAF et MAP2K1 pour la prise en charge des patients. Analyse clinique, microscopique, immunohistochimique et moléculaire d'une série de 42 cas d'histiocytoses langerhan

Auteurs : C. PIERRY (1-2), C. CAUMONT (2-3), E. BLANCHARD (4), C. BROCHET (4), G. DOURNES (5), A. GROS (2-3), T. BANDRES (2), S. VERDON (2), M. MARTY (1), H. BEGUERET (1), J.P. MERLIO (2-3)

- (1) Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux, Avenue Magellan, 33604 Pessac, France
- (2) Laboratoire de Biologie de Tumeurs Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux, Avenue Magellan, 33604 Pessac, France
- (3) U1053 INSERM Université de Bordeaux, 141 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France
- (4) Service de Pneumologie Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux, Avenue Magellan, 33604 Pessac, France
- (5) Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux INSERM U1045 Université de Bordeaux, 141 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

Les histiocytoses à cellules de Langerhans (HCL) constituent un groupe hétérogène d'atteintes caractérisées par une infiltration tissulaire uni ou multisystémique par des histiocytes de Langerhans. Plusieurs publications ont démontré le rôle central de l'activation de la voie des MAPK dans la physiopathologie de la maladie, avec l'existence de mutations récurrentes des gènes BRAF et MAP2K1. Les HCL pulmonaires (HCLP) correspondent à des atteintes presque toujours unisystémiques dont la présentation clinique diffère des formes extra-pulmonaires. Leur nature néoplasique reste encore débattue malgré la mise en évidence de mutations de BRAF et MAP2K1 dans cette localisation également. Plusieurs publications ont déjà souligné la pertinence d'utiliser des techniques de détection sensibles dans les HCLP. Par ailleurs, bien que la signification clinique et pronostique de ces altérations moléculaires reste mal connue, il semble que la mutation BRAFV600E soit associée à des atteintes plus sévères. Notre objectif était donc d'étudier la prévalence des mutations de BRAF en évaluant les performances diagnostiques de la Polymerase Chain Reaction (PCR) digitale sur tissus et lavages broncho-alvéolaires. Nous avons également évalué cette prévalence par PCR High Resolution Melting (HRM) avec séquençage Sanger, Next Generation Sequencing et immunomarquage anti-BRAFV600E. Enfin, nous avons recherché l'existence de profils cliniques et microscopiques différents entre les patients mutés et non mutés.

La mutation BRAFV600E est détectée dans 18 sur 41 en PCR digitale, 10 cas sur 36 en PCR HRM et séquençage Sanger, et dans 16 sur 31 en NGS. Un cas présente une mutation de MAP2K1. L'immunomarquage anti-BRAFV600E évalué par 2 observateurs est concordant dans 82,5% cas ($Kappa = 0,65$). En considérant la cas mutés BRAFV600E lorsque 2 techniques sont concordantes, la PCR digitale apparaît comme la technique la plus sensible et la plus spécifique. L'immunohistochimie présente une sensibilité de 94% et une spécificité de 79%. La PCR HRM présente une sensibilité de

59% et une spécificité de 100%. Le NGS présente une sensibilité et une spécificité de 100% mais 11 cas sont non contributifs. En PCR digitale, 1 cas présente la mutation BRAFV600E sur tissu et sur LBA. 2 cas sont sauvages à la fois sur le tissu et le LBA. 4 cas présentent la mutation BRAFV600E sur tissu mais pas sur LBA. Les patients présentant une activation de la voie des MAPK sont plus âgés. On note une plus faible prévalence du nombre de pneumothorax et de pneumothorax récidivants chez les patients mutés BRAF ou MAP2K1. Les patients mutés présentent plus fréquemment d'autres néoplasies associées.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Pathologie thoracique - endocrinologie

C47. Données épidémiologiques, histopathologiques et moléculaires des carcinomes pulmonaires avec mutations de l'exon 14 de MET. A propos d'une série de 35 cas.

Auteurs :

A. SAINTEMARIE (1), A. PETAT (2), M. BARRITAU (1), PP. BRINGUIER (1), F. THIVOLET-BEJUI (1), E. WATKIN (3), F.FOREST (4), A. LEMOINE (5), N. GIRARD (2), M. BREVET (1)

- (1) Centre de biologie et de pathologie Est, 59 Boulevard Pinel, 69500, Bron, France. Institut de cancérologie des Hospices Civils de Lyon.
- (2) Groupement Hospitalier Est-Hôpital Cardio-Vasculaire et Pneumologique Louis Pradel, 59 Boulevard Pinel, 69500, Bron, France.
- (3) Laboratoire Cypath, 201 Route de Genas, 69100, Villeurbanne, France.
- (4) Service d'anatomie pathologique, CHU St-Etienne, France
- (5) Biochimie et Oncogénétique INSERM UMR-S 1193 Hôpital Paul Brousse - Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, 14 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94800, Villejuif, France.

Introduction

Les anomalies de l'exon 14 du gène MET dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont ciblées par des thérapies ciblées.

Objectif

Décrire les caractéristiques cliniques, histopathologiques et moléculaires des CBNPC comportant une anomalie génétique de l'exon 14 du gène MET.

Matériels et méthodes : Cette étude rétrospective multicentrique portait sur les anomalies de l'exon 14 du gène MET diagnostiquées entre 2012 et 2017 en région Rhône-Alpes Auvergne. La détection de ces mutations a reposé sur trois technologies : le séquençage Sanger, le séquençage nouvelle génération (Ion Torrent) et la spectrométrie de masse (LungCarta Panel, Agena Biosciences®). Les données cliniques, histopathologiques ont été collectées. Les données moléculaires ont été comparées à l'expression et à l'amplification du gène MET (immunohistochimie et hybridation in situ)

Résultats : Les techniques sus-citées ont permis d'identifier 33 mutations de MET conférant une sensibilité des tumeurs aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI). Les patients étaient majoritairement des femmes (63,6%, 21/33), des non-fumeurs (75%, 18/24) avec une tumeur métastatique lors de l'analyse (65,6%, 21/32). La médiane d'âge était de 72 ans. Tous les patients présentaient un adénocarcinome qui était peu à non différenciés dans 7 cas (21,2%). Les anomalies moléculaires se répartissaient ainsi : anomalie du site d'épissage entraînant un saut de l'exon 14 de MET (17/33, 51,5%), mutations de l'exon 14 aboutissant à un codon stop (4/33, 12,1%), des mutations faux-sens de l'exon 14 (8/33, 24,2%) et 4 mutations introniques (intron 14, 4/33, 12,1%). Les anomalies de l'exon 14 de MET étaient associées à une mutation d'un oncogène driver dans 3 cas (KRAS 2/3, BRAF 1/3). L'étude immunohistochimique était réalisée sur 163 patients dont 17 présentant une anomalie moléculaire de MET. Avec une expression de MET dans 11 cas (11/17, 64,7%) versus 17/146 (11,6%), il existait une corrélation ente l'expression de MET et la présence d'une anomalie moléculaire de l'exon 14 de MET ($p=0,0001$). Parmi les cas avec mutations, deux présentaient une amplification de MET 16,7% (2/12) par HIS.

Discussion

Les mutations de l'exon 14 de MET sont des anomalies rares des CBNPC. La présence de 3 cas avec co-mutations doit probablement conduire à rechercher ces anomalies de MET de façon systématique chez tous les patients métastatiques, en parallèle des anomalies moléculaires plus fréquentes. De même, alors que ces anomalies de MET ont initialement été décrites dans les carcinomes sarcomatoïdes, nos résultats suggèrent de les rechercher devant tous CBNPC non épidermoïdes.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Pathologie thoracique - endocrinologie

C48. Testing ALK dans les cancers bronchiques non à petites cellules - Recommandations SFP-AFAQAP 2017

Auteurs : P. LE-VAN-QUYEN (1), M. ANTOINE (2), JC. SABOURIN (3-4), N. PITON (3), S. LEBLANC (1), JP. BELLOCQ (1-4), MP. CHENARD (1)

- (1) Département de pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg, France
- (2) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Paris-Tenon, 75970 Paris, France
- (3) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Charles Nicolle, 76031 Rouen, France
- (4) AFAQAP, Hôpital de Hautepierre, 67098 Strasbourg, France

Contexte

Disposer du statut ALK dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) est indispensable pour prédire la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase d'ALK (ITK-ALK). Cela peut se faire par immunohistochimie (IHC) ou par hybridation in situ en fluorescence (FISH) considérée comme le « gold standard ». Des études ayant montré une très bonne concordance entre ces deux tests, l'IHC est devenu en France l'examen initial mais une validation par FISH est souvent demandée en cas de positivité, rallongeant le délai de réponse et retardant de facto la mise en route du traitement.

Objectif

Emettre des recommandations nationales fixant les modalités de réalisation du testing ALK par IHC et FISH dans les CBNPC, sous une égide commune SFP-AFAQAP.

Méthode

Elle s'est basée sur une revue des travaux comparant les résultats IHC et FISH dans la détection du réarrangement du gène ALK et sur l'analyse des résultats des tests nationaux d'évaluation externe de la qualité (EEQ) des immunomarquages, dont ceux de l'AFAQAP de 2014 et 2015. La comparaison des EEQ de l'AFAQAP 2014 et 2015 montre une nette amélioration des résultats IHC ALK (91 % de résultats adéquats pour les cas ALK+ forts et négatifs en 2015, contre 53 % en 2014). Cette évolution est liée à la diffusion sur le site de l'AFAQAP des protocoles optimaux du premier test, et à leur utilisation.

Recommandations

Un test IHC ALK est réalisé systématiquement pour tout nouveau cas de CBNPC non épidermoïde, dès le diagnostic.

Les prélèvements doivent être fixés au formol. Quand ils sont de petite taille, il faut prévoir des coupes non déparaffinées stockées à 4°C, ou conserver des rubans de paraffine. Pour tout cas testé, un témoin positif externe (CBNPC ALK+ connu ou appendice) doit être rajouté sur la lame.

Les anticorps actuellement validés et donc recommandés sont les clones D5F3 et 5A4. Ils sont adaptables sur toutes les plateformes et l'utilisation d'un système d'amplification peut aider à optimiser les résultats. Pratiquer l'IHC ALK à visée théranostique implique de participer à un EEQ annuel.

A l'instar de l'algorithme proposé par Marchetti et al. (JTO 2016), l'IHC est réalisée en première intention. Les ITK-ALK sont prescrits d'emblée pour les cas IHC avec marquage fort (score 3+) et sont contre-indiqués pour les cas négatifs, sans nécessité de contrôle FISH. Une FISH est réalisée uniquement dans les cas douteux, avec

marquage faible ou modéré (score 1+ ou 2+) ou sur demande du clinicien.

Conclusion

Sous réserve d'une technique parfaitement maîtrisée et de l'adjonction systématique d'un témoin positif sur les lames, il est actuellement possible de s'affranchir du contrôle par FISH des cas clairement ALK positifs. Cette simplification de l'algorithme permet de gagner du temps dans la prise en charge du patient.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Neuropathologie - Hematopathologie - Pathologie osseuse

C49. LES GLIOMES DE HAUT GRADE DU CERVELET NE PRESENTENT PAS LES MEMES ALTERATIONS MOLECULAIRES QUE LEURS HOMOLOGUES SUPRA-TENTORIELS ET PEUVENT PRESENTER DES MUTATIONS DES GENES DES HISTONES

Auteurs : A. TAUZIEDE-ESPARIAT (1), M. POLIVKA (2), R. SAFFROY (3), H. ADLE-BIASSETTE (2), E. LECHAPT (1-4), M. PAGES (1), F. CHRETIEN (1), P. VARLET(1)

- (1) Service de Neuropathologie, CH Sainte-Anne, 75014 Paris, France
- (2) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, AP-HP Lariboisière, 75010 Paris, France
- (3) Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpital Paul Brousse, 94800 Villejuif, France
- (4) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Caen, 14033 Caen, France

Introduction

De nombreuses altérations moléculaires ont été décrites dans les gliomes de haut grade supra-tentoriels (co-délétion 1p19q, mutations IDH1/2, des gènes des histones, du promoteur de hTERT, perte d'ATRX) qui ont permis d'établir une nouvelle classification histomoléculaire. Le but de notre étude est d'analyser ces altérations dans une série de 23 gliomes de haut grade de localisation purement cérébelleuse.

Matériel et méthodes

Des analyses immunohistochimiques avec les anticorps anti-IDH1 R132H, ATRX, p53, PTEN, EGFR, p16, FGFR3, BRAF V600E, protéines du système MMR, H3K27me3 et H3 K27M ; la recherche des mutations hotspots des gènes IDH1/2, hTERT, BRAF, H3F3A et HIST1H3B ; et la recherche des altérations du chromosome 10 et d'EGFR par FISH ont été effectuées dans cette étude multicentrique.

Résultats

Notre série comprend 16 glioblastomes, 6 astrocytomes anaplasiques et 1 gliosarcome. Deux cas adultes montrent une mutation H3F3A K27M. Seul un cas montre un profil de glioblastome classique avec mutation hTERT, gain d'EGFR et perte du 10q. La plus fréquente altération est l'absence d'expression de p16.

Conclusion

Nous rapportons la première étude histomoléculaire exhaustive de gliomes de haut grade purement cérébelleux. Le profil histomoléculaire apparaît différent des gliomes supra-tentoriels, avec l'absence de mutations IDH1/2 et la présence d'un seul cas avec un profil de glioblastome classique. Nous avons également montré que la mutation H3F3A K27M n'est pas limitée aux gliomes diffus de la ligne médiane.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Neuropathologie - Hematopathologie - Pathologie osseuse

C50. Approche immuno-histochimique pour le diagnostic différentiel entre les méningiomes et les tumeurs méningées de morphologie proche.

Auteurs : C. BOULAGNON-ROMBI (1-2), E. SAUVAIN (1), C. FLEURY (1), C. FICHEL (2), S. LEFOUR (3), A.MARCHAL-BRESSENOT (1-2), G. GAUCHOTTE (4)

- (1) Laboratoire de Biopathologie, Centre Hospitalier Universitaire de Reims
- (2) Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Faculté de Médecine de Reims
- (3) Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Reims
- (4) Service d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire et Faculté de Médecine, INSERM U954, Université de Lorraine, Nancy

Introduction

Le diagnostic différentiel entre les méningiomes et d'autres tumeurs méningées de morphologie proche peut être complexe. Cette étude vise à évaluer la performance diagnostique de différents marqueurs immunohistochimiques pour le diagnostic différentiel entre les méningiomes et les tumeurs qui leurs ressemblent mais dont la prise en charge est totalement différente.

Matériel/Méthode

L'immunohistochimie a été réalisée sur Tissue MicroArray (TMA), avec les anticorps anti-EMA, récepteur à la progestérone, récepteur à la somatostatine 2A (SSTR2A), CD34, STAT6, protéine S100, SOX10, HMB45, MelanA, GFAP, Inhibine, et BCL2. Cent vingt-sept méningiomes, 26 tumeurs fibreuses solitaires/hémangiopéricytomes (TFS/HPC), 39 schwannomes, 17 hémangioblastomes, 21 mélanomes, 9 gliosarcomes, 5 neurofibromes, 9 tumeurs neuroectodermiques périphériques primitives, 7 synoviosarcomes et 5 tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques ont été analysés.

Résultats

SSTR2A était le marqueur le plus sensible (95,2%) et spécifique (92%) pour le diagnostic de méningiome. La sensibilité était maximale (100%) avec l'utilisation combinée de SSTR2A et/ou EMA. La co-expression de SSTR2A et de l'EMA était la plus spécifique (94,8%) pour le diagnostic des méningiomes, indépendamment du grade ou du sous-type histologique, à l'exception des synoviosarcomes, qui étaient tous EMA positifs et 6/7 SSTR2A positifs. STAT6 montrait une sensibilité et une spécificité optimale (100%) pour SFT/HPC. SOX10 était le marqueur le plus sensible (94,3%) et le plus spécifique (100%) pour distinguer les méningiomes des schwannomes.

Conclusion

SSTR2A, STAT6 et SOX10 étaient les marqueurs les plus sensibles et spécifiques pour distinguer les méningiomes des tumeurs méningées de morphologie proche.

MARDI 21 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Neuropathologie - Hematopathologie - Pathologie osseuse

C51. valeur diagnostique de l'expression de STMN1, AID, HGAL, LMO2 et de la présence d'une délétion 1p36 dans les lymphomes B cutanés primitifs

Auteurs : E. VERDANET (1), O. DEREURE (1), C. RENE (1), E. FROUIN (2), V. CACHEUX (1), V. COSTES (1) V. SZABLEWSKI (1)

- (1) CHU Montpellier, 80 avenue Augustin Fiche, 34295 Montpellier
- (2) CHU Poitiers, Rue de la Miletie, 86021 Poitiers

Introduction

La distinction entre lymphome centrofolliculaire cutané primitif

(PCFCL) et lymphome de la zone marginale cutané primitif (PCMZL) est difficile, devant l'absence de différences tranchées concernant leurs aspects cliniques, histopathologiques et cytogénétiques. Nous avons décidé de caractériser des PCFCL et PCMZL, et rechercher de nouveaux arguments pour leur diagnostic différentiel.

Matériel et méthode

Nous avons recruté 45 patients présentant un lymphome cutané B indolent primitif, recueilli leurs données cliniques, analysé l'expression de marqueurs immunohistochimiques (dont STMN1, HGAL, LMO2, AID et MNDA), et recherché une translocation de BCL2, BCL6 et une délétion de 1p36 (del 1p36).

Résultats

29 PCFCL et 16 PCMZL ont été étudiés. STMN1, LMO2, AID et HGAL étaient exprimés par respectivement 100 %, 92,9 %, 88,5 % et 72,4 % des PCFCL et par aucun des PCMZL ; MNDA par 30,8 % des PCMZL et 11,1 % des PCFCL. Une anomalie cytogénétique était retrouvée dans 32 % des PCFCL (del 1p36 : 16,7 %, translocation de BCL2 : 11,1 %, translocation de BCL6 : 8 %) et 0 % des PCMZL. Les deux cas avec translocation de BCL6 avaient nécessité une chimiothérapie. Discussion : Nous avons démontré l'intérêt de STMN1, HGAL, LMO2 et AID, pour différencier PCFCL et PCMZL. Les anomalies cytogénétiques de BCL2, BCL6 et 1p36 jouent un rôle dans la pathogénèse des PCFCL, mais ne semblent pas impliquées dans celle des PCMZL. Leur recherche pourrait éventuellement constituer un argument supplémentaire dans le diagnostic différentiel. Une translocation de BCL6 semble associée à des PCFCL d'agressivité locale accrue. Ces résultats sont à confirmer par des études supplémentaires.

MARDI 21 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Neuropathologie - Hematopathologie - Pathologie osseuse

C52. Evaluation de la sensibilité et de la spécificité de l'immunomarquage CXCL13 dans le diagnostic de lymphome non hodgkinien de phénotype T de type angio-immunoblastique.

Auteurs : S. GIMENEZ-DE-MESTRAL (1), R. DUBOIS (1), B. BOUCHINDHOMME (1), N. RAMDANE (2), F. MORSCHHAUSER (3), M.-C. COPIN (1).

- (1) Univ. Lille, Institut de Pathologie, CHR-U de Lille, Avenue Oscar Lambret, F-59000 Lille, France
- (2) Univ. Lille, Unité de Méthodologie – Biostatistiques et Data Management, Pôle de Santé Publique, CHRU de Lille, F-59000 Lille, France
- (3) Univ. Lille, Service des Maladies du Sang, CHR-U de Lille, Avenue Oscar Lambret, F-59000 Lille, France

Le lymphome non hodgkinien (LNH) de phénotype T de type angio-immunoblastique (LTAI) est le lymphome T périphérique ganglionnaire le plus fréquent en France. Ses caractéristiques cliniques, morphologiques et immunohistochimiques permettent de le différencier des autres sous-types de lymphomes. La molécule CXCL13 est une chimiokine exprimée par les lymphocytes TFH et par les cellules folliculaires dendritiques. Initialement, un immunomarquage positif par l'anticorps anti-CXCL13 d'une population lymphomateuse était décrit comme spécifique du LTAI. Par la suite, des études ont mis en évidence une expression de CXCL13 dans d'autres hémopathies, mais aussi dans des pathologies non tumorales.

A partir de 273 cas pris en charge de janvier 2014 à mai 2016, pour lesquels un immunomarquage CXCL13 a été nécessaire pour le diagnostic, nous avons évalué la sensibilité et la spécificité de l'immunomarquage CXCL13 pour le diagnostic de LTAI. Nous détaillons dans quelles pathologies un immunomarquage CXCL13+ peut être observé. Nous avons considéré que le test diagnostique CXCL13 était positif dès lors que le marquage n'était pas celui rencontré en situation physiologique, que les cellules marquées soient tumorales ou du micro-environnement. La sensibilité était de 100 % et la spécificité de 70,8 %.

L'immunomarquage CXCL13+ des cellules tumorales n'était pas

spécifique du LTAI car observé également dans d'autres hémopathies : LNH T de phénotype TFH (4 cas); LNH T/NK (2 cas); LNH T associé à une entéropathie de type I (2 cas); lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (un cas); sarcome à cellules dendritiques (un cas).

Nous avons observé un immunomarquage CXCL13+ de cellules non tumorales dans des pathologies bénignes telles que la lymphadénite avec hyperplasie angio-immunoblastique (un cas) et la lymphadénite histiocytaire nécrosante de Kikuchi-Fujimoto (5 cas/6).

L'immunomarquage CXCL13 de cellules non tumorales était aussi positif dans le microenvironnement de pathologies malignes : LTAI (2 cas où le diagnostic était établi malgré un immunomarquage négatif sur les cellules tumorales), LNH T périphérique NOS (3 cas/13); LNH T anaplasique à grandes cellules (2 cas); LNH T primitif cutané (5 cas/10); lymphome de Hodgkin classique (3 cas/6); lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (2 cas/3) ; LNH B de la zone marginale (2 cas/4) ; LNH B diffus à grandes cellules (1 cas); LNH à grandes cellules B associé à l'EBV (2 cas); LNH à grandes cellules B diffus riche en lymphocytes T (2 cas); lymphoprolifération B associée à l'EBV (1 cas) et LNH B lymphoplasmocytaire (1 cas).

Nous avons montré que l'immunomarquage CXCL13+ est sensible pour le diagnostic de LTAI mais assez peu spécifique. La variété des pathologies tumorales et non tumorales avec un immunomarquage CXCL13+ et le type cellulaire marqué doivent être pris en considération pour le diagnostic.

MARDI 21 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Neuropathologie - Hematopathologie - Pathologie osseuse

C53. Apport diagnostique de la FISH « USP6 » dans les lésions osseuses kystiques riches en cellules géantes en routine. A propos d'une série de 70 cas.

Auteurs : K. CASELLES(1), N. MACAGNO(1), A. MAUES-DE-PAULA(1), C. CHAGNAUD(1), P. PETIT (1), JC. MATTEI(1), JL. JOUVE(1), C. BOUVIER(1)

- (1) CHU TIMONE, 264 rue saint pierre, 13385 MARSEILLE, FRANCE

Introduction

Le kyste anévrysmal osseux primitif est une lésion localement agressive, dotée d'un potentiel de récurrence locale. La mise en évidence dans environ 69% des cas d'une translocation chromosomique récurrente t (16 ;17)(q22 ;p13) fait désormais considérer cette lésion comme tumorale. D'autres translocations ont été également rapportées avec une implication constante du gène USP6 (ubiquitin-specific protease 6) localisé en 17p13.

Objectif

Déterminer l'apport de la FISH « USP6 » pour le diagnostic de kyste anévrysmal osseux primitif versus secondaire. La performance diagnostique a été établie par la capacité de cet examen à modifier la probabilité diagnostique pré-test obtenue grâce aux simples données d'imagerie et d'histologie.

Méthodes

La recherche du réarrangement de gène USP6 a été systématiquement réalisée en FISH à partir de prélèvements fixés et inclus en paraffine de 2010 à 2016 devant toute lésion osseuse kystique riche en cellules géantes avec une sonde « break apart » commercialisée. Il s'agissait de 15 microbiopsies, 40 biopsies chirurgicales, 16 curetages.

Résultats

Elle était informative dans 60% des cas en modifiant la probabilité diagnostique pré-test. Un réarrangement du gène USP6 était présent dans 22 cas de KA primitifs sur les 31 cas inclus et dans aucun diagnostic différentiel. Dans 54,3% des cas (n=38 cas), l'absence de réarrangement du gène USP6 en FISH a diminué la probabilité pré-test du diagnostic de kyste anévrysmal osseux en favorisant un autre diagnostic principalement celui de kyste essentiel avec remaniements

fracturaires ou de tumeur à cellules géantes des os avec KA secondaire. Dans 5,7% des cas (n=4 cas), la mise en évidence d'un réarrangement de USP6 en FISH a augmenté la probabilité pré-test (de possible à certain) du diagnostic de kyste anévrysmal osseux primitif.

Conclusion

La recherche de remaniement du gène USP6 par technique de FISH dans les lésions osseuses kystiques riches en cellules géantes est une technique utilisable en routine permettant d'affirmer le diagnostic de KA primitif lorsqu'il est présent.

des remaniements hémorragiques, souvent observés dans les ostéosarcomes télangiectasiques, pourraient par ailleurs, accélérer les métastases.

Conclusion

Nos résultats suggèrent que d'autres modifications histologiques outre la nécrose pourraient avoir un intérêt pronostic majeur. Ceci incite à réaliser une étude multicentrique pour proposer un système d'évaluation fiable.

.....

MARDI 21 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Neuropathologie - Hematopathologie - Pathologie osseuse

C54. Évaluation de la réponse thérapeutique des ostéosarcomes des membres et rôle du pathologiste

Auteurs : N.MHAMDI(1), A.BDIOUI (1), S.CHAIEB (1), M. GUERFALA (1), A.BAKOUCH(1), S.CHOUCHAN(1), H. HAMCHI(2), T.DAHMOUL(2), M. MOKNI(1), B.SRIHA(1).

(1) service d'anatomie pathologique Farhat Hached, Rue Ibn El Jazzar 4000 Sousse, Tunisie.

(2) Registre du cancer du centre tunisien, Rue Ibn El Jazzar 4000 Sousse, Tunisie

Introduction

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente. Son pronostic est nettement amélioré après l'introduction de la chimiothérapie. En fait, la réduction tumorale après chimiothérapie rend possible la préservation du membre, tout en assurant une résection carcinologiquement satisfaisante. Certes l'évaluation histologique après chimiothérapie, est un indicateur pronostique bien établi, qui oriente la prise en charge, toutefois, elle ne prenait pas en considération de nombreuses modifications histologiques post thérapeutiques, qui pourraient avoir un impact pronostic.

Objectifs

Notre travail a pour objectif d'analyser les différentes modifications histologiques après chimiothérapie néoadjuvante et d'étudier la survie en fonction de ces modifications.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 42 cas d'ostéosarcome du membre, diagnostiqués dans le service d'anatomie pathologique du CHU FH Sousse sur 13 ans. Les données histologiques sont analysées en fonction des données évolutives des patients.

Résultats

Notre population d'étude est faite de 15 femmes et 27 hommes avec un sexe ratio de 1,8. L'âge moyen de nos patients était de 21 ans. La métaphyse fémorale était le siège le plus fréquent. Le type conventionnel était majoritaire, retrouvé dans 88% des cas. 43% des patients étaient de bons répondeurs selon la classification de HUVOS. Alors qu'ils ne dépassaient pas les 16,7 % selon la classification de l'OMS. Les mitoses, les cellules dégénératives, les sidérophages et les lacs vasculaires étaient peu observés. A 3 ans, la survie globale était de 63%. La survie des femmes et des patients âgés de moins de 20 ans était meilleure. La taille tumorale, l'abondance de la fibrose ou des cellules régénératives ainsi que le grading selon les systèmes de Huvos et de l'OMS n'avaient pas de corrélation significative avec la survie, cependant, elle était significativement meilleure chez les patients dont les tumeurs présentaient peu de remaniements hémorragiques ($p=0,01$) et ayant un faible index mitotique ($p=0,02$).

Discussion : L'évaluation histologique de la réponse thérapeutique reste limitée par la variabilité inter-observateur et l'altération tissulaire après décalcification. De nombreux paramètres sont nécessaires pour assurer une évaluation adéquate. Selon notre étude, seuls l'index mitotique et l'abondance de remaniements hémorragiques avaient un impact pronostic significatif. En fait, les tumeurs mitotiquement actives pourraient avoir une résistance thérapeutique. L'importance

CA01. Le rétinoblastome et le pathologiste au Sénégal

Auteurs : C. DIAL (1), K. DOH (2), I. THIAM (2), PA. NDOYE-ROTH (3), C. MOREIRA (4), G. WOTO-GAYE (2)

- (1) Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques de l'Hôpital de Grand Yoff
- (2) Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques de l'Hôpital Aristide le DANTEC
- (3) Service d'ophtalmologie de l'Hôpital Aristide le DANTEC
- (4) Service d'oncologie pédiatrique de l'Hôpital Aristide le DANTEC

Introduction

Le rétinoblastome (RB) représente le premier cancer oculaire de l'enfant. Le diagnostic anatomopathologique ne s'effectue qu'après une énucléation. L'objectif de cette étude était de décrire les aspects macroscopiques, microscopiques et évolutives du RB au Sénégal.

Méthodologie

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 10 ans (2005-2014). Seuls les patients (n=67) ayant effectué une analyse anatomopathologique de la pièce d'énucléation (n=68) étaient inclus.

Résultats

La tumeur mesurait en moyenne 3,8 cm (2/4,5). Le développement tumoral était endophytique dans 55 cas (80,8%), exophytique dans 6 cas (8,9%) et mixte dans 7 cas (10,3%). Un décollement rétinien était présent dans 13 cas (19,2%). Le RB était bien différencié dans 11 cas (16,2%), moyennement différencié dans 31 cas (45,6%) et indifférencié dans 26 cas. L'envahissement du nerf optique (NO) était présent dans 18 cas (26,5%). La tumeur était extra-rétinienne dans 37 cas (54,4%). La chambre antérieure était envahie dans 6 cas (8,8%). La survie globale à 2 ans était de 84% et de 70% à 5 ans. En analyse multivariée, une bonne différenciation tumorale et un stade pT1 étaient liés à la rémission. L'invasion retro-laminaire du NO, l'invasion massive de la choroïde et un stade pT3 étaient des facteurs de risque de récurrence. Une faible différenciation tumorale, une atteinte de la tranche de section du NO, un franchissement scléral et un stade pT4 étaient prédictifs au décès.

Discussion

La forme endophytique du RB était plus fréquente au Sénégal (80,8%) et en France (88%) alors que la forme exophytique était plus fréquente en Inde (48%). Le RB semblerait être une tumeur à caractéristiques topographiques variables selon les régions. La forme extra-oculaire du RB était retrouvée dans 29,4% dans notre série et dans 73,7% au Cameroun. Ces variantes sont devenues anecdotiques dans les pays développés. Dans les pays pauvres, l'absence de programme de dépistage et l'analphabétisation de la population entraîne un diagnostic du RB à des stades évolués de la maladie. Par contre, dans les pays développés, le RB est souvent découvert précocement à des stades localisés de la maladie. Sur le plan évolutif, l'envahissement de la tranche de section du NO est considéré comme une métastase microscopique favorisant le décès. L'originalité de notre étude, était de rapporter le grade tumoral comme étant un facteur histo-pronostique indépendant du RB.

Conclusion

Le pathologiste est un acteur clé dans la prise en charge du RB car son compte rendu guide la stratégie de prise en charge post-chirurgicale.

Mots-clés : Rétinoblastome, anatomie pathologie, décès, récurrence, Sénégal

CA02. Lymphome de Hodgkin thyroïdien primitif : Localisation très rare

Auteurs : S.NAOUMI (1), M.REGRAGUI(2), H.HADRI(3), S.BENAYAD(4), N.BENNANI(5) F.MARNISSI(6), M.KARKOURI(7), A.QUESSAR(8)

- (1) S.NAOUMI ,Service d'anatomie pathologique CHU Ibn Rochd, 22000 Casablanca ,Maroc
- (2) M.REGRAGUI ,Service d'anatomie pathologique CHU Ibn Rochd, 22000 Casablanca ,Maroc
- (3) H.HADRI,Service d'hématologie CHU 20 aout, 22000 Casablanca ,Maroc
- (4) S.BENAYAD,Service d'anatomie pathologique CHU Ibn Rochd, 22000 Casablanca ,Maroc
- (5) N.BENNANI,Service d'anatomie pathologique CHU Ibn Rochd, 22000 Casablanca ,Maroc
- (6) F.MARNISSI,Service d'anatomie pathologique CHU Ibn Rochd, 22000 Casablanca ,Maroc
- (7) M.KARKOURI ,Service d'anatomie pathologique CHU Ibn Rochd, 22000 Casablanca ,Maroc
- (8) A.QUESSAR,Service d'hématologie CHU 20 aout , 22000 Casablanca ,Maroc

Introduction

Les lymphomes thyroïdiens représentent moins de 0,6-5% des lésions malignes de la thyroïde. La majorité sont des lymphomes non hodgkiniens B. Le Lymphome de Hodgkin est extrêmement rare (moins de 50 cas rapporté jusqu'à présent) .

Observation

Il s'agit d'un Homme de 55 ans qui présente un goitre nodulaire depuis 8 mois avec d'une manière brutale augmentation importante du volume, de consistance ferme à dure à la palpation avec des signes de compression à type de dyspnée et de dysphagie. La TDM cervicale a mis en évidence une masse tissulaire de la loge thyroïdienne plongeant au niveau du médiastin antérieur et moyen. Une thyroïdectomie a été réalisée .

Histologiquement au niveau des deux lobes on avait une lésion folliculaire faite de vésicules de grande taille sans atypies cytonucléaires .

Au niveau de l'isthme

On notait la présence sur un fond granulomateux riche en éosinophiles de cellules de grande taille nucléolés, voir binucléolés Hodgkinoïdes. Ces cellules exprimaient le CD15, et le CD30. Le diagnostic retenu était celui de Lymphome de Hodgkin thyroïdien.Un scanner médiastinale et abdomino-pelvien a été réalisé n'objectivant pas d'anomalie notamment pas d'Adénopathie.

Discussion

Les lymphomes thyroïdiens représentent 2-7% de tous les lymphomes extra-ganglionnaires survenant dans 80% chez des femmes avec un âge moyen de 42 ans (18 à 64 ans). Le LH atteint principalement les ganglions cervicales et médiastinales ,rarement la localisation extra-ganglionnaire est révélatrice. Les facteurs de risque ne sont pas clairement déterminés. Toutefois la thyroïdite lymphocytaire (Hashimito) a été retrouvée dans 27% à 100 % des cas , une infection à l'EBV dans 20 à 100 % et à HHV-6 dans 48% de cellules de Reed-Sternberg dans le LH scléro-nodulaire.

Conclusion

Le lymphome de Hodgkin intra-thyroïdien primitif est une entité très rare , à laquelle elle faut penser devant tout goitre augmentant brutalement de volume avec signes de compression pour une prise en charge urgente et adéquate .

CŒUR / VAISSEAUX / NEPHROPATHOLOGIE /
HEMATOLOGIE/PEDIATRIE/FOETOPATHOLOGIE**CA03. Infarctus du myocarde chez le trentenaire
Place de l'histologie post mortem dans le
diagnostic : à propos de 2 observations****Auteurs :** F.GUEHRIA(1), Y.ZAIRIA(1), Y.MELLOUKI(1),L.SELLAMI(1),
F.KAIOUS(1), N.BELKHADJA(1), A.MIRA(1), O.LAOUAR(2), F.YASSI(2)

- (1) Service de médecine légale, CHU Annaba,Algérie
 (2) Service de cytologie et d'anatomie pathologie, Faculté de médecine, Annaba,
 Algérie

Introduction

L'infarctus du myocarde (IDM) est une nécrose ischémique du myocarde dont l'étendue dépasse 2 cm².

Il correspond généralement à une thrombose occlusive brutale d'une artère coronaire.

C'est la première cause de mort subite d'origine cardiaque.

Selon des données de l'OMS, sur 50 millions de décès annuels dans le monde, les cardiopathies ischémiques sont la première cause de décès avec 7.2 millions de décès d'origine coronaire.

Présentation des cas

Nous rapportons deux cas d'autopsie judiciaire : une femme et un homme

Cas 1 : Il s'agit d'une jeune femme de 38 ans, femme au foyer et mère de trois enfants, sans antécédents particuliers ; décède dans une fête de mariage de façons subite.

Cas 2 : Il s'agit d'un homme de 37ans au antécédents tabagique à raison 30 paquet/ Année ; décédé au cours de son évacuation pour des précordialgies vers le CHU d'Annaba ;

Les deux corps ont fait l'objet d'une autopsie médico-judiciaire.

Les données de l'autopsie pour les deux cas sont similaires

Le corps présente un pannicule adipeux très important (obésité)

L'absence de lésions de violence internes.

La présence d'une congestion poly viscérale.

La présence d'un œdème aigu des poumons et intra bronchique.

L'examen macroscopique du cœur après dissection, montre :

- Le cas de la femme de 38ans ; une hypertrophie du ventricule gauche, des artères coronaires tapissées de plaques d'athéromes et une zone rougeâtre de quelque centimètre du VG.

- Le cas du jeune homme de 37 ; les différentes mensurations sont dans les normes. Une tache rougeâtre de (03) cm de diamètre siégeant au niveau de la face antérieure du ventricule gauche.

Il existe un rétrécissement étagé des artères coronaires avec présence d'un thrombus rouge oblitérant la lumière de l'interventriculaire antérieure.

Discussion

L'infarctus du myocarde est la cause majeure de mort par les complications qu'il entraîne (troubles du rythme cardiaque, complications mécaniques voire même rupture du cœur).

Les deux observations illustrent bien la mort subite de l'adulte jeune médicalement inconnu et dont la mort est survenue après un effort physique.

Les examens histologiques ont apporté la preuve de l'infarctus du myocarde, récent.

Conclusion

La mort subite chez l'adulte reste dominée par les causes cardio-vasculaires ; cependant dans un tiers des cas elle demeure d'étiologie inexplicée, même après exploration complète.

La mort subite survient chez une « personne médicalement inconnue » ou a fortiori chez un sujet jeune et en « bonne forme physique » (sujet sportif, parfois de haut niveau) pose un problème médico-légal qui impose la pratique d'une autopsie complétée par l'examen histologique du cœur.

Mots clés : Adulte jeune –Infarctus du myocarde – Histologie post mortem

CŒUR / VAISSEAUX / NEPHROPATHOLOGIE /
HEMATOLOGIE/PEDIATRIE/FOETOPATHOLOGIE**CA04. Valves de l'urètre postérieur: diagnostic
prénatal et examen foetopatologique à propos
de 3 cas****Auteurs :** S. DAROUICH (1), N. BOUJELBENE (2), D. KACEM (2), H.
AZAIEZ (2), K. MRAD (2), A. MASMOUDI (3)

- (1) Unité de Foetopathologie, Hôpital Universitaire Habib Bougatfa, 7000 Bizerte,
 Tunisie
 (2) Département d'Anatomie et Cytologie pathologiques, Institut Salah Azaiez,
 1006 Tunis, Tunisia
 (3) Département d'Embryo-Foetopathologie, Centre de Maternité et de Néonatalogie,
 1007 Tunis, Tunisia

Les valves de l'urètre postérieur (VUP) représentent une des causes les plus sévères d'uropathie congénitale obstructive. Elles réalisent une obstruction urinaire basse liée à la persistance de deux replis muqueux sémi-lunaires, formant deux nids de pigeon, situés habituellement sous le veru montanum. Le diagnostic anténatal repose sur l'échographie qui joue également un rôle majeur dans l'évaluation pronostique et l'approche thérapeutique.

Nous rapportons trois cas d'uropathie obstructive liée aux VUP dont deux diagnostiqués au deuxième trimestre et un au troisième trimestre de la grossesse chez des fœtus de sexe masculin.

Premier cas

L'échographie anténatale a objectivé une urétéro-pyélohydronéphose bilatérale avec des parois vésicales épaisses et échogènes. La grossesse a été interrompue à un âge fœtal de 23 semaines d'aménorrhée (SA) et 2 jours. L'examen foetopathologique a confirmé le diagnostic, révélant deux reins de grande taille multikystiques, deux dolicho-méga-uretères sinueux, une vessie de lutte à paroi très hypertrophiée et des VUP sous-montanales. Par ailleurs, le fœtus présentait une polysplénie sans malformation cardio-vasculaire associée. A l'histologie, une dysplasie cortico-médullaire a été notée, avec une désorganisation et fibrose du cortex et des lésions kystiques diffuses.

Deuxième cas

L'échographie anténatale a objectivé une formation liquidienne occupant la quasi-totalité de la cavité abdominale en continuité avec des anses digestives dilatées évoquant une atrésie duodénale, associée à une dilatation pyélo-calicielle. La grossesse a été interrompue à un âge fœtal de 23-24 SA. L'examen foetopathologique a objectivé une séquence d'anamnios (faciès de Potter, pied bot à droite, poumons hypoplasiques), une mégavessie, une dilatation urétéro-pyélo-calicielle bilatérale avec un parenchyme rénal aminci en rapport avec des VUP.

Troisième cas

L'échographie anténatale a montré une dilatation urétéro-pyélo-calicielle bilatérale avec un parenchyme rénal laminé. L'enfant est né à un terme gestationnel de 32 SA et 2 J et il est décédé en post-natal à cause d'une détresse respiratoire majeure. L'examen foetopathologique a montré un fœtus d'âge fœtal de 34-35 SA, deux gros reins microkystiques avec à la coupe une dilatation très importante des cavités pyélo-calicielles et une dysplasie rénale multikystiques, des uretères dilatés et festonnés, une vessie globuleuse, deux testicules pelviens et la présence de valves de l'urethre postérieur.

Comptant parmi les uropathies obstructives les plus fréquentes chez le garçon, les VUP sont remarquables par leur gravité potentielle de part leur évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Le diagnostic anténatal permet d'éviter ou diminuer les complications liées à cette pathologie ou indiquer l'interruption médicale de grossesse dans les formes à retentissement rénal précoce et sévère.

CŒUR / VAISSEaux / NEPHROPATHOLOGIE /
HEMATOLOGIE/PEDIATRIE/FOETOPATHOLOGIE**CA05. La biopsie rénale au cours du syndrome néphrotique pur chez l'adolescent et l'adulte jeune: profil étiologique et indications****Auteurs :** M. BOURIAL(1), N. BENNANI(1), S. TAIEB(1), M. BOUHAJA(1), N. MEITOU(1), S. ELKHAYAT(1), G. MEDKOURI(1), M. BENGHANEM(1), B. RAMDANI(1)

(1) Chu ibn rochd, Quartier des hopitaux, 20360 Casablanca, Maroc

Introduction

Le spectre des glomérulopathies chez l'enfant diffère de celles des adultes, reste cette phase de transition à savoir l'adolescence et l'adulte jeune chez qui la biopsie est indiquée vu leur similitude avec les néphropathies de l'adulte mais aussi leur similitude avec l'enfant dans le cadre d'un syndrome néphrotique pur. Le but de notre travail est d'évaluer l'indication de la biopsie rénale (PBR), les étiologies principales des néphropathies et de déterminer les indications de PBR en cas de syndrome néphrotique pur.

Matériels et méthodes

étude rétrospective incluant toutes PBR natives lues au service d'anatomie pathologie pendant 10 ans du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2014. Ont été inclus les patients d'âge de 16 à 25 ans inclus. Les biopsies du greffon et les non représentatives ont été exclues. Analyse faite par spssv20, univariée par test de chi2 et le p significatif si <0,05.

Résultats

334 PBR ont été lu (21.6% des PBR faites durant la période). L'âge moyen: 20.7±2.8ans, le Sex ratio:1, le syndrome néphrotique (SN) était révélateur dans 57.4% des cas (pur dans 52% des SN), la protéinurie isolée et le syndrome glomérulaire dans 13.8% et 9% des cas respectivement. Les étiologies principales étaient le lupus (NL)(26.6%), la lésion glomérulaire minime (23.4%), la hyalinose segmentaire et focale (HSF) (10%) et la néphropathie à IgA (6.3%). Chez ces patients avec SN pur, la LGM représentait 56.4% des cas, des étiologies secondaires ont été diagnostiquées chez la femme dans 61.9% des cas: NL(13%) essentiellement classe 4 avec indice d'activité à 5 majoritairement, HSF (9%), GEM(9%), amyloseAA (6%). Les indications de PBR dans les SNpur non LGM étaient: signes clinique de lupus, antécédent de maladie de système (Bechet ou autres, angines) et la corticorésistance révélant essentiellement la NL, HSF, GEM et l'amylose AA.

Discussion

Dans notre étude, le principale mode de révélation des glomérulopathies est le SN, à la différence des autres séries, la NL était la principale cause, expliqué par la non biopsie si SNpur (principal mode de révélation) traités comme LGM. En cas de SNpur, la principale cause:LGM, PBR réalisée si antécédents de maladie de système ou signes extrarénaux.

Conclusion

La fréquence de la néphropathie lupique dans notre contexte comme première cause de glomérulopathie chez l'adolescent et le jeune adulte pourrait indiquer la PBR chez cette tranche d'âge essentiellement en présence de signes ou antécédents évocateurs.

