

# Carrefour Pathologie 2016

7 au 10  
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](http://www.sfpathol.org)  
[info@carrefour-pathologie.org](mailto:info@carrefour-pathologie.org)

Organisation

H O P  
S C O  
T C H  
CONGRÈS



<b>COMITÉ D'ORGANISATION ET COMITÉ SCIENTIFIQUE</b> .....	<b>4</b>
<b>SYNOPSIS</b> .....	<b>5</b>
<b>SYMPOSIUMS</b> .....	<b>9 à 24</b>
• SFP   Lundi 7 novembre - Actualités en pathologie tumorale hépatique : place et rôles de la biopsie en 2016 .....	9
• SFP   Lundi 7 novembre - Lymphomes T périphériques (non cutanés) : problèmes pratiques et diagnostics différentiels .....	10
• SFP / SFCC   Mardi 8 novembre - Tumeurs neuroendocrines (TNE) du pancréas et du poumon : actualités sur la prise en charge des petits prélèvements .....	16
• SFP / SOCIÉTÉ ANATOMIQUE   Mardi 8 novembre - Mandibulectomie : du bloc opératoire au microscope .....	19
• AFAQAP   Mercredi 9 novembre - L'ACP à l'ère du numérique : enjeux stratégiques du partage des données et data driven pathology .....	20
• SFP   Mercredi 9 novembre - Le NGS en pratique clinique .....	20
• SFP / INSERM   Jeudi 10 novembre - Les nouvelles microscopies .....	21
• SFP   Jeudi 10 novembre - Pneumopathies interstitielles : classification, prise en charge et avancées thérapeutiques .....	22
<b>CONFÉRENCES</b> .....	<b>24 à 27</b>
• SFP   Lundi 7 novembre - Maladie du foie et obésité .....	24
• SFP   Mardi 8 novembre - Nouvelle classification OMS 2016 et tumeurs du rein .....	24
• SFCC   Mardi 8 novembre - Les cancers HPV induits tête et cou .....	25
• SFP   Mercredi 9 novembre - Exosomes et autres vésicules extracellulaires .....	27
• SFP   Jeudi 10 novembre - Echographie à très haute résolution : vers une visualisation non invasive de détails tissulaires et cellulaires .....	27
<b>SESSION FLASH SFP   Mardi 8 novembre</b> .....	<b>27 à 28</b>
• Nouveautés dans la classification de l'OMS 2016 des tumeurs du Système Nerveux Central (SNC) .....	27
<b>JOURNÉE MEDICO-TECHNIQUE   Mardi 8 novembre</b> .....	<b>28 à 32</b>
• Biopsie ostéo-médullaire : prise en charge technique et colorations spéciales .....	28
• Hybridation in situ en oncologie et en particulier au service des thérapies ciblées .....	29
<b>COMMUNICATIONS ORALES   Lundi 7 novembre</b> .....	<b>33 à 47</b>
• SFP - Session 1 .....	33
• Pathologie digestive et hépatique .....	36
• Hématologie .....	39
• Dermatologie / enseignement / thymus / pratique .....	42
• Pédiatrie / tumeurs germinales / pathologie moléculaire .....	45
<b>COMMUNICATIONS ORALES   Mardi 8 novembre</b> .....	<b>48 à 64</b>
• SFP - Session 2 .....	48
• Urologie / Gynécologie / Os .....	51
• Pathologie thoracique .....	53
• Pathologie mammaire .....	56
• Endocrinologie / Tumeurs cérébrales .....	59
• Cytopathologie .....	62
<b>COMMUNICATIONS AFFICHÉES SFP</b> .....	<b>65 à 113</b>
• Assurance qualité / Informatique .....	65
• Sein / Gynécologie / Fœtopathologie .....	72
• Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux .....	80
• Os / Articulations / Tissus mous .....	88
• Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire .....	90
• Système Nerveux / Néphrologie / Urologie .....	97
• Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires .....	101
• Comité d'Interface INSERM / Anatomie et cytologie pathologiques .....	109
<b>NOTES</b> .....	<b>114</b>