CŒUR / VAISSEaux / NEPHROPATHOLOGIE /
HEMATOLOGIE/PEDIATRIE/FOETOPATHOLOGIE**CA06. Malformations fœtales de la Trisomie 21. Étude de 144 cas au nord de la Tunisie****Auteurs :** M. ALOUI (1), N. BENJAMAA (2), S. BENSLAMA (2), I. OUERTANI (3), A. BENHAMIDA (1), M. SAHRAOUI (1), K. NASRI (1), S. BOUZGUENDA (1), R. MARRAKCHI (1), A. MASMOUDI (2), A. LAHMAR (1)

(1) Service d'embryo-foetopathologie CMNT, 1008 Tunis, Tunisie.

(2) Service d'anatomie pathologique, CHU M. Slim, 2046 La Marsa, Tunis, Tunisie.

(3) Service des Maladies Congénitales et Héritaires CHU Charles Nicolle de Tunis, 1008, Tunis, Tunisie.

Introduction

Le taux d'anomalies chromosomiques est très variable selon la littérature, entre 13 et près de 40%. L'incidence de la trisomie 21 est la plus élevée mais en baisse dans le monde.

Le but de ce travail est de préciser le type et la fréquence des malformations retrouvées au cours de la trisomie 21 (propre à la population tunisienne).

Méthodes

Nous présentons une étude rétrospective de fœtus avec trisomie 21 (confirmée sur caryotype) porteurs de malformations parmi 6150 fœtus adressés aux deux centres de foetopathologie à Tunis (CMNT et CHU M. Slim La Marsa) colligés sur 10 ans. Les autopsies foetopathologiques incluaient les avortements de plus de 12 SA, les mort-nés et les fœtus décédés en période périnatale.

Résultats

Parmi les 6150 fœtus autopsiés, 2659 étaient porteurs d'au moins une malformation. On a recensé 144 fœtus avec trisomie 21 et porteurs d'une malformation. La trisomie 21 représente 2,3% des fœtus autopsiés et 5,4% des fœtus malformés. L'âge maternel moyen était de 37,7 ans (extrêmes de 20 à 48 ans). Le sex-ratio fœtal était de 0.92. Les interruptions médicamenteuses de grossesse représentaient 67,4% des demandes avec un terme moyen de 22 SA (extrêmes de 12,5 à 33,5 SA). La fréquence des malformations était variable selon l'âge du fœtus. Les plus fréquentes étaient la dysmorphie faciale évocatrice présente dans 37,9%, les anomalies des extrémités dans 31% et les malformations cardiaques s'observaient dans 11,1% des cas.

Conclusion

Il semble que pour nos cas, la dysmorphie faciale et les anomalies des membres soient les plus fréquentes. Les malformations cardiaques sont retrouvées dans près de 50% des cas dans la littérature, elles sont moins fréquentes au cours de notre étude. Ces particularités peuvent être intéressantes pour le suivi épidémiologique de la trisomie 21 et au cours des contrôles échographiques couplées au dépistage systématique de la trisomie 21.

CŒUR / VAISSEaux / NEPHROPATHOLOGIE /
HEMATOLOGIE/PEDIATRIE/FOETOPATHOLOGIE**CA07. Les lymphomes B cutanés primitifs :étude clinicopathologique de 22 cas****Auteurs :** Y. SGHAIER (1), S. MESTIRI (1), N. ABDESSAYED (1), M. GUERFALA (1), S. HMISSA (1), B. SRIHA (1), M. MOKNI (1)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Farhat Hached, 4000 Sousse, Tunisie

Introduction

Les lymphomes B cutanés primitifs(LBCP) se définissent comme infiltrat lymphoïde monoclonal de phénotype B de localisation strictement cutanée pendant au moins 6 mois. Leur incidence est en augmentation. Ils représentent 20 à 25% des lymphomes cutanés.

Objectifs

Etablir une étude descriptive du profil épidémiologique des LBCP,

leurs caractéristiques morphologiques, immunohisto-chimiques, cytogénétiques et leur évolution.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de 22 cas des LBCP diagnostiqués au service d'anatomie pathologique du CHU FARHAT HACHED de Sousse durant une période de 13 ans .

Résultats

Dans le centre tunisien, les LBCP représentaient 2,8 % de l'ensemble de LNH. L'âge de nos patients variait de 32 à 80 ans avec un âge moyen de 55 ans. Le sexe masculin était le plus touché avec un sex-ratio =5. Les lésions initiales des patients étaient essentiellement des nodules ou des plaques avec atteinte préférentielle du tronc et des membres inférieurs. Le diagnostic a été posé sur la biopsie cutanée. Après relecture histologiques, le type histologique le plus fréquent était le LBC à grandes cellules(LBC GC) (14 cas), suivi du LBC de la zone marginale (LBC ZM)(5 cas), et du LBC centrofolliculaire (LBC CF) dans 3 cas. Le traitement initial était une poly-chimiothérapie seule dans 13 cas , 8 patients ont eu une polychimiothérapie suivie de radiothérapie et un seul patient a été traité par chirurgie. Le suivi a porté sur une période moyenne de 5 ans. L'évolution a été marquée par une rémission complète chez 12 patients après la 1ère ligne de traitement. Un seul patient a présenté une récurrence cutanée et 2 étaient décédés. Deux patients ont refusé le traitement et ont été perdus de vue. Les 2 patients qui étaient décédés présentaient un LBC GC

Discussion

Les lymphomes cutanés correspondent à une prolifération le plus souvent clonale de lymphocytes dans la peau. Ils sont rares, l'incidence de ces lymphomes cutanés primitifs serait de l'ordre de 10 cas million d'habitants/ an environ. Ils représentent par ordre de fréquence, le deuxième site de lymphomes extra-ganglionnaires après les lymphomes digestifs.

Ils touchent surtout les sujets âgés de plus de 50 ans avec une prédominance masculine. Ses différents types histologiques sont LBC à grandes cellules ,LBC de la zone marginale et LBC centrofolliculaire. Son pronostic dépend essentiellement son type histologique . Le LBC CF et le LBC ZM sont considérés comme des lymphomes indolents qui ne disséminent qu'exceptionnellement à d'autres sites extra-cutanés. Leur pronostic à long terme est excellent .le LBC GC est un lymphome agressif .

Conclusion

Les résultats de notre série confirment données de la littérature. Ils ont le plus souvent un pronostic favorable, mais l'évolution plus péjorative des lymphomes B diffus à grandes cellules de type jambe doit être connue.

CŒUR / VAISSEAUX / NEPHROPATHOLOGIE / HEMATOLOGIE/PEDIATRIE/FOETOPATHOLOGIE

CA08. Les lymphomes malins non hodgkiniens : A propos de 310 cas avec revue de la littérature

Auteurs : S. BERRADA(1), FE. HAZMIRI(1), A. BELBACHIR(1), N. IDRISSE(2), A. MAHMAL(3), H. RAIS(1)

- (1) Service d'Anatomie pathologique, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc
- (2) Service de Radiologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc
- (3) Service d'Hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc

Introduction

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) représentent l'hémopathie maligne la plus fréquente et constituent un ensemble hétérogène de lymphopathies, regroupant des entités aux caractéristiques épidémiologiques, évolutives et pronostiques très différentes.

Le but de ce travail est de décrire les aspects épidémiologiques et anatomopathologiques de ces lymphomes tout en soulignant l'apport de la nouvelle édition 2016 de l'OMS du tissu lymphoïde et hématopoïétique.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de 310 cas de LMNH colligés au service d'Anatomie pathologique du CHU Mohamed VI sur une période de 13ans (2001-2016).

Résultats

Le LMNH représentait 68,88% de l'ensemble des lymphomes colligés durant cette période d'étude. L'âge moyen était de 49,4 ans. Le sex-ratio était de 2,1. Aucun antécédent particulier n'était noté dans notre série. Le matériel d'étude portait essentiellement sur des biopsies ganglionnaires (79,2% des cas). Le matériel extra-ganglionnaire représentait 20,8% des cas avec prédominance des biopsies digestives (11% des cas) et médullaires osseuses (6% des cas). L'aspect macroscopique était variable en fonction de la localisation. L'étude histopathologique et immunohistochimique était en faveur d'un LMNH diffus à grandes cellules dans la majorité des cas (41,9%) et d'un LMNH diffus à petites cellules dans 35,4% des cas. Les autres entités histologiques ne représentaient que 22,7% de l'ensemble des cas.

Discussion et conclusion

Les LMNH sont des tumeurs malignes se développant à partir des cellules lymphoïdes B ou T à l'exclusion de la maladie de Hodgkin (OMS 2016). Leur incidence double tous les 20ans. Ils constituent des entités clinico-biologiques de pronostic très différent. Leur diagnostic positif repose sur la confrontation anatomo-clinique, biologique et radiologique. Ils sont responsables de 3,5 % de l'ensemble des décès par cancer par an, d'où la nécessité d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire.

CŒUR / VAISSEAUX / NEPHROPATHOLOGIE / HEMATOLOGIE/PEDIATRIE/FOETOPATHOLOGIE

CA09. Évolution des tendances du lymphome hodgkinien à Alger (communication affichée)

Auteurs : F.ALLOUN (1); K. MOKHEDDEM (2); D.HAMMOUDA (3)

- (1) Faculté de médecine de Blida
- (2) Hôpital Mustapha Alger
- (3) Institut National de Santé Publique

Introduction

La maladie de hodgkin, ou lymphome hodgkinien, est un cancer du système lymphatique au taux de guérison relativement élevé. On a observé l'incidence brute annuelle moyenne de 2.66 pour 100.000 femmes et 2.59 pour 100.000 hommes.

Sources et méthodes de données

Les informations utilisées sont issues de l'exploitation des données du Registre du Cancer d'Alger (ACR) qui enregistre tous les cancers confirmés provenant des hôpitaux, des laboratoires de pathologie.. Les tendances du lymphome Hodgkinien ont été estimées par sexe et année.

Résultats

De 2005 à 2014, il y avait 831 cas, alors qu'il était 73 nouveaux cas en 2005(2,54 nouveaux cas par 100 000), l'âge médian de 22.5 ans chez les femmes et chez les hommes. En 2014, 138 nouveaux cas (4,04 nouveaux cas par 100 000), âge médian de 22,5 ans chez les femmes et 27,5 ans chez les hommes. Avec un doublement des nouveaux cas. Cette évolution a plus marqué le sexe masculin.

Discussion et conclusion

Devant cette évolution qui a particulièrement affecté l'homme. Nous proposons d'analyser le profil décennal (2005 - 2014) par sexe et année, afin de proposer des éléments explicatifs

CŒUR / VAISSEaux / NEPHROPATHOLOGIE /
HEMATOLOGIE/PEDIATRIE/FOETOPATHOLOGIE**CA10. contribution de l'étude histologique dans l'établissement du diagnostic de certitude des morts subites lésionnelles**

Auteurs : L.SELLAMI (1-2), Y. MELLOUKI (1-2), F. GUEHRIA(1-2), Y. ZERAIRIA(1-2), N. BELKHADJA(1-2), L. SAKER(1-2), F. KAIIOUS(1-2), A. MIRA(1-2)

- (1) Service de médecine légale CHU 23000 Annaba
(2) Faculté de médecine université badji mokhtar 23000 Annaba

La mort subite est considérée comme une mort suspecte qui fait souvent l'objet d'une autopsie. Vu les problèmes médico-légaux posés par les morts subites et vu la prévalence de l'origine cardiaque, il nous a semblé utile d'aborder le sujet et faire un éclairage sur la question. Parmi les étiologies cardiaques, il existe des causes rares, à savoir la dysplasie arythmogène du ventricule droit.

Le but essentiel de ce travail est de :

- Montrer les différentes étapes qui caractérisent la pratique de l'autopsie dans les morts subites ;
- Mettre en exergue le rôle de l'apport de l'examen anatomopathologique, qui permet de poser un diagnostic pertinent de la cause de la mort dans ces rares cas.

Pour ce faire nous présenterons à l'aide d'une iconographie, une observation, concerne e un adulte jeune, âgé de 21 ans, décédé subitement suite à un effort au cours d'une partie de football.

L'autopsie a permis de mettre en évidence :

- Sur le plan macroscopique : une infiltration du ventricule droit par du tissu adipeux ;
- Sur le plan microscopique (histologique) : un remplacement des couches myocardiques sous-épicardiques par du tissu adipeux, avec une faible quantité de fibrose.

En conclusion, l'examen histologique tient une place majeure et reste un examen primordial pour exclure une cause violente et établir le diagnostic de certitude du décès au cours des morts subites d'origine cardiaque, notamment celles qui sont dues à des causes rares.

CŒUR / VAISSEaux / NEPHROPATHOLOGIE /
HEMATOLOGIE/PEDIATRIE/FOETOPATHOLOGIE**CA11. Localisation Méningée de la Maladie de Destombes-Rosai-Dorfman : à propos d'un cas**

Auteurs : M.A. BAGHLI (1), Z. BOUKLI-HACENE(2), M. KALAJDI(1)

- (1) Faculté de médecine de Tlemcen, Université de Tlemcen, 13000, algérie
(2) Service de Pathologie, CHU Tlemcen, 13000, algérie

Introduction

La maladie de Destombes Rosai Dorfman , aussi appelée histiocytose sinusale avec lymphadénopathie massive est une affection rare , d'évolution bénigne dans l'immense majorité des cas. Elle atteint préférentiellement les aires ganglionnaires cervicales et son étiologie reste mal comprise. Son diagnostic est immunohistologique. Son traitement est mal codifié mais le pronostic est le plus souvent favorable. Nous rapportons un cas rare de localisation méningée.

Matériel et méthodes

Le patient H.M. âgé de 59 ans, a présenté un tableau clinique dominé par la survenue de deux lésions frontales gauche et rolandique droite adhérente à la dure mère localisées à l'IRM évoluant depuis 06 mois, d'allure suspect aux examens radiologiques. L'examen histologique de la pièce opératoire met en évidence une localisation durale d'une prolifération cellulaire de nature réticulo-histiocytaire faite de cellule de grande taille à noyau volumineux, nucléolé, baignant dans un cytoplasme abondant , claire, vacuolisé, ayant souvent phagocyté de nombreux petits lymphocytes,

témoignant d'une lymphocytophagie.

L'immunomarquage a montré que la population histiocytaire contient de la protéine S100, exprime CD68 et n'exprime pas CD1a et les lymphocytes siégeant dans le cytoplasme de ces histiocytes sont en majorité de phénotypes T CD3 (+).

L'aspect histologique réalisé est caractéristique d'une localisation méningée de Destombes-Rosai-Dorfman.

Discussion

La maladie de Rosai Dorfman est une pathologie bénigne, rare et chronique.

L'examen histologique apporte le diagnostic de certitude par la présence d'une population de grands histiocytes à cytoplasme clair, faiblement éosinophile, comportant un ou plusieurs noyaux à chromatine vésiculeuse nucléolée. Certains renferment dans leur cytoplasme des lymphocytes (plus rarement des plasmocytes ou des polynucléaires) intacts, entourés d'un liseré clair (images d'empéripolèse parfois aussi qualifiées de lymphophagocytose). les histiocytes ont un phénotype CD68 +, protéine S100+ et CD1a-. Le diagnostic différentiel de la maladie de Rosai-Dorfman se pose avec les autres affections pouvant s'accompagner d'histiocytes cytophagiques, en particulier le syndrome d'activation macrophagique, la lympho-histiocytose familiale et l'histiocytose maligne

Les formes extra-ganglionnaires existent ce qui nécessite la réalisation d'un bilan d'extension afin de détecter les formes asymptomatiques et en raison de la possibilité de localisation multiples et de récurrence. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité, de ce fait il n'existe aucune recommandation thérapeutique concrète à l'heure actuelle ; toutefois l'évolution spontanée est souvent favorable.

Conclusion

La maladie de Rosai Dorfman est une prolifération histiocytaire bénigne rare, caractérisée par des manifestations ganglionnaires et extra ganglionnaires posant un problème diagnostique et thérapeutique.

Une connaissance étiopathogénique plus approfondie serait garante d'une prise en charge adaptée

CŒUR / VAISSEaux / NEPHROPATHOLOGIE /
HEMATOLOGIE/PEDIATRIE/FOETOPATHOLOGIE**CA12. Les aortopathies : analyse anatomopathologique de 51 cas**

Auteurs : MA. BANI (1), H. AZZOUI (1), B. CHELLY (1), N. MANSOURI (1), A. AYARI (1), S. ZOUAOUI (1), S. HAOUET (1), N. KCHIR (1)

- (1) Laboratoire de cytologie et d'anatomie pathologiques hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

Introduction

Les aortopathies se réfèrent aux changements, non athéromateux ni inflammatoires, de la média de l'aorte et qui se caractérisent par la dilatation, l'anévrisme ou la tortuosité de l'aorte. Ils représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde, touchant électivement l'adulte jeune. Une meilleure compréhension de leurs étiologies, génétique, et critères diagnostic reste la clé pour une amélioration de la prise en charge et du pronostic.

Objectif

Étudier les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des aortopathies à partir de notre expérience.

Méthodes

Étude rétrospective, descriptive longitudinale, étendue sur 17 ans (2000-2016) et portant sur 51 pièces d'aortectomie pratiquée pour aortopathie colligées au service d'anatomie pathologique de la Rabta. Les données cliniques, paracliniques et histologiques sur coloration standard et colorations spéciales ont été recueillies.

Résultats

Durant cette période nous avons colligés 51 cas d'aortopathies. Quatorze étaient des femmes et trente-sept étaient des hommes. L'âge moyen des patients était de 29 ans avec des extrêmes allant de 13 jours à 87 ans. La maladie de Marfan, la bicuspidie aortique et

l'hypertension artérielle étaient les causes pré-disposantes les plus fréquentes. La présentation clinique était celle d'un anévrisme de l'aorte ascendante ou d'une dissection aortique de type A. sur le plan histologique, l'examen après coloration spéciale à l'orcéine est la clé pour le diagnostic d'élastopathie par la mise en évidence de fibres élastiques fragmentées, étirées, tirebouchonnées de disposition anarchique au niveau de la paroi vasculaire. Des modifications de dégénérescence fibreuse ou mucoides sont fréquemment observées. Chez les sujets âgés, les lésions de médiacalcosse peuvent se surajouter.

Discussion

Les aortopathies constituent la 15^{ème} cause de mortalité du sujet jeune dans le monde, néanmoins leurs étiologies et leurs critères diagnostics restent mal élucidés dans la pratique courante du pathologiste. Dans notre expérience, les étiologies les plus fréquentes étaient concordantes avec les rares publications de la littérature, avec une nette prédominance de la maladie de Marfan suivie de l'hypertension artérielle et enfin par la bicuspidie aortique. On retrouve par ailleurs comme étiologies plus rares : l'anévrisme de l'aorte thoracique familial, le syndrome de Loeys-Dietz, le syndrome d'Ehlers-Danlos et le Syndrome de Beals-Hecht. Plusieurs altérations génétiques ont été décrites pour chacune de ses syndromes avec comme mention spéciale aux altérations de la Fibrilline 1 et 2.

Conclusion

Avec l'amélioration des techniques radiologiques et les progrès de la chirurgie électorale dans le traitement des aortopathies, le pathologiste se retrouve dans l'obligation d'améliorer ses compétences en matière de pathologie vasculaire afin de donner le diagnostic le plus précis. La maladie de Marfan et l'hypertension artérielle ne représentent que le sommet de l'iceberg dans ce spectre de maladies très hétérogènes ayant chacune sa signature génétique spécifique.

CŒUR / VAISSEAUX / NEPHROPATHOLOGIE / HEMATOLOGIE/PEDIATRIE/FOETOPATHOLOGIE

CA13. prolifération tumorale intra-médullaire CD138+

Auteurs : S.MILADI(1), D.MANSOURI (1), J.GARAVRD (1), H.LOSTIS (1), A.LESOURD (1)

(1) Centre hospitalier bretagne-atlantique,56000, Vannes, France

Observation

Il s'agit d'une femme âgée de 72 ans qui avait comme antécédents pathologiques un kyste de l'ovaire opéré il y a quinze ans.Elle consultait pour des douleurs lombaires. L'examen radiologique a mis en évidence une image lytique du L2. Une biopsie ostéo-médullaire (BOM) a été envoyée à notre service. Le diagnostic finale était une prolifération plasmocytaire (CD138+) atypique monoclonale Kappa pouvant s'accorder avec un plasmocytome osseux solitaire ou à un myélome multiple à confronter aux données cliniques et para-cliniques. Ce diagnostic a été confirmé par la plateforme du lymphome à Nantes.

Un an plus tard, la patiente consultait pour un nodule thyroïdien dans un contexte d'une élévation de taux de la calcitonine. Une lobectomie thyroïdienne a mis en évidence un nodule qui correspondait histologiquement à un carcinome médullaire.Devant ses antécédents pathologique, une relecture de la BOM a été réalisée et a mis en évidence que ces deux tumeurs présentaient le même profil immunohistochimique. Le diagnostic du carcinome médullaire thyroïdien primitif avec une localisation secondaire médullaire a été retenu.

Conclusion

L'anticorps anti CD138 n'est pas spécifique au plasmocyte et devant toute tumeur à cellules plasmocytoides, il faut éliminer les autres tumeurs qui expriment cet anticorps avant de retenir le diagnostic de prolifération plasmocytaire

GLANDES ENDOCRINES / POUMON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA14. Tumeurs et pseudo tumeurs bénignes de l'os dans l'est algérien : à propos de 626 cas POSTER

Auteurs : F. YASSI (1).

(1) Chu ibn rochd , 13 rue des caroubiers , 23000,annaba,algérie

Nous avons réalisé une étude multicentrique descriptive rétrospective de 626 cas de tumeurs et pseudo tumeurs bénignes de l'os prise en charge au niveau des deux services d'orthopédie-CHU de Constantine et de Annaba sur une période de 10 ans.

Ces tumeurs sont largement dominées par les tumeurs cartilagineuses et secondairement par les tumeurs ostéoformatrices.

Ce sont des tumeurs du sujet jeune avec un pic de fréquence entre 10et19 ans et un sex ratio de 1,1 (318 H/308F).

La douleur est une expression clinique fréquente (80%), la tuméfaction et la fracture pathologique sont rares.

L'imagerie est une étape fondamentale, elle doit être toujours demandée en fonction du contexte clinique et épidémiologique.

Elle repose sur la radiographie standard qui permet parfois d'affirmer ou du moins d'approcher le diagnostic.

La tomодensitométrie garde son utilité quand le diagnostic des tumeurs bénignes est incertain sur une radiographie standard (ostéoblastome, ostéome ostéoïde.

Elle peut être précieuse aussi dans la recherche d'un site difficilement décelable en radiographie conventionnelle (rachis).

En ce qui concerne la cytologie, elle constitue un élément supplémentaire du diagnostic.Elle ne possède donc qu'une valeur d'orientation ; seule, elle ne pourra affirmer le diagnostic de manière formelle.

Enfin, la biopsie représente l'étape fondamentale de la démarche diagnostique. Elle doit représentative avec un échantillonnage le plus large possible et réalisée par des chirurgiens expérimentés.

L'examen anatomo pathologique soigneux et rigoureux reste essentiel. Il permet un diagnostic de nature et une classification.

Sur le plan évolutif ces tumeurs sont de bon pronostic et leur traitement est dans la majorité des cas chirurgical. Dans certains cas la décision peut être une abstention avec simple surveillance (cas de la lacune métaphysaire..)

Les récurrences sont rares et les atypies évolutives sont exceptionnelles: dégénérescence d'une maladie exostosante, ou d'une maladie d'ollier. Enfin certaines entités tumorales (tumeur à cellules géantes) nécessitent une surveillance régulière.

La meilleure approche diagnostique de cette pathologie tumorale nécessite une concertation pluridisciplinaire.

GLANDES ENDOCRINES / POUMON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA15. Mise en évidence de l'hétérogénéité tumorale dans l'adénocarcinome pulmonaire par l'analyse de l'ADN tumoral circulant : à propos d'un cas

Auteurs : M.OLLIER (1), I.MONNET (2), G.ROUSSEAU (2), C.CHOUAID (2), A.PUJALS (1)

(1) Département de Pathologie, CHU Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France

(2) Service de Pneumologie, Hôpital Inter-Communal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

Introduction

La recherche de mutations somatiques ciblables dans les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules est aujourd'hui essentielle pour une prise en charge thérapeutique optimale. L'analyse de l'ADN

tumoral circulant (ADNtc) pourrait représenter un outil de substitution à la biopsie tissulaire pour l'étude du génome tumoral. Elle peut permettre à la fois la détection de mutations ciblables sur des gènes « driver » - comme EGFR dans l'adénocarcinome pulmonaire -, mais aussi la détection de mutation de résistance ou le suivi de l'évolution des statuts mutationnels sous traitement.

Cet article illustre un intérêt supplémentaire de l'analyse de l'ADNtc dans l'adénocarcinome pulmonaire : l'étude de l'hétérogénéité tumorale.

Cas clinique

Nous reportons le cas d'une patiente de 59 ans se présentant avec un adénocarcinome pulmonaire métastatique. L'analyse moléculaire sur biopsie d'une adénopathie médiastinale identifiait des mutations du gène EGFR (p.L858R et p.T790M) isolées. Une biopsie du primitif quelques mois plus tard retrouvait une mutation du gène KRAS (p.G12C). L'analyse de l'ADNtc a finalement mis en évidence la présence des 3 mutations dans le plasma de cette patiente.

Conclusion

Ce cas clinique montre que l'analyse de l'ADNtc reflète le statut mutationnel global de la tumeur, tous sites tumoraux confondus. Elle permet ainsi une vision plus complète et précise des altérations génétiques ciblables ou prédisant une résistance au traitement. Ce type d'analyse permettra ainsi de prendre en compte non plus une seule mutation mais l'ensemble des altérations génétiques afin de mettre en place le traitement le plus adapté. De plus, l'analyse de l'ADNtc facilite le suivi moléculaire de l'évolution tumorale au cours du temps et des traitements, jusque-là compliqué et limité avec les biopsies tissulaires traditionnelles d'un site tumoral unique.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA16. les ameloblastomes mandibulaires : à propos d'une serie de 26 cas

Auteurs : F. TEKARI (1), O. ADOUNI (1), I. BETTAEIB (1), A. GOUCHA (1), D. CHIBA (1), O. ELAMINE (1), S. TOUATI (2), S. GRITLI (2), A. GAMMOUDI (1)

(1) Service d'Immuno-Histo-Cytologie, Institut Salah Azaiez, boulevard 9-Avril 1938 Bab Saadoun, 1007 Tunis Tunisie.

(2) Service d'ORL, Institut Salah Azaiez, boulevard 9-Avril 1938 Bab Saadoun, 1007 Tunis, Tunisie.

Introduction

L'améloblastome est une tumeur épithéliale odontogène histologiquement bénigne mais ayant un comportement malin par son pouvoir invasif et déformant local.

Matériel et méthodes

Ce travail porte sur une série de 26 cas colligés dans le service d'ORL et de Chirurgie Maxillo-faciale de l'Institut Salah Azaiez, entre janvier 2004 et aout 2015 et dont les pièces opératoires ont été analysées au service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique de la même institution.

Résultats

L'âge moyen des patients était de 30 ans avec un sex ratio de 1. La majorité des patients n'ont consulté qu'au stade de la tuméfaction. La localisation la plus fréquente était la mandibule dans 23 cas (88,4 %). Sur le plan thérapeutique : 4 ont bénéficié d'un traitement conservateur et 22 d'un traitement radical. On a noté un taux de récurrence de 23 % (6/26 cas).

Discussion

L'améloblastome est une tumeur odontogène développée à partir des débris épithéliaux de MALASSEZ après régression de l'organe de l'émail. C'est la plus fréquente des tumeurs odontogéniques. L'âge de prédilection est 30-40 ans. Il existe une prédominance masculine. Les facteurs favorisants sont le tabagisme, l'alcoolisme, la malnutrition, la mauvaise hygiène buccale et certains facteurs génétiques. Cette tumeur est généralement bénigne mais localement agressive. Son agressivité locale et sa récurrence conditionnent son pronostic et son suivi. Le diagnostic de certitude est histologique.

De multiples sous-types histologiques ont été décrits: folliculaire, plexiforme, acanthomateux, papillifère ou kératosique, à cellules granuleuses, desmoplastique, vasculaire, à induction dentinoïde.

Les deux types prédominants sont le type folliculaire et plexiforme. Dans le type folliculaire, l'agencement cellulaire tente d'imiter l'épithélium de l'organe dentaire, les cellules les plus externes ressemblant à l'épithélium dentaire interne de la dent en développement, ces cellules sont cylindriques hautes avec des noyaux polarisés à distance de la membrane basale. La sécrétion de matrice survient vers le tissu conjonctif ; les noyaux étant polarisés de l'autre côté.

La portion centrale de l'îlot épithélial est constituée d'un réseau lâche de cellules imitant un réticulum stellaire, avec possibilité de kystisation. La forme plexiforme se caractérise par des cordons interdigités, des masses irrégulières de cellules épithéliales avec un stroma minimaliste.

Conclusion

Ce sujet a fortement suscité notre intérêt du fait de sa fréquence relativement élevée dans notre pays comparée aux données de la littérature, de la difficulté de prise en charge thérapeutique en raison du pouvoir récidivant et mutilant de ces tumeurs.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA17. Testing EGFR dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. expérience du service d'anatomie pathologique du CHU de Annaba.

Auteurs : N. OUKID (1), A. LANKAR (1), F. YASSI (1)

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, 01 Rue de Strasbourg Hôpital Ibn Rochd, CHU Annaba, Algérie

Introduction

Les cancer broncho-pulmonaires sont aujourd'hui la première cause de décès par cancer dans le monde. Il s'agit dans plus de 80 % des cas de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC). De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans sa prise en charge notamment par l'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) auprès de populations ciblées présentant une mutation de l'EGFR.

Objectifs

Préciser les caractéristiques anatomo-cliniques et moléculaires de notre série.

Matériel et méthodes

150 cas de CBPNPC ont bénéficié d'une recherche des mutations EGFR (exons 18,19, 20 et 21) au niveau de la plate forme de biologie moléculaire du service d'anatomie pathologique du CHU de Annaba.

Résultats

Une nette prédominance masculine (74%). La moyenne d'âge est de 65 ans (27-82). Dans près d'un cas sur deux il s'agit de fumeurs ou d'anciens fumeurs. Les adénocarcinomes sont majoritaires (97%), ils sont bien différenciés dans 44%. Des mutations EGFR ont été notées dans 21% des cas. Les mutations les plus fréquentes sont les délétions de l'exon 19. Les 2/3 des cas mutés sont des femmes. 75% des cas EGFR mutés sont des non fumeurs contre seulement 14% pour les cas EGFR non muté.

Conclusion

Il s'agit d'un travail préliminaire que nous comptons poursuivre en améliorant notre échantillonnage.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA18. les sarcomes des tissus mous.

Mode de présentation: poster / présentation affichée.

Auteurs : F. HACENE (1)

(1) Etablissement Hospitalo-universitaire 1er novembre 1954 oran, Zone uto, 31000 Oran, Algérie.

Introduction

Ceux sont des tumeurs conjonctives extra-squelettiques excepté les tumeurs de la glie, tumeurs lymphoïdes, blastémateuses et mélanocytaires.

Leurs incidence en algérie en 2003 est de 0,6%; selon l'oms elle est de 1 pour 100000 habitants.

Matériel et méthodes

Notre étude comporte 34 cas colligés de 2014 à 2016. Une étude standard à l'hématéine éosine a été effectuée suivie d'une étude immunohistochimique.

Résultats

Plusieurs variantes histologiques ont été retrouvées: rhabdomyosarcomes, fibrosarcomes, liposarcomes, angiosarcomes, tumeurs malignes des gaines et des nerfs périphériques et pnet.

Discussion

L'étude histologique est basée sur l'architecture, l'index mitotique, les atypies cytonucléaires, l'étude de la nécrose et le stroma tumoral. le grading de la fnlcc avec ses 3 critères: différenciation, index mitotique et étendue de la nécrose sont recherchés. une application du système d'enneking et la classification de hadju ont été appliqués.

Certaines associations avec des maladies génétiques et certains syndromes tel que le syndrome de li fraunemi, de lynch et maladie de von recklinghausen ont été retrouvés.

Conclusion

Les sarcomes des tissus mous sont rares et complexes du fait de leur hétérogénéité.

Le diagnostic histologique est pauffiné par l'apport de l'immunohistochimie et la biologie moléculaire.

Une approche multidisciplinaire est indispensable.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA19. Tumeur à cellules géantes de l'os : à propos d'une série de 32 cas.

Auteurs : N.ECHCHAOUI-HADJI(1), N.OUKID-BOUZBID(1), A.LANKAR(1), F.YASSI(1).

(1) Laboratoire de Pathologie et de Biologie Moléculaire CAC-CHU Annaba

Introduction

La tumeur à cellules géantes est une tumeur osseuse bénigne, localement agressive ayant tendance à la récurrence locale. Elle représente 4 à 9,5% des tumeurs osseuses primitives et 18 à 23% des tumeurs osseuses bénignes.

Objectifs

Le but de notre travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, radio-cliniques, anatomopathologiques et évolutives de la tumeur à cellules géantes .

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive multicentrique rétro et prospective s'étalant sur une période de 8 ans(2009-2016) et portant sur une série de 32 cas de tumeur à cellules géantes colligés au service de Pathologie et de Biologie moléculaire du CAC-CHU d'Annaba.

Résultats

Notre série comporte 22 femmes et 10 hommes avec sex-ratio de 0,4.L'âge moyen de nos malades est de 34,5 ± 16,5 ans avec des extrêmes de 18 et 73 ans. 53% des TCG sont localisées au membre inférieur, 31% au membre supérieur, 9% au rachis et plus de 6% au bassin. La douleur et la tuméfaction sont les principaux signes révélateurs.

Les examens d'imagerie basés sur la radiographie standard couplée ou non à la tomographie ou à l'IRM ont montré dans tous les cas une image ostéolytique à localisation épiphysio-métaphysaire pour les os longs. Selon la classification de Campanacci et al, 23 TCG(plus de 71%) ont été classées grade I,3 TCG(9,3%) grade II et 6 TCG (18,7%) grade III.

Les empreintes cytologiques ont montré un fond modérément cellulaire composé de cellules multinucléées et d'éléments mononucléés à noyau volumineux, régulier et sans mitoses atypiques

L'examen histologique a conclu à une TCG classique chez 29 malades(90%), à une TCG grade 2 chez 2 malades et à une TCG grade 3 chez 1 malade.

Le traitement a été chirurgical.

2 malades ont récidivé localement dans un délai de 2 et 3 ans.

2 malades étaient des récidivants.

Discussion

Notre étude a montré, à l'instar de la plupart des études, que la TCG est une tumeur du sujet jeune, de sexe féminin, que son siège de prédilection est représenté par les épiphyses des os longs, que sa traduction radiologique est à type d'image ostéolytique et que son diagnostic histologique repose sur la présence de cellules multinucléées régulièrement réparties sur un fond mononucléé.

Conclusion

La tumeur à cellules géantes de l'os est souvent bénigne mais localement agressive. Son diagnostic est dans certains cas difficile et nécessite une bonne connaissance du dossier clinique et radiologique.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA20. Fiabilité de l'examen extemporané de la thyroïde : A travers une série de 47 cas

Auteurs : F. NACHITE(1), FZ. HAZMIRI (1), A. FAKHRI(1), H. RAIS (1)

(1) Service d'Anatomopathologie, FMFM-UCAM-CHU Mohammed VI-50 Assif-40000-Marrakech, Maroc

Introduction

L'examen extemporané (EE) des nodules thyroïdiens est un examen primordial guidant les gestes chirurgicaux et visant une prise en charge optimale des patients.

Le but de ce travail: évaluer notre expérience dans la confrontation des résultats de l'EE à ceux de l'examen définitif en pathologie thyroïdienne.

Matériel et méthode

C'est une étude rétrospective ayant analysé les résultats de 47 prélèvements thyroïdiens adressés pour EE, réalisés sur des pièces de résections thyroïdiennes sur une période de 4 ans et leurs corrélations avec l'examen histologique définitif au département d'Anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Résultats

Les prélèvements étaient issus de 47 patients, dont 38 femmes et 9 hommes, avec une moyenne d'âge de 42,9 ans. Le matériel d'étude avait consisté en une lobectomie chez 35 patients (74,4%), thyroïdectomie totale chez 6 patients (12,8%) et une lobectomie chez 6 patients (12,8%). Le résultat de l'EE était une lésion bénigne dans 41 cas (87,2%), une lésion maligne dans 4 cas (8,5%) et un diagnostic différé dans 2 cas (4,3%). Le résultat définitif, après fixation et inclusion en paraffine, avait confirmé la bénignité dans 40 cas (85,1%)et montré une lésion maligne dans 7 cas (14,9%) soit un taux de concordance de 97,9% et un taux de discordance d'environ 2,1%.

Aucun faux-positif n'est signalé. La spécificité de l'EE et la valeur prédictive positive étaient de 100% et sa sensibilité était de 85,7%.

Discussion

Dans notre pratique courante, l'EE en pathologie thyroïdienne guide l'étendue de l'acte chirurgical. Il représente 12,9% de tous les EE colligés dans notre service. Ce taux peut arriver à 27,5% de l'ensemble des EE tous organes confondus, selon les séries. Le taux des cancers thyroïdiens rapporté dans la littérature varie de 4,5 à 26,3%, selon les séries. Dans notre étude, il était de 14,9%. Dans notre série, on avait rapporté 3 cas de carcinome papillaire (42,8%) et 4 cas de carcinome vésiculaire (57,2%). La répartition des carcinomes thyroïdiens primitifs en fonction de leur type histologique ne concordait pas avec les données rapportées dans la littérature. Il existe notamment une forte proportion de carcinome papillaire, avec des taux variant de 54,5 à 96%, alors que celle des carcinomes vésiculaire varie entre 1,7 et 9%. L'EE est très spécifique pour le diagnostic du cancer thyroïdien. La majorité des séries ne comporte aucun faux positif, avec une spécificité et une valeur prédictive positive de 100% et une sensibilité entre 50% et 92%. Les résultats issus de notre étude sont comparables à ceux de la littérature: aucun cas de faux positif, la sensibilité était de 85,7%, la spécificité et la valeur prédictive positive étaient de 100%.

Conclusion

L'EE est un examen très fiable avec une spécificité avoisinant les 100%. Cependant, son apport reste limité pour le diagnostic des microcarcinomes et des carcinomes d'architecture microvésiculaire.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA21. étude anatomo-clinique d'une série de 20 tumeurs neuroendocrines diagnostiquées sur petits prélèvements biopsiques

Auteurs : H.BOUAKLINE (1), M.AIDOUNI (1), S.ASSAS (1), B.KELKOUL (1), M.MEDJAMIA (1)

(1) Service d'anatomie pathologique, Hôpital Militaire régional Universitaire d'Oran, BP 35 Ahmed Medeghri, 31000, Oran, Algérie

Introduction

Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires comportent selon la classification OMS 2015 des tumeurs pulmonaires, les tumeurs carcinoïdes, le carcinome à petites cellules et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules. Le diagnostic de ces derniers reste difficile sur petits prélèvements biopsiques.

Objectifs

Poser le diagnostic des tumeurs neuroendocrines pulmonaires sur petits fragments biopsiques en s'aidant de la morphologie et d'un panel d'anticorps immunohistochimiques

méthodes : nos petits prélèvements biopsiques sont fixés au formol tamponné à 10%, inclus en paraffine, colorés à l'hématoxyline éosine, avec utilisation d'un panel minimum d'anticorps en immunohistochimie (ttf1, chromogranine, synaptophysine, cd56, ki67), accès au dossier clinique des patients, discussion des malades en RCP. référence à la nouvelle classifications OMS 2015 des carcinomes broncho-pulmonaires

Résultats

Nous rapportons une série de 20 tumeurs neuroendocrines pulmonaires diagnostiquées sur petits prélèvements biopsiques. cette série comporte 15 carcinomes à petites cellules, 02 tumeurs carcinoïdes, et 03 carcinomes non à petites cellules ayant une morphologie neuroendocrine, et exprimant deux marqueurs neuroendocrines, possible carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

Les 15 patients diagnostiqués comme carcinomes à petites cellules, 14 sont de sexe masculin pour une femme âgée de 65 ans au stade de cpc métastatique victime d'un intense tabagisme passif, avec exposition à la fumée domestique (cuiniser en utilisant du bois). les hommes sont grand tabagiques (>40 p/a), âgés de 41 à 88 ans, se présentant souvent comme une masse médiastino-pulmonaire, de stade III A, III B et stade IV TNM.

Les 02 patientes diagnostiquées comme carcinoïdes sont toutes les

deux de sexe féminin une âgée de 75 ans, et l'autre de 84 ans, non tabagiques, les patients sont inopérables, de stade III A et III B TNM. les 03 patients diagnostiqués comme possible carcinome neuroendocrine à grandes cellules, sont tous de sexe masculin, grand tabagiques >40 p/a, tous de stade non opérable III A, III B, et IV TNM., âgés de 54 à 73 ans.

Discussion

Le diagnostic des carcinomes à petites cellules sur petits fragments biopsiques est relativement facile grâce à un bon panel d'anticorps en immunohistochimie. celui des carcinoïde l'est un plus difficile. il faut une morphologie carcinoïde, le compte mitotique par 2 mm², la présence ou l'absence de nécrose tumorale, et la taille de la tumeur supérieur ou égale à 0.5 cm. le diagnostic des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules ne peut se poser que sur pièce opératoire, son diagnostic sur petits fragments biopsique ne peut être qu'évoqué. l'accès au dossier clinique du patient est important ainsi qu'une discussion en rcp.

Conclusion

Poser le diagnostic d'une tumeur neuroendocrine est un challenge pour notre jeune équipe, nous l'avons relevé grâce à l'ihc, et à l'accès au dossier clinique des malades et les discussion en rcp.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA22. Tumeur ténosynoviale à cellules géantes : étude rétrospective de 50 cas et revue de la littérature.

Auteurs : N. BENABDELJELIL (1), Y. SGHAIER (1), M. NJIMA (1), I. SAGUEM (1), L. NJIM (1), A. ZAKHAMA (1)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Fattouma Bourguiba, rue du 1^{er} juin, 5000 Monastir, Tunisie

Introduction

La tumeur à cellules géantes (TCG) synoviale est une tumeur bénigne se développant aux dépens de la gaine tendineuse, de la bourse séreuse ou de la synoviale articulaire. La localisation la plus fréquente est la gaine tendineuse des fléchisseurs des doigts. La forme localisée est la plus fréquente (ténosynovite nodulaire). Dans la forme diffuse, la TCG représente l'équivalent dans la gaine tendineuse ou la bourse séreuse de la synovite villonodulaire pigmentée articulaire.

Objectifs

Le but de ce travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, clinico-pathologiques de 50 cas de TCG synoviale avec revue de la littérature.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 50 cas de TCG synoviale colligés au service d'anatomie et cytologie pathologiques de Monastir sur une période de 11 ans (2005- 2016)

Résultats

Notre série comportait 37 femmes et 13 hommes avec un âge moyen de 43 ans (6-67 ans). Trente six patients consultaient pour un nodule localisé au niveau de la main, dix au niveau du pied et quatre au niveau du genou. La durée d'évolution de ces nodules variait entre 3 et 36 mois. L'examen clinique a mis en évidence un nodule de consistance ferme souvent bien limité, avec une taille moyenne de 1.9 cm. Une exérèse chirurgicale a été pratiquée dans tous les cas. Le diagnostic de TCG synoviale localisé a été posé dans 40 cas et diffuse dans 10 cas. L'évolution a été marquée par l'apparition de récurrence chez quatre patients (8%) ayant une TCG localisée.

Discussion

Il s'agit d'une tumeur rare définie selon l'OMS de 2012 comme une tumeur fibrohistiocytaire bénigne qui touche les articulations, les gaines tendineuses et les bourses. Dans la forme articulaire, elle est appelée synovite villonodulaire pigmentée. Dans la forme extra articulaire, elle est appelé ténosynovite nodulaire lorsqu'elle est localisée et bursite villonodulaire pigmentée ou tumeur ténosynoviale

extra-articulaire pour la forme diffuse. Cette lésion est d'étiologie inconnue.

La TCG touche l'adulte jeune avec une prédominance féminine. Malgré l'histologie bénigne de la TCG synoviale, sa grande capacité de récurrence fait d'elle une tumeur à malignité locale. Le taux de récurrence varie entre 4 et 44 %. La récurrence dépend du caractère complet ou non de la résection, du caractère nodulaire ou diffus de la tumeur et de ses caractéristiques histologiques. En raison de ce taux élevé de récurrence, une surveillance postopératoire est recommandée.

Conclusion

La TCG est une tumeur bénigne rare. Son diagnostic est essentiellement anatomopathologique et son traitement réside en une chirurgie complète.

GLANDES ENDOCRINES / POUMON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA23. Sarcome intimal cardiaque : tumeur rare illustrée par un cas.

Auteurs : H. NASSEREDDINE (1), R. SCIOT (2), M. DEBIEC-RYCHTER (3), S. AYDIN (1), L. LIBBRECHT (1).

- (1) Département de pathologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, 1200, Belgique.
- (2) Département de pathologie, Hôpital universitaire KU Leuven, Louvain, 3000, Belgique.
- (3) Département de génétique humaine, Hôpital universitaire KU Leuven, Louvain, 3000, Belgique.

Introduction

Le sarcome intimal est une tumeur mésenchymateuse maligne affectant essentiellement les vaisseaux de gros calibre des circulations pulmonaire et systémique. L'atteinte cardiaque est rare; huit cas ont été décrits.

Objectifs et méthodes

Décrire les caractéristiques cliniques, macroscopiques, microscopiques et moléculaires d'un cas rare de sarcome intimal cardiaque.

Résultats

Nous rapportons le cas d'une patiente de 70 ans présentant une dyspnée d'évolution récente. L'échographie trans-œsophagienne a révélé une masse de l'oreillette gauche, confirmée par l'IRM. La masse de 8x4 cm envahit le feuillet postérieur de la valve mitrale, faisant protrusion au travers de l'orifice mitral. Il n'a pas été noté de contact avec les veines pulmonaires ou l'aorte. Un léger hypersignal T2, avec un hypersignal en densité protonique est décrit. La coronographie n'a pas montré de lésion des coronaires. Une exérèse de la masse a été effectuée. Le fragment réséqué de 8x8x3,5 cm emportait une lésion de 8 cm, polypoïde, d'aspect myxoïde. L'examen microscopique montre une lésion développée au dépend d'un endocarde nettement épaissi. La partie endoluminale comporte des secteurs myxoïdes, caverneux et papillaires, peu cellulaires. Les cellules présentes sont de grande taille, atypiques. Au niveau de la base, l'aspect est angiofibromateux avec une infiltration tumorale accompagnée d'éléments inflammatoires et d'aspects de nécrose de coagulation. Dans la tumeur, quelques structures vasculaires présentent un épaississement de l'intima avec infiltration des cellules tumorales le long de l'intima et quelques figures mitotiques dont certaines atypiques y sont observées. En immunohistochimie, les cellules tumorales sont négatives pour calrétinine, CD31, CD34, ERG, Actine-muscle-lisse, et ALK. MDM2 est exprimé dans les cellules tumorales. L'hybridation in situ en immunofluorescence révèle une amplification de gènes MDM2(12q15) et, dans un groupe de cellules, une polysomie marquée pour PDGFRA(4q12). Le diagnostic de sarcome intimal a été retenu.

Discussion

Dans une étude récente, le sarcome intimal a été rapporté comme la tumeur sarcomateuse cardiaque la plus fréquente (42%), pouvant se présenter sous plusieurs aspects histopathologiques: sarcome à cellules fusiformes, à cellules fusiformes pléomorphes, avec différenciation rhabdomyosarcomateuse, myxofibrosarcome-like,

hemangioendothéliome-like, à cellules épithélioïdes et sarcome synovial-like. L'amplification du gène MDM2 est caractéristique de cette entité mais d'autres anomalies génomiques, comme une amplification et activation de PDGFRA, ont été décrites. Dans notre cas, une amplification du gène MDM2 mais également une polysomie marquée pour PDGFRA ont été identifiées.

Conclusion

Le sarcome intimal, tumeur rare et de mauvais pronostic, reste méconnu et mal diagnostiqué au niveau du cœur, en raison du problème de diagnostic différentiel avec le sarcome indifférencié et le myxome, comme dans notre cas. Une meilleure connaissance de cette tumeur permettra de mieux la définir sur le plan histopathologique et moléculaire et d'adapter la surveillance et les traitements; le PDGFRA étant une potentielle cible thérapeutique par le biais d'inhibiteurs de la tyrosine kinase.

GLANDES ENDOCRINES / POUMON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA24. Répartition des différents types de cancers du poumon et profil moléculaire des adénocarcinomes pulmonaires en Tunisie

Auteurs : M. MLIKA (1-2), A. SAIDI (1), E. BRAHAM (1-2), F. EL-MEZNI (1-2)

- (1) Service de Pathologie, Hôpital Abderrahman Mami Ariana, 2080, Tunisie
- (2) Unité de recherche 12SP18. Ministère de la santé, 2080, Tunisie

Introduction

Le profil épidémiologique des cancers du poumon a beaucoup évolué depuis les années 80. Dans notre service, les adénocarcinomes représentaient 36.8% des cas versus 37.8% pour les carcinomes épidermoïdes entre 2000 et 2003. De 2004 à 2015, les adénocarcinomes représentaient 53% des cas versus 24% pour les carcinomes épidermoïdes. Cette modification de profil est liée à l'amélioration du diagnostic des adénocarcinomes et à l'augmentation réelle de l'incidence de ces cancers.

Objectifs

Notre objectif était d'étudier la répartition des cancers du poumon durant la période s'étendant de Janvier 2010 à décembre 2015 et d'analyser le profil moléculaire des cas qui ont été étudiés à la demande des cliniciens et à des fins thérapeutiques.

Méthodes

Tous les cancers primitifs du poumon diagnostiqués dans la période s'étendant de janvier 2010 à décembre 2015 ont été inclus dans notre étude. Les analyses moléculaires ont été réalisées en France par séquençage de nouvelle génération (NGS) et en Tunisie par qPCR. La recherche d'un réarrangement ALK a été réalisée par l'immunohistochimie clone D5F3 et une étude FISH par sonde Break apart a été réalisée dans les cas positifs en immunohistochimie.

Résultats

Nous avons recensé 1122 cancers du poumon. La moyenne d'âge des patients était de 61 ans. Le sex ratio était de 7.44. Le diagnostic a été porté sur une biopsie bronchique dans 39% des cas et sur une pièce opératoire dans 20% des cas. Dans les autres cas, il a été porté sur des ganglions périphériques, des biopsies pleurales, des nodules sous cutanés et des biopsies trans-thoraciques. Une étude immunohistochimique a été réalisée dans 75% des cas. Le panel d'anticorps était principalement constitué du TTF1, Napsine A, P63 et P40. Le diagnostic anatomopathologique a conclu à un adénocarcinome dans 53.3% des cas, un carcinome épidermoïde dans 24.7% des cas, carcinome à petites cellules dans 13% des cas, carcinome à grandes cellules dans 3% des cas et un carcinome non à petites cellules difficile à typer dans 6% des cas. Une analyse moléculaire a été possible dans 86 cas. Elle n'a pas été possible dans 3 cas vu l'insuffisance des cellules tumorales. Les mutations de l'EGFR ont été mises en évidence dans 16 cas. Il s'agissait de mutations au niveau de l'exon 20 dans 3 cas (L858R), l'exon 21 dans 1 cas et une délétion de l'exon 19 dans 9 cas. Un réarrangement de ALK a été mis en évidence dans 6 cas.

Conclusion

Bien que non représentatifs de la population Tunisienne, en ce qui concerne la recherche moléculaire, notre étude permet de décrire des résultats préliminaires et nous permet de nous interroger sur la possibilité de mettre en place les différentes techniques de pathologie moléculaire dans un pays en voie de développement.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA25. myélolipome surrénalien : à propos de trois cas

Auteurs : N. GOUIAA(1), L. BOUZIDI(1), N. ABID(1), M. TRIKI(1), S. MAKNI(1), W. GHRIBI(1), T. BOUDAWARA(1), L. AYADI(1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital universitaire Habib Bourguiba, 3029, Sfax, Tunisie.

Introduction

Le myélolipome surrénalien est une tumeur bénigne très rare, décrite pour la première fois par GREIKE en 1905. Il est formé par un mélange variable de tissus adipeux et hématopoïétiques. La découverte fortuite de cette tumeur est de plus en plus fréquente grâce aux progrès de l'imagerie médicale.

Objectifs

L'objectif de notre étude est de préciser les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques de cette tumeur et de discuter sa pathogénie

Méthodes

Étude rétrospective de 3 cas de myélolipome surrénalien colligés dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique du CHU Habib Bourguiba de Sfax sur une période de 16 ans (2000-2016)

Résultats

Il s'agissait de deux hommes et une femme d'âge moyen de 52 ans avec des extrêmes de 28 ans à 79 ans. La découverte était fortuite chez un patient suite à une néphrectomie, et à l'occasion de lombalgies chez les deux autres patients chez qui, l'échographie abdominale montrait une masse surrénalienne hyperéchogène et la tomodensitométrie abdominale a orienté vers le diagnostic de myélolipome en révélant une tumeur à double composantes, graisseuse et myéloïde. Les trois patients ont été opérés, dans tout les cas, la tumeur était macroscopiquement arrondie, bien circonscrite, non encapsulée ; la taille tumorale faisait respectivement 1cm, 7 cm et 10 cm de diamètre. La tranche de section tumorale était jaunâtre, lobulée avec des foyers brunâtres.

L'examen histopathologique était similaire dans tout les cas et a confirmé le diagnostic initial de myélolipome surrénalien en montrant une prolifération de lobules d'adipocytes matures et réguliers associés à du tissu hématopoïétique normal rappelant la moelle osseuse; les suites opératoires étaient simples.

Discussion

Le myélolipome siège surtout au niveau de la surrénale et représente 10 % à 15% des incidentalomes surrénaliens. Il touche surtout l'adulte avec un âge moyen de 54 ans. L'histogénèse reste encore discutée : elle serait liée à la stimulation répétée des cellules réticuloendothéliales surrénaliennes par le stress, l'inflammation et l'hormone ACTH. La TDM est l'examen radiologique de choix. L'examen anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic. Le diagnostic différentiel se pose avec le lipome devant un contingent myéloïde minoritaire. La chirurgie est le traitement de choix et réservée aux formes volumineuses symptomatiques. Les auteurs optent pour une surveillance radioclinique des formes asymptomatiques de petite taille.

Conclusion

Nos observations et les rares cas publiés dans la littérature illustrent les caractéristiques anatomo-cliniques d'une variante rare d'une tumeur surrénalienne, de bon pronostic, et soulignent l'intérêt de bien connaître cet entité et d'évoquer son diagnostic afin d'éviter dans certaines situations une chirurgie lourde et inutile.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA26. Etude descriptive d'une série de 113 cas de cancers thyroïdiens diagnostiqués à l'hôpital militaire régional universitaire d'Oran

Auteurs : M.MEDJAMIA (1), S. CHABANE SARI (1), H. BOUAKLINE (1), B. KELKOUL (1).

(1) Service d'anatomie pathologique, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran. Oran. 31000, Algérie.

Introduction

Le cancer thyroïdien est une tumeur maligne du corps thyroïdien se présentant le plus souvent sous la forme d'un nodule. C'est un cancer rare, cependant ce sont les tumeurs endocriniennes malignes les plus fréquentes.

Objectif

Recenser les différents cancers thyroïdiens, étudier leurs aspects morphologiques et en faire ressortir les particularités dans notre population.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique sur une période de 05 ans allant du 01 janvier 2010 au 31 décembre 2014 des patients atteints de cancer thyroïdien, recensés dans le Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'Hôpital militaire d'Oran. Les prélèvements adressés au laboratoire proviennent des services de chirurgie générale et d'ORL. Il s'agit de pièces de thyroïdectomie totale avec ou sans curage ganglionnaire et de lobo-isthmectomie fixées au formol à 10%.

Les prélèvements reçus font l'objet d'un examen anatomopathologique détaillé qui se déroule en 2 temps par une étude macroscopique et microscopique.

Etude macroscopique

Consiste en un examen à l'œil nu, soigneux des altérations tissulaires. Le bilan macroscopique détermine le nombre, le siège et l'aspect des lésions et permet la réalisation des prélèvements nécessaires à l'examen microscopique.

Technique de préparation des prélèvements : (Fixation, Déshydratation, Inclusion en paraffine, Confection des coupes de 3 à 4 µ, Coloration à l'hématéine éosine (HE)

Etude microscopique

Examen au microscope à faible puis au fort grossissement des lames
Technique d'immunohistochimie : C'est une technique complémentaire qui nous permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'étude morphologique. Parmi les anti-corps utilisés : HBME-1, CK 19, Calcitonine, Thyroglobuline, TTF-1.

Résultats

Notre série comporte 113 cas, une nette prédominance féminine à été constatée avec 91 femmes et 22 hommes avec un sex ratio de 0.24. La moyenne d'âge de nos patients est de 51 ans, avec des extrêmes allant de 17 à 84 ans. La classe d'âge la plus atteinte dans notre série se situe entre 50 et 60 ans.

Les carcinomes étaient prédominants avec 107 cas représentés essentiellement par le carcinome papillaire. Pour ce qui est du carcinome médullaire observés une prédominance masculine est notée.

Dans notre série la plupart des patients ont été opérés pour un goitre multi nodulaire, la taille tumorale est ≤ 1cm dans la majorité des cas. L'effraction capsulaire a été retrouvée dans 16% des cas, et dans 10,6% des embolies vasculaires.

Conclusion

Les résultats de notre étude se sont révélés être en accord avec les données récentes de la littérature où on constate une nette augmentation de la fréquence des cancers thyroïdiens liée surtout au diagnostic des micro-carcinomes papillaires. C'est un cancer de l'adulte jeune avec nette prédominance féminine.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE /
TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE**CA27. Facteurs prédictifs de malignité des tumeurs oncocytaires de la thyroïde : étude rétrospective de 35 cas****Auteurs :** A.ZEHANI (1), I.CHELLY (1), J.MARRAKCHI (2), K.BENMANSOUR (1), H.AZOUZ (1), G. BESBES (2), S. HAOUET (1), N.KCHIR (1)(1) Service anatomie pathologique, hôpital la Rabta, 1029 Tunis, Tunisie
(2) Service ORL, hôpital la Rabta, 1029 Tunis, Tunisie**Introduction**

Les tumeurs oncocytaires de la thyroïde sont considérées comme des variantes morphologiques rares des principales catégories des tumeurs thyroïdiennes, selon la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé 2004. Elles sont caractérisées par la présence de plus de 75% d'oncocytes. Il s'agit d'une entité anatomo-clinique particulière, regroupant les tumeurs bénignes et malignes. Leur pronostic est discuté. En effet, les carcinomes oncocytaires pourraient avoir un taux de récidives et une mortalité plus élevé que leur contrepartie classique. Cependant, ces tumeurs présentent des difficultés diagnostiques pour différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes. De cet aspect découlent des divergences dans la prise en charge thérapeutique de cette pathologie.

Objectifs

Le but de notre travail était d'étudier les facteurs prédictifs de malignité des tumeurs oncocytaires de la thyroïde.

Méthodes

Etude rétrospective portant sur 35 cas de tumeurs oncocytaires de la thyroïde opérés entre 2007 et 2015 au service d'ORL La Rabta. Les prélèvements ont été étudiés au service d'anatomopathologie du même hôpital. Une étude statistique a été réalisée à la recherche des facteurs prédictifs de malignité cliniques, échographiques et anatomopathologiques.

Résultats

L'âge moyen des patients était de 53 ans avec un sex-ratio de 0,09. La cytoponction nodulaire a été réalisée dans quatre cas. Le résultat était discordant dans deux cas, concordant dans un cas et non concluant dans un cas. L'examen extemporané a été réalisé dans 34 cas. Sa sensibilité pour le carcinome oncocytaire était de 37,5% et sa spécificité de 100%. L'examen anatomopathologique définitif a confirmé le diagnostic de 26 adénomes oncocytaires, six carcinomes papillaires oncocytaires et trois carcinomes vésiculaires oncocytaires. Vingt-deux patients présentant un adénome ont eu une lobectomie seule. Sept patients présentant un carcinome ont eu une thyroïdectomie totale, deux ont eu une chirurgie de propreté. Un geste ganglionnaire était associé dans six cas. Une irradiation postopératoire a été proposée pour les carcinomes. Les facteurs prédictifs de malignité retrouvés étaient cliniques tels que l'âge supérieur à 55 ans, la consistance nodulaire dure. Les facteurs échographiques sont les limites nodulaires floues, la double vascularisation anarchique, le caractère hypoéchogène du nodule, les microcalcifications. Les facteurs histologiques étaient la colloïde sombre et dense, la capsule nodulaire épaisse et la thyroïdite associée.

Conclusion

Les dernières études de biologie moléculaire ont mis en évidence un profil génétique particulier des tumeurs oncocytaires différent de ceux des tumeurs papillaires et vésiculaires. Cette donnée remet en question la place des tumeurs oncocytaires dans la classification histologique de l'OMS 2004. Il semblerait que la nouvelle classification de l'OMS 2017 individualisera l'entité « tumeurs oncocytaires » et la distinguera des tumeurs papillaires et vésiculaires

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE /
TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE**CA28. Le mélanome malin primitif naso-sinusien : étude anatomo-clinique à propos de 4 cas****Auteurs :** S. BENAYAD (1), S. BELHAJ (1), N. BENNANI-GUEBESSI (1), F. MARNISSI (1), M. KARKOURI (1)

(1) Service d'anatomie pathologique, CHU Ibn Rochd, 20360 Casablanca, Maroc

Le mélanome malin primitif naso-sinusien est une affection très rare et de mauvais pronostic. Il représente 1% de l'ensemble des mélanomes malins et seulement 4% des cancers naso-sinusiens. Il se manifeste souvent cliniquement par un syndrome tumoral obstructif unilatéral volontiers hémorragique. Ce néoplasme présente un problème diagnostique en raison de son polymorphisme anatomopathologique ce qui retarde le diagnostic et d'où le grand apport de l'immunohistochimie permettant de renforcer le diagnostic devant certaines variétés achromiques ou celles simulant une tumeur indifférenciée ou neurogène. Le traitement est basé essentiellement sur la chirurgie complétée éventuellement par une chimiothérapie et une radiothérapie.

Nous rapportons quatre observations de mélanome malin primitif des fosses nasales. Il s'agit de quatre patients âgés entre 25 et 65 ans, qui se sont présentés pour une symptomatologie faite d'épistaxis et d'obstruction nasale. L'examen ORL objective une tumeur des fosses nasales sous forme d'un bourgeon charnu polypoïde très pigmenté brun noir ou achromique rosé unilatéral. L'examen histologique avec étude immunohistochimique conclut à un mélanome malin des fosses nasales.

A travers ses observations nous soulignons les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques et évolutives de cette localisation rare du mélanome malin.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE /
TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE**CA29. Prolifération ostéochondromateuse parostéale bizarre ou lésion De Nora : à propos de 5 cas****Auteurs :** L.BOUHAJJA (1), L.ABID (1), Z.ZAROU (1), I. SBOUI (2), F. FARAH (1)

(1) Service d'anatomie pathologique, Institut Kassab d'Orthopédie, Ksar said, 2010, Tunisie

(2) Service de Traumatologie orthopédique, Institut Kassab d'Orthopédie, Ksar said, 2010, Tunisie

Introduction

La prolifération ostéochondromateuse parostéale bizarre ou tumeur de Nora est une tumeur osseuse bénigne et rare affectant préférentiellement les os longs des mains et des pieds, située au contact de la corticale osseuse. L'objectif de notre travail était de préciser les caractéristiques cliniques, radiologiques et anatomopathologiques de cette entité rare et de discuter les différents diagnostics différentiels.

Matériel et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective concernant cinq cas de prolifération ostéochondromateuse parostéale bizarre ou tumeur de Nora colligés au service d'anatomie pathologique de l'Institut M. Kassab d'Orthopédie sur une période de 9 ans de 2008 à 2017.

Résultats

Il s'agissait de 5 femmes avec un âge moyen de 37,6 ans. Elles ont consulté pour l'apparition d'une tuméfaction douloureuse dans 4 cas, de consistance dure, augmentant progressivement de taille au niveau palmaire dans 3 cas et plantaire dans 2 cas dont un cas est récidivant. Les radiographies ont montré une ossification juxta-osseuse, bien limitée, de moins de 3 cm, attachée à la face externe de la corticale d'une phalange. L'échographie a mis en évidence une fine coque hypoéchogène périphérique entourant une lésion calcifiée. Les lésions avaient une large base d'implantation osseuse en TDM. L'IRM a montré une lésion juxta-corticale hypointense sur toutes les séquences avec une prise de contraste intra-lésionnelle. L'examen

anatomopathologique a confirmé le diagnostic dans tous les cas, en montrant une prolifération faite de trois composantes tissulaires : cartilagineuse, osseuse et fibreuse.

Discussion

La prolifération ostéochondromateuse «bizarre» est une lésion osseuse de surface, rare, qui survient à tout âge avec un pic de fréquence entre la 3ème et la 4ème décennie et un sex-ratio=1. Elle siège habituellement sur les phalanges proximales ou intermédiaires, les métacarpiens et les métatarsiens. L'atteinte des mains est 4 fois plus fréquente que celle des pieds. Contrairement à l'exostose sous-unguéale, cette lésion siège rarement sur les phalanges distales. La présentation clinique typique est celle d'une tuméfaction indolore évoluant depuis quelques mois ou années. Une douleur ou un érythème cutané peuvent être présents, en rapport avec l'effet de masse. A l'examen physique, la lésion est habituellement de consistance ferme, mesurant 0.4 à 3 cm de diamètre sans modification cutanée en regard. La mobilité articulaire peut être limitée quand la lésion est située à une extrémité de l'os. Le diagnostic différentiel en imagerie se pose principalement avec l'ostéochondrome. Les autres diagnostics différentiels se posent avec: La périostite réactive floride, l'hématome calcifié, la myosite ossifiante, la fracture de stress avec cal exhubérant, l'ostéosarcome parostéal et le chondrosarcome de surface. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale si la lésion est symptomatique.

Conclusion

La lésion de Nora est une tumeur osseuse bénigne et rare à potentiel de récurrence élevé posant un défi aux chirurgiens orthopédiques.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA30. Carcinome sécrétoire de la glande sous-maxillaire dans un contexte de cancer du sein: un piège diagnostique avec une métastase de carcinome mammaire.

Auteurs : F. AH-PINE (1), M. LAE (2), AC. BAGLIN (3), E. BOUGHALEM (4), R. BREHERET (1), MC. ROUSSELET (1)

- (1) Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers, France
- (2) Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France
- (3) Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10, France
- (4) Institut de Cancérologie de l'Ouest, 15 rue André Boquel, 49055 Angers, France

Introduction

Initialement décrit sous le terme de carcinome sécrétoire de type salivaire (Mammary-analogue secretory carcinoma, MASC), le carcinome sécrétoire salivaire est une tumeur maligne de bas grade des glandes salivaires. Récemment reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé, cette entité partage de nombreuses caractéristiques avec le carcinome sécrétoire mammaire. Ici, nous reportons le cas d'un carcinome sécrétoire, se présentant comme un nodule sous-maxillaire, découvert de manière fortuite dans le cadre du premier bilan d'extension d'un cancer du sein. Malgré une réponse thérapeutique complète de la pathologie mammaire, après chimiothérapie néo-adjuvante, chirurgie, radiothérapie externe adjuvante et chimiothérapie d'entretien, le nodule persistait et a donc été réséqué chirurgicalement.

Résultat

L'examen histopathologique a mis en évidence une prolifération épithéliale bien circonscrite, d'architecture microkystique et cribiforme, renfermant un abondant matériel sécrétoire intra-luminal. En immunohistochimie, les cellules tumorales étaient négatives pour Her2 et positives pour la CK7, la S100, la mammaglobine, les récepteurs aux oestrogènes et la vimentine alors que la tumeur mammaire initiale était fortement positive pour Her2 et négative pour les récepteurs hormonaux. L'hybridation In-Situ en fluorescence (FISH) avec une sonde de type break-apart a mis en évidence un réarrangement du gène ETV6, caractéristique du carcinome sécrétoire salivaire.

Conclusion

La présence d'un réarrangement ETV6-NTRK3 étant restreinte au carcinome sécrétoire mammaire parmi les tumeurs épithéliales mammaires, la présence de ce réarrangement, l'histoire clinique et les caractéristiques histopathologiques de la tumeur mammaire initiales excluent l'hypothèse d'une métastase de carcinome mammaire et posent le diagnostic de carcinome sécrétoire de la glande sous-maxillaire. Il est par ailleurs intéressant de noter que ce carcinome salivaire n'a pas répondu à la chimiothérapie administrée en traitement du cancer du sein. Aussi, il n'a pas été mis en évidence de récurrence clinique ou radiologique, un an après l'exérèse du carcinome sécrétoire. La patiente est considérée en rémission de la pathologie mammaire, dix-huit mois après la fin du traitement.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA31. Profil épidémiologique et immunohistologique des adénomes hypophysaires : à propos de 30 cas

Auteurs : M.DREF(1), FE.HAZMIRI(1), A.AARAB(1), N.ELANSARI(2), S.AIT-BEN-ALI(3), N.CHERIF-IDRISSI-ELGANOUNI(4), H.RAIS(1)

- (1) Service d'anatomie pathologique, CHU Mohamed VI 40000 Marrakech Maroc
- (2) Service d'endocrinologie, CHU Mohamed VI 40000 Marrakech Maroc
- (3) Service de Neurochirurgie, CHU Mohamed VI 40000 Marrakech Maroc
- (4) Service de Radiologie, CHU Mohamed VI 40000 Marrakech Maroc

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes de l'hypophyse. Ils représentent 10 à 15 % des tumeurs intracrâniennes, 90 % des tumeurs intrasellaires et se développent aux dépens des cellules glandulaires de l'adénohypophyse (OMS 2004).

Le but de ce travail est de décrire le profil épidémiologique et immunohistologique des adénomes hypophysaires avec une revue de la littérature. C'est une étude rétrospective de 30 cas d'adénomes hypophysaires immuno-phénotypés colligés au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 5 ans allant de Janvier 2012 jusqu'à Décembre 2016.

Il s'agissait de 30 patients. L'âge moyen était de 44ans (16 -78ans). Le sex ratio était de 1.14 avec une légère prédominance féminine (53.3%). L'étude immuno-histologique a permis la classification des adénomes hypophysaires selon la nature des cellules sécrétantes : 41.3% des cas étaient représentés par des adénomes lactotropes (à prolactine), 34.4% étaient des adénomes somatotropes (à Growth Hormone), 17.24% étaient des adénomes gonadotropes à FSH, 3.44% étaient des adénomes gonadotropes mixtes (à FSH et LH), 10.3% étaient des adénomes corticotropes, 10.3% étaient des adénomes mixtes, 6.8% étaient des adénomes à phénotype nul (non sécrétants) et aucun cas d'adénome thyrotrope n'était retrouvé.

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes. Le diagnostic positif est histopathologique. L'immuno-phénotypage reste indispensable pour la classification et la prise en charge adéquate

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA32. Approche diagnostique des métastases osseuses de primitif inconnu : à propos de 28 cas.

Auteurs: S.CHAIEB(1), A.BDIOUI(1), S.MESTIRI(1), A.BACCOUCHE(1), N.MHAMDI(1), M.GUERFALA(1), S.CHOUCHE(1), B.SRIHA(1), M.MOKNI(1)

- (1) Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie pathologiques, Hôpital Farhat Hached, rue Ibn Jazzar, 4031 Sousse, Tunisie.

Introduction

Bien que le diagnostic de métastases osseuses soit souvent synonyme d'incurabilité, l'identification de la tumeur primitive est d'une importance majeure puisqu'elle conditionne un traitement antitumoral adapté. Cette identification est difficile lorsque les métastases sont inaugurales et isolées.

Objectif

Etudier les caractéristiques clinico-pathologiques des métastases osseuses et évaluer le rôle de l'immunohistochimie (IHC) dans la détermination des sites primaires.

Méthodes

Etude rétrospective de 28 cas de métastases osseuses de primitif inconnu, recensées sur une période de 9 ans au service d'Anatomie et de Cytologie pathologiques du CHU de Sousse.

Résultats

Notre série comportait 21 hommes et 7 femmes, âgés en moyenne de 58 ans. Les symptômes incluaient des douleurs de la région osseuse atteinte dans 26 cas, une fracture pathologique dans un cas et une tuméfaction en regard de l'os atteint dans 1 cas. Les lésions osseuses étaient uniques dans 21 cas et multiples dans 7 cas. L'identification du type histologique était facile dans 28,6% des cas, mais s'est avérée difficile dans 71,4 % des cas en raison de son caractère moyennement différencié (39,3%), peu différencié (25%), indifférencié (3,6%) ou anaplasique (3,6%). L'IHC a été utilisée dans 100% des cas. Elle a permis d'identifier la nature de la tumeur primitive dans 60,7 % des cas. Elle était non contributive dans 39,3 % des cas. Les tumeurs primitives identifiées étaient pulmonaires (15 cas), thyroïdiennes (3 cas), mammaires (2 cas), rénales (2 cas), prostatique (1 cas) et rectocolique (1 cas).

Discussion

Les métastases osseuses surviennent le plus souvent chez les hommes âgés. Les os axiaux sont les plus fréquemment affectés. Les poumons et l'appareil génital féminin sont les sites primitifs principaux. Dans notre série, le poumon constituait le site le plus fréquent. En présence de cellules bien différenciées, l'analyse microscopique permet facilement la reconnaissance de la localisation primitive. Notre étude souligne le rôle primordial de l'IHC dans la détection du site primitif, en présence de lésions peu différenciées. L'IHC est utile principalement pour la reconnaissance du type et de l'origine de la tumeur. Elle a un intérêt particulier pour l'identification de cellules tumorales peu nombreuses ou masquées par la stroma réaction fibreuse, l'évaluation des facteurs prédictifs de réponse au traitement notamment pour le choix d'une hormonothérapie et d'un traitement ciblé dirigé contre l'oncoprotéine HER2 dans le cancer du sein, et pour la détection du primitif en présence de tumeurs multiples.

Conclusion

Le but principal de l'examen anatomo-pathologique est d'identifier les sites primitifs pour lesquels un traitement curatif est disponible. L'IHC est indispensable pour l'identification de la majorité des tumeurs primitives. Elle assure dans plus de 60% des cas l'identification du type histologique et la localisation de la tumeur primitive.

GLANDES ENDOCRINES / POUMON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA33. Tumeur lipofibromateuse hémossidérotique: à propos d'un cas

Auteurs : Z.ZAROUÏ (1), L.ABID (1), L.BOUHAJA (1), F.FARAH (1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques Institut Mohamed Kassab d'Orthopédie, Rue des travailleurs Ksar Saïd La Mannouba, 2010, Tunisie

Introduction

La tumeur lipofibromateuse hémossidérotique (TLFH) est une tumeur rare, de malignité intermédiaire, qui a été récemment individualisée (en 2000). Elle siège fréquemment au niveau des membres inférieurs.

Objectifs

L'objectif de notre observation est de rapporter un cas de TLFH, en insistant sur les particularités anatomopathologiques caractéristiques.

Méthodes

Nous rapportons rétrospectivement le cas d'une patiente présentant une TLFH. Toutes les étapes de sa prise en charge étaient faites dans un centre spécialisé dans la pathologie osseuse et des tissus mous. Le diagnostic a été retenu grâce à l'examen anatomopathologique du fait de la non spécificité des autres examens.

Résultats

Il s'agissait d'une jeune patiente âgée de 33 ans qui présentait une tuméfaction indolore du pied gauche. L'examen physique objectivait une masse molle, oblongue, de 10 cm de grand axe au niveau de la face externe du pied gauche.

L'échographie montrait un aspect évocateur de lipomatose et l'IRM affirmait la nature grasseuse de la lésion vu qu'elle manifestait un signal grasseux.

Une biopsie chirurgicale a été réalisée ramenant un tissu essentiellement jaunâtre d'aspect grasseux. L'examen histologique montrait la présence d'une lésion composée, en partie, d'adipocytes matures, disposés en plages, sans architecture particulière, et en partie de cellules fusiformes disposées en amas, et présentant, par places, un noyau modérément atypique. Il s'y associait la présence d'un dépôt d'hémossidérine intracytoplasmique dans certaines cellules tumorales et au sein de la composante inflammatoire macrophagique. L'étude immunohistochimique montrait que les cellules fusiformes étaient positives pour l'anti CD34 et négatives pour la protéine S100. Cet aspect histologique et immunohistochimique confirmait le diagnostic d'une TLFH. La patiente a alors bénéficié d'une résection chirurgicale complète.

Discussion

La tumeur lipofibromateuse hémossidérotique est une lésion rare, seulement une trentaine de cas ont été rapportés dans la littérature. Elle atteint avec prédilection les femmes, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 49 ans. Elle touche surtout les pieds. La clinique et l'imagerie sont non spécifiques. Histologiquement, la lésion est constituée de trois éléments essentiels, à savoir, un contingent adipocytaire mature, cellulaire fusiforme de nature fibroblastique et un dépôt pigmentaire brun correspondant à l'hémossidérine. En immunohistochimie, les cellules fusiformes expriment le CD34. Plusieurs diagnostics différentiels peuvent prêter à confusion avec la TLFH, de part l'association des différents éléments constitutifs, citons le lipome à cellules fusiformes ou la tumeur de Bednar. Enfin, la récurrence locale représente le risque évolutif majeur de cette tumeur pouvant être expliqué par le caractère mal limité de la lésion.

Conclusion

La tumeur lipofibromateuse hémossidérotique est une tumeur rare, de malignité intermédiaire, localement agressive, touchant préférentiellement les pieds. Sa pathogénie est encore peu élucidée. Le traitement est chirurgical et l'évolution est marquée par le risque de récurrence locale.

GLANDES ENDOCRINES / POUMON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA34. localisations ectopiques des glandes parathyroïdes et piège diagnostique en cytologie

Auteurs : A. SASSI (1), M. KSENTINI (1), A. BLEL (1), R. ALOUI (1), R. AYADI (1), E. LEGHA (1), Y. ZIDI (1), N. ZNAIDI (1), M. BEN-SALAH (1), S. RAMMEH (1)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Charles Nicolle, 1006, Tunis, Tunisie
(2) Service d'oto-rhino-laryngologie, CHU Charles Nicolle, 1006, Tunis, Tunisie

Introduction

Cinq à quinze % des glandes parathyroïdes (PTH) sont en situation ectopique : 10 % dans la loge thymique, 1 à 3 % en intra-thyroïdien, 1 % en rétro-œsophagien, et 3-5 % dans le médiastin postérieur. Ces localisations représentent une des causes d'hyperparathyroïdies persistantes ou récidivantes. Si elles sont découvertes fortuitement et ponctionnées, elles peuvent constituer un piège diagnostique notamment pour un pathologiste peu habitué à la cytologie parathyroïdienne.

Objectifs

Rapporter les localisations ectopiques des glandes PTH, qu'elles soient de découverte préopératoire ou histologique, et souligner la difficulté du diagnostic cytologique préopératoire.

Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive portant sur 10

cas de glandes PTH ectopiques colligés dans notre service sur une période de 10 ans entre 2008 et 2017.

Résultats

Nous avons relevé 4 PTH intra-thyroïdiennes et 6 PTH médiastinales dont 4 étaient intra-thymiques. Le diagnostic des PTH intra-thyroïdiennes a été posé à l'examen définitif (n=2) ou à l'examen extemporané (n=2). Celles-ci étaient toutes sans anomalies histologiques. Une des PTH découverte à l'examen extemporané avait posé un problème de diagnostic préopératoire à l'examen cytologique avec une suspicion de carcinome médullaire de la thyroïde. Parmi les 4 PTH intra-thymiques, 2 PTH étaient hyperplasiques dont une survenant au cours d'une récurrence d'hyperparathyroïdie secondaire. Une PTH était englobée dans un thymome de type AB et une PTH intra-thymique était de découverte histologique fortuite. Les deux adénomes parathyroïdiens de localisation médiastinale étaient diagnostiqués à l'imagerie préopératoire pratiquée au cours du bilan d'une hyperparathyroïdie primaire.

Discussion

Les localisations intra-thyroïdiennes sont souvent asymptomatiques et découvertes lors de l'examen définitif d'une pièce de lobectomie ou de thyroïdectomie. Elles sont dans ce cadre de morphologie habituelle. Néanmoins, celles-ci posent un problème de diagnostic préopératoire notamment lorsqu'elles sont confondues par le radiologue avec un nodule thyroïdien. Elles constituent de ce fait un piège diagnostique à l'examen cytologique notamment avec un carcinome médullaire de la thyroïde. La localisation médiastinale représente 10% des localisations ectopiques des adénomes parathyroïdiens. Cette situation survient souvent au cours d'une récurrence qui a été observée uniquement dans un de nos 6 cas.

Conclusion

Les localisations ectopiques des glandes PTH sont rares et peuvent être déroutantes à l'imagerie. Ce qui incite le pathologiste à garder à l'esprit cette éventualité devant toute lésion nodulaire située au niveau du médiastin et se familiariser avec la cytologie parathyroïdienne afin de redresser le diagnostic préopératoire.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA35. Les tumeurs d'architecture vésiculaire encapsulées de la thyroïde : Etude anatomoclinique et évolutive.

Auteurs : S. CHAIEB (1), R. JOUINI (1), W. KOU BAA (1), I. BEN-BRAHIM(1), C. MBAREK (2), A. DEBBICHE (1).

- (1) Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie pathologiques, Hôpital Habib Thameur, 1008 Tunis, Tunisie.
- (2) Service d'ORL, Hôpital Habib Thameur, 1008 Tunis, Tunisie.

Introduction

Le pronostic du carcinome papillaire d'architecture vésiculaire encapsulé (CPAVE) et sa parenté histologique avec le carcinome vésiculaire encapsulé (CVE) et l'adénome vésiculaire (AV) sont sujets à controverse. Le CPAVE se subdivise en CPAVE invasif et non invasif. Ce dernier, rebaptisé NIFTP « Tumeur vésiculaire non invasive avec noyaux de type papillaire », depuis Avril 2016, est considéré comme ayant une évolution bénigne, proche de celle des AV.

Objectif

Etudier les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et évolutives des tumeurs d'architecture vésiculaire encapsulées. Matériel et méthodes : Etude rétrospective, comparative des tumeurs d'architecture vésiculaire encapsulées colligées au service d'Anatomie et Cytologie pathologiques de l'hôpital Habib Thameur de Tunis sur une période de 15 ans (entre 2000 et 2015).

Résultats

Nous avons inclus 93 cas après relecture des lames : 62 CPAVE (42 non invasifs et 20 invasifs), 11 CVE micro-invasifs et 20 AV. L'âge moyen des CPAVE était de 42,7 ans et le sex-ratio (H/F) de 0,1. Cinquante-neuf CPAVE (95%) ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale et 3 (5%)

d'une thyroïdectomie partielle. La thyroïdectomie totale a été réalisée dans tous les cas de CVE et dans 6 cas d'AV. Aucun cas ne présentait d'extension extra thyroïdienne. Un envahissement ganglionnaire était présent au diagnostic dans 2 CPAVE invasifs (10%) mais dans aucun CPAVE non invasif ni de CVE micro-invasif. Une métastase osseuse était révélatrice dans un CPAVE invasif (5%). Aucun patient n'est décédé, n'a récidivé ni n'a développé de métastases pendant le suivi. L'évolution était comparable entre les CPAVE invasifs et non invasifs, entre les CPAVE invasifs et CVE micro-invasifs et entre les CPAVE non invasifs et les AV. L'évolution des CPAVE non invasifs et invasifs était associée avec l'invasion vasculaire avec une différence significative entre les deux groupes (p=0,011).

Discussion

La valeur pronostique des critères d'invasion dans les CPAVE est diversement appréciée. Bien que l'invasion soit une caractéristique du comportement d'une tumeur maligne, la plupart des CPAVE sont d'évolution très lente et ne montrent pas de signes d'évolutivité ni de métastases à distance, après un suivi prolongé. En l'absence d'invasion capsulaire ou vasculaire, le CPAVE est considéré comme d'excellent pronostic. Les CPAVE non invasifs semblent se comporter de façon similaire aux AV, alors que les CPAVE invasifs peuvent métastaser et s'étendre à distance comme les carcinomes vésiculaires. De ce fait, le groupe d'experts de l'Endocrine Pathology Society, recommande, pour la prise en charge du CPAVE non invasif ou NIFTP, une lobectomie seule sans traitement à l'iode radioactif.

Conclusion

Nos résultats confirment que les signes d'invasion sont mieux corrélés que les caractéristiques nucléaires avec l'évolution des tumeurs vésiculaires encapsulées. Cet argument est à la base de la révision de la classification des CPAVE.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA36. Particularités des cancers thyroïdiens chez les jeunes

Auteurs : E. KAZDAGHLI-LAGHA (1), M. KSANTINI (1), A. BLEL (1), R. ALOUI (1), Y. ZIDI (1), R. AYADI (1), A. SASSI (1), S. BEN-RAJAB (1), S. BEN-KHALIFA (1), N. ZNEIDI (1), M. BEN-SALAH (2), S. RAMMEH (1)

- (1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques Hôpital Charles Nicolle, Boulevard 9 avril 1938, 1007 Tunis, Tunisie
- (2) Service ORL Hôpital Charles Nicolle, Boulevard 9 avril 1938, 1007 Tunis, Tunisie

Introduction

Le cancer de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent est une affection rare, dont l'incidence a augmenté chez les patients ayant subi une irradiation accidentelle ou à visée thérapeutique. Le type histologique prédominant est le carcinome papillaire et reste de bon pronostic, bien qu'il soit souvent découvert au stade de métastases ganglionnaires ou pulmonaires.

Objectifs

Etudier les particularités des cancers de la thyroïde chez le sujet de moins de 20 ans.

M2thodes

Etude rétrospective des cancers thyroïdiens observés dans notre service chez les patients de moins de 20 ans entre 2008 et 2016. Les éléments exploités sont l'âge, le sexe, le type histologique, le stade pTNM.

Résultats

Sur 178 cancers thyroïdiens, 13 ont porté sur des patients âgés entre 10 et 20 ans (soit 7%) avec un âge moyen de 17,4 ans et une nette prédominance féminine (11F; 2M). Le type histologique est le carcinome papillaire dans tous les cas recensés. On a objectivé 3 carcinomes papillaires développés sur kystes du tractus thyroïdien de découverte fortuite, imposant une thyroïdectomie totale ultérieurement. Dix ont été diagnostiqués lors d'un examen extemporané d'un nodule thyroïdien. Ces nodules étaient uniques et bien limités dans 8 cas et envahissaient les tissus mous péri-thyroïdiens dans 4 cas avec un envahissement du nerf récurrent

dans 1 cas. Des nodules multiples ont été retrouvés dans 1 cas. Le curage ganglionnaire réalisé dans 8 cas a montré des métastases cervicales (5 cas) et médiastinales supérieures (3 cas).

Discussion

Le cancer de la thyroïde de l'enfant et de l'adolescent présente une incidence maximale autour de 15 ans et reste très rare avant 10 ans. Il s'agit d'un carcinome papillaire dans 90 % des cas, avec une prédominance féminine variant de 69 à 79 %. Ce type de tumeur est réputé de bonne évolution, cependant, un mauvais pronostic est corrélé à l'âge < 7 ans, le sexe masculin, l'effraction capsulaire et le stade pTNM. Le taux de survie est de 100 % après dix ans.

Ce cancer peut se développer sur des kystes du tractus thyroïdien qui sa dégénérescence reste rare. Il pose un piège diagnostique surtout en extemporané laissant une attitude thérapeutique controversée.

Conclusion

Bien que les cancers thyroïdiens chez les jeunes sont caractérisés par une importante extension initiale, leur pronostic reste favorable. Ces cancers sont rares, le type histologique papillaire reste le plus fréquent. Un acte chirurgical bien conduit, suivi d'une irradiation, optimise l'efficacité thérapeutique. Une surveillance doit être poursuivie toute la vie en raison de la possibilité de rechutes très tardives.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA37. Tumeurs fibreuses solitaires extra-pleurales : à propos de 10 cas et revue de la littérature

Auteurs : F. BOUKIS (1), FE. HAZMIRI (1), A. FAKHRI (1), N. CHERIF-IDRISSI-GUENNOUNI (2), H. ELHOUARI (3), T. FIKRY (3), K. HASSOUNI (4), A. RAJI (4), H. RAIS (1)

- (1) Service d'Anatomie Pathologique, FMPM UCA CHU Mohamed VI, 40000 Marrakech, Maroc
- (2) Service de Radiologie, FMPM UCA CHU Mohamed VI, 40000 Marrakech, Maroc
- (3) Service de Traumatologie, FMPM UCA CHU Mohamed VI, 40000 Marrakech, Maroc
- (4) Service d'ORL, FMPM UCA CHU Mohamed VI, 40000 Marrakech, Maroc

Les tumeurs fibreuses solitaires (TFS) extra-pleurales sont des tumeurs antérieurement classées dans le groupe des hémangiopéricytomes et récemment renommées TFS par analogie histologique avec celles de la plèvre. Elles sont bénignes dans 90 % des cas. Le but de ce travail est de rapporter les aspects cliniques, IRM et anatomo-pathologiques de ces tumeurs. C'est une étude rétrospective de 10 cas prouvés histologiquement de TFS extra-pleurales.

Il s'agit de 9 femmes et d'un homme. L'âge moyen était de 30 ans (16-70 ans). Les patients présentaient une tuméfaction palpable de croissance très lente évoluant sur 18 mois en moyenne. Cette tuméfaction se localisait au niveau de l'épaule dans 3 cas, au niveau de la cuisse dans 2 cas, au niveau du dos dans 1 cas. Elle était parotidienne dans 1 cas, jugale dans 1 cas, labiale dans 1 cas et orbitaire dans le dernier cas. Elle était ferme et mobile par rapport aux 2 plans superficiel et profond. L'IRM réalisée dans les 3 premières localisations montrait une masse tissulaire profonde inter ou intramusculaire régulière, bien limitée de signal peu spécifique (hyposignal T1, hypersignal T2, réhaussement modérément hétérogène). A l'examen macroscopique, le néoplasme était nodulaire de taille variable (7-10 cm). A la coupe, il était bien limité partiellement encapsulé, de couleur blanchâtre, de consistance ferme et siège de remaniements hémorragiques. L'examen histopathologique montrait une prolifération mésoenchymateuse fusocellulaire avec des atypies cytonucléaires minimales à modérées, un index mitotique faible et une vascularisation riche de type hémangiopéricytaire. Le diagnostic de TFS était donc évoqué et confirmé par un marquage positif à la PS100, au CD34 et au CD99.