**COMITE D'ORGANISATION**

Thierry MOLINA (Président du Congrès, Paris)  
 Philippe BERTHEAU (Paris)  
 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 Comité Scientifique, Clermont-Ferrand)

Cécile BADOUAL (Paris)  
 Jean-Pierre BELLOCQ (Strasbourg)  
 Philippe BERTHEAU (Paris)  
 Frédéric BIBEAU (Montpellier)  
 Pierre BROUSSET (Toulouse)  
 Frédérique CAPRON (Paris)  
 Beatrix COCHAND-PRIOU (Paris)  
 Monique FABRE (Paris)  
 Jean-François FLEJOU (Paris)  
 Catherine GUETTIER (Le Kremlin-Bicêtre)

Sylvie LANTUEJOU (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 | SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PATHOLOGIE****CONSEIL D'ADMINISTRATION**

Jean-Yves SCOAZEC (Président, Villejuif)  
 Philippe BERTHEAU (Secrétaire Général, Paris)  
 Sophie PREVOT (Trésorière, Paris)  
 Eric ANGER (Alençon)  
 Dominique CAZALS-HATEM (Clichy)  
 Valérie COSTES-MARTINEAU (Montpellier)

Joël CUCHEROUSSET (Montfermeil)  
 Wassila EL ALAMI-THOMAS (Nantes)  
 Jean-François JAZERON (La Rochelle)  
 Eric LAVOINE (Angers)  
 Thierry MOLINA (Paris)  
 François PARAF (Limoges)  
 Alain PETITJEAN (Besançon)  
 Jean-Christophe SABOURIN (Rouen)

**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](http://www.hopscotchcongres.com)

ORGANISATION : +33 1 70 94 65 28  
 INSCRIPTION : +33 1 70 94 65 35  
[info@carrefour-pathologie.org](mailto:info@carrefour-pathologie.org)

## LUNDI 7 NOVEMBRE

	Amphi BLEU	Salle MAILLOT	Salle 242A	Salle 242B
08h00	Accueil des participants			
08h50	Ouverture du congrès			
09h00 11h00	Histoséminaire SFP <b>CANCER DE LA PROSTATE</b> 09h00-11h00			
11h00	Pause, visite des posters et de l'exposition			
11h30 12h00	Conférence SFP <b>MALADIE DU FOIE ET OBESITE</b> 11h30-12h00			
12h00 13h00	Communications orales SFP <b>SESSION 1</b> 12h00-13h00			
13h00 14h00	Assemblée générale <b>CNPHG</b> 13h00-14h00		Symposium déjeuner <b>MYRIAD Genetics</b> 13h00-14h00	Réunion <b>LYMPHOPATH</b> 13h00-14h30
14h00	Pause, visite des posters et de l'exposition			
14h30 16h00	Symposium SFP <b>ACTUALITES EN PATHOLOGIE TUMORALE HEPATIQUE</b> 14h30-16h00	Symposium SFP <b>LES LYMPHOMES T PERIPHERIQUES</b> 14h30-16h00		
16h00	Cocktail de Bienvenue au sein de l'exposition			
17h00 18h00	Communications orales SFP <b>PATHOLOGIE DIGESTIVE ET HEPATIQUE</b> 17h00-18h00	Communications orales SFP <b>HEMATOLOGIE</b> 17h00-18h00	Communications orales SFP <b>DERMATOLOGIE ENSEIGNEMENT THYMUS / PRATIQUE</b> 17h00-18h00	Communications orales SFP <b>PEDIATRIE / TUMEURS GERMINALES PATHOLOGIE MOLECULAIRE</b> 17h00-18h00
18h00 19h45	Club <b>DIGESTIF ET HEPATIQUE</b> 18h00-19h45	Club <b>HEMATOLOGIE</b> 18h00-19h45	Club <b>NEPHROPATHOLOGIE</b> 18h00-19h45	Club <b>PEDIATRIE</b> 18h00-19h45