La TFS extra-pleurale est une tumeur mésoenchymateuse rare et ubiquitaire, d'origine probablement fibroblastique montrant

une vascularisation branchée de type hémangiopéricytaire (OMS 2013). Il faut toujours l'évoquer devant une masse profonde régulière et richement vascularisée avec des images intratumorales de flux rapide à l'IRM. La certitude diagnostique est anatomopathologique.

Bien que cette tumeur soit majoritairement bénigne, son évolution est imprévisible, justifiant une surveillance à long terme.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE / TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE

CA38. les tumeurs mésoenchymateuses malignes de l'enfant : caractéristiques clinico-pathologiques

Auteurs : M. KHMOU (1-2), N. LAMALMI (1-2), R. ROUAS (1-2), A. MALIHY (1), Z. ALHAMANY (1-2).

- (1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques de l'Hôpital d'Enfant et Maternité, CHU Ibn-Sina, Rabat, Maroc
- (2) Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohamed V, Rabat

Introduction

Les tumeurs mésoenchymateuses malignes (TMM) représentent un groupe hétérogène, développées dans les régions sous-cutanées ou les tissus du nouveau-né jusqu'à 15 ans et qui sont, pour la plupart, très différentes de celles observées chez les adultes.

Les tumeurs malignes des tissus mous de l'enfant occupent la cinquième position parmi les tumeurs malignes de l'enfant. Ces tumeurs possèdent un potentiel évolutif différent.

Une meilleure approche diagnostique est indispensable afin de mieux appréhender la prise en charge thérapeutique de ces malades.

Objectif

Notre étude a pour but de préciser les aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires ainsi qu'évolutifs des TMM chez l'enfant.

Méthodes: Nous avons réalisé une étude rétrospective intéressant tous les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans, diagnostiqués pour TMM quel que soit leur localisation durant la période allant de Janvier 2014 au Novembre 2016.

Résultats

Au total, 42 cas ont été répertoriés. La prévalence des TMM était de 5,1%. Les patients avaient un âge moyen de 7 ans; 27 (59,5%) étaient des filles.

La localisation tumorale était abdominale dans 80 % des cas (56 cas), thoracique dans 14 % cas (11 cas) et sacrée dans un cas.

Les localisations étaient réparties comme suit : Tête et cou (14 cas), Génito-urinaire (8 cas), Membres (13 cas), Autres localisations (Région abdomino-pelvienne 5 cas, Région thoracique rétro-mammaire 1 cas, Médiastin moyen 1 cas)

Nombre de cas dont le diagnostic a été posé sur biopsie était de 28 cas.

Les types de TMM, subdivisés en 2 grands groupes : RMS 25 cas (20 cas de RMS embryonnaires), les TMM non-rhabdomyosarcomateuses (Ewing/PNET: 9 cas, Fibrosarcome: 2 cas, Synoviosarcome: 1 cas, Sarcome pléomorphe indifférencié: 1 cas, Tumeur rhabdoïde térétoïde atypique: 1 cas, Myxofibrosarcome: 1 cas, MPNST: 1 cas, Tumeur mésoenchymateuse myxoïde: 1 cas)

Discussion / Conclusion

Ces tumeurs sont plus fréquemment localisées au niveau des membres. Les attitudes thérapeutiques vont s'adapter au type tumoral concerné tout en considérant systématiquement l'opérabilité, l'âge de l'enfant et la chimio-sensibilité potentielle.

La longue énumération des tumeurs des tissus mous de l'enfant rend bien compte de la complexité de leur pathologie qui est accentuée par la rareté des cas – excepté pour les rhabdomyosarcomes – et par une origine histologique souvent non identifiable. Leur rareté et leur comportement différent de celui observé chez l'adulte permettent difficilement de prévoir leur évolution.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE /
TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE**CA39. Le carcinome différencié de la thyroïde :
Quel pronostic ?**

Auteurs : M. BOUHAMED (1), L. AYADI (1), S. BEN-HAMMOUDA (1), S. GHARBI (1), L. BOUZIDI (1), T. BOUDAWARA (1), N. GOUIAA (1)

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba route El Ain, 3029 Sfax, Tunisie

Introduction

Le cancer thyroïdien est rare, constitué d'un groupe hétérogène de néoplasmes. Le carcinome différencié de la thyroïde représente 90% de ces tumeurs. Il affecte principalement l'adulte jeune avec une prédilection féminine. Son pronostic est habituellement bon, dépendant de plusieurs facteurs.

Objectifs

Analyser les données épidémiologiques et anatomocliniques des patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde afin de définir les facteurs pronostiques de ce type de cancer.

Méthodes

Notre étude est rétrospective ayant porté sur 115 cas de patients porteurs de carcinome différencié de la thyroïde colligés dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Habib Bourguiba de Sfax pendant une période de 12 ans (1995-2006). Une analyse des données anatomopathologiques ainsi qu'une revue des dossiers cliniques étaient réalisées dans tous les cas. L'étude statistique était réalisée en utilisant le test Chi-deux et la régression logistique binaire pour l'analyse univariée et multivariée respectivement.

Résultats

L'âge moyen de nos patients était de 40 ans (extrêmes 13 - 83 ans). Le sex-ratio était de 5,38 (97 femmes et 18 hommes). Le nodule thyroïdien était le motif de découverte le plus fréquent (92.2%). L'atteinte du lobe droit était la plus fréquente (39%). La taille tumorale variait de 0.2 à 8.5 cm (taille moyenne= 2.95 cm). L'âge supérieur à 45 ans au moment du diagnostic ($p=0.036$), le sexe masculin ($p=0.013$), un taux de Tg initial supérieur à 7.25, la taille tumorale supérieure à 4 cm ($p=0.006$), la multifocalité ($p=0.038$), la nécrose tumorale ($p=0.013$), l'invasion de la capsule tumorale ($p=0.039$), l'extension extra thyroïdienne ($p=0.013$), l'envahissement ganglionnaire ($p<0.0001$), un nombre de ganglions envahis supérieur à 5, les tumeurs classées pT3 ou T4 ($p=0.02$), le stade III et IV ($p=0.015$) et une exérèse chirurgicale macroscopiquement incomplète (R2) ($p<0.0001$) aggravait significativement le pronostic. L'étude multivariée a identifié l'âge supérieur à 45 ans, le sexe masculin, l'envahissement ganglionnaire, le taux de Tg initial supérieur à 7.25 comme des facteurs indépendants de mauvais pronostic.

Discussion

Notre série se distingue des études de la littérature par l'identification de l'âge supérieur à 45 ans et le sexe masculin comme des facteurs indépendants de mauvais pronostic. En se référant à la littérature, l'âge constitue un sujet de controverse ; et la survie globale et sans maladie étaient les mêmes pour les deux sexes. Cependant, comme dans notre série, il est admis par la plupart des auteurs que l'envahissement ganglionnaire était un facteur pronostic indiscuté.

Conclusion

Notre étude nous a permis d'identifier plusieurs facteurs indépendants influençant le pronostic des cancers différenciés de la thyroïde. La présence de ces facteurs incite à entreprendre des protocoles thérapeutiques plus codifiés pour atteindre un meilleur pronostic.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE /
TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE**CA40. Les chordomes : à propos de 11 cas**

Auteurs : N. GOUIAA (1), M. BOUHAMED (1), R. KALLEL (1), S. GHARBI (1), W. GHRIBI (1), S. CHARFI (1), T. BOUDAWARA (1)

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba route El Ain, 3029, Sfax, Tunisie

Introduction

Le chordome est une tumeur osseuse maligne rare, ne représentant que 1 à 4% des tumeurs osseuses malignes primitives. Il se développe à partir des vestiges de la notochorde et siège essentiellement au niveau des régions sphéno-occipitale et sacrococcygienne (90%).

Objectifs

À travers cette étude, nous rappelons les caractéristiques épidémiocliniques et anatomopathologiques du chordome et nous discutons son pronostic.

Méthodes

Notre étude rétrospective a porté sur 11 cas de patients porteurs de chordome colligés dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Habib Bourguiba de Sfax pendant une période de 20 ans (1995-2015). Cette étude a concerné des prélèvements biopsiques (8 cas) et des pièces d'exérèse chirurgicales (3 cas). Une coloration histologique au Bleu Alcian avec un complément d'étude immunohistochimique (IHC) ont été réalisés dans tous les cas.

Résultats

L'âge moyen de nos patients était de 52,72 ans (avec des extrêmes allant de 23 à 82 ans). Le sex-ratio était de 2.66 (8 hommes et 3 femmes). Le chordome était sacro-coccygien dans 5 cas, crânien dans 4 cas et au niveau de la colonne mobile dans 2 cas. La localisation crânienne des chordomes intéressait le clivus dans 2 cas, la région sellaire dans 1 cas et la région suprasellaire dans 1 cas. La taille tumorale varie de 3,5 à 15 cm avec une moyenne de 8,1 cm. Pour les 3 pièces d'exérèse tumorale, l'aspect macroscopique était évocateur avec une tranche de section lobulée gélatineuse. À l'histologie, le chordome était conventionnel dans 10 cas et chondroïde dans un cas. Les cellules physaliphores étaient présentes dans tous les cas. La coloration du Bleu Alcian était positive dans tous les cas. À l'étude IHC, les cellules tumorales exprimaient à la fois les marqueurs épithéliaux (kératine, l'antigène de membrane épithéliale) et mésenchymateux (vimentine et protéine S-100). Un pléomorphisme nucléaire marqué était noté dans 3 cas pour lesquels l'indice de prolifération était élevé ($\approx 10\%$) et le profil évolutif était défavorable (récidive dans 2 cas et décès dans un cas).

Discussion

Le chordome est une tumeur osseuse de bas grade ou de grade intermédiaire, d'évolution lente. Son pronostic dépend de la taille tumorale, de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale et du pléomorphisme nucléaire. Des études récentes ont montré que l'indice de prolifération cellulaire (Ki67) est corrélé aux degrés d'atypies nucléaires et surtout au profil évolutif des patients.

Conclusion : Le chordome est une tumeur osseuse maligne rare, d'évolution insidieuse. Son diagnostic est anatomopathologique. L'étude IHC est indispensable pour différencier le chordome des autres tumeurs mucosécrétantes.

GLANDES ENDOCRINES / POU MON / PLEVRE /
TISSUS MOUS / PATHOLOGIE OSTEOARTICULAIRE**CA41. Phéochromocytome Composite, à propos
d'un cas**

Auteurs : R. KASSA (1), D. CHILLA (1), Z.C. AMIR (2), A. BELARBI (1)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques CHU Douera, Faculté de médecine de Blida, 16000, Alger, Algérie

(2) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Mustapha, 16000, Alger, Algérie

Introduction

Le phéochromocytome composite (PC) est rare, il Associe 2

composantes de même origine embryologique, le plus souvent phéochromocytome et ganglioneurome.

Objectif

Nous rapportant un cas de Phéochromocytome Composite associant un phéochromocytome à une composante Ganglioneurblastique rarement décrite qui nous permettra de faire une mise au point concernant ces tumeurs .

Observation

Homme de 33 ans, présentant une masse surrenalienne de découverte fortuite a la TDM.

Résultats

- Surrénalectomie de 5 x2.5 x 1.8 cm , d'aspect plein, hétérogène, brun-gris.
- L'examen histopathologique montre une prolifération tumorale faite de deux composantes intriquées :
Une composante de nature neuroendocrine , disposée en cordons larges de cellules limites peu nettes a cytoplasme amphophile avec atypies cytonucléaires , exprimant la chromogranine et la synaptophysine.
Une composante de nature neuroblastique comportant sur un fond fibrillaire des cellules ganglionnaires matures et des cellules en voie de maturation exprimant la chromogranine et la synaptophysine. le neurofilament souligne la trame fibrillaire et les cellules de nature neuroblastique

Discussion

le PC est une variante rare du phéochromocytome, la première description remonte à 1934 , environ 70 cas rapportés (Pubmed, mai 2017) dont moins de 10cas associant phéochromocytome et un ganglioneuroblastome. des cas associés à la NEM 2 et à la NF1 ont été décrit. le PC associe 2 composantes de la même origine embryologique pouvant être Phéochromocytome et Ganglioneurome ≈ 80% des patients, Phéochromocytome et Ganglioneuroblastome ≈10patients, Phéochromocytome et neuroblastome , Phéochromocytome et MPNST

Conclusion

Le phéochromocytome composite est rare, il associe 2 composantes de même origine embryologique. Le diagnostic est essentiellement morphologique et immunohistochimique l'évolution est le plus souvent bénigne

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA42. Faut-il examiner systématiquement tous les polypes du col utérin ? À propos de 541 cas.

Auteurs : A. SASSI (1), F. LIMAIEM (1), O. BELKACEM (1), G. SAHRAOUI (1), S. BOURAOUI (1).

(1) Hôpital Mongi Slim, Sidi Daoued, 2046 Tunis, Tunisie

Introduction

Les polypes du col utérin sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes avec une prévalence de 1,5 à 10%. Bien que la plupart des polypes du col utérin soient bénins, 0,2 à 1,7% d'entre eux sont malins ou associés à une tumeur maligne. Objectif : Le but de notre étude était d'estimer la prévalence des lésions malignes et dysplasiques dans les polypes du col utérin et de déterminer si ces derniers doivent être réséqués de façon systématique. Méthodes : Nous avons examiné rétrospectivement 541 polypes cervicaux qui ont été diagnostiqués au service d'anatomie pathologique de l'hôpital Mongi Slim sur une période de neuf ans (Janvier 2007 - Octobre 2016). L'âge des patientes, le statut ménopausique et les lésions histopathologiques ont été analysés. Résultats : L'âge de nos patientes variait de 23 à 86 ans (moyenne = 47 ans). La symptomatologie clinique était dominée par les saignements vaginaux (8,68%). Les autres patientes étaient soit asymptomatiques, soit que le motif de consultation n'a pas été documenté. Parmi les 541 polypes cervicaux examinés, seules deux tumeurs malignes ont été repérées dont un cas d'adénocarcinome

endométrioïde et un cas d'adénosarcome cervical. Deux léiomyomes, un adénomyome et quatre condylomes ont été également diagnostiqués. Des lésions dysplasiques (0,74%), métaplasiques (3,69%) et inflammatoires (26%) ont été relevées. Les pathologies endométriales associées étaient des polypes endométriaux (0,92%) (n = 5) et l'hyperplasie endométriale sans atypie (0,18%) (n = 1). Conclusion : Nos données indiquent que la fréquence des lésions malignes (0,37%) et des lésions dysplasiques (0,74%) est relativement faible sur les polypes du col utérin. L'exérèse systématique des polypes cervicaux, bien que non obligatoire, semble cliniquement prudente car une analyse histopathologique est nécessaire pour confirmer le diagnostic et exclure d'autres possibilités (tumeurs malignes ou lésions dysplasiques).

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA43. Grossesse molaire : étude rétrospective à propos de 42 cas

Auteurs : R. KALLEL (1), M. TRIKI (1), M. BOUHAMED (1), O. BOUDAWARA (1), M. DERBEL (2), I. AYADI (3), T. BOUDAWARA (1), H. MNIF (1)

- (1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital Habib Bourguiba, 3029, Sfax, Tunisie
- (2) Service de Gynécologie obstétrique, Hôpital Hedi Chaker, 3029, Sfax, Tunisie
- (3) Service de Cancérologie Médicale, Hôpital Habib Bourguiba, 3029, Sfax, Tunisie

Introduction

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) constituent une pathologie rare. Elles regroupent des entités bénignes : mole hydatiforme (MH) et malignes : tumeur trophoblastique gestationnelle (TTG). Elles posent souvent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Objectif

Préciser les aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des MTG et détailler la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Méthodes

Etude rétrospective et descriptive à propos de 42 cas de MTG prises en charge aux services de gynécologie-obstétrique, d'anatomopathologie et de cancérologie médicale.

Résultats

L'incidence de cette pathologie est de 1,05 par 1000 accouchements. La moyenne d'âge a été de 32,12 ans. 31% des patientes ont eu l'antécédent de fausses couches spontanées (FCS). Les métrorragies ont représenté le signe clinique le plus fréquent. 75% des patientes ont eu un taux initial de βHCG qui a dépassé le 100000 UI/l. A l'échographie, l'aspect en flocon de neige a été le plus fréquent. Toutes les patientes ont eu une aspiration écho-guidée au bloc opératoire. 7 patientes avaient une image de rétention. L'examen anatomopathologique a conclu à 61,9% de mole complète (MC) et 38,1% de mole partielle (MP). Chez 4 patientes, l'évolution vers une TTG a été objectivée en se basant sur une cinétique anormale de la βHCG. Ces dernières ont été classées comme ayant une TTG à bas risque et traitées par une chimiothérapie à base de méthotrexate.

Discussion

En Tunisie, l'incidence de la MH est de 1/918. Un âge moyen inférieur à 20 ans et supérieur à 40 ans est un facteur de risque pour développer une MC. L'incidence de GM semble légèrement augmentée chez les patientes ayant un antécédent de FCS. Les métrorragies constituent le signe le plus constant avec une fréquence de 70 à 95%. L'examen échographique permet d'évoquer le diagnostic dans 60% des cas. Le dosage de βHCG est intéressant dans le dépistage ainsi que dans la surveillance. Après aspiration, le risque de rétention reste élevé 20 à 25%. Histologiquement dans la MC on observe un hydrops de l'ensemble des villosités, une hyperplasie du trophoblaste avec une dystrophie bulleuse et des inclusions trophoblastiques. Par contre dans la MP on observe des villosités normales mêlées à des villosités molaires. Une cavité amniotique et des débris fœtaux sont souvent visibles. Le risque d'évolution vers la TTG est de 10 à 20% pour la MC et de 0,5 à 2% pour la MP. Le méthotrexate est le traitement de 1ère ligne des TTG à bas risque.

Conclusion

Les maladies trophoblastiques gestationnelles sont des pathologies rares avec des erreurs diagnostiques fréquentes. Il faut insister sur l'importance de l'examen histologique systématique de tout produit d'avortement qui demeure le gold standard en matière de diagnostic.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA44. Cancer de la prostate à Annaba. Une série de 503 cas.

Auteurs : O. LAOUAR (1), F. YASSI (1), R. MANSAR (1), N. BOUZBID-OUKID (1), L. TOUAITIA (1), A. LANKAR (1)

(1) Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, 01 Rue de Strasbourg Hôpital Ibn Rochd CHU Annaba 23000, Algérie

Le cancer de la prostate est le quatrième cancer chez l'homme en Algérie, il vient après ceux du poumon, de la vessie et du côlon. Le pathologiste joue un rôle primordial dans le diagnostic et dans l'appréciation des facteurs pronostiques de ce cancer en précisant le type histologique, le grade et le score de Gleason et en apportant des éléments essentiels sur le stade tumoral et l'envahissement capsulaire également. Nous avons, entre le 1er janvier 2006 et le 31 Décembre 2015, observé 503 cas de cancers prostatiques certifiés histologiquement. Le but de notre travail a été de rechercher les corrélations entre les données cliniques et notamment le toucher rectal, les résultats de la biologie représentés.

Essentiellement par le taux de PSA, les aspects échographiques et les données histopathologiques.

L'âge moyen de nos patients a été de 77 ans, le motif ayant conduit à la biopsie a été le plus souvent une anomalie du toucher rectal (tr) dans 64 % des cas et dans un cinquième des cas, l'examen échographique révélait une prostate augmentée de volume. Le taux de PSA a été supérieur à 10 nanogrammes/ml dans environ 87 % des cas.

La preuve histologique de cancer de la prostate a été apportée sur une biopsie trans-rectale chez 386 cas, sur des copeaux de résection trans-urétrale prostatique (rtup) chez 42 patients, de découverte fortuite sur pièce d'adénomectomie chez 10 cas et sur pièce de prostatectomie radicale chez 65 cas.

Dans la totalité des cas, le diagnostic d'adénocarcinome à cellules acineuses a été posé avec quelques inflexions mucineuses (14 cas) et associations avec des PIN de haut grade (18 cas). Le recours à l'immunohistochimie (cocktail P63 - p504S) a été de mise chez 18 cas. Le grade 4 de Gleason représentait plus de la moitié des cas et les scores de Gleason les plus retrouvés sont les scores 7 et 8.

La réévaluation des scores de Gleason selon les grades groups (dernière actualisation 2015) a permis de discerner dans le score 7 une prédominance des scores 7 (3+4 ou grade group 2) supérieurs au score 7 (4+3 ou grade group 3).

Concernant les 65 pièces de prostatectomie radicales, la prise en charge macroscopique a été effectuée selon le protocole de Stanford et les résultats ont montré une grande fréquence des marges chirurgicales infiltrées (63 % des cas) et une prédominance du stade pT2c n0 selon la septième édition de la classification pTnm 2016.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA45. Influence des expositions professionnelles dans les tumeurs infiltrantes de la vessie.

Auteurs : S. FRAGA(1), N. ZANOUN(2), M. HADDAR(1)

(1) Service de médecine du travail, EPH Rouiba, Alger, Algérie
(2) SEMEP, CHU Bab-El-Oued, Alger, Algérie

Objectifs

Etudier l'influence des expositions professionnelles dans les tumeurs infiltrantes de la vessie.

Patients et Méthodes

Étude épidémiologique menée durant trois années dans deux services d'urologie du centre d'Algérie. L'étude a comparé 113 patients atteints de tumeurs de vessie exposé professionnellement aux cancérogènes vésicaux contre 134 non exposés.

Résultats

L'âge moyen des patients exposés professionnellement était légèrement inférieur ($62,1 \pm 12$ ans) à l'âge moyen des patients non exposés ($64,4 \pm 10,9$ ans), mais sans différence significative ($p = 0,10$). La part des tumeurs infiltrantes et non infiltrantes chez les sujets exposés était respectivement de 30,8% et 69,2% contre 33,9% et 66% chez les sujets non exposés. On ne retrouvait pas de lien significatif entre le stade de l'infiltration et l'exposition professionnelle ($p = 0,91$) et ($p = 0,63$), de même que pour le grade tumoral G1 ($p = 0,46$), G2 ($p = 0,2$) et G3 ($p = 0,43$).

Conclusion

Excepté un âge légèrement plus jeune au diagnostic, cette étude n'a pas mis en évidence de pronostic aggravé des cancers de vessie en présence d'une exposition professionnelle.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA46. Actinomycètes et frottis cervico utérins Expérience du service d'anatomie et de cytologie pathologique du CHU Habib Bourguiba de Sfax : à propos de 60 cas

Auteurs : O. BOUDAOUARA (1), H. MNIF (1), L. SELLAMI (1), N. ABID (1), S. MAKNI (1), W. GHRIBI (1), N. GOUIAA (1), T. SELLAMI-BOUDAWARA (1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, CHU Habib Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie

Introduction

L'actinomycose est une maladie suppurative rare, due à une infection par un bacille Gram positif anaérobie du genre Actinomycètes. Cette bactérie est considérée comme une bactérie commensale occasionnelle de la flore vaginale.

But

Décrire notre expérience dans le diagnostic cytologique de l'actinomycose cervico-utérine.

Patient et Méthodes

Nous rapportons une série de 60 frottis cervico-utérins (FCU) positifs à actinomycètes colligés dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique du CHU Habib Bourguiba de Sfax durant une période de 5 ans (2009-2013).

Résultats

Les FCU positifs à actinomycètes représentaient 0,49% du nombre total des FCU colligés dans notre laboratoire durant cette même période (12197). L'âge moyen de nos patientes était de 41,91 ans. Leur statut hormonal était normal dans 44 cas (73,33%), la ménopause était décrite chez 16 patientes (26,66%). Le dispositif intra-utérin (DIU) était le moyen de contraception le plus fréquent (43 cas; 71,66%), 13 patientes (21,66%) n'utilisaient aucun moyen de contraception. Notons, dans notre série, que tous les DIU étaient au cuivre. Parmi les femmes ayant un DIU (4934) durant cette même période, 43 (0,87%) avaient l'actinomycètes. Une atrophie épithéliale était retrouvée dans 85% des cas. L'inflammation qui accompagnait l'actinomycètes était modérée dans 78,3% des cas.

Discussion

L'actinomycose génitale est une infection très rare (0,26% à 7% des FCU); toutefois, sa prévalence semble s'accroître avec l'utilisation croissante des DIU, premier moyen contraceptif dans de nombreux pays comme la Tunisie. Le rôle des stérilets n'est pas encore bien déterminé. Dans notre série, 17 patientes n'avaient pas de stérilet.

Le type de DIU semble aussi jouer un rôle. Merkifeld et al. ont noté une incidence significativement moins élevée de FCU positifs à

Actinomyces avec le DIU au lévonorgestrel, comparativement au DIU au cuivre (2,9 contre 20 %, $p < 0,03$). Toutefois, le type de DIU ne paraît pas un facteur important selon d'autres auteurs.

La relation entre les FCU positifs à Actinomyces chez les femmes asymptomatiques portant des DIU et le développement ultérieur d'une AP n'est pas claire. Des cas d'actinomyose pelvienne (AP) sans DIU ont été décrits par certains auteurs.

La question portant sur la possibilité d'une fréquence accrue de symptômes chez les utilisatrices de DIU avec frottis positifs est controversée. En considérant toutes ces incertitudes, il n'est pas surprenant que les directives de traitement chez les porteuses asymptomatiques d'une actinomyose cervico-vaginale sur DIU soient contradictoires. Il semblerait raisonnable d'enlever le stérilet sous couverture antibiotique et d'envisager sa réinsertion 4 à 6 semaines plus tard lorsque le FCU de contrôle revient négatif.

Conclusion

L'actinomyose génitale est une infection rare, parfois asymptomatique, diagnostiquée sur les FCU. Sa survenue semble être favorisée par l'utilisation de plus en plus importante des DIU.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA47. Concordance entre résection transurétrale de vessie et cystectomie pour des variants histologiques de carcinome urothélial

Auteurs : C. NGO(1), J. VARINOT(1), L. LUNELLI(2), E. COMPERAT(1)

- (1) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France
- (2) Service de Chirurgie urologique, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France

Introduction

Le carcinome urothélial (CU) est une maladie hétérogène tant au niveau morphologique que clinique. La reconnaissance des variants histologiques (VH) est importante pour une prise en charge adaptée, certains sous-types étant associés à un plus mauvais pronostic et d'autres insensibles aux chimiothérapies néoadjuvantes.

Objectifs

Evaluer la concordance entre la résection transurétrale de vessie (RTUV) et la cystectomie (CE) pour la détection des sous-types histologiques de CU.

Méthodes

Cent-dix patients ayant bénéficié d'une RTUV pour un CU (stade $\geq T1$) suivie d'une cystectomie entre 1997 et 2013 ont été inclus dans l'étude. L'évaluation des VH a été réalisée par deux pathologistes selon la classification OMS 2016.

Résultats

Parmi 110 patients, 68 (62 %) présentaient un seul VH sur la RTUV et 42 (38%) plusieurs sous-types. La différenciation malpighienne était la plus fréquente (17 %), suivie du variant micropapillaire (9%), 21 (19%) patients montraient des sous-types histologiques différents entre la RTUV et la CE : 8/66 (12,1%) patients avec métastases ganglionnaires et 13/44 (29,5%) patients non métastatiques. Les discordances prédominaient entre les variants malpighien et sarcomatoïde, micropapillaire et en nids.

Discussion

La reconnaissance des VH du CU constitue un défi pour les pathologistes. Ces résultats soulignent la difficulté diagnostique des VH sur la résection initiale et la CE, notamment du fait de caractéristiques morphologiques qui peuvent se confondre entre les variants malpighien et sarcomatoïde, micropapillaire et en nids. Cette étude montre aussi l'hétérogénéité des CU.

Conclusion

Les résultats de cette étude sont satisfaisants dans la mesure où les discordances restent modérées entre le RTUV et la CE. L'impact est important pour le traitement des malades, car l'oncologue va décider d'une chimiothérapie néoadjuvante selon le compte-rendu

du pathologiste après une première RTUV si le CU infiltre le muscle. Certains de ces VH ne répondent pas au traitement néoadjuvant, et n'ont aucun bénéfice pour le patient. Les résultats des RTUV sont fiables et permettent de ne pas nuire aux patients. Les discordances s'expliquent par les aspects proches de certaines entités.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA48. Le carcinome métaplasique du sein : Etude rétrospective de 34 cas

Auteurs : F. TEKARI (1), O. ADOUNI (1), I. BETTAEIB (1), A. GOUCHA (1), D. CHIBA (1), S. HADDAD (2), H. BOUZAEIN (2), K. RAHAL (2), A. GAMMOUDI (1).

- (1) Service d'Immuno-Histo-Cytologie, Institut Salah Azaiez, boulevard 9-Avril 1938 Bab Saadoun, 1007 Tunis Tunisie.
- (2) Service de Chirurgie Carcinologique, Institut Salah Azaiez, boulevard 9-Avril 1938 Bab Saadoun, 1007 Tunis, Tunisie.

Introduction

Le carcinome métaplasique sein (CMS) est une entité rare, représentant moins de 1% des cancers invasifs du sein. Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeur caractérisé par une association intime d'une composante glandulaire classique et d'éléments épithéliaux ou mésenchymateux, homologues ou hétérologues. La classification de l'OMS 2012 subdivise le CMS en 5 groupes.

Objectif

Le but de notre travail était de rapporter les caractéristiques anatomocliniques et histo-pronostiques de 34 cas de CMS.

Patientes et méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur 34 cas de CMS colligés au service d'Immuno-Histoto-Cytologie de l'Institut Salah Azaiez de Tunis sur une période de 10 ans.

Résultats

Il s'agissait de 34 femmes dont l'âge moyen était de 53 ans (extrêmes allant de 29 à 96 ans). La taille tumorale moyenne était de 8 cm. La clinique était peu spécifique. Il s'agissait souvent d'une masse tumorale classée souvent ACR 5. Une composante kystique était mise en évidence dans 12 cas. Le traitement était chirurgical dans tous les cas, radical dans 30 cas et conservateur dans 4 cas. Le diagnostic histologique de CMS était suspecté lors de l'examen extemporané dans 7 cas. Le diagnostic de certitude était histologique couplé à une étude immunohistochimique. Le contingent épithélial glanduliforme était le plus souvent de grade III d'SBR. La métaplasie était de type épidermoïde dans 17 cas, chondroïde dans 2 cas, sarcomatoïde dans 10 cas et mixte dans 5 cas. Les ganglions étaient métastatiques dans 5 cas. Il s'agissait de tumeurs triples négatives dans 31 cas. Les RO et ou RP étaient positifs dans uniquement 3 cas. Aucune tumeur n'a exprimé l'Her2 Neu. L'index de prolifération au Ki 67 était supérieur à 30% dans tous les cas.

Discussion

Le CMS est une entité rare et hétérogène regroupant cinq sous types : le carcinome adénosquameux de bas grade, le carcinome métaplasique de type fibromatosique, le carcinome épidermoïde, le carcinome à cellules fusiformes et le carcinome métaplasique à différenciation mésenchymateuse ou carcinosarcome. Cette hétérogénéité morphologique contraste avec un monomorphisme phénotypique. En fait, il s'agit d'un groupe de tumeur « triple négatif », de pronostic redoutable. Cette tumeur semble être plutôt non lymphophile aux métastases hématogènes en accord avec le phénotype sarcomateux. En effet pour une taille tumorale identique, les métastases ganglionnaires sont moins fréquentes qu'en cas de carcinome canalaire infiltrant. Notre série est caractérisée par une grande similitude anatomocliniques et histo-pathologiques avec les données de la littérature. Le traitement et la prise en charge sont encore peu codifiés.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA49. Adénocarcinome mucineux de type gastrique variant à déviation minime du col utérin dans le cadre du syndrome de Peutz Jeghers

Auteurs : A. LUQUAIN (1), J. RAFFOUL(1), SR. SUN (1), J. CLERC (1), T. DELAPPARENT (2), C. DEVALLAND (1)

- (1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Nord Franche Comté, 100 route de moval CS 10499 Trevenans, 90015 Belfort, France
 (2) Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Nord Franche Comté, 100 route de moval CS 10499 Trevenans, 90015 Belfort, France

Introduction

L'adénocarcinome mucineux de type gastrique (AMG) variant à déviation minime est un sous type rare de cancer du col utérin (1% des adénocarcinomes du col).

Objectif

Rappeler les critères diagnostic de l'AMG et son association au syndrome de Peutz Jeghers (SdPJ).

Méthodes

Découverte fortuite d'une tumeur du col sur scanner abdomino-pelvien chez une patiente de 43 ans, suivie pour SdPJ (risque de 10% d'AMG). Analyse morphologique et immunohistochimique.

Résultats

Le bilan d'extension retrouve une lésion de 37 x 23mm du col avec infiltration des paramètres: stade FIGO IIb. L'examen gynécologique trouve un aspect néovascularisé du col, une acidophilie cylindrique, un test lugol négatif, sans métrorragie associée. Le frottis cervico-vaginal rapporte un diagnostic AGUS HPV- et la biopsie une cervicite. Une conisation diagnostic porte le diagnostic d'AMG à déviation minime confirmé par l'expert PrDevouassoux. La prolifération tumorale est circonscrite, bien différenciée, composée de structures glandulaires de taille variable, bordées d'un épithélium cylindrique muco-sécrétant de type gastrique fovéolaire (cytoplasme abondant, clair ou éosinophile et bien délimité). Les noyaux, hyperchromatiques, discrètement anisocaryotiques, sont rarement en mitose. Présence d'une légère désorganisation architecturale associée à un stroma desmoplasique et inflammatoire. Cette tumeur était CK7+, CK20+ focalement, P16 non surexprimé, P53 surexprimé, RE- et RP-. Absence de métastase carcinomateuse sur le curage.

Discussion

Une radio-chimiothérapie et curiethérapie centrée sur le col utérin ont été proposées. Un traitement néoadjuvant modifie la morphologie avec aspect de carcinome à cellules claires (ACE- versus + dans l'AMG), vacuolisation du cytoplasme, aspect mousseux, noyaux plus gros et irréguliers. L'âge moyen au diagnostic est 42 ans. L'AMG à déviation minime appelé aussi adénome malin, variant très bien différencié de l'AMG, est de mauvais pronostic (30% de survie sans récurrence à 5 ans, extension annexielle et péritonéale). Contrairement aux autres adénocarcinomes du col, l'AMG n'est pas HPV induit. Il se développerait sur hyperplasie glandulaire endocervicale lobulaire (HGEL), 15% sont liés au SdPJ (mutation du gène suppresseur de tumeur STK11). Le diagnostic de malignité (versus HGEL, métaplasie simple gastrique, tunnel cluster type A, CIS) est porté devant des glandes très profondes, l'irrégularité des glandes, la légère désorganisation, une mucosécrétion plus abondante, une stroma réaction. Le Stroma tumoral est récepteurs hormonaux négatif, actine+ versus normal stroma RH+, actine-. Le profil immunohistochimique de l'AMG est CK7+ 100%, MUC6+ 80%, CK20+ 49%, CDX2+ 51%, PAX8+ 68%, HNF1b+ 93%, P16+ 38%, P53+ 41%, HER2 34%. L'absence de papille, de cellules en clou de tapisier écarte un adénocarcinome à cellules claires et la corrélation clinico-radiologique écarte une métastase d'un adénocarcinome mucineux pancréatique.

Conclusion : L'AMG du col utérin s'associe à un pronostic plus péjoratif, un mode d'envahissement et métastatique différent des adénocarcinomes classiques du col utérin et doit faire rechercher un SdPJ.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA50. l'adénocarcinome ductal de la prostate : une forme anatomoclinique particulière

Auteurs : S.ATTAFI (1), I.ABBES(1), R.DOGHRI(1), N.BOUJELBENE(1), L.CHARFI(1), M.DRISS(1), K.MRAD(1)

- (1) Service d'anatomie pathologique, institut Salah Azaiez,1002,TUNIS,TUNISIE

L'adénocarcinome ductal de la prostate est une variante anatomopathologique rare de cancer prostatique représentant 0,2 à 0,8 % des cancers prostatiques. Il se développe dans les canaux péri-urétraux et bourgeonne à l'intérieur du canal urétral. Ceci, lui confère un mode de présentation clinique, biologique et morphologique original.

Nous rapportons l'observation d'un homme âgé de 81 ans qui se plaignait d'une hématurie totale évoluant depuis 10 mois en rapport avec un carcinome urothélial de haut grade de la vessie infiltrant la musculature et la prostate, classé pT4aG2 sur des copeaux de résection endoscopique. Une cystoprostatectomie totale était indiquée. A l'examen macroscopique on trouvait une néoformation indurée, grisâtre, ulcérobourgeonnante mesurant 10x7 cm, située au niveau du col vésical et paraissant infiltrer le lobe droit et gauche de la prostate.

A l'étude histologique il s'agissait d'un adénocarcinome prostatique de type ductal de score 8 de Gleason (4+4) associé à une composante carcinomateuse acinaire de forme commune de grade 5 de Gleason infiltrant le col vésical et le tissu musculaire strié de voisinage (stade pT4) était retenu.

Cette forme ductale, particulière de l'adénocarcinome prostatique classique est habituellement défavorable car souvent découverte à un stade plus avancé que l'ADK conventionnel avec un taux de récurrence élevé.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA51. cancers de la vessie: profil épidémiologique et anatomopathologique à propos d'une étude rétrospective de 736 cas

Auteurs : L.TOUAITIA (1), F.YASSI (1)

- (1) Laboratoire central d'anatomie et de cytologie pathologiques CHU Ibn Rochd Annaba -Algérie-

Introduction

Les cancers de vessie sont fréquents. Ils représentent le 2ème cancer urologique. Ils sont classiquement considérés comme une maladie du sujet âgé. Ils posent un réel problème de diagnostic et de prise en charge adéquate dans les pays en développement

Objectif

Le but de cette étude est de faire une approche épidémiologique et anatomopathologique des cancers de la vessie à travers une série de malades recensés au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du C.H.U de Annaba-Algérie-

Matériels et méthodes

Étude rétrospective de 736 cas de cancers de vessie diagnostiqués au service d'anatomie pathologique de CHU de Annaba sur une période de 7 ans s'étalant entre janvier 2010 et décembre 2016 portant sur 673 de résection endoscopique et 63 de pièces opératoires: cystoprostatectomie, cystectomie ou pelvectomie antérieure.

Résultats

Nous avons colligé 736 cas de cancers de vessie avec une fréquence annuelle de 73,6% cas en moyenne. L'âge moyen des malades est de 62 ans avec des extrêmes 33 et 83ans. Les cancers de la vessie

touchent essentiellement les hommes (92,94%) avec un sex-ratio de 13,16H/F.

Le carcinome urothélial représente l'écrasante majorité des cancers vésicaux (95,93%). Viennent ensuite le carcinome épidermoïde (2,45%) et les adénocarcinomes (0,82%). Un seul cas de carcinome à petites cellules primitif a été observé.

Les métastases vésicales sont rares 5cas (2cas d'adénocarcinome intestinal et 3cas de carcinome épidermoïde du col utérin)

Les carcinomes urothéliaux se répartissaient en 57,34% de carcinome urothélial de bas grade, 34,14% de carcinome urothélial de haut grade et 6,1% de néoplasie urothéliale de faible potentiel de malignité.

62,43% étaient des tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle dont 21,22% étaient de stade pTa et 41,28% stade pT1. Une récurrence tumorale a été retrouvée dans 73,9% des cas. La progression en stade et/ou en grade a été estimée à 19,2%.

Discussion

Le cancer de la vessie est fréquent avec un âge moyen au diagnostic de 70ans.

90% des tumeurs vésicales sont des carcinomes urothéliaux. Les autres cancers (10%) sont principalement des carcinomes épidermoïdes (6%), rarement des adénocarcinomes, des carcinomes neuroendocrines ou des sarcomes.

80% des cas sont des tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle. Dans 20% des cas, les tumeurs vésicales se présentent d'emblée au stade de tumeur infiltrant le muscle TVIM (T2 ou plus).

Les principaux risques d'une TVNIM sont la récurrence sous forme de TVNIM dans environ 50% des cas, et la progression vers une TVIM, dans près de 15% des cas. Le suivi est donc indispensable. Pour les TVIM, le principal risque est l'évolution métastatique.

Conclusion

Le grade et le stade tumoral restent les deux critères fondamentaux dans la prise en charge des tumeurs urothéliales de vessie.

On insiste sur:

L'importance de la qualité de la résection: matériel non altéré et atteignant le plan musculaire.

L'importance des confrontations anatomo-cliniques.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA52. Valeur prédictive de FOXM1 dans le cancer du sein chez l'homme

Auteurs : S. ABDELJAOUED (1), I. BETTAIEB (1), O. ADOUNI (1), A. GOUCHA (1), D. CHIBA (1), R. GHOZZI (1), K. RAHAL (2), A. GAMOUDI (1)

(1) Service d'Immuno-Histo-Cytologie, Institut Salah Azaïz Bab Saadoun, 1006, Tunisie
(2) Service de Chirurgie Carcinologique, Institut Salah Azaïz Bab Saadoun, 1006, Tunisie

Introduction

Des études récentes ont souligné le rôle du facteur de transcription FOXM1 (Forkhead box M1) dans la détermination de la sensibilité des cellules tumorales aux traitements et ont montré que son expression est impliquée dans le développement d'une résistance acquise à la chimiothérapie, à l'hormonothérapie et aux thérapies ciblées.

Objectif

Vu l'importance de ce marqueur et devant l'absence de publications concernant l'apport clinique de FOXM1 dans le cancer du sein chez l'homme, nous avons réalisé pour la première fois à l'échelle internationale une étude portant sur la valeur prédictive de FOXM1 dans le cancer du sein masculin

Méthodes

Nous avons colligé à l'institut Salah Azaïz de Tunis 130 cas de cancer du sein chez l'homme. Une étude immunohistochimique de l'expression de FOXM1 était réalisée. Afin de déterminer la valeur prédictive de FOXM1 en termes de survie sans rechute (DFS), on a réalisé des analyses de la régression de Cox.

Résultats

Dans notre série, 94% des cas de cancer du sein chez l'homme

exprimaient FOXM1 (n=122) ; une surexpression était notée dans uniquement 37% des cas (n=48 cas). L'analyse univariée a montré que seul FOXM1 était significativement associé à une DFS (p<0.001). L'analyse multivariée a identifié FOXM1 comme le seul facteur pronostique indépendant de la DFS de nos patients (p<0.001, HR= 4.7 [2.436-9.153]). Dans notre étude, une rechute sous chimiothérapie a été notée chez 45 patients. L'expression de FOXM1 était corrélée avec la survenue de rechute aussi bien sous chimiothérapie (p=0.045) que sous hormonothérapie (p=0.029).

Discussion

Le phénomène de résistance au traitement constitue un challenge majeur dans la prise en charge thérapeutique des patients cancéreux. La mise en évidence de marqueurs biologiques prédictifs du profil évolutif des cancers sous traitement permet de pallier à cette résistance. Dans le cancer du sein chez l'homme, l'expression de FOXM1 était corrélée avec la résistance à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie.

Conclusion

Dans notre étude, on a pu montrer que FOXM1 est impliqué dans la résistance à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie du cancer du sein chez l'homme. Ces résultats doivent être validés dans des essais cliniques randomisés.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA53. Le carcinome lobulaire infiltrant du sein : analyse d'une série de 234 cas

Auteurs : N.CHAHER (1), N.TERKI(1)

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, avenue Battendier place 1er Mai, 16000 Alger, Algérie

Introduction

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) du sein est classé en seconde position en termes de fréquence des carcinomes mammaires (5-15%). Il représente une entité particulière en raison de sa tendance à la bilatéralisation et des différentes variantes qui rendent le diagnostic parfois difficile.

Objectifs

Nous nous proposons de dresser le profil anatomo-clinique et biologique de cette entité dans notre population.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé une série de 234 cas de Carcinome Lobulaire pur colligés durant une période de 5 ans. Nous avons relevé les caractéristiques anatomo-cliniques (âge, association à une grossesse, caractère uni ou bilatéral, variante histologique, taille histologique, présence d'embolie, Composante In Situ associée et envahissement ganglionnaire) et immunohistochimique (Récepteurs Oestrogéniques (RE), Récepteurs Progéstéoniques (RP), Ki 67 et statut Her2) de tous les cas.

Résultats

Le CLI représente 20% de l'ensemble des carcinomes mammaires dans notre recrutement. La moyenne d'âge des patientes était de 45 ans avec des extrêmes de 22 à 83 ans. L'association à une grossesse est retrouvée dans 2%. 8% des cas étaient bilatéraux. La variante classique était représentée dans 56% des cas, la variante tubulo-lobulaire dans 10%, la variante alvéolaire dans 14%, la variante massive dans 10%. 10% des tumeurs présentaient une association de 2 variantes ou plus. 72% des tumeurs ont été classées pT2, 35% montraient des embolies tumorales périphériques et 60% un envahissement ganglionnaire. Un contingent In situ est rapporté dans 34% dont la moitié montrait une nécrose centrale. Sur le plan du profil immunohistochimique, 98% des tumeurs sont RH+. Le Ki67 est supérieur à 14% dans 50%, Le statut Her2 s'est révélé positif dans 1%. Une prédominance du sous-type luminal A (50%) et le type luminal B (50%). Les autres sous-types n'ont pas été observés.

Discussion et conclusion

Le CL représente une entité relativement fréquente des carcinomes mammaires (20%) de notre recrutement. Les résultats observés dans notre étude restent similaires à ceux rapportés par la littérature

(notamment Maghrébine). En raison de l'absence de l'efficacité du dépistage mammographique dans certaines formes ; l'IRM pourrait trouver sa place.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA54. métastase mammaire d'un adénocarcinome séreux de bas grade ovarien : utilité de l'immunohistochimie diagnostique. À propos d'un cas.

Auteurs : N.REDISSI (1), A.CHAABEN (1), S.NECHI (1), A.DOUGGAZ (1), H.KILANI (1), E.CHELBI (1).

(1) Service d'Anatomie Pathologique. Hôpital Mohamed Tahar Maamouri, Mrezga 8000 Nabeul, Tunisie

Introduction

Les métastases intra-mammaires sont peu fréquentes, variant entre 0,2% et 1,3% selon la littérature. elles correspondent communément à des lymphomes, mélanomes ou carcinomes (pulmonaires, ovariens, prostatiques, rénaux ou gastriques).

Observation

Nous rapportons le cas d'une femme âgée de 85 ans, opérée en 2013 en dehors de notre institution, pour nodule du sein gauche étiqueté « carcinome canalaire infiltrant avec un contingent papillaire et une composante papillaire intra canalaire ». la patiente a eu une radiothérapie avec hormonothérapie. l'échographie abdomino-pelvienne réalisée à 1 an de suivi ne montrait pas de masse pelvienne. L'évolution était marquée par l'apparition à 18 mois du suivi d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante sur la cicatrice opératoire.

l'examen anatomopathologique de la pièce de mastectomie montrait un adénocarcinome invasif d'architecture papillaire non hiérarchisée avec des structures micropapillaires émanant de larges axes papillaires. le rapport nucléo-cytoplasmique était élevé et les atypies légères à modérées. Cette morphologie inhabituelle d'une tumeur mammaire primitive soulevait l'hypothèse d'une métastase intra-mammaire d'origine ovarienne et plus précisément d'un carcinome séreux de bas grade dans sa forme micropapillaire. L'analyse immunohistochimique confirmait le diagnostic en montrant une expression tumorale nucléaire du pax8. wt1, les récepteurs hormonaux, et her2 étaient négatifs. L'index de prolifération était à 40%.

Discussion et conclusion

Cette observation montre qu'une métastase peut mimer une tumeur mammaire primitive. il est hautement conseillé de réaliser une étude immunohistochimique en cas de morphologie inhabituelle. le pax8, invariablement négatif dans les carcinomes mammaires, apparait d'une grande aide diagnostique.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA55. Facteurs histopronostiques des carcinomes de l'endomètre de phénotype MSI

Auteurs : R. DOGHRI (1), Y. HOUICINE (1), R. SELLAMI (1), N. BOUJELBENE (1), L. CHARFI (1), I. ABBES (1), H. ARBI(1), K. MRAD (1), M. DRISS (1)

(1) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Salah Azaeiz, 1002, Tunis, Tunisia

Introduction

L'instabilité des microsattellites (MSI) est un phénotype tumoral lié à l'inactivation somatique ou constitutionnelle (Syndrome de Lynch) des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR): MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Le cancer de l'endomètre présente ce phénotype MSI dans 26 à 33%. L'étude de la corrélation des

paramètres histopathologiques statut MSI dans le carcinome de l'endomètre (CE) restent controversés.

But

Evaluer l'impact pronostique du phénotype MSI dans les carcinomes de l'endomètre.

Méthodes

Etude rétrospective ayant portée sur 45 cas de CE colligés au Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'Institut Salah Azaeiz, Tunis (2012 -2016). Quatre anticorps ont été utilisés: anti-MLH1, anti-MSH2, anti MSH6 et anti PMS2. Le marquage positif était nucléaire, quelque soit le pourcentage et l'intensité des noyaux marqués. Un score combiné basé sur l'intensité (faible, modéré et fort) et le pourcentage (0%, < 10%, 10 à 50% ,> 50%) du marquage a été défini.

Résultats

L'âge moyen de nos patientes était de 58,6 ans. Les tumeurs étaient classées en CE de type I dans 82%, CE de type II dans 18% des cas. Dix patients avaient une perte d'au moins une protéine MMR (22,2%). Huit patients avaient un déficit de MLH1 / PMS2 (15%), 2 de PMS2, 1 de MSH2 / MSH6 et 1 de MSH6. L'intensité du marquage était au moins modérée pour les quatre protéines de MMR dans plus de 65% des cas. Le pourcentage de cellules positives variait entre 79% et 100%. Dans le type I, nous avons retrouvé 9 cas de MSI+ (24.3%) avec une perte couplée MLH1/PMS2 (7 cas) et deux pertes isolées pour ces mêmes protéines. Dans le type II, 1/8 cas était instable avec une perte couplée MSH2 /MSH6. Dans notre étude, 90 % des cas de phénotype MSI infiltraient moins de la moitié du myomètre. Le phénotype MSI était corrélé au stade d'extension de la maladie avec 90% des cas MSI de stade localisé (I-II) (0,017). Les carcinomes MSI étaient dans 9/10 de bas grade (I et II). Le phénotype MSI était significativement corrélé à un bas grade (p=0.017).

Discussion

Plusieurs études ont rapporté que les carcinomes MSI étaient de type endométrioïde dans 81% et de bas grade dans 63% des cas. Toutefois, certains auteurs ont suggéré l'association du haut grade au phénotype instable. D'autres auteurs n'ont trouvé aucune différence significative du statut MMR pour les deux histotypes. L'association à une invasion plus profonde du myomètre est controversée. Il semble exister une surreprésentation des invasions myométriales supérieure à 50 %.

Conclusion

Bien que l'impact pronostique du phénotype MSI du CE soit encore controversé dans la littérature, l'analyse du statut MMR par étude immunohistochimique représente un pilier important dans l'investigation des patientes porteuse d'un CE

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA56. le cancer du sein : classification moléculaire. À propos de 237 cas, Algérie.

Auteurs : N. AGHER(1-2), A. TOU (1-2)

- (1) Service de Pathologie, Centre Hospitalo-universitaire de Sidi Bel Abbès, 22000, Algérie.
(2) Laboratoire de Cancer et Environnement, université Djilali Liabès, Sidi Bel Abbès, 22000, Algérie.

Objectif

L'hétérogénéité des anomalies moléculaires présentées par les cancers mammaires et la connaissance approfondie de ces cibles potentielle est une source prometteuse de thérapie ciblée.

L'essor de ces cibles thérapeutiques permet d'envisager le développement de combinaisons thérapeutiques personnalisées adaptées aux caractéristiques tumorales intrinsèques.

Le but de notre travail est d'effectuer une étude descriptive, histopathologique et appliquer la classification moléculaire.

Matériel et méthodes-Nous avons sélectionné 237 cancers du sein

sur une période s'étalant de 2008 à 2014, au niveau du service de pathologie du Centre Hospitalo-universitaire de Sidi Bel Abbés, Algérie.

Nous avons pu identifier pour chaque tumeur la classe moléculaire en fonction de son profil immunohistochimique par l'étude des récepteurs hormonaux estrogène et progestérone, du statut de l'oncogène HER2/neu et complété par la technique Hybridation In Situ par Fluorescence (FISH) pour les cas HER2 score 2.

Résultats

Selon la classification moléculaire des cancers du sein notre échantillon présente :

- Les tumeurs HER2 positives, dont le pronostic a été nettement modifié par des thérapies ciblées : 35%
- Deux grands types de tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux (RH) : faiblement proliférantes et de bon pronostic luminal A, et proliférantes de moins bon pronostic luminal B avec :
Luminal A : 16%
Luminal B : 29%
- Tumeurs triple négatives (RE-, RP- et HER2-) : 20%

Conclusion

La signature d'expression génomique dite "intrinsèque" qui distingue plusieurs grandes catégories de cancers du sein a montré clairement son intérêt en clinique sur le plan pronostique et même thérapeutique. Ce qui nécessite l'importance de développer le soin adéquat pour ces patientes et l'installation des techniques nécessaires pour le choix thérapeutique.

Mots-clés : Cancers sein Luminaux, HER2.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA57. tumeur fibreuse solitaire maligne récidivante du rein: une observation

Auteurs : M. HAMDANI(1), S. SAMMOUD(2), K. BEL-HAJ-ALI(1), S. FERJANI(2), A. KHABIR(1)

- (1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Habib BOURGUIBA, 4100 Medenine, Tunisie
- (2) Service de radiologie, Hôpital Habib BOURGUIBA, 4100 Medenine, Tunisie

Introduction

Les tumeurs fibreuses solitaires sont habituellement localisées au niveau de la plèvre, leurs localisations rénales est extrêmement rare. Nous rapportons une observation.

Observation

Il s'agit de Mr W. S. âgé de 53 ans hospitalisé pour cholécystite aiguë lithiasique traité par cholécystectomie sous coelioscopie. L'exploration radiologique en préopératoire a mis en évidence une masse tumorale médio-rénale gauche de 13 cm de grand axe étendue à la graisse péri-rénale. Une cholécystectomie et une néphrectomie élargie ont été réalisées. L'étude anatomopathologique de la tumeur rénale avait conclu à une tumeur fibreuse solitaire maligne du rein gauche. Les cellules tumorales étaient fortement positives pour CD 34 et négatives pour la Protéine S100 et MDM2. Six mois après la néphrectomie, le patient a développé une récurrence tumorale au niveau de la loge de néphrectomie. L'étude histologique de la récurrence avait mis en évidence un contingent liposarcomateux prédominant avec des cellules tumorales qui expriment la PS100 et MDM2.

Conclusion

Les récurrences des tumeurs fibreuses solitaires malignes suggèrent un fort potentiel d'agressivité locale. La présence d'un contingent liposarcomateux pose des problèmes de diagnostic positif et de prise en charge thérapeutique.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA58. Trichomonase et frottis cervico-utérins systématiques : Expérience du service d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Habib Bourguiba de Sfax : à propos de 137 cas

Auteurs : I. SAGUEM (1), O. BOUDAWARA (1), S. KAMMOUN (1), S. CHARFI (1), T. SELLAMI-BOUDAWARA (1)

- (1) CHU Habib Bourguiba, Route El Ain km 0,5, 3027 Sfax, Tunisie

Introduction

La Trichomonase cervico-vaginale représente l'infection sexuellement transmissible non-virale la plus fréquente dans le monde. Chez la femme, elle est la troisième cause de vaginites après celles d'origine bactérienne et candidosique.

Objectifs

Déterminer la prévalence et identifier les facteurs de risque de la Trichomonase cervico-vaginale dans une population de femmes ayant subi des frottis cervico-utérins (FCU) systématiques.

Méthodes

Nous rapportons une série de 137 FCU positifs au trichomonas vaginalis (TV) colligée dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique du CHU Habib Bourguiba de Sfax durant une période de 7 ans (2007 - 2013).

Résultats

Dans notre série, les FCU positifs au TV représentaient 0,78% du nombre total des FCU colligés dans notre laboratoire durant la période d'étude (17514 FCU). L'âge de nos patientes variait de 22 à 60 ans avec une moyenne de 41,35 ans. Le statut hormonal des patientes était normal dans 124 cas (90,51%) et la ménopause était décrite chez 13 patientes (0,09%). Le dispositif intra-utérin (DIU) était décrit comme moyen de contraception chez 56 patientes (40,87%) tandis que 54 patientes (39,4%) n'utilisaient aucun moyen de contraception. Parmi les femmes ayant un DIU (7080 cas), 56 avaient le trichomonas soit une fréquence de 0,79%. L'inflammation qui accompagnait la trichomonase était modérée dans 72,3% des cas et modérée à sévère dans 135 cas (98,5%). La métaplasie malpighienne n'était décrite que dans 27 cas (19,7%). Une éosinophilie cellulaire avec un fond sale étaient décrits dans 100% des cas.

Discussion

Le TV est un parasite anaérobie mobile. C'est un parasite cosmopolite et sa prévalence touche les groupes sexuellement actifs des deux sexes souvent entre 15 et 35 ans. Lorsque les femmes ont une trichomonase, leurs partenaires seront infectés par le TV dans 25 à 85% des cas. En revanche, 100% des femmes seront infectés lorsque leurs partenaires présentent une Trichomonase. L'incidence du TV est en diminution en Tunisie. Les séries tunisiennes publiées montrent une diminution de la prévalence de 8,47% en 1997 à 3,5% en 2015. La transmission sexuelle dans la majorité des cas mais une transmission non sexuelle est possible car le parasite peut rester vivant 24 heures. L'association entre le port de DIU et la présence de TV est controversée. Dans sa forme typique, la vaginite à Trichomonas se manifeste par trois symptômes : la leucorrhée (verdâtre, mousseuse et d'odeur fétide), les brûlures et les prurits. Cependant, cette infection peut être asymptomatique. L'examen clinique révèle toujours un piqueté quasi-caractéristique du Trichomonas. Le FCU permet le diagnostic en montrant le parasite.

Conclusion

La découverte d'un TV dans les FCU pourrait être considérée comme une indication au traitement sans effectuer d'autres tests diagnostiques. Le traitement des infections asymptomatiques peut prévenir les complications chez certaines patientes.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA59. Aspects anatomopathologiques des tumeurs malignes primitives non épithéliales du sein à Ouagadougou (Burkina Faso) : difficultés diagnostiques dans un pays à ressources limitées.

Auteurs : A. LAMIEN-SANOU (1), AS. OUEDRAOGO (1), R. MILLOGO (1), V. KONSEGRE (2), FAHA. IDO (1), I. SAVADOGO (1), S. OUATTARA (1), ABG. AKODMO (1), OM. LOMPO (1), BR. SOUDRE (3).

- (1) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Yalgado Ouédraogo, 06 BP 10109 Ouagadougou 06, Burkina Faso.
- (2) Service d'Anatomie Pathologique. CHU Sourou Sanou, 01 BP 676 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso.
- (3) Service d'Anatomie Pathologique de la polyclinique Sandof, 09 BP 1201 Ouagadougou 09, Burkina Faso.

Introduction

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme et la première cause de mortalité. Les tumeurs malignes primitives non épithéliales sont rares. Leur diversité histologique constitue leur difficulté diagnostique et l'immunohistochimie est indispensable à leur prise en charge.

Objectif

Le but de ce travail est de décrire les aspects anatomopathologiques des tumeurs malignes primitives non épithéliales du sein à Ouagadougou et de faire un plaidoyer à la mise en place de l'immunohistochimie dans notre contexte de travail.

Méthodologie

Il s'est agi d'une étude rétrospective allant du 1er Juin 2005 au 31 Mai 2015. Tous les cas de tumeurs malignes primitives non épithéliales du sein, histologiquement diagnostiqués dans les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques de la ville de Ouagadougou ont été inclus.

Résultats

31 cas de tumeurs malignes primitives non épithéliales du sein ont été colligés soit 2,28% des cas de cancer du sein diagnostiqués pendant la même période. L'âge moyen des patients était de 38,7 ans et le sex-ratio de 0,06. Les pièces opératoires étaient les plus fréquentes et la taille moyenne tumorale de 10,35 cm. Les sarcomes (70,97%) étaient plus fréquents que les lymphomes ; le lymphome non hodgkinien était le type histologique le plus retrouvé (25,8%). Le fibrosarcome a été le sous type de sarcome le plus diagnostiquée (16,1%) et la plus volumineuse (50 cm). Il n'y avait pas d'envahissement ganglionnaire. L'immunohistochimie (IHC) n'a été réalisée chez aucun patient.

Discussion

Les tumeurs malignes primitives non épithéliales du sein sont rares mais sont en augmentation au Burkina Faso. Elles surviennent à un âge jeune comme la plupart des données en Afrique. Leur diagnostic est souvent tardif au stade de volumineuse tumeur. Au plan histologique, les sarcomes étaient les plus fréquents comme le corrobore la littérature. Le sous type, fibrosarcome était le plus représenté (16,1%) contrairement à d'autres études. En effet les sous types histologiques des sarcomes sont variés et l'immunohistochimie est incontournable.

Conclusion

L'absence de l'immunohistochimie ne nous a pas permis de confirmer les sous types histologiques. Pour une meilleure prise en charge, la mise en place de l'immunohistochimie est nécessaire au Burkina Faso.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA60. valeur pronostique des facteurs histopathologiques et de l'expression immunohistochimique de CD10 et de la cycline D1 dans les carcinomes infiltrants de type non spécifique du sein : étude de 100 cas

Auteurs : S. MAKNI (1), N. GOUIAA (1), J. FEKI (2), M. MELLOULI (1), M. TRIKI (1), S. GHARBI (1), T. BOUDAWARA (1), L. AYADI (1)

- (1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital universitaire habib bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie
- (2) Service de carcinologie médicale, hôpital universitaire habib bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie

Introduction

Le cancer du sein est le premier cancer féminin en Tunisie et dans le monde. Son pronostic dépend principalement du stade pathologique et du grade histologique. Ces facteurs classiques ne permettent pas à eux seul de prédire l'évolution de la maladie. Des recherches sont tournées vers l'identification de nouveaux facteurs pronostiques tels que le CD10 qui est une métalloprotéinase matricielle et la cycline D1 qui est une protéine de régulation du cycle cellulaire.

Objectifs

Etudier la valeur pronostique des facteurs clinico-pathologiques classiques et évaluer l'impact de l'expression immunohistochimique de CD10 et de la cycline D1 sur la survie globale (SG) et la survie sans maladie (SSM).

Méthodes

Il s'agit d'une étude de 100 cas de carcinome infiltrant de type non spécifique du sein diagnostiqués au service de carcinologie médicale et au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Habib Bourguiba de Sfax sur une période de 3 ans (2009-2011). Le seuil de positivité choisi était de 10% pour l'expression stromale de CD10 et pour l'expression, par les cellules tumorales, de la cycline D1. L'étude statistique était effectuée par le logiciel SPSS-22.

Résultats

La SG et la SSM à 5 ans étaient respectivement de 82,1 et 80,1%. En analyse univariée, les facteurs pronostiques de SG et de SSM étaient la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein, la taille tumorale supérieure à 3 cm, le grade SBR III, la présence d'embolies vasculaires tumorales, le stade pT avancé (>pT2) et le statut pN positif. La présence d'une rupture capsulaire ainsi que la présence de métastases à distance influençaient uniquement la SG. En analyse multivariée, seul le grade SBR et la présence de métastase à distance étaient des facteurs pronostiques indépendants de SG. Aucun facteur n'a influencé de façon indépendante la SSM. L'expression stromale de CD10 était de 60%. Elle était associée au haut grade SBR et à la présence de métastase à distance au moment du diagnostic. L'expression de la cycline D1 était notée dans 74% des cas. Elle était associée au bas grade SBR et à la positivité des RH. Seule l'expression stromale de CD10 était un facteur de mauvais pronostic pour la SG et la SSM en analyse univariée.

Discussion

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature en terme de valeur pronostique des facteurs anatomo-pathologiques et de l'expression immunohistochimique de CD10 et de la cycline D1.

Conclusion

Malgré l'amélioration des moyens diagnostiques et thérapeutiques, le pronostic du cancer du sein reste réservé. L'incorporation de nouveaux facteurs pronostiques dans notre pratique courante est capitale pour prédire le pronostic de certaines tumeurs et leur réponse aux traitements adjuvants afin d'optimiser la prise en charge de nos patientes.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA61. étude comparative du profil moléculaire du cancer du sein chez la femme jeune et de la femme âgée

Auteurs : N. BEN-ABDELJELIL (1), H. OUAZ (1), M. NJIMA (1), Y. SGHAIER (1), I. SAGUEM (1), A. BELLALAH (1), A. ZAKHAMA (1), A. MOUSSA (1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital universitaire Fattouma Bourguiba, 5000, Tunisie

Introduction

Le cancer du sein est une maladie génétique complexe, caractérisée par l'accumulation et la combinaison de multiples altérations moléculaires qui confèrent à chaque tumeur un phénotype et un potentiel évolutif propres. l'analyse du profil d'expression génique a permis d'identifier 5 groupes de pronostic différent. le cancer du sein de la femme jeune, connu de « mauvais pronostic », possède des traits phénotypiques distincts de ceux de la femme âgée.

Objectifs

Comparer les profils immunophénotypiques du cancer du sein entre la femme jeune et la femme âgée.

Méthodes

Étude rétrospective de 130 cas de cancer de sein infiltrant, entre 2007-2009. les patientes ont été réparties en deux groupes : femmes jeunes (≤ 45 ans) et femmes âgées (>45 ans).

nous avons effectué une étude immunohistochimique utilisant des récepteurs hormonaux à l'œstrogène(ro), à la progestérone (rp) et l'her2.

Résultats

L'âge moyen de nos patientes était de 51.5 ans avec des extrêmes allant de 18 à 96 ans. parmi nos patientes 60.8% sont âgées de plus de 45 ans. le type histologique le plus fréquent était le carcinome infiltrant de type non spécifique(cins) retrouvé dans 112 cas (86.2%). le grade histopronostique le plus retrouvé était le grade ii dans 55 cas (42.3%).

Le type luminal a (Ia) était trouvé dans 83cas (64.3%), le type luminal b(Ib) dans 20 cas (15.5%) suivis par le type basal dans 11 cas (8.5%). Le phénotype Ia était plus fréquent chez les femmes âgées (72.2% vs 52% ; $p=0.02$) alors que le phénotype Ib était plus fréquent chez les femmes jeunes (26% vs 7% ; $p=0.009$). le phénotype basal était plus fréquent chez les femmes jeunes (10% vs 7.6% ; $p=0,63$).

discussion :

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme, il varie entre 6 et 25 % chez la femme jeune.

Dans notre étude, le phénotype Ib et basal étaient plus fréquent dans le groupe de femmes jeunes. ces résultats sont différents de ceux de la littérature où le sous type her2 est plus fréquent, ce qui explique le rôle de mutation de l'oncogène her2 dans le développement de ce cancer chez ce groupe de femmes.

Conclusion

Le phénotype luminal est le phénotype le plus fréquent des groupes moléculaires des cancers du sein chez la population tunisienne surtout chez les femmes âgées. le phénotype basal se voit plus fréquemment chez les femmes jeunes.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA62. Les difficultés du grading histopronostique des tératomes immatures de l'ovaire à propos d'une série de 15 cas

Auteurs : W. MAJDOUB (1), L. CHARFI (1), R. DOGHRI (1), S. KAMMOUN (1), N. BOUJELBENE (1), M. DRISS(1), R. DHOUB (1), I. ABBES (1), K. MRAD (1)

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Institut Salah Azaïz Bab Saadoun, 1006 Tunis, Tunisie

Introduction

Le tératome immature ovarien (TIO) est un tératome contenant une quantité variable de tissus immatures embryonnaires typiquement neuroectodermique pouvant être présents sous leur forme la plus primitive, les corps embryoides. C'est une tumeur rare représentant seulement 3 % des tératomes et 1% des tumeurs de l'ovaire. Le grading histopronostique de cette tumeur est d'une importance capitale car la prise en charge thérapeutique ultérieure en dépendra.

Objectif

Dégager les difficultés rencontrées dans l'établissement du grade histopronostique des TIO.

Matériels

Une relecture rétrospective des lames de 15 cas de TIO colligés sur une période de 24 ans au service d'Anatomie Pathologique de l'institut Salah Azaïz de Tunis était effectuée. Le grade était établi selon le système de grading histopronostique de Norris qui définit 3 grades selon la quantité du tissu neuroectodermique immature par lame au faible grossissement.

Résultats

L'examen microscopique retrouvait un TIO de grade 1 dans 6 cas, de grade 2 dans 3 cas et de grade 3 dans 6 cas. Une discordance dans l'évaluation du grade histologique était observée dans 2 cas. Cette discordance à l'examen microscopique était d'autant plus appuyée par le l'évolution clinique qui ne cadrait pas avec les grades initiaux. En effet, une surévaluation du grade histologique porté initialement était observée dans un cas et une sous-évaluation dans un autre. Dans le premier cas, la tumeur évaluée initialement de grade 1, est réévaluée de grade 2. La difficulté dans l'évaluation du grade dans ce cas serait due à la présence de tissu mésenchymateux immature par places densément cellulaire rendant la distinction difficile avec le neuroépithélium immature. Dans le second cas, la tumeur initialement de grade 3 histologique est réévaluée de grade 2. Le neuroépithélium mature dans ce cas serait interprété à tort comme neuroépithélium immature et serait à l'origine de la surévaluation du grade histologique.

Discussion

Le système de grading histologique le plus utilisé actuellement est celui proposé par Norris en 1976. Un autre système en deux grades proposé en 1994 par O'Connor et Norris s'inspirant du premier système permettrait une meilleure reproductibilité. Dans ce système les TIO de bas grade correspondent aux tumeurs de grade 1 de Norris et les TIO de haut grade regroupent les tumeurs de grade 2 et 3 de Norris. Un système alternatif reposant sur l'estimation en pourcentage de la quantité du tissu neuroépithélial immature par rapport à l'ensemble des tissus examinés au microscope a été proposé mais n'est pas évalué. L'immunohistochimie trouve sa place dans les cas où l'identification subjective du neuroépithélium immature est difficile.

Conclusion

Les systèmes de grading histologique sont par ailleurs potentiellement dépendants de l'échantillonnage, car le grade peut changer si une section particulière contenant du neuroépithélium immature n'est pas choisie pour l'examen microscopique. D'où l'intérêt d'un échantillonnage adéquat.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA63. sarcome du stroma endométrial de bas grade de l'utérus : étude clinico-pathologique de 8 cas

Auteurs : A. BACCOUCHE (1), S. MESTIRI (1), N. ABDESSAIED (1), N. MHAMDI (1), M. GUERFELA (1), S. CHAIEB (1), M. MOKNI (1)

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Farhat Hachad, Sousse, Tunisie

Introduction

Le sarcome du stroma endométrial (SSE) de bas grade est une tumeur maligne rare de l'utérus, représentant 10% des sarcomes utérins. Il représente le deuxième sarcome utérin après le léiomyosarcome. Dans sa description histologique classique, il présente un aspect similaire à celui de l'endomètre en phase proliférative normale.

Objectifs

Préciser les caractéristiques cliniques et histopathologiques du SSE de bas grade dans la région du centre Tunisien avec revue de la littérature.

Méthodes

Notre travail est une étude rétrospective de type descriptive de huit cas de SSE de bas grade utérin colligés au registre du centre Tunisien sur une période de 14 ans.

Résultat

L'âge moyen dans notre série était de 46 ans (extrêmes 26 à 56 ans). Le délai moyen de diagnostic était de 2 ans. Les ménométrorragies et les douleurs pelviennes représentaient les motifs de consultation les plus courants. L'examen gynécologique retrouvait souvent un utérus augmenté de taille. Le diagnostic initial était un léiomyome dans tous les cas et le diagnostic définitif a été établi après examen anatomopathologique. Histologiquement, le SSE était caractérisé par une prolifération de cellules identiques à celle du chorion endométrial à la phase proliférative. A l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales exprimaient la desmine dans 4 cas, le CD10 dans 6 cas, le WT1 dans 5 cas, la SMA dans 7 cas et la h-caldesme dans un seul cas. Toutes les patientes ont eu une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale. La radiothérapie et la chimiothérapie ont été indiquées à titre adjuvant dans respectivement 4 cas et 2 cas. L'hormonothérapie à visée palliative a été indiquée chez une seule patiente après une récurrence. L'évolution était favorable chez 5 patientes ; 3 patientes sont décédées. Le taux de survie globale à 5 ans était de 62%.

Discussion

Le SSE de bas grade est une tumeur rare qui se voit habituellement chez la femme en période péri-ménopausique. L'âge moyen de nos patientes était de 46 ans ; concordant avec les données de la littérature. Le SSE de bas grade est souvent de symptomatologie trompeuse dont le diagnostic initial est un léiomyome. Le diagnostic final repose exclusivement sur l'examen anatomopathologique combiné à l'immunohistochimie. Le traitement est essentiellement chirurgical. Il s'agit d'une tumeur d'évolution lente. La survie est corrélée principalement au stade d'extension. Des récurrences peuvent s'observer même après 20 ans d'où l'intérêt d'un suivi régulier à long terme.

Conclusion

Le SSE de bas grade de l'utérus est une tumeur rare dont le diagnostic est rarement posé en pré-opératoire. Il demeure essentiellement histopathologique. Le traitement est principalement chirurgical ; le pronostic est conditionné principalement par le stade d'extension.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA64. l'adénosarcome utérin avec différenciation musculaire lisse, à propos d'un cas

Auteurs : N. KARICH (1), A. BENNANI (1), L. BAHY (1), S. ABBAOUI (1)

(1) Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique, centre hospitalier universitaire Mohammed VI, 60030, Maroc.

Introduction

L'adénosarcome utérin est une tumeur à double composante, un épithélium prolifératif bénin et un stroma sarcomateux. c'est une tumeur rare, qui représente 8% des sarcomes utérins.

Objectif

Illustrer les différents aspects radiologiques, macroscopiques, et les difficultés du diagnostic histologique, ainsi que les diagnostics différentiels de cette tumeur rare.

Observation

Nous rapportant le cas d'une patiente âgée de 58 ans, ménopausée, qui se présente pour des métrorragies post-ménopausiques. l'examen clinique trouve une masse polypoïde intra-vaginale, pédiculée, d'aspect blanchâtre et bosselé. les explorations radiologiques réalisées objectivent une masse tissulaire intra-vaginale dont l'origine léiomyomateuse est évoquée. la biopsie de cette masse avec étude immunohistochimique montrant un marquage partiel par l'anticorps anti-desmine et un marquage focal par l'anticorps anti-cd10, est revenu en faveur d'un léiomyosarcome. l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale a été indiquée et le résultat anatomopathologique du polype a montré : une prolifération tumorale comportant des canaux dilatés, et d'aspect foliacés associés à une prolifération fusocellulaire montrant des atypies cyto-nucléaires modérées, et des mitoses supérieures à 40/10cpg. le diagnostic d'adénosarcome avec différenciation musculaire lisse stade ia de figo a été retenu.

Discussion

L'adénosarcome müllérien de l'utérus est rare, Il s'agit d'un cancer de la femme en période post-ménopausique, des cas exceptionnels ont été retrouvés chez des femmes jeunes de moins de 40 ans.

Le caractère sporadique de cette tumeur fait que les facteurs de risque demeurent inconnus.

La symptomatologie clinique est très polymorphe, dominée par les métrorragies (76 % des cas)

L'examen physique trouve un utérus augmenté de volume et à l'examen au spéculum, la tumeur se présente le plus souvent sous forme d'un polype cervical ou endométrial avec lequel elle est souvent confondue. Seul l'examen anatomo-pathologique permet le diagnostic positif qui met en évidence les deux contingents mésenchymateux malin et épithélial bénin. Cependant, le diagnostic histologique n'est porté de façon exacte que dans 25 % des cas, ainsi de nombreux diagnostics différentiels peuvent être discutés.

Conclusion

Cette tumeur est caractérisée par sa rareté et par son pronostic relativement favorable après une chirurgie radicale ; ses caractères histologiques peuvent poser des difficultés diagnostiques.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA65. Adénocarcinome prostatique variante à cellules spumeuses : étude clinico-pathologique de 5 cas

Auteurs : R. AYADI (1), M. KSENTINI (1), A. BLEL (1), R. ALOUI (1), E. LAGHA (1), A. SASSI (1), Y. ZIDI (1), M. CHERIF (2), N. ZNAIDI (1), F. FEREH (1), S. RAMMEH (1)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hopital charles nicolle, Tunis, Tunisie
(2) Service d'urologie, hopital charles nicolle, Tunis, Tunisie

Introduction

L'adénocarcinome à cellules spumeuses est une variante du cancer

prostatique initialement décrite par Epstein en 1996.

Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence et le grade de Gleason de la variante à cellules spumeuses du carcinome prostatique.

Méthodes

Nous rapportons une étude rétrospective de 5 cas de carcinome prostatique variante à cellules spumeuses colligés dans notre service sur une période de 10 ans entre 2008 et 2017. Le diagnostic était porté dans les 5 cas sur copeaux de résection.

Résultats

Dans cette série, l'âge moyen était de 78 ans (entre 67-91 ans). Le taux de PSA sérique était entre 32 et 166ng/ml. L'examen histologique avait montré un parenchyme prostatique massivement infiltré par une prolifération carcinomateuse d'architecture variable. Elle était le plus souvent agencée en massifs cribriformes mal limités, en glandes fusionnées ou pauvrement formées, en travées ou sous forme de cellules isolées. Les cellules tumorales étaient de taille moyenne avec un noyau de petite taille, arrondi ou ovalaire, sans nucléole proéminent. Le cytoplasme était abondant, clair micro vacuolisé, d'aspect spumeux. Le carcinome à cellules spumeuses était associé à une composante acinaire plus classique dans 3 cas, facilitant le diagnostic. Le score de Gleason était 9 avec un groupe de grade=5 dans 3 cas un score 7 dans les 2 cas restant avec un groupe de grade respectivement 2 et 3.

Discussion

L'adénocarcinome à cellules spumeuses est une variante rare de cancer prostatique. Les caractéristiques cliniques (âge et taux du PSA sérique) sont similaires à ceux du carcinome prostatique acinaire classique. Initialement, décrites comme des tumeurs de faible score de Gleason (entre 3 et 4). Actuellement, le carcinome à cellules spumeuses est classé comme des tumeurs avec un score élevé dont le score 7 est le plus souvent associé et estimé à 60 % des cas, les autres scores (6, 8 et 9) sont estimés respectivement à 32%, 3% et 5%.

Conclusion

Le carcinome à cellules spumeuses est une variante rare de l'adénocarcinome prostatique. Dans la majorité des cas, il est associé à une composante acinaire classique et à un score de Gleason élevé.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA66. Métastase cérébelleuse inhabituelle

Auteurs: C.BOTHOREL(1), G.JEANNIN(2), V.ACHIM(3), G.FOUILHOX(4), G.RENOCLIP(1-5), F.BUREL-VANDENBOS(5), C.GODFRAIND(1)

- (1) Service d'anatomopathologie, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France
- (2) Service de pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France
- (3) Service de neurochirurgie, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France
- (4) Service d'anatomopathologie du Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France
- (5) Service d'anatomopathologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, 30 avenue de la Voie Romaine, 06001 Nice, France

Le cas que nous souhaitons rapporter est celui d'une patiente de 47 ans présentant une tumeur cérébelleuse et un nodule pulmonaire. La première lésion a bénéficié d'une chirurgie d'exérèse, et la seconde a été biopsiée. Dans les antécédents de la patiente, on note qu'elle a été opérée 8 ans auparavant d'une hystérectomie pour carcinome peu différencié infiltrant du col. Ce dernier a été traité par chirurgie et curiethérapie. Les critères histologiques et immuno-histochimiques confirment que les lésions cérébelleuses et pulmonaires sont des métastases du carcinome du col. Une positivité par FISH pour l'HPV16 est retrouvée sur la lésion cérébrale comme sur celle du col. Des analyses moléculaires sont en cours afin d'identifier d'éventuelle(s) anomalie(s) génétique(s) inhabituelle(s) dans ce carcinome du col, HPV positif, ainsi que dans les métastases pulmonaire et

cérébelleuse de cette patiente. Seulement une centaine de cas de métastase cérébrale dont l'origine est le col de l'utérus ont été, à ce jour, rapportés dans la littérature. Ce cas illustre le fait que le spectre d'origine des métastases cérébrales s'élargit car les traitements des lésions primitives sont de plus en plus efficaces, la métastase cérébrale illustrant l'échappement ultime des thérapeutiques.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA67. Carcinome à cellules rénales chez le sujet jeune de moins de 50 ans : particularités anatomopathologiques .

Auteurs : S. BEN-KHALIFA (1), A. BLEL (1), M. KSENTINI (1), R. ALOUI (1), Y. ZIDI (1), R. AYADI (1), E. KAZDAGHLI-LAGHA (1), M. CHBIL(1), F. FARAH (1), R. RAMMEH (1)

- (1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital de Charles Nicolle, 1007 Tunis, Tunisie

Introduction

L'adulte jeune n'est concerné que par 3.4 à 7.5% des cancers du rein. Malgré cette faible fréquence, une augmentation insidieuse au sein de cette population jeune semble mieux se dévoiler.

Objectif

Évaluer les caractéristiques histologiques du carcinome à cellules rénales chez l'adulte jeune de moins de 50 ans.

Matériel et méthodes

Etude rétrospective portant sur 71 cas de carcinome à cellules rénales (CCR) diagnostiqués chez des patients âgés de moins de 50 ans, entre 2000 et 2016. La taille, le stade, le type histologique et le grade tumoral ont été analysés chez deux groupes de patients: de moins de 40 ans (groupe 1) et entre 40 et 50 ans (groupe 2).

Résultats

Il s'agissait de 40 hommes et de 31 femmes avec un âge moyen de 40 ans (22-50 ans). La taille tumorale moyenne était de 8,8 cm (2 à 26 cm). Le carcinome à cellules claires (CCC) était observé chez 55% des patients (n=39) dont 28 hommes (71.8%) et 11 femmes (28.2%). Les autres types histologiques étaient le carcinome papillaire (21%, n=15), le carcinome chromophile (19.7%, n=14), 2 cas de carcinome tubulo-mucineux et un cas de carcinome des tubes collecteurs. Le grade nucléolaire était précisé pour les CCC et le carcinome papillaire : 3.7% de grade 1, 66.6% de grade 2, 22.2% de grade 3 et 7.4% de grade 4. Le stade tumoral était pT1 dans 48.1%, pT2 dans 18.5%, et 33.3% de stade pT3.

Trente-cinq pourcent des patients étaient âgés de moins de 40 ans (n=25) et 64% étaient âgés entre 40 et 50 ans (n=46). Comparant ces deux groupes d'âge (groupe 1 vs groupe 2), nous avons trouvé des différences concernant le type histologique (CCC:36% vs 63%), et le stade tumoral (pT2=72,7% vs 12,5%) (pT3=18% vs 37,5%). On n'a pas trouvé de différence entre les deux groupes concernant le grade et la taille de la tumeur.

Discussion

La prévalence des CCR augmente avec l'âge, dans notre étude le nombre de patients atteints de CCR âgés de moins de 40 ans s'est doublé entre 41 et 50 ans. Concernant le type histologique, nos résultats sont similaires à ceux de la littérature qui rapporte une augmentation de la fréquence des carcinomes chromophobes et des carcinomes papillaires chez les patients jeunes au détriment des CCC. Pour le stade tumoral, ces tumeurs semblent être localement moins avancées que ceux de populations plus âgées.

Conclusion : Le CCR de l'adulte jeune est caractérisé par un faible stade tumoral et par une fréquence plus élevée des carcinomes papillaires et chromophobes. La femme jeune semble avoir un carcinome différent de celui à cellules claires suggérant la nécessité d'études plus poussées sur la relation entre le sexe, l'âge et le sous type histologique.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA68. La calcinose scrotale : aspects cliniques et anatomo-pathologiques ; à propos de 11 cas.

Auteurs : A. AYARI (1), I. CHELLY (1), A. ZEHANI (1), N. MANSOURI (1), MA.BANI (1), R.HEDHLI (1), H. AZZOUZ (1), C.BITRI (1), S.ZOUAOU (1), S. HAOUET (1), N. KCHIR (1).

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital La Rabta, 1029, Tunis, Tunisie.

Introduction

La calcinose scrotale fait partie des calcinoses cutanées idiopathiques. C'est une entité nosologique rare et bénigne. Elle est caractérisée par la présence de nodules calcifiés de la peau scrotale. Son étiopathogénie reste encore mal élucidée et son évolution est lente mais progressive.

Le traitement consiste en l'exérèse de la tumeur. Cette exérèse permet aussi de confirmer le diagnostic.

Objectifs

Ce travail a pour objectif d'illustrer les aspects cliniques et histologiques des calcinoses scrotales.

Méthodes

11 cas de calcinoses scrotales ont été colligés au sein du service d'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital La Rabta entre les années 1990 et 2017.

Résultats

La population est faite d'hommes avec une moyenne d'âge de 39 ans avec des extrêmes allant de 28 à 77 ans. Les aspects cliniques étaient disparates avec des motifs de consultation différents allant de la simple gêne esthétique à la crainte d'une tumeur testiculaire. Le diagnostic clinique était fait dans 9 cas puis confirmé par l'histologie. Dans les deux autres cas, la présentation clinique était en faveur d'un kyste épidermoïde et l'histologie a redressé le diagnostic.

Discussion

Décrite initialement en 1883 par LEWINSKI, la calcinose scrotale est une pathologie rare et bénigne. La symptomatologie clinique était faite de prurit ou de douleur de faible intensité. Chez nos patients, la symptomatologie clinique était pauvre. L'appellation de calcinose idiopathique du scrotum serait due à l'étiopathogénie qui reste mal élucidée. En effet, la présence de calcifications dans la peau serait le résultat de la cristallisation de l'hydroxyapatite, favorisée par divers facteurs tel que des taux sériques élevés d'ions calcium et phosphate, des altérations des fibres de collagène ou des fibres élastiques.

Concernant nos patients, le bilan phosphocalcique sanguin n'était fait que chez deux patients et il était normal. Selon le travail de SWINEHEART mettant en évidence un revêtement épithélial entourant les calcifications, la théorie selon laquelle la calcinose scrotale serait due à la calcification de kystes épidermoïdes était de plus en plus admise d'autant plus que chez nos patients une réaction granulomateuse à corps étranger était notée dans 5 cas et qui témoignerait de la rupture du revêtement du kyste initial conduisant à une dystrophie calcique. Pour nos patients, il n'avait pas été retrouvé de kystes épidermiques mais des foyers de calcification dystrophique entouré d'un tissu fibroconjonctif.

Nos patients avaient tous bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur. Elle avait un but double : diagnostique et thérapeutique. La confirmation histologique de la calcinose scrotale, synonyme de certification de la bénignité de la lésion était indispensable pour rassurer nos patients.

Conclusion

La calcinose scrotale serait l'évolution naturelle d'un kyste épidermique et son analyse histologique est d'un apport très important.

APPAREIL GENITO-URINAIRE / PATHOLOGIE MAMMAIRE

CA69. Tumeurs malignes non épithéliales du rein de l'adulte. à propos d'une série de 13 cas

Auteurs : K. MOKEDDEM (1), F. ALLOUN (2), M.G. MOKHTECH (1), F.Z. SADAR (1), Z.C. AMIR (1)

(1) Service d'Anatomie Pathologique, CHU Mustapha 16016 Alger, Algérie

(2) Faculté de Médecin, 09000 Blida, Algérie

Les tumeurs du rein sont essentiellement malignes et sont dominées chez l'adulte par les tumeurs malignes de nature épithéliales. Le carcinome à cellules claires du rein (CCCR) reste le plus fréquent et représente plus de 70%. Par ailleurs les tumeurs malignes non épithéliales (TMNE) du rein restent rares et représentent moins de 1% des tumeurs malignes du rein. Nous allons vous présenter une série de 12 cas de TMNE du rein recensées sur 350 cas de cancer du rein sur une période de 6 ans de Janvier 2011 à Décembre 2016. 332 Cas de tumeurs malignes épithéliales dominés par les CCCR(67%), et 13 cas de TMNE : 3 cas de leiomyosarcome, 3 cas de lymphomes B diffus à grandes cellules, 2 cas de carcinomes neuro-endocrines à petites cellules, 2 cas de néphroblastome, un cas de tumeur neuroectodermique primitive, un cas de synoviosarcome et un cas de tumeur fibreuse solitaire avec critères histologiques de malignité. A travers ce travail, nous allons discuter des aspects anatomo-cliniques et évolutifs de ces tumeurs rares.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA70. Exérèse locale d'un paragangliome gangliocytaire : une tumeur rare localisée essentiellement au niveau de l'ampoule de Vater

Auteurs : I. ZOUHRY(1), E. COLLE(1), N. COLIGNON(1), N. MOURRA(1)

(1) Hôpital St-Antoine, AP-HP, 184, rue Fg St-Antoine, 75012 PARIS-FRANCE.

Décrit pour la première fois par Dahl en 1957 et reconnu comme une entité distincte en 1962, le paragangliome gangliocytaire (PG) est une tumeur rare (1.7% des tumeurs de l'ampoule) localisée presque exclusivement dans la région péri-ampullaire.

Nous rapportons l'observation d'une femme de 56 ans, présentant une tumeur du deuxième duodénum découverte dans le cadre du bilan d'un hémocult positif. La coloscopie a montré un petit adénome colique (5 mm) en dysplasie de bas grade et l'endoscopie haute une masse sous-muqueuse para-ampullaire. L'écho-endoscopie a confirmé la présence d'une tumeur hypo-échogène, intramurale de 2.5cm évoquant une GIST. Cette tumeur avait un rehaussement hétérogène en tomodynamométrie au temps artériel et homogène au temps portal. Le bilan d'extension étant négatif, la tumeur a été réséquée par voie trans-duodénale avec marges saines.

L'examen macroscopique révèle une masse blanc-jaunâtre de consistance légèrement myxoïde. En histologie, il s'agit d'une prolifération sous-muqueuse infiltrant la musculature et comportant trois composantes distinctes : > 80% des cellules sont fusiformes au noyau allongé sans atypie ni mitose, positives en IH avec la PS100+ et négatives pour le c-Kit et le DOG-1. A ces éléments se mêlent des nids de cellules de grande taille d'aspect ganglionnaire. La troisième composante, minoritaire, est constituée d'amas de petites cellules d'aspect rubané positives en IH pour la CK, la chromogranine et la synaptophysine. Le diagnostic retenu est celui de PG.