Fin de la 1<sup>ère</sup> journée

## MARDI 8 NOVEMBRE

	Amphi BLEU	Salle MAILLOT	Salle 242A	Salle 242B	Salle 243
08h00	Accueil des congressistes				
08h30 10h30	Histoséminaire SFP <b>COLITES INFLAMMATOIRES (MICI)</b> 08h30-10h30				
10h30	Pause, visite des posters et de l'exposition				
11h00 11h30	Conférence SFP <b>TUMEURS DU REIN ET NOUVELLE CLASSIFICATION OMS 2016</b> 11h00-11h30				
11h30 13h00	Journée Médico-technique <b>BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE : PRISE EN CHARGE TECHNIQUE ET COLORATIONS SPECIALES</b> 11h30-13h00	Communications orales SFP  <b>SESSION 2</b>  11h30-12h30	Symposium SFP/SFCC <b>TUMEURS NEUROENDOCRINES DU PANCREAS ET DU POUMON</b>  11h30-13h00		
13h00 14h00		Symposium déjeuner <b>MSD</b> 13h00-14h00			
14h00 14h30	Conférence SFCC <b>LES CANCERS HPV INDUITS TÊTE ET COU</b> 14h00-14h30				
14h30 16h00	Journée Médico-technique <b>HYBRIDATION IN SITU SUR COUPES FIXEES ET INCLUSES EN PARAFFINE EN PRATIQUE EN ONCOLOGIE</b> 14h30-16h00	Symposium SFP et Société Anatomique <b>MANDIBULECTOMIE : DU BLOC OPERATOIRE AU MICROSCOPE</b> 14h30-16h00	Symposium SFCC <b>PRISE EN CHARGE DU FROTIS ANORMAL : NOUVELLES RECOMMANDATIONS NATIONALES</b> 14h30-16h00	Séance FLASH SFP <b>CLASSIFICATION OMS 2016 ET TUMEURS DU SNC</b> 15h00-16h00	
16h00 17h00	Session animée <b>POSTERS</b> 16h00-17h00		Assemblée générale <b>SFCC</b> 16h00-17h00	Session animée <b>POSTERS</b> 16h00-17h00	
17h00 18h00	Communications orales SFP <b>UROLOGIE GYNECOLOGIE / OS</b> 17h00-18h00	Communications orales SFP <b>PATHOLOGIE MAMMAIRE</b> 17h00-18h00	Communications orales SFP <b>PATHOLOGIE THORACIQUE</b> 17h00-18h00	Communications orales SFP <b>ENDOCRINOLOGIE TUMEURS CEREBRALES</b> 17h00-18h00	Communications orales SFCC <b>CYTOPATHOLOGIE</b> 17h00-17h50
18h00 19h45	Club <b>UROLOGIE</b> 18h00-19h45	Club <b>PATHOLOGIE ORL</b> 18h00-19h45	Club <b>TUMEURS CEREBRALES</b> 18h00-19h45	Club <b>ENDOCRINOLOGIE</b> 18h00-19h45	Club <b>CYTOPATHOLOGIE</b> 18h00-19h45

Fin de la 2<sup>e</sup> journée

## MERCREDI 9 NOVEMBRE

	Amphi BLEU	Salle MAILLOT	Salle 242A	Salle 242B	Salle 221/222M
08h00	Accueil des congressistes				
08h30 10h30	Histoséminaire SFP <b>SEIN : BIOPSIE ET SES LIMITES</b> 08h30-10h30				
10h30	Pause, visite des posters et de l'exposition				
11h00 11h30	Conférence SFP <b>EXOSOMES ET AUTRES VESICULES EXTRACELLULAIRES</b> 11h00 - 11h30				
11h30 13h00	Séance plénière <b>SFP</b> 11h30-13h00				
13h00 14h00	Assemblée générale <b>SFP</b>	Symposium déjeuner <b>ROCHE</b> 13h00-14h00			
14h00	Pause, visite des posters et de l'exposition				
14h30 16h00	Symposium AFAQAP <b>L'ACP A L'ERE DU NUMERIQUE</b> 14h30-16h00	Symposium SFP <b>NGS EN PRATIQUE CLINIQUE</b> 14h30-16h00	Session AFIAP <b>BILAN ET PERSPECTIVES APRÈS 10 ANS D'ACTIVITÉ</b> 15h00-16h00		
16h00 17h45	Club <b>DERMATOPATHOLOGIE</b> 16h00-17h45	Club <b>PATHOLOGIE THORACIQUE</b> 16h00-17h45	Club <b>TUMEURS OSSEUSES</b> 16h00-17h45	Club <b>MEDICO LEGAL</b> 16h00-17h45	Assemblée générale <b>AFAQAP</b> 16h30-18h00
17h45	Pause, visite des posters et de l'exposition				
18h00 19h45	Club <b>GYNECOPATHOLOGIE</b> 18h00-19h45	Club <b>TISSUS MOUS</b> 18h00-19h45	Club <b>PATHOLOGIE INFECTIEUSE</b> 18h00-19h45	Club <b>OPHTALMOLOGIE</b> 18h00-19h45	