Le PG se rencontre chez l'adulte avec un âge moyen de 53 ans et une légère prédominance masculine (1.7 à 1) il se révèle par une hémorragie digestive et des douleurs abdominales. L'identification, à l'examen histologique, de trois contingents cellulaires: fusiforme avec différenciation Schwannienne, ganglionnaire et épithéliale neuro-endocrinienne est indispensable au diagnostic. La prédominance de

la composante à cellules fusiformes dans notre observation pourrait expliquer la confusion avec une GIST à l'imagerie.

La composition complexe du PG est plutôt en faveur d'une nature hamartomateuse que néoplasique.

L'évolution est bénigne, aucune issue fatale liée à la maladie n'a été décrite. Cependant, 26 localisations métastatiques ont été rapportés jusqu'à 2016 : 23 ganglionnaires, une osseuse et deux hépatiques. Les facteurs prédictifs de métastases ganglionnaires sont : la taille (> 2cm), l'âge jeune et l'extension intrapariétale. Ainsi, en raison de cette possible évolution métastatique, une surveillance à long terme est conseillée.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA71. Valeur pronostique du statut ypN1c dans les cancers rectaux localement avancés après radiochimiothérapie néoadjuvante.

Auteurs : J.WACQUET (1), J.RAFFENNE (1), D.CAZALS-HATEM (1), Y.PANIS (1), N.GUEDJ (1)

(1) Hôpital Beaujon, 100 Bvd du G.Leclerc, 92110, Clichy, France

Introduction

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients ayant un cancer rectal réséqué classé ypN1c après radiochimiothérapie est toujours débattue bien que la valeur pronostique des dépôts tumoraux (TD) ait été clairement démontrée.

Objectifs

Le but de cette étude est de déterminer le pronostic des patients ypN1c et de le comparer aux pronostics des patients classés ypN0 et ypN+ sans TD.

Matériel et méthodes

Nous avons colligé les caractéristiques clinico-pathologiques de 265 patients consécutifs opérés pour un cancer du rectum localement avancé. Nous avons calculé la survie globale (OS), la survie sans progression (DFS), la DFS loco-régionale et à distance à 3 ans des patients classés ypN1c (n=19, 7%), ypN0 (n=161; 61%) et ypN+ (n=40; 15%) sans TD.

Résultats

La médiane de suivi était de 40 mois. L'OS à 3 ans était significativement plus faible chez les patients ypN1c par rapport aux patients ypN0 (p=0.03) et ypN+ (p= 0.038). Il n'y avait pas de différence significative en terme de DFS, de DFS loco-régionale et à distance à 3 ans. La présence de métastases synchrones à distance était significativement plus observée dans le groupe de patients ypN1c par rapport aux patients ypN0 (27% vs 2%, p=0.0001), par contre, elle n'était significativement pas corrélée au groupe ypN+ (27% vs 11%, p=0.25).

Conclusion

Les patients classés ypN1c présentent un profil plus agressif que les patients classés ypN0. Ce résultat pourrait justifier la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante chez ces patients comme ce qui est réalisé chez les patients ypN+.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA72. expression du bcl2 dans les tumeurs stromales gastro-intestinales

Auteurs : Z. MERAD(1), A. TOU(1)

(1) Service de pathologie, chu sidi bel abbes,22000,algérie

Introduction

Les gist sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du

tube digestif, elles prennent naissance à partir des cellules interstitielles de cajal. sur le plan moléculaire, les gist sont caractérisées par l'existence de mutations de l'un des deux gènes cibles c-kit et pdgfra codant pour des récepteurs transmembranaire tyrosine kinase.

avec l'arrivée des thérapies ciblées dans le traitement des gist, cependant des paramètres sont en cours d'évaluation comme l'anticorps bcl2 qui est une oncoprotéine exprimée dans les tumeurs malignes et reste un marqueur pronostique.

But de travail

Évaluer l'expression du bcl2 dans les gist et voir son intérêt comme facteur pronostique

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'anatomie et de cytologie pathologiques du chu de sidi bel abbes colligeant 20 cas durant une période de 10 ans entre 2004-2014.

Résultat

La moyenne d'âge de notre série était de 56 ans avec des extrêmes allant de 17 ans à 85 ans et plus de 57% des patients étaient âgés plus de 60 ans avec une prédominance masculine (sex-ratio de 1.37). les localisations tumorales primitives étaient respectivement : l'estomac (52%), jéjunum (25%), duodénum (15%) et masse mésentérique (10%).

La taille tumorale moyenne était de 10 cm avec des extrêmes de 3 cm à 26 cm. le diagnostic histopathologique est confirmé sur pièces opératoires (52%) et orienté sur biopsies (48%).

L'examen microscopique avait trouvé une prolifération de cellules fusiformes dans 50% des cas, cellules épithéloïdes dans 40% et 10% mixtes. un index mitotique supérieur à 5/50 cfg était retrouvé dans 60 % des cas et l'expression du cd117 était positive dans 95% des cas.

L'expression du bcl2 montrait un marquage membranaire et cytoplasmique fort qui est retrouvée dans 55 % des cas, dont 40% chez les patients qui présentaient une gist type épithéloïde et 10% gist type mixte.

Discussion

les gist sont des tumeurs rares, représentent moins de 1% des tumeurs du tube digestif. l'immunohistochimie est nécessaire et très utile pour poser le diagnostic des gist et d'éliminer les autres diagnostics différentiels.

Conclusion

Dans notre série, le profil de l'oncoprotéine bcl2 est retrouvé dans les gist type épithéloïde ce qui suggère son impact au cours de la maladie.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA73. Évaluation des classifications OLGA et OLGIM dans les gastrites auto-immunes

Auteurs : A. BOURIGA (1), D. BEN-GHACHEM (1), A. GHOZZI (1), I. ABDELAALI (2), T. JOMNI (2), H. DOUGUI (2), K. BELLIL (1).

(1) Service d'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital des FSI, Rue Taher Ben Achour, 2070 la Marsa, Tunisie
(2) Service de gastrologie de l'hôpital des FSI, , Rue Taher Ben Achour, 2070 la Marsa, Tunisie

Introduction

Les classifications OLGA ou Operative Link for Gastritis Assessment et OLGIM ou Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia ont été essentiellement étudiées dans les gastrites chroniques à Hélicobacter Pylori et ont montré une association entre les stades III et IV et le risque de survenue d'adénocarcinome gastrique. Peu d'études ont évalué ces deux classifications dans les gastrites auto-immunes.

Objectifs

Nous nous proposons de comparer les deux systèmes de classification OLGA et OLGIM dans l'évaluation des gastrites auto-immunes à haut risque.

Méthodes

30 cas de gastrite auto-immune confirmés sérologiquement ont été colligés sur une période de 6 ans (2008-2014). Ils ont été évalués selon le Système de Sydney et les classifications OLGA et OLGIM.

Résultats

26,6% des cas ont été classés des gastrites à haut risque de stades III ou IV selon OLGA et OLGIM. 13,33% ont été sous estimés selon OLGIM dont 3,3% ont été sous classés en gastrite de bas risque. Aucun cas de gastrites de haut risque selon OLGIM n'a été sous classé par OLGA.

Discussion

La classification OLGIM a sous classé 3,3% des gastrites auto-immunes en des gastrites de bas risque, alors que la classification OLGA n'a sous classé aucun cas. En effet, OLGIM ne prend en considération que la métaplasie intestinale, n'appréciant pas la métaplasie antrale, qui peut être prédominante remplaçant des glandes fundiques en atrophie modérée ou sévère. Ainsi, la classification OLGIM pourrait exclure d'un suivi étroit quelques patients à risque de développer ultérieurement un adénocarcinome.

Conclusion

La classification OLGA est plus sensible que la classification OLGIM dans l'évaluation des gastrites auto-immune à haut risque. Vu leur impact pronostique, les stades OLGA et OLGIM doivent faire partie de la conclusion du compte rendu histopathologique de toute gastrite chronique à *Helicobacter Pylori* ou auto-immune.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA74. Etude et impact pronostique de l'expression immunohistochimique de mdm2, p53, Cox2 et E-cadhérine dans les carcinomes mucineux colorectaux : a propos de 40 cas.

Auteurs : M. TRIKI(1), R. KALLEL(1), S. CHARFI(1), O. BOUDAWARA(1), S. MAKNI(1), M. BOUHAMED(1), T. SELAMI-BOUDAWARA(1), N. GOUIAA(1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Habib Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie.

Introduction

Ces dernières années, les recherches se sont tournées vers l'identification de nouveaux facteurs pronostiques des carcinomes colorectaux (CCR) tels que les marqueurs biologiques dont certains permettent le recours à une thérapie ciblée.

Objectifs: Etudier et évaluer l'impact pronostique de l'expression de mdm2, p53, Cox2 et E-cadhérine dans les carcinomes mucineux colorectaux (CMCR).

Méthodes

Notre étude a porté sur 40 cas de CMCR diagnostiqués au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques Du CHU Habib Bourguiba de Sfax durant une période de 13 ans (2003-2015). L'étude de l'expression des anticorps était évaluée par méthode immunohistochimique. Nous avons utilisé le logiciel SPSS-22 pour l'étude de la corrélation avec les facteurs histopronostiques et la survie.

Résultats

P53, mdm2, E-cadhérine et Cox2 étaient surexprimés respectivement dans 37,5%, 60%, 52,5% et 17,5% des cas. La surexpression de p53 était associée à la taille tumorale ($p=0,046$). La surexpression de MDM2 était associée au sexe masculin ($p=0,02$). La perte de l'expression de la E-cadhérine était associée à la présence de métastases à distance ($p=0,049$) et à l'invasion veineuse ($p=0,049$). La surexpression de Cox2 était associée au statut ganglionnaire négatif ($p=0,020$) et au stade TNM ($p=0,020$). L'étude de la corrélation entre la survie globale et la surexpression des différentes protéines n'avait pas montré de différence statistiquement significative. Cependant, il existait un bénéfice en terme de survie chez les patients dont les tumeurs surexprimaient la Cox2 ($p=0,16$).

Discussion

Le pourcentage de surexpression de p53, MDM2 et E-cadhérine sont concordants avec les données de la littérature. Toutefois, celui de Cox2 était inférieur à la majorité des pourcentages rapportés. La plus part des auteurs n'ont pas trouvé de corrélations entre la surexpression de p53 et les facteurs histopronostiques des CMCR. Après recherche bibliographique, aucune étude n'a testé l'impact pronostique de mdm2 dans les CMCR. Toutefois, sa surexpression était associée à la taille et à la différenciation tumorale dans les carcinomes non mucineux. Concernant l'E-cadhérine, nos résultats étaient concordants avec les résultats de certains auteurs qui ont trouvé une association significative avec la présence de métastases à distance. La plus part des auteurs ont montré que la surexpression de Cox2 était corrélée à un mauvais pronostic. Cependant d'autres ont trouvé une corrélation avec une bonne différenciation tumorale suggérant ainsi un meilleur pronostic. L'absence de corrélations entre l'expression des protéines et la survie globale est en accord avec les données de la littérature.

Conclusion

L'étude de l'expression des marqueurs p53, MDM2, E-cadhérine et Cox2 dans le CMCR est intéressante puisqu'elle peut ouvrir l'horizon sur des perspectives de stratégies thérapeutiques individualisées.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA75. Valeur pronostique du CD10 dans les carcinomes colorectaux.

Auteurs : A. BOURIGA(1), A. GHOZZI(1), D. BEN-GHACHEM(1), L. JLASSI(1), M. HEDFI(2), A. CHOUCHEM(2), K. BELLIL(1).

- (1) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital des Forces de Sécurité Intérieure, Rue Taher Ben Achour, 2070 la Marsa, Tunisie
- (2) Service de Chirurgie viscérale, Hôpital des Forces de sécurité Intérieure, Rue Taher Ben Achour, 2070 la Marsa, Tunisie

Introduction

En Tunisie comme dans le monde, le cancer colorectal (CCR) constitue un véritable problème de santé publique puisqu'il se situe, par sa fréquence au troisième rang chez l'homme et au deuxième rang des cancers chez la femme. Son taux de mortalité demeure élevé lié le plus souvent au développement de métastases. La survie globale et la qualité de vie des patients est alors compromise ce qui rend indispensable la recherche de biomarqueurs pronostiques. CD10 ou La néprilysine est une métallo-endopeptidase de surface retrouvé dans différentes tumeurs notamment les carcinomes colorectaux où il pourrait être exprimé par le stroma tumoral, parfois par les cellules immunes ou les cellules épithéliales.

Objectifs

Nous nous proposons d'étudier l'expression de CD10 dans les CCR et sa corrélation avec les différents facteurs pronostiques.

Méthodes

On a réalisé une étude immunohistochimique sur 50 cas de CCR sporadiques et primitifs colligés au sein de notre institution. L'expression du CD10 a été évaluée en fonction des différents paramètres cliniques (âge, sexe, localisation, taille tumorale) et pronostiques (différenciation, stade pTNM, contingent mucineux, embolus vasculaires, engainement péri nerveux).

Résultats

L'âge moyen de nos patients était de 60 ans, avec un sexe ratio H/F de 2.125. La taille tumorale moyenne était de 4 cm. Il s'agissait dans 94% d'adénocarcinomes de forme commune et 6% des cas d'adénocarcinomes mucineux. L'étude immunohistochimique a montré 74% des exprimaient le CD10 par les cellules du stroma tumoral. 58% des tumeurs CD10 positives étaient bien différenciés, 32% moyennement différenciés et 10% peu différenciés. L'immunomarquage était présent dans 4% des tumeurs de stade pT2, 70% de stade pT3 et 26% de stade pT4. 67% des tumeurs CD10 positives présentaient un envahissement ganglionnaire dont 48% étaient classés N1 et 52% étaient classés N2.

L'expression du CD10 était fortement corrélée avec la présence

d'envahissement ganglionnaire ($p=0.008$) et avec la taille tumorale ($p=0.054$). Aucune corrélation statistiquement significative n'a été retrouvée avec l'âge, le sexe, la localisation, la présence d'embolies vasculaires, la présence d'engainement périnerveux, le degré de différenciation ou avec la présence de métastases hépatiques.

Discussion

A l'instar de l'hétérogénéité tumorale, il existe bien une hétérogénéité immune des CCR. Selon les données de la littérature, l'expression cytoplasmique de CD10 par les cellules du stroma tumoral est fortement corrélée à la présence de métastases hépatiques et à une survie médiocre des patients. Ceci n'a pas été prouvé dans notre étude dont la corrélation significative a porté sur le degré d'envahissement ganglionnaire et avec la taille tumorale.

Conclusion

L'étude de ce marqueur pourrait permettre d'identifier des sous groupes de patients au pronostic défavorable. Ces résultats nécessitent d'être confirmés sur de plus grandes séries.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA76. Les gastrites granulomateuses: une étude anatomo-clinique de 24 cas

Auteurs : A. BELLALAH (1), R. JOUINI (1), W. KOUBAA (1), E. BENBRAHIM (1), A. CHADLIDEBBICHE (1)

(1) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Habib Thameur, 1006 Tunis, Tunisie

Introduction

Les gastrites granulomateuses (GG) sont des entités histologiques très rares. Le diagnostic étiologique de GG est basé sur les résultats morphologiques, les données cliniques et les analyses biochimiques.

Objectif

Le but de notre étude est d'évaluer les caractéristiques cliniques et de déterminer les étiologies des GG dans notre expérience.

Patients et méthodes

Vingt-quatre cas de GG ont été diagnostiqués au service d'anatomopathologie de l'hôpital Habib Thameur de Tunis entre 2000 et 2014. Les caractéristiques cliniques, endoscopiques, évolutives ainsi que l'étiologie finale de la GG ont été retirées à partir des dossiers cliniques.

Résultats

Vingt-quatre patients ayant une GG ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 44 ans (24-74 ans) avec une prédominance féminine (sexe ratio=0,3). L'indication de l'endoscopie était dominée par les épigastralgies dans 10 cas, la diarrhée chronique dans 4 cas, l'anémie dans 2 cas, et les vomissements dans 3 cas. La découverte de la GG était fortuite dans 5 cas. La fibroscopie oesogastroduodénale était normale dans 6 cas, et montrait une gastropathie antrale dans 11 cas (érythémateuse dans 4 cas et nodulaire dans 7 cas). D'autres lésions ont été observées dans 7 cas. Le granulome était unique dans 7 cas et multiple dans 17 cas. La localisation du granulome était antrale dans 15 cas, fundique dans 5 cas, et antro-fundique dans 4 cas. Une gastrite chronique associée était notée dans 13 cas. En ce qui concerne l'étiologie, six de nos patients (25%) avaient une maladie de Crohn et cinq avaient une tuberculose gastrique (21%). Dans deux cas, l'*Helicobacter pylori* était la cause retenue. Chez les autres patients, le diagnostic final était une réaction à corps étranger ($n = 1$), une sarcoïdose ($n = 2$), une yersiniose ($n = 1$). Enfin, dans notre série, sept cas étaient inclassables.

Discussion

L'inflammation granulomateuse dt tube digestif est rare. Le diagnostic étiologique est confirmé en combinant la morphologie aux données cliniques et paracliniques. Les causes des GG sont dominées dans les pays d'Afrique par la maladie de crohn et la tuberculose suivies par la sarcoïdose, les lymphomes, les vascularites, la réaction à corps étranger, l'histoplasmose et le syphilis. La distinction entre la tuberculose et la maladie de crohn est primordiale compte tenue des

différences thérapeutiques. Certains auteurs ont démontré une forte relation entre la GG et l'infection par *Helicobacter pylori*. Le diagnostic est retenu après résolution des signes cliniques, endoscopiques et histologiques.

Conclusion

Bien que de nombreux cas de GG restent inclassables, dans la plupart des cas le diagnostic de maladie de Crohn ou de tuberculose a pu être établi dans notre étude. L'association entre *H. pylori* et GG n'est pas rare. Les autres causes restent extrêmement rares.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA77. Intérêt de l'étude immunohistochimique des biomarqueurs dans les adénocarcinomes colorectaux

Auteurs : I. SAGUEM (1), L. AYADI (1), M. TRIKI (2), V. CAVAILLES (3), A. KHABIR (4), R. GARGOURI (2), T. SELLAMI-BOUDAWARA (1), N. GOUIAA (1)

- (1) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie
- (2) Centre de biotechnologie, Sfax, Tunisie
- (3) Institut de recherche en cancérologie, Montpellier, France
- (4) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Habib Bourguiba, Médenine, Tunisie

Introduction

L'adénocarcinome colorectal (ACR) se situe au premier rang parmi les cancers digestifs en Tunisie. Il constitue un problème majeur de santé publique du fait de l'augmentation de son incidence et de son pronostic qui demeure sombre. Une valeur pronostique était mise en évidence pour certains marqueurs biologiques qui pourraient prédire le profil évolutif de ces cancers.

Objectifs

Evaluer l'expression immunohistochimique de certains biomarqueurs et analyser leurs associations avec les paramètres clinico-pathologiques et évolutifs.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de 102 cas d'ACR. Une étude immunohistochimique était réalisée en utilisant les anticorps anti MMP9, β -caténine, E-cadhérine, Rip140 et LCor. Le score d'immunomarquage était déterminé par la multiplication des grades de l'intensité et du pourcentage. L'étude statistique était réalisée en utilisant le test de Chi-deux. La survie était estimée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats

Il s'agissait de 55 femmes et 47 hommes. L'âge moyen de nos patients était de 62 ans (32 - 85 ans). La tumeur était de siège colique dans 64 cas, rectale dans 37 cas et de double localisation colique et rectale dans un seul cas. La perte d'expression du RIP140 était plus fréquente dans les tumeurs associées à une atteinte ganglionnaire ($p=0,010$), chez les patients métastatiques d'emblée ($p=0,015$) et dans les stades tumoraux avancés (III et IV) ($p=0,028$). La perte d'expression membranaire de la β -caténine était plus fréquente dans les tumeurs moyennement/peu différenciées ($p=0,008$). Cette association était vérifiée en étudiant la moyenne du score d'expression de cette protéine ($p=0,016$). La présence d'une composante mucineuse (inférieure à 50% de la tumeur) était associée à un pourcentage plus élevé de perte d'expression de l'E-cadhérine ($p=0,007$). L'expression de LCor était significativement plus fréquente dans les tumeurs moyennement/peu différenciées ($p=0,023$). L'expression de MMP9 était associée de façon significative à la perte d'expression de l'E-Cadhérine et de la β -caténine ($p = 0,041$ et $0,043$ respectivement). La survie globale (SG) à 5 ans était plus réduite en cas d'expression de MMP9 ($p=0,032$) et en cas de perte d'expression du RIP140 ($p=0,041$).

Discussion

Dans notre série, la perte d'expression du Rip140 était plus importante chez les patients métastatiques d'emblée. Elle était significativement

associée avec les stades tumoraux avancés, l'envahissement ganglionnaire et une réduction de la SG. Nos résultats confortent l'hypothèse que le RIP140 joue un rôle suppresseur de tumeur dans le cancer du colon. La valeur pronostique péjorative de l'expression de MMP9, rapportée dans plusieurs études dont une méta-analyse, était vérifiée dans notre série.

Conclusion

Nos résultats suggèrent que l'expression de MMP9 et la perte d'expression du RIP140 dans les ACR sont associées à un mauvais pronostic. Des études à plus large spectre sont nécessaires pour valider nos résultats et pour ouvrir des perspectives à de nouvelles approches thérapeutiques.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA78. Détermination de la fréquence de la métaplasie épidermoïde dans une série monocentrique rétrospective de mucoséctomie pour néoplasie intra-épithéliale et carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage.

Auteurs : F. AL-ZUBI (1), H.NASSEREDDINE (1), H. DANO (1), P. DEPRez (2), A. JOURET-MOURIN (1).

- (1) Département de pathologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, UCL, Bruxelles, 1200, Belgique.
(2) Département de gastroentérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, UCL, Bruxelles, 1200, Belgique.

Introduction

La métaplasie épidermoïde (leucoplasie) se définit par la présence d'une couche granuleuse accompagnée d'une hyperkératose orthokératosique. Elle est parfois concomitante à un carcinome épidermoïde de la muqueuse buccale. La métaplasie épidermoïde décrite au niveau de l'œsophage est rare et sa relation avec un carcinome épidermoïde peu étudiée.

Objectifs

Le but de cette étude est d'évaluer la fréquence de lésions de métaplasie épidermoïde en association avec des lésions de néoplasie intra-épithéliale et/ou de carcinome épidermoïde superficiel œsophagien et d'évaluer sa possible association avec le virus HPV. Méthodes: Soixante-douze mucoséctomies (ESD) effectuées aux Cliniques universitaires Saint-Luc pour néoplasie intra-épithéliale et carcinome épidermoïde superficiel entre 2005 et 2015 ont été revues par deux pathologistes pour rechercher la présence de métaplasie épidermoïde. Une infection par le virus HPV a été recherchée par amplification par PCR.

Résultats

L'âge moyen des patients était de 67 ans (46-89 ans). Des 72 pièces de mucoséctomie, il a été dénombré 55 carcinomes épidermoïdes (76,4%: 32 pT1a et 23 pT1b), 14 néoplasies intra-épithéliales de haut grade/carcinomes in situ pTis (19,4%), et 3 néoplasies intra-épithéliales de bas grade (4,2%). Une métaplasie épidermoïde a été retrouvée dans 6 cas (8,3%) avec une prédominance féminine (4/6). L'âge moyen de la métaplasie épidermoïde était de 65,8 ans (55-87 ans). La métaplasie épidermoïde a été observée dans le tiers inférieur de l'œsophage. Il n'a pas été mis en évidence de surinfection par HPV dans les 4 cas de métaplasie épidermoïde testés : les deux cas restants n'ont pas pu être testés car la fixation était au Bouin.

Discussion

Comme dans la littérature, la métaplasie épidermoïde se retrouve en association avec des lésions de néoplasie intra-épithéliale et de carcinome épidermoïde superficiel. La fréquence de la métaplasie épidermoïde chez les patients atteints de néoplasies malpighiennes retrouvée dans notre étude plaide en faveur d'une association entre ces deux entités. Les données clinico-pathologiques de notre étude sont comparables à celles rapportées dans la littérature: la métaplasie épidermoïde est plus fréquemment observée dans l'œsophage distal chez les femmes d'âge moyen et avancé. L'association entre une infection HPV et une métaplasie épidermoïde est peu décrite dans la

littérature. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de relation entre l'HPV et la métaplasie épidermoïde.

Conclusion

Les résultats préliminaires de notre étude permettent d'envisager une relation entre la métaplasie épidermoïde et la dégénérescence maligne et de la suspecter comme lésion précancéreuse. Ces résultats doivent être consolidés par une augmentation du nombre d'échantillons.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA79. Tumeur pseudo-papillaire solide du pancréas, une entité rare : À propos de 9 cas

Auteurs : M.GUERFALA(1), A.BACCOUCHE(1), N.ABDESSAYED(1), N.MHAMDI(1), S.CHAIEB(1), S.CHOUCHENE(1), M.MOKNI(1)

- (1) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction

Les tumeurs pseudo-papillaires solides du pancréas (TPPSP) sont exceptionnelles (moins de 2% des tumeurs exocrines pancréatiques) observées surtout chez la femme jeune. Les inconnues persistent encore, notamment à propos de leur histogenèse et de l'évaluation de leur pronostic.

Objectif

Préciser les caractéristiques clinico-pathologiques et évolutives des TPPSP en soulignant l'apport de l'immunohistochimie.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 9 cas de TPPSP colligés au service d'anatomie et de cytologie pathologique du CHU de Farhat Hached de Sousse sur une période de 28 ans (1987-2015). Une revue des dossiers cliniques et une analyse histologique avec étude immunohistochimique ont été réalisées pour tous les cas. Résultats : Il s'agit de 7 femmes et 2 hommes. L'âge moyen des patients est de 33 ans. La symptomatologie clinique était dominée par les épigastralgies. L'échographie couplée au scanner était réalisée chez tous les patients. Les tumeurs se trouvaient dans la tête du pancréas dans 3 cas, dans le corps (2cas) et dans la queue (3cas). Le traitement était chirurgical pour tous les patients avec une spléno pancréatectomie caudale (3cas), duodéno pancréatectomie céphalique (3cas), tumorectomie pancréatique (2cas), et un cas de pancréatectomie corporeo-caudale. La taille tumorale moyenne était de 8,2cm (4 à 13 cm). Histologiquement, les critères d'angio invasion, effraction capsulaire et métastase à distance ont été notés chez 2 cas. Le cd10 a été exprimé dans 50% des cas ; Les anticorps vimentine, alpha 1anti trypsin, cd56, et chromogranine ont été exprimés dans 100% des cas. Le cd99 a été exprimé chez toutes les femmes.

Discussion

La tumeur pseudopapillaire et solide du pancréas est une tumeur rare qui représente moins de 2% des tumeurs pancréatiques. La pathogénie reste peu claire mais il ya deux hypothèses: une possible hormonodépendance vue la prédominance féminine, la présence de récepteurs hormonaux à la surface des cellules tumorales, la croissance tumorale accélérée par l'imprégnation hormonale; ou une origine embryologique avec une cellule souche totipotente indifférenciée ou germinale qui migrerait et se différencierait secondairement en cellule pancréatique exocrine ou endocrine. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement chez l'adulte avec les tumeurs neuroendocrines et les pseudokystes du pancréas. Le traitement des TPPSP est exclusivement chirurgical, allant d'une simple tumorectomie à une pancréatectomie totale selon la topographie de la tumeur. L'exérèse doit être la plus complète possible en évitant les résections trop conservatrices qui exposent au risque d'une récurrence tumorale.

Conclusion : Malgré le nombre réduit de patients de notre série nos résultats confirment la présence de présentations cliniques inhabituelles et un profil immunohistochimique particulier qui pourrait contribuer à l'évaluation pronostique des TPPSP.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA80. Les cancers colorectaux : étude anatomopathologique et moléculaire à propos de 197 cas avec revue de la littérature

Auteurs : FE. HAZMIRI (1), S. BERRADA (1), L. BENYOUNESS (2), M. KHOUCANI(2), B. FINECH (3), H. RAIS(1)

- (1) Service d'Anatomie pathologique, FMPM-UCA-CHU Mohamed VI 40000 Marrakech, Maroc
- (2) Service de Radiothérapie, FMPM-UCA-CHU Mohamed VI 40000 Marrakech, Maroc
- (3) Service de Chirurgie viscérale, FMPM-UCA-CHU Mohamed VI 40000 Marrakech, Maroc

Les cancers colorectaux (CCR) regroupent toutes les tumeurs malignes primitives ou secondaires développées au niveau du colon et du rectum.

Le but de ce travail est de décrire les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires des CCR avec une revue de la littérature.

C'est une étude rétrospective de 197 cas de CCR colligés au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 9 ans allant de Janvier 2008 jusqu'à Décembre 2016. L'âge moyen de nos patients était de 57,68 ans avec des extrêmes allant de 13 ans à 83 ans.

Cinquante quatre pour cent de nos patients étaient de sexe masculin. L'étude anatomopathologique a porté sur des pièces opératoires représentées essentiellement par des hémicolectomies droites (22%), des biopsies ainsi que des blocs externes de paraffine parvenus pour étude d'instabilité micro satellitaire ou mutation du gène RAS. La localisation rectale était prédominante soit 53,29% des cas. Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome dans 93% des cas dont 76,15% étaient moyennement différenciés.

La recherche d'instabilité microsatellitaire par immunohistochimie était réalisée chez 24 malades, 5 parmi eux ayant présenté un statut d'instabilité microsatellitaire (MSI). La recherche d'une mutation du gène KRAS était retrouvée chez 25% et aucun cas de mutation du gène BRAF n'était retrouvé. Une mutation du gène NRAS était notée dans 3 cas.

Le cancer colorectal est de plus en plus fréquent. Il est classé comme le quatrième cancer chez les hommes et le troisième chez les femmes. Le diagnostic positif est basé essentiellement sur l'étude anatomopathologique de la biopsie colorectale réalisée sous coloscopie. Cette biopsie permet aussi de définir les facteurs moléculaires pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutique. La pièce opératoire permet de recueillir les autres facteurs pronostiques nécessaires à la stadification pTNM. Le traitement repose sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

L'essor récent de la biologie moléculaire a permis une analyse plus précise des ces tumeurs autorisant l'établissement de nouvelles classifications et ouvrant de nouveaux horizons à la thérapie ciblée (Traitement à la carte).

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA81. Particularités anatomopathologiques et évolutives du carcinome indifférencié avec cellules géantes de type ostéoclastique du pancréas

Auteurs : E. CHOUAT (1), A. ZEHANI (1), I. CHELLY (1), S. HAOUET (1), N. KCHIR (1).

- (1) Service d'anatomie pathologique Hôpital la Rabta, Bab Saadoun Tunis, 1007, Tunisie.

Introduction

Le carcinome indifférencié avec cellules géantes de type

ostéoclastique (CICGO) du pancréas est une tumeur qui associe des cellules mononucléées pléomorphes néoplasiques et des cellules géantes multinucléées réactionnelles. Il s'agit d'une tumeur extrêmement rare qui représente environ 2% des adénocarcinomes canaux pancréatiques.

But

Décrire les caractéristiques anatomo-cliniques et évolutives des CICGO du pancréas.

Méthodes

Nous rapportons trois cas de CICGO du pancréas colligés au service anatomie pathologique de l'hôpital La Rabta sur une période de 10 ans.

Résultats

Les trois cas recensés représentaient 8% de l'ensemble des adénocarcinomes pancréatiques opérés pendant cette période. Nos trois patients étaient deux hommes et une femme âgés respectivement de 43, 56 et 72 ans. Toutes les tumeurs étaient de localisation céphalique avec une taille moyenne de 4,7 cm (4-6 cm). Les trois tumeurs comportaient des engainements périnerveux. Une seule tumeur présentait des embolies vasculaires et une infiltration ganglionnaire avec des limites de résection tumorales. Le budding tumoral était de haut grade dans les 3 cas. Les tumeurs étaient tous classées T3. Un seul malade avait une récurrence tumorale à 14 mois. La survie moyenne des malades était de 9,5 mois.

Discussion

Le CICGO du pancréas a été longtemps considéré de plus mauvais pronostic que l'adénocarcinome canalaire classique. Dans une méta analyse de 2014, Jo et al. ont rapporté 14 publications incluant 20 malades opérés pour un CICGO. Les résultats ont été jugés défavorables bien que de rares malades survivaient plus que 10 ans. En 2016, à travers une analyse mono-centrique, de 38 malades opérés pour un CICGO, Muraki et al ont montré que ce type histologique n'est pas très agressif et son pronostic n'est pas très mauvais. Le taux de survie à 5 ans des malades était à 59,1%. Ce type de tumeur était associé à un âge plus jeune (57,9 contre 65 ans) et une taille plus élevée (5,3 contre 3,2 cm) que l'adénocarcinome conventionnel. En concordance avec ces données, le pronostic des CICGO du pancréas de nos 3 malades, n'était pas très défavorable.

Conclusion

Les données récentes de la littérature incitent à remettre en question le pronostic des CICGO du pancréas. Des études plus larges seraient nécessaires pour mieux étudier l'évolution de ce type histologique.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA82. Valeur pronostique du CDX2 dans l'adénocarcinome colorectal

Auteurs : H. RACHDI (1), D. BEN-GHACHEM(1), A. BOURIGA(1) A. GHOZZI(1), C. ABDELHEDI(2), A. CHOUCANE(2), K. BELLIL(1).

- (1) Service d'anatomie pathologique de l'hôpital des FSI, Rue Taher Ben Achour, 2070 la Marsa, Tunisie
- (2) Service de chirurgie de l'hôpital des FSI, Rue Taher Ben Achour, 2070 la Marsa, Tunisie

Introduction

Le facteur de transcription CDX2 est impliqué dans la différenciation intestinale en déterminant l'identité intestinale des cellules souches colorectales. Il interviendrait également dans le modèle de carcinogenèse colorectale comme un gène suppresseur de tumeurs.

Objectifs

Nous nous proposons d'étudier l'expression globale du CDX2 dans les carcinomes colorectaux (CCR) sporadiques, d'établir la relation entre son expression et les facteurs histopronostiques et d'étudier son impact pronostique.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 30 cas de CCR

sporadiques colligés entre 2008 et 2013, réséqués chirurgicalement. Le test CHI-DEUX était utilisé pour évaluer l'association entre l'expression du CDX2 et les différents facteurs histopronostiques (différenciation, stade TNM, embole vasculaire, engainement péri nerveux) et l'analyse Kaplan-Meier pour évaluer la survie globale et la survie sans progression.

Résultats

Un immunomarquage au CDX2 a été retrouvé dans 80% des CCR dont 80% avait une taille tumorale <5 cm. 60% des tumeurs CDX2 positives étaient bien différenciés, 23% moyennement différenciés et 3% peu différenciés. L'immunomarquage était présent dans 20% des CCR de stade IV, dans 92% des stade III et dans 87% des stade II. Il était également présent dans 25% des stades pT3 et dans 75% des stades pT4. 29% des tumeurs CDX2 positives étaient classés pN1, aucun cas n'était stratifié pN2 ou pN3, 20% présentaient des métastases d'emblée, 79% des embolies vasculaires et 50% des engainements périnerveux. La survie était estimée à 45 mois pour les tumeurs CDX2 + et à 25 mois pour les tumeurs CDX2-. La survie sans progression était estimée à 42 mois dans le groupe CDX2+ et à 13 mois dans le groupe CDX2-. Une forte corrélation était retrouvée avec le statut ganglionnaire ($p=0,0027$) et le stade TNM ($p=0,048$). Une tendance à la significativité était retrouvée avec la présence de métastases à distance ($p=0,0534$) et le grade de différenciation ($p=0,0610$), sans aucune relation statistiquement significative avec la taille tumorale, le degré d'infiltration pariétale, la présence d'embolies vasculaires ou d'engainement périnerveux. Une corrélation avec la survie globale et la survie sans progression était retrouvée ($p=0,0024$ et $p=0,001$).

Discussion

La perte de l'expression du CDX2 est corrélée à l'envahissement ganglionnaire, au stade TNM, à la survie globale et à la survie sans progression. Son rôle dans la cancérogenèse reste mal élucidé. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur agissant électivement au niveau intestinal. Certains auteurs ont décrit que son principal mécanisme d'action était de stimuler la différenciation intestinale. D'autres ont démontré qu'il inhibe la prolifération cellulaire.

Conclusion

L'expression du CDX2 dans les CCR pourrait être considérée comme un facteur prédictif de bon pronostic pouvant être utilisé en pratique courante pour prédire le comportement évolutif de ces tumeurs. Son étude immunohistochimique nécessite une standardisation des méthodes d'interprétation permettant de définir un seuil universel de positivité.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA83. le léiomyosarcome du tube digestif : Une entité rare déroutante

Auteurs : R.JOUINI (1), S.YAACOUB (1), A.BELLALAH (1), H.ZAAFOURI (2), F.KHANCHEL (1), W.KOUBAA (1), I.BEN-HASSEN (3), A.CHADLI-DEBBICHE (1), E.BEN-BRAHIM (1).

(1) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Habib Thameur, 1008 Tunis, Tunisie
(2) Service de Chirurgie viscérale, Hôpital Habib Thameur, 1008 Tunis, Tunisie
(3) Service de Radiologie, Hôpital Habib Thameur, 1008 Tunis, Tunisie

Introduction

Le léiomyosarcome primitif du tube digestif est une tumeur rare. Le diagnostic différentiel avec une tumeur stromale (GIST) est parfois difficile puisqu'il s'agit de la tumeur mésenchymateuse la plus fréquente à ce niveau. L'objectif de ce travail était de décrire les particularités anatomopathologiques et immunohistochimiques de ces tumeurs.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a intéressé 4 cas de léiomyosarcome du tractus digestif, diagnostiqués dans le service d'anatomie pathologique de l'hôpital Habib Thameur de Tunis.

Résultats

Il s'agissait de 4 femmes âgées de 40, 47, 64 et 75 ans. Le site

primitif intéressait respectivement l'épiploon, le mésentère, le fundus et le cardia. La taille tumorale variait de 8,5 à 35 cm. L'aspect histologique était identique et la tumeur se présentait sous forme d'une prolifération fusocellulaire dense, faite de faisceaux longs, entrecroisés avec atypies de haut grade et mitoses. L'étude immunohistochimique a permis d'exclure le diagnostic de GIST par la négativité du CD 117 et du Dog-1 dans deux cas avec positivité des marqueurs musculaires lisses. Dans les deux autres cas le CD117 marquait de rares cellules, ainsi le diagnostic initialement retenu était celui de GIST. L'avis d'expert en France a permis de redresser le diagnostic en léiomyosarcomes devant la positivité intense et diffuse des marqueurs musculaires lisses (Actine muscle lisse, Calponine et H-caldesmone). La biologie moléculaire à la recherche de la mutation KIT/PDGFR n'a pas été utile.

Discussion

Le léiomyosarcome du tractus gastro-intestinal représente seulement 0.1% des tumeurs malignes digestives. La plupart se situe dans l'estomac où il représente 1 à 3% des tumeurs gastriques malignes et environ 20 à 30% de l'ensemble des sarcomes gastriques. La répartition est égale entre les deux sexes.

Le léiomyosarcome mésentérique est encore plus rare et son incidence est estimée à 1/350000.

Le diagnostic différentiel avec une GIST est parfois difficile. L'immunohistochimie par la négativité des marqueurs stromales (DOG1 et CD117) et la positivité des marqueurs musculaires lisses permet de faire le diagnostic.

Conclusion

Les tumeurs les plus fréquemment confondues avec une GIST sont les tumeurs musculaires lisses et les fibromatoses. La distinction entre ces entités est primordiale devant les implications thérapeutiques qu'elle entraîne

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA84. Aspects anatomopathologiques des carcinomes hépatocellulaires dans le sud Tunisien : étude de 100 cas

Auteurs : S. CHARFI (1), S. BEN-HAMMOUDA (1), R. KALLEL (1), H. MNIF (1), T. SELLAMI-BOUDAWARA (1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie.

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire est la tumeur primitive du foie la plus fréquente. Il se développe le plus souvent dans le cadre d'une cirrhose ou d'une hépatopathie chronique. Il occupe le troisième rang mondial en termes de décès spécifique par cancer. La Tunisie constitue une zone de moyenne prévalence.

Objectifs

Analyser les particularités anatomo-pathologiques des carcinomes hépatocellulaires dans le sud Tunisien.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective basée sur une revue des comptes rendus anatomo-pathologiques de carcinomes hépatocellulaires colligés dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Habib Bourguiba de Sfax sur une période de 21 ans entre juillet 1995 et juin 2016.

Résultats

Durant la période de l'étude, 100 cas de carcinomes hépatocellulaires ont été diagnostiqués. L'âge moyen de nos patients était 57 ans avec des extrêmes allant de 17 à 80 ans. Une prédominance masculine était notée (68% des patients). 23 cas sur 45 diagnostiqués sur des biopsies hépatiques guidées avec des biopsies en foie non tumoral ou sur des pièces opératoires étaient développés sur cirrhose, soit une fréquence de 51%. L'âge moyen de ces patients cirrhotiques était 62 ans. Une origine hépatitique virale C était notée dans 8,7% et hépatitique virale B était notée dans 13% des cas. Une stéatose

hépatique était notée dans 18.3% des cas. Histologiquement, 21% des carcinomes hépatocellulaires étaient bien différenciés ; 67% étaient moyennement différenciés et 12% étaient peu différenciés. Un seul cas de carcinome hépatocellulaire fibro-lamellaire a été diagnostiqué. Une invasion vasculaire était trouvée dans 8% des cas.

Discussion

Nos résultats étaient concordants avec ceux décrits dans la littérature concernant l'âge du diagnostic et la prédominance du sexe masculin. La gravité de ce cancer est largement liée au terrain cirrhotique qui est trouvé dans 51% des cas selon notre étude et peut atteindre 80% des cas selon la littérature. Les infections virales B et C sont des facteurs de risque les plus incriminés en jouant un rôle oncogénique direct ou indirect. La différenciation tumorale ainsi que l'invasion vasculaire sont des facteurs pronostiques importants qui permettent d'évaluer la survie des patients opérés ou transplantés pour carcinomes hépatocellulaires et restent des facteurs prédictifs de récurrence tumorale.

Conclusion

Le carcinome hépatocellulaire est une affection grave qui survient sur une hépatopathie chronique, le plus souvent au stade de cirrhose d'où l'intérêt d'un dépistage systématique. Malgré les progrès d'imagerie, l'anatomie pathologique reste la référence dans le diagnostic de ces tumeurs.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA85. Fistule anopérinéale isolée : Maladie de Crohn ou Tuberculose ?

Auteurs : O. BELKACEM (1), S. BENSLAMA (1), H. ROMDHANE (2), D. BACHA (1), Z. MZOGHI (3), R. ENNAIFER (2), A. LAHMAR (1).

- (1) Service d'Anatomie Pathologique
- (2) Service de Gastro-entérologie
- (3) Service de Chirurgie Générale, Hôpital M. Slim La Marsa, 2046 Sidi Daoud, Tunis, Tunisie.

Introduction

La distinction entre tuberculose intestinale et maladie de Crohn est souvent difficile et expose à des erreurs diagnostiques en raison de la grande similarité de leur présentation clinique. Différencier entre les deux pathologies reste un challenge surtout dans les pays endémiques malgré l'émergence de plusieurs techniques diagnostiques.

Objectifs

Le but de ce travail était d'illustrer cette difficulté diagnostique devant une fistule ano-périnéale récidivante ou persistante.

Méthodes

Nous rapportons les observations de 4 patients présentant une fistule anale isolée sans antécédents de tuberculose ou de maladie de Crohn. Les données cliniques, endoscopiques et histologiques ainsi que les indications thérapeutiques et la réponse obtenue ont été analysées.

Résultats

Il s'agissait d'une femme et de trois hommes d'âge moyen de 40,2 ans. Ils présentaient tous une fistule anale persistante. Un traitement chirurgical a été réalisé chez tous les patients. L'examen histologique des biopsies a objectivé un granulome géantocellulaire chez tous les patients associé à une nécrose caséuse dans un seul cas. L'intradermoréaction à la Tuberculine était positive chez tous les patients et le dosage du Quantiféron n'était positif que dans un seul cas. La radiographie du thorax ne montrait des lésions typiques de tuberculose active que dans un seul cas. Le diagnostic d'une tuberculose anopérinéale a été retenu chez trois patients et un traitement antituberculeux a été démarré. L'évolution était marquée par une rémission clinique dans un seul cas, par une réponse partielle dans un cas et par une aggravation des lésions dans un cas. Pour ce dernier, le diagnostic de tuberculose a été récusé et le diagnostic d'une maladie de Crohn a finalement été retenu. Le patient a alors été mis sous Infliximab avec obtention d'une cicatrisation totale des lésions. Le diagnostic d'une maladie de Crohn anopérinéale a été retenu

d'emblée chez un patient. Il a alors été mis sous Infliximab associé à une antibioprophylaxie antituberculeuse. L'évolution était marquée par une aggravation des lésions. Le diagnostic de maladie de Crohn a alors été rejeté et le diagnostic d'une tuberculose anopérinéale a été retenu. Le patient a été mis sous traitement antituberculeux avec une évolution favorable et une cicatrisation des lésions.

Discussion

Selon la littérature, la recherche étiologique d'une fistule anopérinéale récidivante pose des difficultés qui peuvent retarder la prise en charge adéquate du patient. Dans notre série, l'examen anatomopathologique, avec les arguments radio-cliniques et évolutives, était une aide majeure au diagnostic étiologique.

Conclusion

Les fistules anales d'origine tuberculeuse ou compliquant une maladie de Crohn posent un problème diagnostique. La distinction entre les 2 pathologies est pourtant essentielle en raison des implications thérapeutiques de la maladie de Crohn, pouvant amener à une flambée de la tuberculose. Le diagnostic initial doit donc être constamment rediscuté, comme dans notre série, en l'absence de rémission.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA86. Tumeurs neuroendocrines digestives à propos de 43 cas

Auteurs : FERREGGAD (1), L.TAHIRI (1), A.MAZTI (1), A.DOUIDA (1), N.HAMMAS (1), H.ELFATEMI (1), L.CHBANI(1)

- (1) Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Hassan II, 30000 Fes, Maroc

Introduction

- Les TNED sont les plus fréquentes et elles représentent 70% des TNE.
- Le but de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique, les aspects anatomopathologiques de ces tumeurs.

Matériel et méthode

- C'est une étude rétrospective portant sur 43 cas des TNED colligées au service d'anatomie pathologique au CHU HASSAN II de Fès sur une période de 7 ans (2011-2017).
- Le diagnostic était posé par une analyse histologique de lames colorées par l'HES, confirmé par une étude immunohistochimique.
- Ces tumeurs sont classées selon le grade de l'OMS 2010 qui prend en compte l'indice de prolifération, l'indice mitotique et la Stadification pTNM de l'UICC 2009.

Résultats

- L'âge de nos patients varie entre 24 et 80ans avec une moyenne de 55 ans avec une légère prédominance féminine (1.04).
- La localisation pancréatique est retrouvée dans 25.5%, suivie par la localisation grêlique 23.2%, gastrique 18,6%, appendiculaire 13,95%, colique dans 11.6% et vésiculaire dans 7%.
- Les TNE grade 1 sont retrouvées dans 27.90% des cas, grade 2 dans 44,18%, grade 3 dans 25.58% et le carcinome mixte dans 2.6% des cas.
- Les métastases sont retrouvées dans 16.2% et elles étaient surtout hépatiques(3 cas).
- L'étude immunohistochimique réalisée a montré un marquage par la chromogranine A et la synaptophysine dans 69,76%, par la chromogranine et le CD56 dans 4.56%, la synaptophysine et le CD56 dans 4.56%, un marquage des 3 marqueurs dans 9.30% des cas, la synaptophysine était positive dans 9.30% et la chromogranine 2.6%.

Discussion

- Les TNE représentent moins de 1 % des tumeurs malignes.
- Dans notre contexte ces tumeurs restent rares par rapport aux autres tumeurs digestives, leur fréquence est estimée à moins de 1%.
- Comme dans notre série, la moyenne d'âge au moment du diagnostic est d'environ 60 ans. Cependant, ces tumeurs peuvent

survenir à tout âge, et on constate chez les sujets jeunes une fréquence assez élevée de tumeurs de l'appendice.

- Certaines études semblent montrer que les TNED sont plus fréquentes chez les hommes, d'autres indiquent une prédominance féminine et parfois, la fréquence est identique dans les 2 sexes.
- Les localisations grêlique et colique sont les plus fréquentes, elles sont décrites dans 30% des cas, appendiculaire dans 20% des cas, pancréatique dans 8% des cas et gastrique dans 5% des cas.
- Les localisations bilio-hépatique et œsophagienne sont exceptionnelles.
- L'examen anatomopathologique a un rôle primordial, il permet de confirmer le diagnostic en reposant sur des arguments morphologiques et immunohistochimique, établir le grade et la classification selon l'OMS 2010 qui permettent d'évaluer le risque évolutif ainsi que l'établissement de la classification TNM proposée par l'UICC/AJCC ou celle de l'ENETS.

Conclusion

- Les TNE digestives sont rares dans notre contexte, mais leur incidence est en augmentation. Elles sont largement dominées par les localisations grêliques et pancréatiques et sont le plus souvent de grade 2.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA87. Ki 67 et cancer rectal localement avancé : à propos de 60 cas.

Auteurs : I. EL-OTMANI (1), F. EL-AJY (1), M. ABKARI (2), K. MAAZAZ (3), A. OUSSADEN (3), N. MELLAS (4), A. MAZGHI (5), S. BENNIS (1-6), L. CHBANI (6)

- (1) Laboratoire de recherche biomédicale et translationnelle, Faculté de Médecine et de pharmacie de Fès, Maroc
- (2) Service de Gastroentérologie, CHU Hassan II Fès, Maroc
- (3) Service de Chirurgie viscérale, CHU Hassan II Fès, Maroc
- (4) Service d'Oncologie médicale, CHU Hassan II Fès, Maroc
- (5) Service de Radiothérapie, CHU Hassan II Fès, Maroc
- (6) Laboratoire d'anatomie pathologique et de pathologie moléculaire, CHU Hassan II de Fès, Maroc

Introduction

L'index de prolifération tumoral Ki 67 est l'un des marqueurs les plus étudiés pour déterminer le taux de prolifération épithéliale dans les cancers.

Ki 67 est une protéine associée à la prolifération cellulaire qui est exprimée dans toutes les phases du cycle cellulaire sauf G0. Plusieurs études ont montré que Ki 67 peut être un marqueur de régression tumorale dans les tumeurs malignes.

Objectifs

L'objectif de cette étude est de rechercher les facteurs prédictifs de bonne réponse histologique au traitement néoadjuvant, et d'évaluer la relation entre la réponse thérapeutique avec une activité proliférative mesurée par Ki-67.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétro et prospective, intéressant 60 patients présentant un adénocarcinome rectal.

L'expression de Ki-67 a été évaluée sur des coupes de biopsies avant traitement néoadjuvant, on utilisant le marquage immunohistochimique, avec un seuil de positivité de 1%, 2 groupes ont été scindés en fonction de l'intensité du marquage. Les résultats ont été corrélés avec la réponse histologique sur pièces opératoires après traitement néoadjuvant.

la réponse histologique a été évaluée selon le grading de Dvorak. Deux groupes de patients ont été distingués :

Bons répondeurs ayant une régression totale ou presque totale de la tumeur (grade 3 ou 4).

Mauvais répondeurs chez qui la tumeur reste prédominante.

Résultats

L'âge moyen des patients est de 53 ans, 58 % (n=35) des cas sont représentés par des femmes, et 42% (n=25) par des hommes.

47% (n=29) des cas des tumeurs rectales ont une localisation dans le moyen rectum, et 41.2% (n=24) sont localisées dans le bas rectum.

Le groupe des bons répondeurs représente 70,5% (n=42) des cas, avec une sérialisation complète chez 7% (n=5).

75% (n=46) des patients ont un faible indice de prolifération Ki-67 (<=50%), et 24 % (n=14) ont un indice de prolifération élevé (>50%).

61 % (n=29) des bons répondeurs et 38,5 % (n=31) des mauvais répondeurs ont un Ki-67 faiblement exprimé.

46,2 % des patients qui ont un stade pT<=2, et 53,8 % qui ont un stade pT>2 ont Ki-67 faible.

69,2 % des patients qui ont un statut pN=0, et 30,8 % qui ont un statut pN>=1, ont un faible indice de prolifération Ki-67.

Un indice de prolifération élevé a été observé chez 75% des cas qui ont un adénocarcinome bien différencié et 25% des cas qui ont un adénocarcinome moyennement différencié.

Une diminution non significative de l'indice de prolifération a été observée chez les bons répondeurs, dans les adénocarcinomes moyennement différenciés, dans les stades pT> 2, et dans le statut pN=0.

Des corrélations statistiques seront réalisées.

Conclusion

Le Ki 67 pourrait constituer un biomarqueur prédictif de bonne réponse au traitement néoadjuvant dans le cancer rectal, pour mieux sélectionner les patients devant bénéficier d'une chirurgie large.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA88. Cholécystite lymphoplasmocytaire sclérosante, dans le cadre d'une pathologie à IgG4 : à propos d'une observation

Auteurs : D. BAICHE (1), N. CHAHER (2), A. OGAB (1), A. BELARBI (1)

- (1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques CHU Douéra
- (2) Service d'Anatomie Pathologiques, EHS CPMC

Introduction

La cholécystite à IgG4 est une forme particulière de cholécystite chronique. Elle s'intègre en général dans une atteinte plus globale de l'arbre biliaire par la cholangite à IgG4, variante de cholangite sclérosante. Une pancréatite sclérosante à IgG 4 y est associée dans 50 à 90% des cas.

Observation

Homme de 42 ans, sans antécédents pathologiques qui consulte pour un ictère d'allure choléstatique. L'échographie abdominale montre une dilatation et un épaississement de la VBP et de la vésicule biliaire sans contexte lithiasique.

Le dosage sérique montre un taux sérique élevé de 1,700 g/l. Une cholécystectomie et des biopsies pancréatique et de la VBP dans un but diagnostique ont été réalisées.

Discussion/Conclusion

L'atteinte de la vésicule biliaire allant de pair avec celle de l'arbre biliaire caractérise la cholangite sclérosante à IgG 4. Elle est à prédominance masculine et survient le plus dans la sixième décennie. Les signes cliniques de découverte sont le plus souvent l'apparition brutale d'un ictère. A l'imagerie, un épaississement segmentaire et homogène de la paroi biliaire est décrit touchant préférentiellement le segment intrapancréatique. D'un point de vue biologique le taux d'IgG 4 sérique est élevé > 1.4g/l dans 80-90% des cas de cholangite à IgG 4. Le diagnostic histologique repose sur une triade lésionnelle qui comprend un infiltrat lymphoplasmocytaire dense et transpariétale, une fibrose d'aspect storiforme, et des images de phlébites oblitérantes. L'immunohistochimie est indispensable : comptage des plasmocytes IgG4+ et IgG avec un cut off à 50 sur pièce opératoire et 10 sur biopsie et IgG4+ / IgG > 40%. Le traitement de référence est une corticothérapie qui doit être poursuivie au minimum 3 à 6 mois.

TUBE DIGESTIF / FOIE / PANCREAS / VOIES BILLIAIRES

CA89. La tuberculose gastro- intestinale: L'expérience d'une population tunisienne

Auteurs : N. MANSOURI (1), A. ZEHANI (1), I. CHELLI (1), W. REKIK (2), D. GHACHEM (1), MA. BANI (1), H. AZZOUC (1), S. HAOUET (1), N. KCHIR (1)

- (1) Service d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital La Rabta, 1001, Tunis, Tunisie
- (2) Service d'anatomie pathologique, Hôpital Régional de Siliana, Tunisie

Introduction

La tuberculose gastro-intestinale occupe la sixième place parmi les localisations extrapulmonaires de cette infection. L'examen histologique revêt un intérêt diagnostique du fait de nombreuses similitudes avec la maladie de Crohn et un intérêt thérapeutique car il guide le choix du traitement antituberculeux étant donné que ce dernier est actif sur les lésions fraîches et évolutives mais inactif sur les lésions scléreuses.

Objectif

L'objectif de notre étude est d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives de la tuberculose digestive au service d'anatomie pathologique de l'hôpital La Rabta.

Méthodes

Nous rapportons une étude rétrospective portant sur six patients atteints de tuberculose gastro-intestinale diagnostiquée sur pièce opératoire ou sur biopsie dans notre service.

Résultats

La population se composait de 2 femmes et 4 hommes. La moyenne d'âge était de 40 ans avec une extrême allant de 16 à 72 ans. Les manifestations cliniques étaient variables. Ainsi, un syndrome péritonéal était noté dans un cas, des épigastralgies dans un cas, une lésion suspecte du caecum dans un cas, une altération de l'état général avec fièvre dans deux cas et une douleur de la fosse iliaque droite dans un dernier cas. Les lésions étaient situées dans l'iléocoecum (n = 2), l'appendice (n = 2), l'intestin grêle (n = 1) et l'estomac (n=1). Le diagnostic de certitude s'est basé sur l'étude histologique. Le diagnostic de tuberculose digestive a été formel dans 100 % des cas montrant ainsi des granulomes épithélioïdes centrés par la nécrose caséuse en l'absence de signes suggérant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Un traitement antituberculeux a été instauré chez tous les patients. L'évolution a été favorable dans 95% des cas.

Discussion

La tuberculose est une maladie infectieuse due au bacille de Kock. Elle sévit de façon endémique dans notre pays. Elle est moins fréquente que la tuberculose pulmonaire mais son diagnostic reste difficile du fait de la grande similitude histologique avec la maladie de Crohn ainsi que de la possible association de ces deux pathologies. Cliniquement, une perforation intestinale avec une péritonite serait le tableau le plus grave. La localisation iléocoecale est la plus fréquente au niveau du tube digestif. Sur le plan histologique, le diagnostic repose sur l'identification des granulomes épithélioïdes et à cellules géantes qui sont centrés par une nécrose anhisto. L'évolution est le plus souvent favorable après un traitement médical et avec une bonne observance.

Conclusion

La tuberculose digestive est caractérisée par un polymorphisme clinique et radiologique. La confirmation diagnostique repose sur l'examen histologique. La reconnaissance des lésions tuberculeuses à l'histologie reste élément-clé pour éviter une chirurgie lourde et inutile et permet d'instaurer un traitement médical curatif.

DERMATOPATHOLOGIE/PRATIQUE/INFORMATIQUE / PEDAGOGIE

CA90. Apport d'un audit Lean dans un Service de Pathologie

Auteurs : M. FUNES-DE-LA-VEGA (1), V. PAP (1), D. AUBRIGNAT (1), E. COURCET (1), L.M. DUBOIS (1-2), H. ANDRIANIINA (1), A. MILLIERE (1), B. TOURNIER (1-2), F. HARIZAY (1), D. MOLLY (1), C. CHAPUSOT (1-2), M.H. AUBRIOT-LORTON (1-2), L. MARTIN (1-2)

- (1) Service de Pathologie PTB, CHU, 21070 Dijon, France
- (2) Plateforme de Génétique des Cancers, site CHU, 21070 Dijon, France

Introduction

Notre service hospitalo-universitaire connaît des difficultés qui se traduisent par un allongement des délais de réponses. Le manque de pathologiste et l'augmentation de l'activité sont les deux principaux facteurs à l'origine de ces dysfonctionnements. Malgré un projet de Service innovant et la mise en place d'actions structurantes, des difficultés récurrentes persistent.

Objectifs

Réaliser un audit Lean pour s'assurer que l'ensemble des voies d'optimisation ont été mises en œuvre.

Matériel et méthodes. L'application de la méthodologie Lean-6-sigma a permis d'analyser les processus des secteurs conventionnels et moléculaires, de définir les goulets d'étranglement, d'évaluer les actions à non valeur ajoutée et de proposer des solutions. Les 5 outils sélectionnés ont été : Gemba-Walk, Value-Stream-Mapping, diagramme spaghetti, atelier Kaizen et matrice de priorisation. L'activité des 3 dernières années a été transmise à l'auditeur externe. **Résultats.** L'audit Lean a eu lieu du 04/10/2016 au 02/11/2016. Il a mobilisé l'ensemble des métiers du Service et analysé la chaîne de production, de la prescription à la phase post-analytique. Le rapport d'étonnement a confirmé la qualité du plateau technique mais a souligné le manque de marche en avant (diagrammes spaghetti surchargés) et l'exigüité de certains espaces de travail (réception). L'augmentation de la charge de travail (8% entre 2015 et 2016) malgré l'externalisation d'une partie des prélèvements vers le secteur privé, a un impact important sur la réception et les pathologistes. D'une distribution normale et maîtrisée des délais de réponse, l'enregistrement et l'édition du compte rendu, nous sommes passés à une distribution anormale qui ne permet plus de s'engager sur des délais. La configuration des postes des techniciens est le plus souvent critique (75% des jours ouvrés), ne permettant pas de réaliser les tâches à non valeur ajoutée (qualité, validation de méthodes, protocoles) et parfois les tâches quotidiennes (coupes, immunohistochimie). Les principaux goulets d'étranglement intéressent les secteurs pré-analytiques (enregistrement des examens de pathologie moléculaire), analytique (cytologie après 15h, saturation de l'automate d'IHC, 1 run de NGS/semaine, surcharge des pathologistes) et post-analytique (absences au secrétariat, diffusion par courrier).

Discussion. Parmi les 72 actions identifiées, plus des 2/3 concernent le secteur conventionnel. Elles visent à mieux gérer la surproduction, améliorer les conditions de travail et anticiper le développement de nouvelles activités. Leur mise en œuvre va nécessiter du temps « projet », des investissements en équipement et le recrutement temporaire et/ou pérenne de personnel.

Conclusion

L'évaluation de l'audit Lean est positive (Service, Pôle et Direction). Elle a validé la cohérence des actions déjà entreprises. Des actions avec les directions supports (achat, informatique, bio-médical, travaux, ressources humaines) ont été mises en place. Les actions les plus simples ont été priorisées et commencent à être déployées. Les autres qui nécessitent des ressources supplémentaires font l'objet d'évaluation complémentaire et d'un suivi.

CA91. Proposition d'un stade histopronostique pour l'hidradénite suppurée, et appréciation de sa reproductibilité à travers une série de 182 préparations histologiques.**Auteurs :** C. JOACHIM-NAEPELS (1-2), G. TOUBEAU (1-3), C. ATTENCOURT (3), G. CHABY (2), T. PETIT (1)

- (1) Centre de Pathologie des Hauts-de-France, 51 rue Jeanne d'Arc, 80000 Amiens
- (2) Service de Dermatologie, CHU Amiens-Picardie - site nord, place Victor Pauchet, 80000 Amiens
- (3) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Amiens-Picardie - site nord, place Victor Pauchet, 80000 Amiens

Introduction

L'hidradénite suppurée est une pathologie inflammatoire chronique invalidante, liée à une occlusion folliculaire. Son traitement est parfois chirurgical.

Objectif

L'objectif de notre étude est de proposer une classification histologique simple de la sévérité des lésions de l'hidradénite suppurée selon l'évolution des processus inflammatoire et cicatriciel, et d'en évaluer la reproductibilité inter et intra observateurs.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, non interventionnelle, sur données médicales, monocentrique, menée actuellement, en aveugle, au sein du Centre de Pathologie des Hauts-de-France. Un nouvel examen histologique est réalisé sur 182 préparations histologiques pour lesquelles le diagnostic d'hidradénite a été proposé cliniquement et confirmé histologiquement, après l'indication d'un traitement chirurgical, entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2016. Pour chaque préparation histologique, l'examinateur recueille l'ensemble des éléments lésionnels et cicatriciels, puis attribue un stade selon le processus lésionnel le plus grave (5 stades, de 0 à 4) et le processus cicatriciel le plus avancé (5 stades, de A à D2).

Dans un premier temps, chacune des préparations histologiques est relue par quatre pathologistes. Le critère de jugement principal reposera sur le pourcentage de réponses concordantes entre l'ensemble des examinateurs versus les réponses de l'examinateur référent, permettant d'évaluer la reproductibilité inter observateurs. Une seconde lecture de 50 préparations histologiques, sera réalisée à 4 mois, par l'un des examinateurs pour évaluer la reproductibilité intra observateur. Le pourcentage de réponses concordantes à 4 mois constituera l'un de nos critères de jugement secondaires. L'analyse statistique du critère de jugement principal de notre étude est basée sur le calcul du coefficient kappa de Fleiss, et l'analyse statistique des critères de jugement secondaires sur le calcul du coefficient kappa de Cohen. La significativité de ces tests est atteinte lorsque le coefficient kappa (k) est supérieur à 0,8 (80 %).

Discussion

Il n'existe aucune classification microscopique des pièces d'exérèse d'hidradénite suppurée. L'utilisation d'un tel outil permettrait une reproductibilité de la description, une homogénéisation des pratiques, et apporterait des précisions au diagnostic. Une diffusion auprès des pathologistes sera nécessaire pour encourager son utilisation. Elle permettrait d'estimer l'intensité du processus lésionnel et cicatriciel, et ainsi de mieux percevoir l'évolution de la maladie. Cette classification serait alors utile au dermatologue et au chirurgien plasticien pour adapter leur prise en charge thérapeutique post-chirurgicale.

Conclusion

La mise en place d'une classification microscopique pour l'hidradénite suppurée est une première. Elle pourrait être un outil complémentaire dans sa prise en charge diagnostique et thérapeutique. Son application à travers une série de 182 pièces d'exérèses devrait permettre de valider sa simplicité et sa reproductibilité inter et intra observateurs.

CA92. Glossaires, ontologies, concepts et annotations en ACP numérique. Domaine d'étude : le LBA**Auteurs :** F. CAPRON (1-2-3-4), P. ROUVIER (1-2-3), P. BREZILLON (2-5), C. BADOUAL (4-6), I. BROCHERIOU (1-2-3), G. LE-NAOUR (1-2-3)

- (1) Anatomie pathologique 1, HU Pitié-Salpêtrière, APHP, 47 bd de l'hôpital 75651 Paris, France
- (2) UPMC, 4 place Jussieu, 75006 Paris, France
- (3) UIMAP/LIMICS UMRS 1142, 15 rue de l'école de médecine, 75006 paris, France
- (4) ADICAP, 47 bd de l'hôpital, 75651 Paris, France
- (5) LIP 6, 4 place Jussieu, 75006 Paris, France
- (6) Anatomie pathologique Hôpital européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

L'ACP diagnostique de demain devrait être numérique et intelligente. La transition technologique est en action. Les modalités d'interface, les outils, les postes de travail et les réseaux sont en construction et des associations d'informatique en santé et de pathologie digitale prennent place dans le paysage de l'ACP internationale.

Dans l'effervescence numérique on pourrait simplement remplacer le microscope optique par les nouvelles interfaces de visualisations mais il nous semble important de revoir tout le workflow et notamment le cœur de métier : le jugement du médecin ACP observateur qui propose un diagnostic morphologique. L'annotation en ACP peut être libre ou mieux standardisée. Alors les éléments (items, concepts) porteurs du diagnostic deviendraient convenus et communautaires, susceptibles d'apparaître via les modules informatiques dans le compte-rendu structuré et informatisé.

La sémantique est fleurissante : thésaurus, librairie, lexique, glossaire, liste et ontologie (s). Il faut se comprendre, ACP et technologie informatique sémantique ; retenons aussi que cela correspond à faire de l'ingénierie des connaissances ou knowledge management.

Dans le cadre du développement d'un poste de travail numérique du futur l'UIMAP s'est intéressé à la conceptualisation du processus de rédaction des listes de termes (bilingue) des algorithmes du jugement / diagnostic.

Le choix de produire un glossaire (ontologie) pour le LBA est pragmatique, le domaine est retreint et bien maîtrisé par quelque uns d'entre nous ; il sert de modèle ou uzed case, d'autres fichiers plus complexes sont en phase d'élaboration (ponction-biopsie de nodule mammaire, biopsies de prostate, PBR notamment).

Dans le glossaire du domaine LBA (fichier Excel) nous avons conçu 10 sous domaines, 120 lignes et 300 objets. Les concepts (un mot, ou plus, alors encapsulés) ont été soumis à divers outils de codifications/catégorisation/classification (ADICAP, SNOMED, UMPLS) ; les résultats et les manques présentés. Le choix du formalisme de représentation (Xmind, Protégé, OWL, CxG, etc.) pour la modélisation des concepts sera fait en fonction du spectre des applications choisies de ce modèle (annotation, diagnostic, formation, génération et exploitation de collections d'images, etc.).

On prévoit donc 2 têtes de pont : le glossaire du domaine et les modèles de raisonnement. Ces supports auront de multiples usages : cœur de métier, rangement d'images d'intérêt ou de référence, enseignement, formation. Les outils de reconnaissance automatiques seront d'autant plus fiables que des équipes partageront leurs données et valideront les images gold standard.

DERMATOPATHOLOGIE/PRATIQUE/INFORMATIQUE / PEDAGOGIE

CA93. Réforme du 3ème cycle des études de médecine et plate-forme nationale des DES : mise en place d'enseignements en ligne pour les internes en Anatomie et Cytologie Pathologiques sous l'égide du Collège des Pathologistes

Auteurs : COPATH (1)

(1) Collège des Pathologistes, Service de Pathologie Hop St Antoine, 75012 Paris

La réforme du 3ème cycle des études de médecine* s'applique aux internes nouvellement nommés en novembre 2017. Pour notre discipline Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP), le cursus comprend une première année "socle", suivie de trois années "d'approfondissement" puis d'une dernière année de "consolidation". Un point central de cette réforme est la mise en place d'une plate-forme nationale d'enseignements en ligne, dite plate-forme nationale des DES, extension de la plate-forme SIDES, servant de support de diffusion des connaissances théoriques à maîtriser par les internes. Les régions peuvent s'appuyer sur ces contenus pour décliner des modules en ligne et présentiels de mise en situation et d'évaluation afin d'aller, au-delà des connaissances, vers des compétences professionnelles.

Les collèges de spécialités ont été des interlocuteurs privilégiés des tutelles dans l'élaboration de cette réforme. La réunion nationale des enseignants organisée par le Président** du Collège des Pathologistes (Copath, <http://www.college-pathologistes.com/>) a permis de construire, en mars 2017, le programme de la phase socle, traitant d'une part des techniques et des principes d'organisation d'un laboratoire d'ACP, d'autre part des grands chapitres de la pathologie générale. Le Copath est en charge de la coordination des contenus ACP de la plate-forme des DES, en s'appuyant sur un comité pédagogique ainsi que sur un référent national et deux suppléants***. Les contenus d'apprentissage, créés par les enseignants d'ACP, sont principalement au format diaporama commenté, s'appuyant sur des lames virtuelles hébergées par certaines universités, le tout scénarisable en parcours pédagogiques. Chaque cours est élaboré par un rédacteur puis relu par un ou plusieurs relecteurs travaillant dans un autre établissement. On y trouvera aussi des autoévaluations, des liens vers des ressources externes, et des modules d'accompagnement tels que carnet de l'interne et portfolio numérique. Cette architecture reprend en partie celle du réseau inter-universitaire francophone en pathologie (RIUF-Path). Un des enjeux de la nouvelle plate-forme est pour l'ACP de retrouver une dimension internationale francophone et d'intégrer les contributions franco-canadiennes déjà réalisées dans RIUF-Path en pathologie spéciale. La mise en ligne de l'ensemble des contenus de pathologie spéciale pour le début de la phase d'approfondissement en novembre 2018 est l'objectif qui suit la mise en ligne de la phase socle, dès fin 2017. Tous ces contenus seront régulièrement actualisés.

A une époque où la multiplication des sources de connaissances peut dérouter certains, ces nouveaux enseignements en ligne validés par notre discipline seront pour nos internes une source essentielle de contenus pédagogiques, donnant ainsi une véritable dimension nationale à cette formation professionnalisante.

* Décret n° 2016-1597 du 25 novembre 2016, et arrêtés de 2017

** Jean-François Fléjou, Université Pierre et Marie Curie

*** Philippe Bertheau, Université Paris Diderot ; Séverine Valmary-Degano, Université de Bourgogne Franche-Comté et Emmanuelle Uro-Coste, Université de Toulouse

DERMATOPATHOLOGIE/PRATIQUE/INFORMATIQUE / PEDAGOGIE

CA94. apport de l'examen histologique dans l'établissement des causes de la mort subite

Auteurs : Y. MELLOUKI (1-2), L.SELLAMI (1-2), F. GUEHRIA (1-2), Y. ZERAIRIA (1-2), N. BELKHADJA (1-2), L. SAKER(1-2), F. KAIIOUS (1-2), A. MIRA (1-2)

(1) Service de médecine légale CHU 23000 Annaba

(2) Faculté de médecine université badji mokhtar 23000 Annaba

La mort subite pose de nombreux problèmes en médecine légale thanatologique.

Lors de l'autopsie médico-judiciaire, la mission du pathologiste est souvent dictée par les circonstances de la mort avec comme objectif principal l'établissement de la cause de la mort avec exactitude. L'objectif de cette présentation est d'apprécier le caractère crucial du temps histologique de l'autopsie dans l'appréciation de la cause de la mort.

A cet effet nous vous présentons une observation à l'aide d'une iconographie, une jeune fille, âgée de 25 ans, retrouvée sans vie dans sa chambre, sans antécédents pathologiques connus.

Les constatations macroscopiques initiales ont permis de mettre en évidence une masse ovoïde, bien limitée, de couleur blanc grisâtre, de siège intra-ventriculaire, alors que sur le plan histologique, il, s'agit d'une structures folliculaires avec granulome tuberculoïde.

En conclusion, l'examen histologique revêt un intérêt primordial dans l'autopsie médico-légale et notamment dans la mort subite, elle a permis de déterminer la cause exacte de la mort.

DERMATOPATHOLOGIE/PRATIQUE/INFORMATIQUE / PEDAGOGIE

CA95. Pseudoxanthome élastique cutis-laxa like : une présentation clinique déroutante d'une pathologie rare.

Auteurs : M. REGRAGUI (1), F. MARNISSI (1), M. KARKOURI (1), A. ABOUTAAM (2), F. HALI (2), S. CHIHEB (2)

(1) Laboratoire central d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU ibn Rochd, 20210, Casablanca, Maroc

(2) Service de dermatologie et de vénéréologie, CHU ibn Rochd, 20210, Casablanca, Maroc

Le pseudoxanthome élastique ou syndrome de Groenblad-Strandberg est une affection génétique rare du tissu élastique caractérisé par une dégénérescence des fibres élastiques avec minéralisation. Les organes les plus fréquemment atteints sont la peau, les yeux et le système vasculaire. Au niveau cutané, le pseudoxanthome élastique se manifeste le plus souvent par des papules jaunâtres localisées préférentiellement au niveau du cou et des plis de flexion qui coalescent en plaques. Nous rapportons un cas exceptionnel de pseudoxanthome élastique se manifestant par un relâchement cutané diffus cutis-laxa like.

Observation

Femme de 26 ans présentant depuis 10 ans un relâchement cutané d'apparition progressive ayant débuté au niveau du cou pour s'étendre vers le tronc et les membres. L'examen dermatologique révélait outre le relâchement cutané, la présence de papules jaunâtres cervicales bilatérales. Les muqueuses étaient d'aspect normal.

La biopsie cutanée montrait une fibrose du derme, associée à une distribution anormale des fibres élastiques s'accumulant en certains endroits, ailleurs, elles étaient fragmentées. On notait également des foyers de calcification et d'ossification. Le diagnostic de pseudoxanthome élastique cutis-laxa like avec ossification a été posé.

Les bilans ophtalmologique, cardiologique et biologique (calcémie,

phosphorémie, électrophorèse des protéines, temps de prothrombine) réalisés étaient normaux.

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une affection autosomique récessive du tissu conjonctif. Elle serait secondaire à une mutation du gène *ABCC6* localisé sur le chromosome 16p13.1 donnant lieu à une minéralisation diffuse plus manifeste au niveau des tissus élastiques de la peau, des yeux et des vaisseaux. Les modifications cutanées sont souvent inaugurales. Dans de rares cas, ces modifications sont rapidement évolutives et étendues avec un relâchement cutané diffus donnant un aspect de *cutis laxa*. Ces formes étaient, dans quelques cas rapportés, associées à des troubles de la coagulation. Le diagnostic est clinique, confirmé par la biopsie cutanée. Histologiquement, le pseudoxanthome élastique se caractérise par la minéralisation et la fragmentation progressive des fibres élastiques du derme. Le diagnostic différentiel se pose avec le *cutis laxa* dans sa forme héréditaire ou acquise, mais la présence de dépôts calciques en microscopie standard, permet d'éliminer ce dernier. Le pronostic dépend essentiellement de l'atteinte vasculaire.

A travers ce cas que nous rapportons, nous mettons la lumière sur une génodermatose rare : le pseudoxanthome élastique tout en soulevant le fait que le relâchement cutané "*cutis laxa-like*" est une manifestation clinique hétérogène pouvant relever de différentes étiologies.

DERMATOPATHOLOGIE/PRACTIQUE/INFORMATIQUE / PEDAGOGIE

CA96. intérêt diagnostique de la protéine P16 dans les lésions mélanocytaires

Auteurs : A.RABBOUDI (1), S.NECHI(1), A.DOUGGAZ(1), A.CHAABENE(1), H.KILANI(1), A.TRIKI(2), E.CHELBI(1).

- (1) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Mohamed Taher Maamouri, Mrezgua,8000, Nabeul, Tunisie.
(2) Service de chirurgie générale, Hôpital Mohamed Taher Maamouri, Mrezgua,8000, Nabeul, Tunisie.

Introduction

Face à une lésion mélanocytaire, le pathologiste se heurte parfois à des difficultés majeures quand à sa nature maligne, d'où le recours à de nouveaux marqueurs tel que la protéine P16 pour conforter le diagnostic de malignité/bénignité.

Objectif

Évaluer la valeur de l'expression de la protéine P16 dans le diagnostic de malignité des lésions mélanocytaires.

Méthodes

Nous avons comparé l'expression de la protéine P16 entre 25 mélanomes et 25 naevus communs, colligés dans le service d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'Hôpital Mohamed Taher Maamouri, Nabeul pendant une période de 10 ans (2010-2015). L'étude immunohistochimique était pratiquée par l'anticorps monoclonal p16INK4a (clone E6H4). Nous avons évalué le type du marquage (nucléaire ou cytoplasmique), le pourcentage des cellules marquées et l'intensité du marquage (1 : faible, 2 : modérée, 3 : intense). Les données ont été analysées en utilisant le logiciel SPSS version 22 avec le test t de Student pour comparer les moyennes ($p < 0.05$) et la courbe ROC pour calculer les Seuils de positivité.

Résultats

Le marquage nucléaire était noté dans 100% des naevus et dans 13/25 (52%) des mélanomes avec une différence statistiquement significative ($p < 0.0001$). L'expression cytoplasmique n'était pas significativement différente entre les naevus et les mélanomes. Dans les naevus, 54% des cellules en moyenne sont positives avec une intensité sévère (3+) versus une moyenne de 12% dans les mélanomes et une intensité faible. Un seuil de positivité a été défini par un pourcentage de cellules marquées inférieur à 25% et une intensité faible.

Discussion

Les tumeurs mélaniques sont considérées comme des lésions peu

consommatrices d'immunohistochimie. Leur diagnostic repose essentiellement sur les critères morphologiques. Le recours à l'immunohistochimie s'impose souvent pour confirmer la nature mélanocytaire. Devant certaines lésions ambiguës où le diagnostic de malignité/bénignité n'est pas certains comme pour les tumeurs spizoïdes, le pathologiste a besoin de recourir à certains marqueurs (HMB45, anti-Melan A, Ki67, anti-P16) pour étayer le diagnostic. La protéine P16 a été initialement étudiée sur des mélanomes familiaux, certains ont émis l'hypothèse que sa perte d'expression était en faveur de la malignité, comme ça était retrouvé dans notre étude. D'autres études destinées à infirmer ou à confirmer cette hypothèse ont des résultats disparates. Cette discordance des résultats peut être expliquée par plusieurs facteurs : le type d'anticorps utilisé, la méthode d'interprétation du marquage...

Conclusion

La perte d'expression de la protéine P16 peut constituer un argument permettant de conforter le diagnostic de malignité des lésions mélanocytaires. Cet argument doit être confronté à l'aspect morphologique et aux données des autres immunomarquages.

DERMATOPATHOLOGIE/PRACTIQUE/INFORMATIQUE / PEDAGOGIE

CA97. Caractéristiques histologiques de la sarcoïdose cutanée

Auteurs : S. BENREJEB (1), A. ZEHANI (1), I. CHELLY (1), M.BANI (1), I.BENGHORBEL (2), S.ZOUAOU (2), S.HAOUET (1), N.KCHIR (1)

- (1) Service d'anatomie pathologique et cytologique, hôpital la rabta, Tunis, Tunisie
(2) Service de médecine interne, hôpital la rabta, Tunis, Tunisie

Introduction

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse systémique d'étiologie inconnue. L'atteinte cutanée occupe une place privilégiée puisqu'elle est observée dans >1/3 cas pouvant être révélatrice de la maladie dans 25% des cas. La biopsie est la clé du diagnostic, cependant l'image histologique typique du granulome sarcoïdique est parfois difficile à distinguer de celle des autres granulomatoses cutanées.

Objectif

Le but de cette étude était d'analyser les caractéristiques histologiques de la sarcoïdose cutanée.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 12 cas de sarcoïdose cutanée diagnostiqués dans notre institution sur une période de 6 ans (2008-2015). Une relecture des lames a été effectuée par deux pathologistes pour analyser les caractéristiques histologiques : modifications de l'épiderme, les caractéristiques de l'infiltrat inflammatoire dermique (densité, topographie, disposition, distribution et confluence des granulomes), les caractéristiques des granulomes (composition cellulaire, nécrose, fibrose, corps étranger, corps astéroïde, corps de schaumann) et lésions vasculaires. Une consultation des dossiers cliniques a été réalisée et le diagnostic de sarcoïdose a été confirmé sur des arguments cliniques et biologiques.

Résultats

L'infiltrat granulomateux épithélioïde était retrouvé dans tous les cas. La densité de cet infiltrat était légère (1 cas), modérée (6 cas) ou sévère (5 cas). Dans 5 cas, il était essentiellement lymphocytaire. Cet infiltrat était majoritairement à disposition horizontal (7 cas), localisé au niveau du derme superficiel dans tous les cas et s'étendant en profondeur dans 7 cas. Il était le plus souvent de distribution interstitielle (10 cas), à renforcement péri-annexiel (7 cas). Une nécrose de type fibrinoïde a été retrouvée dans 3 cas. La fibrose a été notée dans la moitié des cas. La présence d'un corps étranger a été observée dans un cas. Il n'a pas été observé de corps de shauman ou de corps astéroïdes. Des modifications épidermiques ont été retrouvées dans 83,33% des cas représentées principalement par l'atrophie et l'hyperkératose parakératosique.

Discussion

L'aspect histologique caractéristique de la sarcoïdose cutanée est la présence d'un granulome épithélioïde non nécrosant. Cependant, cet

aspect n'est pas spécifique et peut être observé dans de nombreuses pathologies. C'est ainsi que l'analyse des autres signes histologiques retrouve tout son intérêt, permettant d'orienter le diagnostic. En effet, dans notre étude, la disposition de l'infiltrat granulomateux était le plus souvent horizontal (7 cas), localisé plutôt dans le derme superficiel. La distribution était interstielle dans tous les cas et à renforcement périannexiel (7 cas). Les modifications épidermiques notamment l'atrophie semblent plus fréquentes que ce qui est connue.

Conclusion

Bien que le granulome épithélioïde est la lésion la plus caractéristique de la sarcoïdose cutanée, le pathologiste doit prendre en considération les lésions élémentaires non spécifiques afin d'étayer le diagnostic.

DERMATOPATHOLOGIE / PRATIQUE / INFORMATIQUE / PEDAGOGIE

CA98. Tumeurs annexielles cutanées de l'Orient: étude épidémiologique et anatomopathologique avec revue de littérature. À propos de 35 cas

Auteurs : K. OQBANI (1), N. HARCHICHI (2), A. MOUMNI (2), S. ABBAOUI (1)

- (1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Mohammed VI, 60000, Oujda, Maroc
- (2) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Al Farabi, 60000, Oujda, Maroc

Introduction / objectif

Les tumeurs annexielles cutanées (TAC) sont des tumeurs primitives cutanées rares et hétérogènes. Elles sont dominées du point de vue morphologique par leur polymorphisme lésionnel. Le but de cette étude est de relever le profil épidémiologique et les différents aspects anatomopathologiques de ce groupe de tumeurs et de dégager le défi concernant la prise en charge et le problème de diagnostic différentiel surtout pour les tumeurs annexielles malignes.

Matériels et méthodes

Trente cinq cas de TAC sont colligés au service d'anatomopathologie de l'hôpital Farabi d'Oujda durant 3 ans.

Résultats

L'âge des patients se situe entre 8 et 90 ans avec une moyenne d'âge de 53,7 ans. Une légère prédominance féminine est notée. La population âgée de plus de 60 ans représente 45% des cas. Le siège de prédilection est la région de la tête et du cou (77%). La durée moyenne d'évolution est de 25 mois. Le motif de consultation est représenté dans plus de la moitié des cas par un nodule (37%) et une tumeur bourgeonnante (31%). Les prélèvements sont représentés par des biopsies exérèses dans 82,8% des cas et par des biopsies cutanées dans 17% des cas. Ils sont adressés par des dermatologues dans seulement 62,8% des cas. Dans uniquement 28 cas, les diagnostics sont évoqués par les cliniciens et seuls 3 cas sont compatibles avec le diagnostic histologique. Les tumeurs bénignes (82,8%) sont plus fréquentes que les tumeurs malignes (17%). Ces dernières sont observées chez des patients âgés avec une moyenne d'âge de 70,5 ans vs 49,9 ans pour les tumeurs bénignes. La différenciation est sudorale dans 45,7% des cas, folliculaire dans 40% des cas, et sébacée dans 14,3% des cas. Un cas de diagnostic difficile est étiqueté comme une tumeur annexielle maligne. Le type histologique le plus fréquent est le pilomatricome (22,8%).

Discussion / conclusion

Les tumeurs annexielles cutanées sont rares caractérisées par leur grande diversité et leurs aspects cliniques peu spécifiques, ce qui explique la discordance clinico-histologique observée dans la majorité des cas. Ces lésions doivent être connues du clinicien et du pathologiste et notamment en ce qui concerne leur évolution et leur pronostic, afin d'adapter les attitudes thérapeutiques. Le profil épidémiologique et les aspects anatomopathologiques qui ressortent sont globalement superposables à ceux rapportés dans la littérature. Elles sont majoritairement bénignes dominées par le pilomatricome. Elles sont à prédominance masculine, ce qui n'est pas le cas de notre étude. Les carcinomes annexiels sont des tumeurs de faible

prévalence, agressives, mal connues survenant à un âge plus avancé et posant le problème de diagnostic différentiel avec une métastase d'adénocarcinome et de prise en charge thérapeutique.

DERMATOPATHOLOGIE / PRATIQUE / INFORMATIQUE / PEDAGOGIE

CA99. Faisabilité des examens extemporanés par télépathologie à partir d'une structure chirurgicale dépourvue de laboratoire de pathologie ?

Auteurs : A. CANARD (1), C. GABIGNON (1), N. GOASGUEN (2), J.F. FLEJOU (1), B. FABIANI (1)

- (1) Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France
- (2) Groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, 125 Rue d'Avron, 75020 Paris, France

Introduction

La technologie des lames virtuelles est maintenant utilisée en situation diagnostique, pour second avis et examen extemporané. Ce travail rapporte le bilan des examens extemporanés effectués par télépathologie entre notre service d'anatomie et cytologie pathologiques (ACP) et le bloc opératoire du service de chirurgie digestive d'un autre hôpital ne disposant pas de structure d'anatomie pathologique. De juin 2014 à décembre 2016, dans le cadre d'un projet de télépathologie régional piloté par l'ARS, a été mis en place un démonstrateur ; ce binôme ACP/chirurgie digestive était un site pilote du volet téléextemporané.

Objectifs

Démontrer la faisabilité de l'examen extemporané par télépathologie dans une structure hospitalière ne disposant ni de pathologiste ni de technicien de pathologie.

Méthodes

Un scanner de lames, un banc macroscopique et un cryostat ont été installés au bloc opératoire. Deux techniciennes du laboratoire de biologie médicale du même hôpital ont suivi un parcours d'habilitation à la coupe au cryostat et à la coloration dans le laboratoire d'ACP et ont été formées à l'utilisation du scanner de lames et des logiciels. Pendant l'examen extemporané, une des techniciennes était seule présente sur le site du prélèvement. Le pathologiste dans le service d'ACP, visualisait la feuille de demande et le prélèvement fourni par le chirurgien destiné à l'examen extemporané via le banc macroscopique. La technicienne coupait, colorait le prélèvement congelé, numérisait la lame et ouvrait la webconférence qui permettait au pathologiste de prendre la main sur l'ordinateur pilotant le scanner de lames, de visualiser la lame virtuelle sur la station d'analyse en ACP et de transmettre le résultat au chirurgien par téléphone.

Résultats

Soixante-huit demandes ont été réalisées et 63 ont abouti à un diagnostic (93%). Dans cinq cas des problèmes techniques n'ont pas permis de répondre, en raison d'un prélèvement calcifié ou adipeux (2 cas), d'une panne du cryostat ou du scanner (3 cas). Le délai moyen de réponse était de 39 minutes. La concordance diagnostique du diagnostic extemporané avec le résultat définitif était de 98%. Durant cette même période, 17 demandes d'examen extemporané n'ont pas pu être prises en charge par télépathologie en raison de la non-disponibilité des techniciennes, 6 ont été annulées par le chirurgien et 11 envoyées par coursier en ACP.

Conclusion

Ces résultats montrent que l'examen extemporané par télépathologie est réalisable à partir d'une structure chirurgicale dépourvue de laboratoire de pathologie. Elle souligne cependant la nécessité d'une formation des techniciens de biologie à la gestion du prélèvement tissulaire et d'une organisation de la structure chirurgicale pour répondre à toutes les demandes d'examen extemporané. Un volume suffisant d'examen est en effet indispensable pour assurer le maintien des compétences (médicales et techniques) et une maintenance des systèmes informatiques.

CA100. Carcinome sudoral polymorphe de la cheville : entité rare, à propos d'une observation

Auteurs : A.HADJI (1), D. BAICHE (1), M. OUEZZANI (1), A. M.MEDJAMIA (2), A. BELARBI (1)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques CHU Douéra, Algérie
(2) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques CHU Oran, Algérie

Introduction

Le carcinome sudoral polymorphe (CSP) est une tumeur annexe maligne très rare. Le terme polymorphe suggère une hétérogénéité morphologique. Il s'agit d'une entité récente décrite en 1994 par Suster et Wrong.

Observation

Nous rapportons le cas d'un homme âgé de 75 ans, sans antécédents médico-chirurgicaux particuliers, qui consulte pour une lésion cutanée bourgeonnante de la cheville gauche évoluant depuis 08 ans. Une biopsie exérèse a été réalisée.

Résultats

Nous avons reçu une pièce d'exérèse cutanée de (9x7.5) cm siège d'une lésion ulcéro-bourgeonnante de (6x5.5) cm. La tranche de section montre un aspect plein blanchâtre infiltrant. L'étude anatomopathologique a révélé une tumeur dermo-hypodermique, ulcérant l'épiderme en surface et présentant une différenciation sudorale eccrine. Elle comporte essentiellement deux aspects histologiques distincts:

- Le premier aspect est celui d'une lésion mal limitée, asymétrique, infiltrant l'hypoderme avec présence d'embolies vasculaires. Elle est faite d'amas et de boyaux de cellules claires présentant par endroit un aspect pseudo-végétal. On retrouve au sein de ces amas tumoraux des foyers de différenciation sudorale à contenu éosinophile mis en évidence par l'ACE.

On note également de nombreux foyers de différenciation malpighienne avec de véritables globes cornés. Le stroma est moyennement abondant scléro-hyalin. Le Ki67 est élevé par endroits. Ces aspects correspondent à un Hidradénocarcinome de bas grade.

- Le deuxième aspect est celui d'une prolifération dermique très infiltrante en profondeur avec engagements périnerveux faite de boyaux cellulaires d'aspect cribriforme composé de structures pseudo-kystiques à contenu éosinophile et entourées de cellules peu atypiques de nature myoépithéliale AML+. Ces boyaux baignent dans un stroma myxoïde. Ces aspects rappellent le carcinome adénoïde kystique primitif cutané. Devant ces deux aspects totalement différents le diagnostic retenu est celui d'un carcinome sudoral polymorphe.

Discussion

Le carcinome sudoral polymorphe est une tumeur annexe très rare se présentant cliniquement comme une lésion nodulaire de grande taille d'évolution lente. L'âge moyen de survenue est de 60 ans, avec une légère prédominance féminine 2F/1H. Le siège préférentiel sont les extrémités. Histologiquement, il s'agit d'une prolifération épithéliale polymorphe associant plusieurs aspects lésionnels. L'architecture est variable avec des aspects solides, trabéculaires, tubulaires, pseudopapillaires et cylindromateux. Les atypies cytonucléaires et les mitoses varient selon les lésions. Le stroma est le siège de remaniements hémorragiques, hyalins, myxoïdes ou kystiques. Cette tumeur présente un potentiel de récurrence locale. La survenue de métastases ganglionnaires régionales se voit dans les 3 à 6 ans qui suivent l'exérèse.

Conclusion

Le carcinome sudoral polymorphe est une entité très rare à ne pas méconnaître. Il faut y penser devant tout polymorphisme architectural de tumeurs annexielles.

CA101. Le carcinome trichoblastique avec différenciation sarcomatoïde: Une entité rare

Auteurs : N. MANSOURI (1), I. CHELLY (1), A. ZEHANI (1), R. HEDHLI (1), D. GHACHEM (1), H. AZZOUZ (1), S. HAOUET (1), N. KCHIR (1)

(1) Service d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital La Rabta, 1001, Tunis, Tunisie

Observation

Nous décrivons le cas d'une patiente âgée de 81 ans qui a consulté pour une lésion cutanée au niveau du dos évoluant depuis quelques mois. Une exérèse de la lésion a été réalisée. Il s'agissait d'une tumeur de nodulaire, largement ulcérée, mesurant 6.5x5.5x2 cm.

L'examen histologique a mis en évidence une prolifération maligne, qui ne montrait pas de connexion avec à l'épiderme et qui infiltrait l'hypoderme en profondeur. L'épiderme était ulcéré, surmonté par un enduit fibrino-leucocytaire. Cette prolifération était faite d'amas et de massifs parfois anastomotiques de cellules d'aspect basaloïde au sein d'un stroma fibro-inflammatoire abondant.

Les cellules tumorales étaient de petite taille basaloïdes. Les noyaux étaient arrondis ou ovoïdes nucléolés et hyperchromatiques. Les cellules prenaient une disposition palissadique en périphérie des amas. Il existait quelques enroulements cellulaires ébauchant une différenciation pileaire.

Les mitoses étaient nombreuses. Il s'y associait une composante mésenchymateuse maligne faite de cellules fusiformes, aux noyaux volumineux parfois nucléolés.

Les cellules basaloïdes exprimaient CK, EMA et ACE. Les cellules fusiformes exprimaient focalement l'EMA. Elles étaient positives pour la vimentine et négatives pour la CK et l'ACE.

Diagnostic anatomopathologique

Carcinome trichoblastique avec composante sarcomatoïde

Commentaires

Le carcinome trichoblastique est une tumeur annexe maligne à différenciation pileaire.

Il s'agit d'une tumeur rare.

Elle affecte l'adulte jeune et siège préférentiellement au niveau du cuir chevelu et de la face.

Cette tumeur peut se développer sur un trichoblastome ou bien sur un trichoépithéliome (1) (2).

Histologiquement, il est difficile de différencier le carcinome trichoblastique du carcinome basocellulaire, spécialement sur des petits prélèvements biopsiques.

Une composante sarcomateuse associée définit le carcinosarcome trichoblastique. Elle est rare.

Dans les formes de haut grade, des métastases peuvent survenir (3) (4)

Le traitement repose principalement sur la chirurgie. Une radiothérapie adjuvante peut être utile dans les formes localement agressives (5)

**COMITE D'INTERFACE INSERM / ANATOMIE ET
CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE****CA102. Implication d'EGFR dans la progression sarcomateuse de haut grade du dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand**

Auteurs : A. OSIO (1,2), X. SHUO (2), M. EL BOUCHTAOUI (1,2), C. LEBOEUF (2), G. GAPIHAN (2), C. LEMAIGNAN (3), G. BOUSQUET (2,4,5), C. LEBBE (6,7), A. JANIN (1,2), M. BATTISTELLA (1,2)

(1) Département de Pathologie, Hôpital St Louis, APHP, Paris, France
(2) Université Paris Diderot, Inserm, UMR_S1165, Paris, France
(3) Service d'Oncologie, Hôpital St Louis, APHP, Paris, France
(4) Service d'Oncologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, France
(5) Université Paris 13, Villette, France
(6) Service de Dermatologie, Hôpital St Louis, Paris, France
(7) Université Paris Diderot, Inserm, UMR_S976, Paris, France

Introduction

Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (DFSP) est un cancer

principalement cutané, et représente 6% de l'ensemble des sarcomes des tissus mous. Il a habituellement une croissance lente, contrastant avec une propension aux récurrences locales et un risque d'évolution de 10 à 20% vers un sarcome de haut grade à potentiel métastatique (appelé DFSP transformé, DFSP-T). Les DFSP et DFSP-T sont caractérisés par un réarrangement COL1A1-PDGFB, entraînant une activation du PDGFR, cette translocation n'étant pas liée au risque évolutif. Une phosphorylation d'EGFR a été rapportée dans 7 DFSP antérieurement.

Objectifs

Analyser l'implication d'EGFR dans la progression locale des DFSP en DFSP-T.

Méthodes : Chez 22 patients (12 DFSP/10DFSP-T) avec tissu FFPE +/- congelé disponibles et ayant donné leur consentement, nous avons analysé l'expression d'EGFR, SNAIL1/2, ZEB1/2, TWIST1/2 et E-Cadherine par immunohistochimie et digital droplet-PCR (ddPCR), séquencé les hotspots d'EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, analysé le nombre de copies d'EGFR par ddPCR, et examiné la phosphorylation d'EGFR et de 42 autres kinases par Proteome phospho-array, dans 3 zones micro-anatomiques sélectionnées par microdissection laser : centre du DFSP, front de progression du DFSP, et zones de DFSP-T. Résultats : EGFR (protéine et mRNA) était exprimé chez 13/22 patients avec DFSP ou DFSP-T et augmentait significativement dans les zones de progression tumorale (front d'invasion, DFSP-T). Aucune mutation ou variation du nombre de copies d'EGFR n'était détectée, ni aucune mutation de KRAS, BRAF, et NRAS. Comme pour EGFR, l'expression de SNAIL1/2 augmentait significativement dans les zones de progression tumorale. La phosphorylation d'EGFR était détectée dans les DFSP et DFSP-T (plus élevée dans les DFSP-T). Parmi les voies de signalisation d'EGFR, la phosphorylation de STAT5a/b et mTOR était positivement corrélée à la phosphorylation d'EGFR ($r=0.87$, $p<0.05$ et $r=0.95$, $p<0.01$ respectivement), mais pas la phosphorylation de ERK dans la voie des MAP-kinases ($r=-0.18$, $p>0.70$).

Discussion

L'expression d'EGFR est connue dans divers sarcomes des tissus mous mais avait été peu étudiée dans les DFSP. L'expression d'EGFR dans les DFSP traduit une activation par phosphorylation, sans mutation ni amplification génique. Cette expression est parallèle à l'expression de SNAIL, molécule impliquée dans la transition épithélio-mésenchymateuse, connue dans les sarcomes pour être associé à une agressivité tumorale plus importante. L'expression d'EGFR augmente significativement dans la progression du DFSP vers le DFSP-T, et s'accompagne d'une activation d'aval de STAT5a/b et de mTOR.

Conclusion

L'évolution du DFSP vers un sarcome de haut grade implique l'augmentation d'expression d'EGFR et SNAIL, ainsi que l'activation d'EGFR et une signalisation par mTOR and STAT5a/b semblant prédominante. Ces voies activées dans les DFSP-T pourraient mener à de nouvelles propositions thérapeutiques dans les tumeurs avancées inopérables.

COMITE D'INTERFACE INSERM / ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CA103. Role of RelB and the alternative NF- κ B pathway in Diffuse Large B cell Lymphomas

Auteurs : Davi COLLARES (1), S. NUAN-ALIMAN (1), T. MOLINA (1), V. BAUD (1)

(1) NF- κ B, Differentiation and Cancer, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75014, Paris. 4, avenue de l'Observatoire 75006 Paris.

Introduction

The family of NF- κ B transcription factors plays a crucial role in the inflammatory and immune responses, cell proliferation and survival. When deregulated, these transcriptional factors can participate in tumor development, maintenance and even initiation, especially in hematopoietic cancer. NF- κ B has also been implicated in resistance to cancer treatments. The activation of NF- κ B is controlled by two main pathways: the classical or canonical, NF- κ B pathway, in which participate RelA and c-Rel; and the alternative or non-canonical NF-

κ B pathway, being RelB the main actor.

Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) accounts for 25% of all lymphomas. Even with the most modern therapies, cure index can be as low as 50%. In the years 2000, as an effort to better stratify this disease, gene expression profiles (GEP) allowed to classify around 85% of DLBCL cases into two groups: germinal center B-cell-like (GC) and activated B-cell-like (ABC), the similar gene expression profile compared to normal human B-cell subpopulations. In spite of this, DLBCL remains a very heterogeneous group with numerous mutations, which makes it difficult to define the best therapy for each case.

Objectives

Our studies focused on the role of RelB and the alternative NF- κ B pathway in the DLBCL physiopathology. We aimed to evaluate the status of RelB DNA binding activity in de novo DLBCL patients, and to test how RelB activity influences on survival of DLBCL-derived cells, at basal state and stress conditions.

Methods: Frozen samples from 80 de novo DLBCL patients were evaluated for RelB activity by Electrophoretic Mobility Shift assay (EMSA). Two RelB positive-DLBCL-derived cell lines (one GC and one ABC) were submitted to lentiviral transduction to knockdown RelB expression, and cell death was evaluated at the basal level as well as upon exposure to doxorubicin.

Results

We found that RelB has a protective role from doxorubicin-induced stress in DLBCL derived cell lines. Moreover, a high proportion of DLBCL samples from patients presented RelB activation, and 23% of them had RelB activity that was as high or even higher than RelA, a never seen before feature. RelB DNA binding activity correlates with poorer outcome. Altogether, these data suggest an important role of RelB in DLBCL.

Conclusion

Our data suggest that RelB may play a key role in drug resistance in DLBCL, being a potential new biomarker and target for specific therapy.

COMITE D'INTERFACE INSERM / ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CA104. L'hétérogénéité inter- et intra- tumorale dans le carcinome rénal à cellules claires et ses métastases : Histoire d'une patiente

Auteurs : J. DAGHER (1-2), A. BRUNOT (1), M. BEAUMONT (1), B. EVRARD (1), S-F. KAMMERER-JACQUET (1-2), F. DUGAY (1-3), A. LESPAGNOL (4), L. CORNEVIN (3), G. VERHOEST (5), K. BENSALAH (5), M-A. BELAUD-ROTUREAU (1-3), F. CHALMEL (1), N. RIOUX-LECLERCQ (1-2).

- (1) IRSET INSERM UMR 1085, Faculté de Médecine de Rennes 1, 35043 Rennes, France
- (2) Université de Rennes 1, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, F-35042 Rennes, France
- (3) Université de Rennes 1, Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, F-35042 Rennes, France
- (4) Université de Rennes 1, Service de Génétique Moléculaire et Génomique, F-35042 Rennes, France
- (5) Université de Rennes 1, Service d'Urologie, F-35042 Rennes, France

Introduction

Le carcinome à cellules claires du rein est un cancer très hétérogène. L'hétérogénéité tumorale est décrite essentiellement dans la tumeur primitive et peu d'études concernent les métastases correspondantes.

Objectifs

L'objectif de l'étude était de comparer le phénotype des tumeurs primitives et de leurs métastases dans le carcinome à cellules claires du rein par différentes approches histopathologiques et génomiques. Pour cela nous avons analysé chez une patiente la tumeur primitive correspondante et deux métastases surrénales synchrones ainsi qu'un thrombus porte.

Méthodes

Cette caractérisation histopathologique et génomique s'est effectuée

sur cinq aspects différents au niveau : histologique (grade, nécrose, pourcentage des cellules de haut grade, facteurs histo-pronostiques); immunohistochimie [vascularisation tumorale (CD31, VEGF), prolifération et agressivité tumorale (PAR-3, CXCR4, CAIX, BAP1, SETD2, PBRM1), et microenvironnement tumoral (PD1, PD-L1)]; du statut du gène VHL (mutation – délétion - hyperméthylation du promoteur) ; génomique comparative (puces CGH) ; et transcriptomique (puces à ARN).

Résultats

Histologiquement et en immunohistochimie, le profil des métastases est superposable à celui de la tumeur primitive de plus haut grade. Le statut du gène VHL ne diffère pas entre la tumeur primitive et ses métastases. Sur le plan génomique, il existe des anomalies récurrentes dans les tumeurs primitives et les métastases (-3p, -6q, -8p, -X), mais également des anomalies spécifiques aux métastases absentes dans les tumeurs primitives (-13, -17p, -16q). Au niveau du transcriptome, l'analyse a permis de discriminer trois groupes de patients associés à des événements transcriptionnels différents. Un premier groupe dit « primitif » composé de trois prélèvements sur la tumeur primitive est significativement associé à des gènes impliqués dans la réponse immunitaire, l'activation des lymphocytes T ou encore la prolifération cellulaire. Enfin, deux autres groupes « métastatiques » composés chacun d'un seul prélèvement primitif et de l'ensemble des prélèvements métastatiques répartis dans les deux groupes associés à des gènes impliqués dans les voies de la migration et la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, ou encore l'organisation de la matrice extracellulaire.

Discussion

Avec l'étude de l'hétérogénéité tumorale chez cette patiente poly-métastatique, nous démontrons qu'il existe en plus d'une hétérogénéité intra-tumorale au niveau de la tumeur primitive, une hétérogénéité intra-métastatique et inter-métastatique. De plus, tant au niveau protéique, génomique que transcriptomique, il existe au moins deux prélèvements primitifs susceptibles de contenir les clones originels ayant permis la colonisation des prélèvements métastatiques prélevés.

Conclusion

L'étude de l'hétérogénéité des tumeurs métastatiques semble donc essentielle afin de comprendre la carcinogenèse et envisager le développement de nouvelles thérapies ciblées.

COMITE D'INTERFACE INSERM / ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CA105. Co-expression de Tim-3 et PD-1 sur les lymphocytes T-CD8 intratumoraux de mauvais pronostic dans le carcinome rénal : analyse multiplex et quantification automatique à l'aide de la technologie Vectra

Auteurs : Clémence GRANIER (1,2), Emeline VINATIER (1,2,3), Elia COLIN (1,2), Marion MANDAVIT (1,2), Charles DARIANE (1,2,4), Virginie VERKARRE (5), Lucie BIARD (6), Hélène ROUSSEL (1,2,5), Eléonore DE GUILLEBON (7), Charlotte BLANC (1,2), Antonin SALDMANN (3), Cécile BADOUAL (1,2,5), Alain GEY* (1,2,3), Éric TARTOUR* (1,2,3)

- (1) INSERM U970, Université Paris Descartes Sorbonne Paris-Cité, Paris. 75015 France
- (2) Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, Paris. France
- (3) Hôpital Européen Georges Pompidou. Service d'Immunologie. Paris. France
- (4) Hôpital Européen Georges Pompidou. Service d'Urologie. Paris. France
- (5) Hôpital Européen Georges Pompidou. Service d'Anatomie pathologique. Paris. France
- (6) INSERM U1153, Equipe ECSTRA, Université Paris Diderot Paris 7, Paris. France
- (7) Hôpital Européen Georges Pompidou. Service d'Oncologie. Paris. France

L'immunothérapie ciblant l'axe PD-1/PD-L1 a fait ses preuves dans le traitement de nombreux cancers. Une surexpression des molécules inhibitrices telles PD-1, Tim-3, LAG-3, CTLA-4 dans le microenvironnement tumoral à la surface des lymphocytes intratumoraux (Lyt) a été décrite ainsi qu'une dysfonctionnalité des Lyt coexprimant PD-1 et Tim-3 dans les carcinomes rénaux.

La plupart des analyses sont effectuées par cytométrie en flux ou marquage immunoenzymatiques.

Cette étude est la première à utiliser une technologie d'immunofluorescence multiplexe pour corréler l'expression de PD-1 et Tim-3 sur les Lyt-CD8+ aux critères cliniques de survie et survie sans récurrence.

Afin de quantifier les Lyt-CD8 coexprimant des récepteurs inhibiteurs, les immunomarquages de PD-1 (CyTM3), Tim-3 (Alexa FluorR 488) et CD8 (Cyan 5) et une coloration du noyau au Dapi ont été effectués sur une cohorte rétrospective de 87 échantillons de carcinomes rénaux à cellules claires inclus d'avril 1999 à juin 2005 dans la biobanque de l'Hôpital Necker, APHP. L'analyse des lames a été faite par le Vectra et l'analyse d'image dans le logiciel couplé Inform permettant une segmentation cellulaire et un compte cellulaire automatique. Cet outil Perkin Elmer® a aussi permis une analyse de PD-1 et Tim-3 à la résolution unicellulaire.

Une cohorte prospective de 42 patients incluant en prospectif des échantillons frais de tumeurs rénales a été analysée pour l'expression des molécules inhibitrices (PD-1, Tim-3, LAG-3, CTLA-4) par cytométrie en flux.

- L'infiltrat lymphocytaire intratumoral était hétérogène d'un patient à l'autre. Le nombre moyen de Lyt-CD8 était de 116.5 [1,6;1530] par champs avec des pourcentages d'expression de (i) PD-1+ Tim-3+/- 53.9 [0,5;99,7] SE: 30.3 (ii) PD-1+ Tim-3 - 15,8 [0;84,1] SE : 18,7 (ii) PD-1+ Tim-3 + 38,2 [0;92] SE : 28. Ces résultats ont été confirmés sur la cohorte prospective. La survie médiane de l'ensemble de la population était de 95,9 mois.
- Le niveau d'expression de PD-1 était supérieur sur les cellules Lyt CD8+ exprimant Tim-3
- Les Lyt CD8+ PD-1+ Tim-3 + étaient dysfonctionnels après activation (mesure de sécrétion d'IFN γ).
- Le pourcentage de Lyt CD8+ coexprimant PD-1 et Tim-3 était corrélé à des critères histologiques de gravité (TNM, Fhurman) et à un impact pronostique péjoratif (Survie sans récurrence)
- Les ligands de PD-1 (PD-L1) et Tim-3 (Gal-9) étaient exprimés à la surface des cellules tumorales (cytokératine+)

A l'aide de la technologie développée par Perkin Elmer®, une numération précise et reproductible de l'infiltrat lymphocytaire sur une importante cohorte rétrospective a permis de mettre en évidence que la coexpression de PD-1 et Tim-3 à la surface d'un Lyt a des conséquences biologiques (surexpression de PD-1, dysfonctionnalité) et clinique (critères histologiques sévères, survie sans récurrence moins bonne). Les ligands de PD-1 et Tim-3 sont exprimés par les cellules tumorales, laissant supposer une interaction fonctionnelle entre ces cellules.

COMITE D'INTERFACE INSERM / ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CA106. La présence d'emboles après chimiothérapie néoadjuvante est un fort facteur pronostique

Auteurs : Giang Thanh LAM (1,2), A.-S. HAMY (3,4), E. LAAS (1), L. DARRIGUES (1), T. BALEZEAU (5), J. GUERIN (5), A. LIWARTOWSKI (5), B. SADACCA (3,4), J.-Y. PIERGA (6), A. VINCENT-SALOMON (7), F. COUSSY (6), V. BECETTE (7), H. BONSANG-KITZIS (1), R. ROUZIER (1), J.-G. FERON (1), M. LAE (7), F. REYAL (7)

- (1) Département de Chirurgie, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, Paris, F-75248, France.
- (2) Service de Gynécologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, 30 bd de la Cluse, 1205 Genève, Suisse
- (3) Residual Tumor & Response to Treatment Laboratory, RT2Lab, Département de Recherche Translationnelle, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, Paris, F-75248, France.
- (4) U932, Immunity and Cancer, INSERM, Institut Curie, Paris, F-75248, France.
- (5) Département d'Informatique Médicale, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, Paris, F-75248, France
- (6) Département d'Oncologie Médicale, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, Paris, F-75248, France
- (7) Département de Biologie Tumorale, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, Paris, F-75248, France

Introduction

La présence d'emboles est un facteur de mauvais pronostic dans le

cancer du sein (CS). Les données sur la valeur des emboles dans le cadre d'une chimiothérapie néoadjuvante (CNA) sont rares.

Objectif

Le but de notre étude est d'évaluer la corrélation entre la présence d'emboles après CNA et le pronostic dans le CS.

Matériel et méthode

Entre 2000 et 2011, 1197 patientes ont été traitées pour un cancer du sein par CNA +/- trastuzumab à l'Institut Curie. Les informations concernant la présence d'emboles sur la pièce opératoire ont été extraites des dossiers médicaux. L'association des facteurs cliniques et pathologiques avec la survie sans maladie et la survie globale a été analysée grâce à un modèle de Cox.

Résultats

Sur les 1197 tumeurs, 528 étaient des tumeurs lumineales (44,1%), 375 des tumeurs triples négatives (TN) (31,3%), et 294 des tumeurs HER2-positifs (24,6%). Les emboles étaient présents sur 302 (25,2%) des pièces opératoires post-CNA, absents dans 531 (44,4%), et non mentionnés dans 364 (30,4%). La présence d'emboles après CNA était associée à une diminution significative de la survie sans maladie (HR=2.17, 95 CI [1.65 - 2.86], $p < 0.001$) et la magnitude de cette association variait selon le sous-type de CS (p -value pour l'interaction = 0.02), (luminal : HR=1.75, $p = 0.006$; TN : HR=2.77, $p < 0.001$; HER2-positif : HR=5.12, $p < 0.001$). Cette association persistait après analyse multivariée. En comparaison avec la réponse histologique complète, le pouvoir discriminant des emboles après CNA était supérieur au pouvoir discriminant de la réponse histologique complète. Chez les patientes présentant des emboles après CNA, la survie médiane sans maladie était de 19.1 et 58,5 mois respectivement pour les tumeurs TN et HER2-positifs.

La présence d'emboles après CNA était également associée à une diminution de la survie globale dans la population générale et dans les 3 sous-groupes de CS.

Discussion

Cette étude constituant la plus grosse série étudiant la valeur des emboles après CNA met en évidence un effet majeur des emboles sur la survie sans maladie et la survie globale. La présence d'emboles après CNA permet l'identification d'un sous-groupe de patientes présentant un mauvais pronostic pour lequel une seconde ligne de traitement pourrait être proposée.

Conclusion

La recherche d'emboles après chimiothérapie et sa mention systématique dans les rapports pathologiques après CNA doit être encouragée. Ce critère semble particulièrement pertinent pour sélectionner les patientes candidates pour un essai de traitement de seconde ligne après la CNA.

COMITE D'INTERFACE INSERM / ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CA107. Interactions lymphocytes B/ cellules stromales au sein de la niche des lymphomes folliculaires : vers une approche tridimensionnelle

Auteurs : Claire LAMAISON (1), M. GUIRRIEC (1), F. MOURCIN (1), K. TARTE (1)

(1) INSERM UMR 1236, Microenvironnement Cell differentiation iMmunology And Cancer, University Rennes

Le Lymphome folliculaire (LF) est le lymphome indolent le plus fréquent, touchant les centrocytes du centre germinatif (CG), dont la principale anomalie génétique est la translocation (14-18). Les progrès récents du séquençage haut débit ont permis d'identifier de multiples anomalies secondaires récurrentes qui sont indispensables à sa lymphomagenèse. Plusieurs de ces anomalies très fréquentes pourraient favoriser le dialogue avec le microenvironnement de soutien, et notamment le microenvironnement stromal.

Les objectifs de ce projet étaient de participer à la compréhension des mécanismes et des conséquences des interactions entre les

lymphocytes B tumoraux et les cellules stromales (CS), en étudiant d'une part l'effet sur le compartiment tumoral des axes de signalisation retrouvés dérégulés par les cellules stromales de LF, et d'autre part, d'étudier, in situ, les interactions physiques et organisationnelles entre le microenvironnement et les lymphocytes B dans le LF.

Nous avons ainsi caractérisé un modèle 3D d'étude fonctionnelle des interactions B/stroma, en étudiant la viabilité d'une lignée cellulaire B (DOHH2), au contact des CS, par cytométrie de flux, puis nous avons caractérisé le phénotype des CS induit au contact de la lignée B, par immunofluorescence. Afin de valider ce modèle, nous avons réalisé ces expériences en co-culture 2D. Il en résulte dans ce modèle 3D qu'il existe un effet supportif des CS sur la lignée cellulaire B et que le phénotype stromal est induit en phénotype stromal de type FRC like. Ces phénomènes, ne sont cependant pas retrouvés en co-culture 2D et restent une caractéristique primordiale identifiée dans le LF.

Enfin, dans l'optique d'étudier in situ, les interactions in situ entre le microenvironnement et les lymphocytes B dans le LF, nous avons mis au point le système de clarification sur organes lymphoïdes secondaires. Suite à la clarification de coupes d'amygdales de 500 μ m, nous avons pu obtenir des immunomarquages sur coupes épaisses et identifier différentes sous populations stromales, avec notamment les FRC, en extrafolliculaire qui produisent du CCL21, les FDC au sein du CG, et les lymphocytes B. Nous avons visualisé le réseau vasculaire intra et extra folliculaire. Tous les marquages ont été détectés sur plus de 250 μ m.

Ainsi, grâce à l'utilisation conjointe du système 3D et du système de clarification d'organes, ce projet constitue une étape cruciale dans la compréhension de la tumorigenèse du LF et permettra d'évaluer de multiples réseaux d'interactions cellulaires, à l'étude du rôle du microenvironnement, dans des phénomènes aussi cruciaux que la résistance aux drogues ou l'échappement du système immunitaire.

COMITE D'INTERFACE INSERM / ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CA108. Transparer un organe... et tout devient limpide !

Auteurs : K. ETOILE (1), C. ROSSIGNOL (1), I. LANTIER (1), M. EPARDAUD (1), F. LANTIER (1)

(1) UMR ISP 1282 Infectiologie et Santé Publique, équipe Imagerie et infectiologie (IMI), INRA Centre Val-de-Loire, Université François Rabelais Tours, 37380 Nouzilly

Les approches récentes de transparençation de tissus biologiques sont devenues d'intéressantes alternatives aux techniques d'histologie classique. En s'affranchissant de la coupe en tranches fines de l'organe à étudier, ces méthodes permettent, entre autres avantages, d'analyser dans son ensemble un organe intact. Associées à l'expression de protéines transgéniques fluorescentes (eGFP) ou à un immunomarquage de protéines d'intérêt révélées par immunofluorescence, elles permettent de visualiser en profondeur une distribution spatiale cellulaire dans un organe entier et d'en faire une reconstitution en 3D. Afin d'évaluer la pertinence de ces méthodes en Infectiologie, nous avons testé deux techniques récentes de transparençation, la i-DISCO (Renier et al, 2014) et la u-DISCO (Chenchen Pan et al, 2016), cette dernière présentant l'avantage de préserver la fluorescence endogène des protéines exprimées à partir de transgènes. Des poumons de souris infectées par des Mycobactéries BCG-eGFP ont été répartis en plusieurs lots puis immunomarqués ou non par un anticorps anti-GFP, avant d'être transparençés. La fluorescence est évaluée tout au long du protocole grâce à un imageur optique IVIS Spectrum (PerkinElmer). Compte-tenu du très bon rapport signal/bruit obtenu grâce à la transparence des tissus, les cellules immunomarquées ont ensuite été visualisées et cartographiées en 3D par microscopie confocale à balayage laser (Leica SP8). Après immunomarquage (anti-GFP) et contre-coloration, la technique u-DISCO permet l'observation d'une émission de fluorescence pendant plusieurs mois, et la visualisation des Mycobactéries et des lésions induites dans la totalité du poumon des souris infectées.

COMITE D'INTERFACE INSERM / ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CA109. Modèle d'hépatite chronique dans la maladie de Wilson : les souris K-O ATP7b-/-.

Auteurs : P.-M. LAVRUT (1), M. BOST (2), E. MINTZ (3), A. LACHAUX (4,5), V. HERVIEU (1)

- (1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Centre de Biologie et de Pathologie Est, 59 bd Pinel - 69677 - BRON, France
- (2) Laboratoire de pharmacotoxicologie et analyses des traces, Centre de Biologie et de Pathologie Est, 59 bd Pinel - 69677 - BRON, France
- (3) Université de Grenoble Alpes, LCBM-BioMet, F-38000 Grenoble, France
- (4) Service d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatrique, Hôpital Femme-Mère-Enfant, 59 bd Pinel - 69677 - BRON, France
- (5) Centre de référence national pour la maladie de Wilson, Hôpital Femme-Mère-Enfant, 59 bd Pinel - 69677 - BRON, France

Introduction

La maladie de Wilson (WD) est une toxicose cuprique résultant de mutations de l'ATP7b. Cette maladie autosomique récessive rare se caractérise par une atteinte neurologique et hépatique. Le gène en cause, codant pour une ATPase de transport du cuivre des hépatocytes est bien caractérisé mais la physiopathologie de la maladie reste mal comprise. De part son caractère asymptomatique ou fulminant, l'atteinte hépatique dans la WD reste en grande partie non élucidée. Les souris knock-out ATP7b-/- (KO) ont démontrées être un modèle phénotypiquement proche de la maladie humaine concernant ces implications hépatiques. Nous rapportons ici une large étude histologique des foies de souris ATP7b-/- avec ou sans traitement et sacrifiées à différents temps de vie.

Objectif

Proposer un modèle d'atteinte hépatique dans la WD afin de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie humaine.

Méthodes

244 souris (KO et wild-type) étaient euthanasiées entre 6 et 50 semaines (S). Les sérums étaient collectés et congelés pour analyses biologiques. Les foies de 183 souris étaient réséqués et fixés en formol tamponné pour examen histologique après conservation en congélation d'un fragment pour mesure du cuivre. Résultats : Les souris KO avaient toutes une concentration intra-hépatique en cuivre supérieure aux wild-type avec un pic à 20 S. L'étude histopathologique systématique réalisée mettait en évidence une fibrose hépatique progressive péri-sinusoïdale débutant entre 6 et 20 S et évoluant vers une fibrose diffuse entre 39 et 50 S. L'activité (corps apoptotiques) et l'inflammation augmentaient en parallèle de la cytolysse biologique mesurée dans le sérum des souris KO. D'importantes atypies cellulaires apparaissent chez les souris KO avec de volumineux hépatocytes dystrophiques. Ces anomalies étant améliorées par la D-penicillamine entre 39 et 50S. Les souris ne développaient pas de lésions dysplasiques ni de stéatose.

Discussion

L'examen histopathologique systématique de l'ensemble des foies des souris KO et WT nous amène à décrire un modèle spécifique d'atteinte hépatique par surcharge en Cu. Ainsi nous décrivons une fibrose hépatique progressive de type péri-sinusoïdale proche du modèle de fibrose décrite dans les hépatites métaboliques comme la NASH, rendant son évaluation clinico-radiologique difficile. Les atypies cellulaires augmentant au cours du temps en parallèle de la cytolysse biologique, l'activité et l'inflammation pourraient être à rapprocher de la ballonisation décrite comme signe d'activité dans les stéato-hépatites. Ces paramètres étant améliorés le traitement.

Conclusion

Nous validons ici les souris ATP7b-/- comme modèle d'hépatite chronique par surcharge en cuivre. Nos observations nous amène à proposer un modèle d'évolution d'hépatite chronique fibrosante au cours de la WD. Ceci contribue à améliorer les connaissances de l'atteinte hépatique de cette maladie pour améliorer la surveillance des patients asymptomatiques, pourrait permettre de développer un score histopronostique dans la WD et servir à tester de nouvelles thérapeutiques.

COMITE D'INTERFACE INSERM / ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CA110. LE PLGF, un marqueur placentaire témoin des lésions cérébrales vasculaires présentes chez les fœtus exposés à l'alcool in utero

Auteurs : M. LECUYER (1), A. LAQUERRIERE (1,3), S. BEKRI (1,5), C. LESUEUR (1,5), Y.RAMDANI (1), S. JEGOU (1), A. UGUEN (4), P. MARCORELLES (4), S. MARRET (1,2), B. J.GONZALEZ (1)

- (1) Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245 and Rouen University Hospital, Normandy Centre for Genomic and Personalized Medicine, Rouen, France.
- (2) Department of Neonatal Paediatrics and Intensive Care, Rouen University Hospital, Rouen, France.
- (3) Department of Pathology, Rouen University Hospital, France.
- (4) Department of Pathology, Brest University Hospital, France.
- (5) Department of Molecular Biochemistry, Rouen University Hospital, France

Introduction

La plupart des enfants exposés à l'alcool in utero ne présentent pas le syndrome d'alcoolisation fœtale caractéristique (FAS), mais des signes de sévérité variable entrant dans le spectre d'exposition à l'alcool (FADS). Un challenge majeur pour les cliniciens est de dépister précocement les conséquences cliniques et de permettre une prise en charge adaptée de ces enfants dès la naissance.

Objectifs and Méthodes

Le développement du cerveau, notamment la migration des interneurons, nécessite la mise en place d'une angiogenèse correcte. Puisque l'alcool altère l'angiogénèse cérébrale et que le placenta est une source majeure de facteurs angiogéniques, nous avons émis l'hypothèse qu'un dysfonctionnement placentaire lié à la prise maternelle d'alcool pouvait être impliqué dans la genèse des lésions vasculaires cérébrales. En réprimant ou surexprimant le PLGF chez la souris, nous avons étudié ses effets in vivo sur l'angiogénèse cérébrale. Chez l'humain, nous avons réalisé une étude comparative placentaire et neuropathologique moléculaire et morphologique entre fœtus exposés et sains, et entre les placentas et les cerveaux des fœtus exposés.

Résultats

Chez la souris, l'exposition prénatale à l'alcool induit une diminution significative des taux de PLGF placentaire et altère l'angiogénèse placentaire et cérébrale chez les fœtus exposés. La répression du PLGF placentaire perturbe l'expression du VEGF-R1 cérébral, reproduisant les effets de l'alcool sur le développement de la vascularisation. La surexpression du PLGF placentaire restaure son développement dans le cortex cérébral. Chez l'humain l'exposition à l'alcool altère la vascularisation placentaire et l'angiogénèse cérébrale. L'expression du PLGF placentaire (HIC et WB) est fortement diminuée, et les anomalies de la vascularisation cérébrale sont corrélées aux altérations placentaires.

Conclusion

Le défaut de sécrétion du PLGF placentaire est (au moins en grande partie) responsable des anomalies de l'angiogénèse cérébrale et pourrait constituer à la fois un marqueur d'exposition et de susceptibilité aux troubles psychomoteurs et cognitifs que présentent les enfants FADS. Un dosage du PLGF placentaire lors de la naissance pourrait donc permettre un diagnostic précoce du FADS.

COMITE D'INTERFACE INSERM / ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CA111. Identification du cancer du poumon non à petites cellules ALK réarrangé comme un candidat potentiel à l'immunothérapie après analyse en immunofluorescence multiparamétrique d'une combinaison de biomarqueurs

Auteurs : H. PINOT-ROUSSEL (1,2), E. DE GUILLEBON (1,4), L. BIARD (3), M. MANDAVIT (1), L. GIBAUT (2), E. FABRE (4), M. ANTOINE (5), P. HOFMAN (6), M. BEAU-FALLER (7), H. BLONS (8), C. DANIEL (9), F. LE PIMPEC-BARTHES (10), A. GEY (1,11), C. GRANIER (11), P. LAURENT-PUIG (8), S. OUDARD (4), P. BRUNEVAL (2), C. BADOUAL (1,2), J. CADRANEL (12), E. TARTOUR (1,11,13)

- (1) INSERM U970, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris-Cité. 75015. Paris France.
- (2) Hôpital Européen Georges Pompidou. Department of Pathology. 75015. Paris. France
- (3) Hôpital Saint Louis. Department of Biostatistics and Medical Information. 75010. Paris. France
- (4) Hôpital Européen Georges Pompidou. Department of Oncology. 75015. Paris. France
- (5) Hôpital Tenon. Department of Pathology, 75020. Paris. France
- (6) Hôpital Pasteur. Department of Pathology.06002. Nice. France
- (7) Hôpital de Hautepierre Strasbourg. Department of Biochemistry and Molecular Biology, 67091. Strasbourg. France
- (8) Hôpital Européen Georges Pompidou. Department of Biochemistry and Molecular Biology. 75015. Paris. France. INSERM UMR-S 1147.
- (9) Hôpital Bichat. Department of Pathology. 75018. Paris. France
- (10) Hôpital Européen Georges Pompidou. Department of Thoracic Surgery. 75015. Paris. France
- (11) Hôpital Européen Georges Pompidou ; AP-HP. Service d'Immunologie biologique
- (12) Hôpital Tenon ; APHP, Department of Pneumology. 75020. Paris. France
- (13) Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, Paris. France

Introduction

La recherche de biomarqueurs prédictifs de la réponse au blocage de la voie PD-1 / PD-L1 dans le cancer du poumon est un challenge d'actualité. La protéine réarrangée ALK est immunogène et a montré qu'elle permettait l'induction de l'expression de PD-L1. Seules quelques études ont analysé l'infiltration de lymphocytes T dans les adénocarcinomes ALK+ (ADC). Nous avons mis en place une plateforme d'immunofluorescence pour analyser de manière exhaustive le micro-environnement de ces tumeurs afin de potentialiser le développement de biomarqueurs de réponse aux immunothérapies.

Matériels et méthodes

Nous avons obtenu des prélèvements congelés de biopsies pulmonaires d'ADC ALK+ (n=29), d'ADC EGFR+ (n=27) et d'ADC WT (n=25). Trois co-marquages in situ en fluorescence ont été mis au point : un quadruple marquage anti PD-L1, PD-1, Cytokeratine 19 (CK19) et CD8, un triple marquage anti CD4, FoxP3 et CK19 et un double marquage Pan-kératine (AE1-AE3) et $\beta 2$ microglobuline. La lecture a été réalisée avec un microscope spectral Vectra®, Perkin Elmer® associé au logiciel d'analyse d'image Inform®.

Résultats

Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les différents groupes de patients atteints de cancer du poumon, ni dans le nombre moyen de LT CD8 + exprimant ou non PD-1, ni dans le rapport des LT CD8 / LT régulateurs. Le nombre moyen de cellules tumorales exprimant PD-L1 ($p = 0,012$) et le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 étaient plus élevés dans l'ADC ALK+ comparés aux ADC WT ou EGFR+. Nous avons observé une corrélation significative parmi les ADC ALK+ entre le nombre de CD8 + total ou intratumoral (intraT) PD-1 + et l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales suggérant un rôle possible de l'immunité adaptative dans la régulation de la PD -L1 sur ces cellules tumorales. Un biomarqueur composite a été défini. Le pourcentage de patients présentant deux critères de réponse clinique (% de PD-L1 sur les cellules tumorales et infiltration par cellules T intra-PD-1 + CD8 + ou CD8 +) était plus élevé dans l'ADC ALK. Ni l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales ni l'infiltration totale ou intraT des lymphocytes T CD8 + PD1+ étaient en corrélation avec le stade de la tumeur .

Discussion / Conclusion

Cette technique multiparamétrique d'immunofluorescence in situ

est adaptée à la recherche de biomarqueurs composites regroupant plusieurs facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie. Elle permet un décompte automatisé, reproductible en tenant compte du phénotype spécifique de chaque type cellulaire afin de permettre une localisation précise et fiable du marquage observé. Nos résultats sont en faveur de l'existence d'un sous-groupe de patients présentant un ADC ALK+, qui pourraient bénéficier d'un traitement par anti PD-1/ anti PD-L1, surtout si ce traitement est administré avant modification du microenvironnement immunitaire par le crizotinib.

COMITE D'INTERFACE INSERM / ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CA112. Caractérisation moléculaire par séquençage haut débit ciblé d'une série de lymphomes T cutanés primitifs non classables exprimant des marqueurs TFH (PTCL,NOS TFH cutanés)

Auteurs : N. TAZI, A. PUJALS, R. PELLETIER, L. PELLETIER, A. DUPUY, P. GAULARD, N. ORTONNE

Equipe 9 de l'unité INSERM U955 de l'institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB)
Hôpital Henri Mondor, Créteil ; Département de Pathologie ; 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex

Introduction

Les lymphomes T cutanés primitifs non classables (LTCTFH) exprimant des marqueurs TFH sont des lymphomes rares. Ils partagent avec les lymphomes T angioimmunoblastiques (LTAI) et les lymphomes T ganglionnaires PTCL,NOS un phénotype commun avec expression d'au moins 2 marqueurs TFH. Des études récentes rapportent une signature moléculaire proche entre ces lymphomes T PTCL,NOS TFH ganglionnaires et les LTAI.

But de l'étude

Analyse par séquençage haut débit nouvelle génération NGS d'une série de LTCTFH en utilisant un panel de gènes précédemment mis au point par l'équipe 9 de l'unité INSERM U955 de l'institut Mondor de Recherche Biomédicale. L'objectif est de rechercher une parenté moléculaire entre ces lymphomes et le LTAI. Des vérifications ponctuelles en aval du séquençage haut débit ont été effectuées par PCR spécifique d'allèle pour le gène RHOA et pour les autres gènes candidats retrouvés mutés, par technique adaptée au cas par cas.

Matériel et méthodes

Neuf patients ont été sélectionnés à partir d'une cohorte établie dans le cadre d'une étude multicentrique nationale du réseau du Groupe Français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC). L'extraction de l'ADN a été réalisée de façon automatisée à partir des blocs fixés en formol et inclus en paraffine. Le séquençage NGS s'est basé sur la Technologie Ion Torrent (de Life Technologie). La technique de PCR allèle spécifique a été réalisée en temps réel avec détection de l'amplification par sonde d'hydrolyse TaqMan. D'autres vérifications ont été effectuées par technique de séquençage classique (Sanger).

Résultats

Sept mutations présentes chez 6 patients ont été retrouvées portant sur les gènes RHOA (hotspot G17V), TET2, PLCG1, DNMT3A et STAT3. Un patient avait à la fois une mutation de RHOA et de TET2. L'analyse par PCR allèle spécifique et par séquençage classique (Sanger) a confirmé ces résultats pour les gènes RHOA et TET2.

Discussion

Les LCTFH sont des lymphomes cutanés rares, dont les caractéristiques moléculaires n'ont jamais été étudiées. La mutation du gène RHOA au niveau du hotspot G17V décrite dans plus de 70 % des AITL a été retrouvée chez un patient. Des mutations récurrentes portant sur des régulateurs de l'épigénétique comme celles de DNMT3A et TET2 rapportées dans les LTAI et les PTCL,NOS TFH, ont été retrouvées chez 4 patients de notre série. Des anomalies plus rares, comme celles de PLCG1 ont été observées chez un patient. D'autres mutations moins fréquentes, décrites dans les LTAI comme celles de STAT3 ont été retrouvées chez un de nos patients.

Conclusion

Six patients de notre série portent des mutations communément observées dans les LTAI ou PTCL,NOS TFH+. Ces résultats encore préliminaires, nécessitant une vérification sur un plus grand échantillon de lésions, suggèrent une parenté moléculaire entre les LTCTFH et leurs homologues ganglionnaires.