Fin de la 3<sup>e</sup> journée

## JEUDI 10 NOVEMBRE

	Amphi BLEU	Salle MAILLOT
08h00	Accueil des congressistes	
08h30 10h30	Symposium AIP <b>ACTUALITES EN PATHOLOGIE ORL</b> 08h30-10h30	Symposium SFP / INSERM <b>NOUVELLES MICROSCOPIES</b>  08h30-10h30
10h30	Pause, visite des posters et de l'exposition	
11h00 11h30	Conférence SFP <b>ECHOGRAPHIE A TRES HAUTE RESOLUTION</b> 11h00-11h30	
11h30 12h30	Symposium AIP <b>ACTUALITES EN PATHOLOGIE ORL</b> 11h30-12h30	<b>Session animée POSTERS COMITE INTERFACE INSERM &amp; ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES</b> 11h30-13h00
12h30 13h00	Histoséminaire AIP <b>OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES</b> 12h30-13h00	
13h00 14h00	Assemblée générale <b>SMPF</b> 13h00-14h00	Symposium déjeuner <b>BMS</b> 13h00-14h00
14h00 16h30	Histoséminaire AIP <b>OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES</b> 14h00-16h30	Symposium SFP <b>PATHOLOGIE PULMONAIRE INTERSTIELLE</b> 14h00-16h00

Fin de Carrefour Pathologie 2016



## LUNDI 7 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP Actualités en pathologie tumorale hépatique : place et rôles de la biopsie en 2016

### IMAGERIE DES TUMEURS HEPATIQUES PRIMITIVES POUR LES MICROSCOPISTES

**Auteur : V. VILGRAIN (1)**

(1) Dpt d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, 100 bd du Gal Leclerc, 92110 Clichy, France

L'imagerie joue un rôle majeur dans le diagnostic positif des tumeurs hépatiques primitives. Les plus fréquentes sont les tumeurs hépatocellulaires bénignes. La prévalence estimée de l'hyperplasie nodulaire focale (HNF) est de 0,03% et celle de l'adénome hépatocellulaire de 0,001 and 0,004%. Lorsque le diagnostic d'HNF est établi, aucune investigation ou suivi n'est nécessaire car la spécificité de l'imagerie est voisine de 100%. Les critères en imagerie sont stricts et reposent sur l'association de 5 éléments quelque soit l'imagerie (échographie, scanner ou IRM) : homogénéité, lésion peu différente du parenchyme, hypervascularisation intense et fugace, élément central de signal fibreux, absence de capsule avec contours lobulés.

L'imagerie et principalement l'IRM a aussi une valeur diagnostique élevée et notamment la spécificité pour le diagnostic de sous-types d'adénome hépatocellulaire. Ainsi, les critères en IRM de l'adénome hépatocellulaire HNF1 $\beta$  muté et de l'adénome hépatocellulaire inflammatoire/télangiectasique sont bien définis.

Le diagnostic de carcinome hépatocellulaire (CHC) peut être fait en imagerie chez les patients cirrhotiques. Les critères combinent la présence d'une hypervascularisation au temps artériel et un lavage au temps porte et/ou tardif. La sensibilité de l'imagerie (scanner ou IRM) varie avec la taille mais la spécificité est très élevée y compris dans les petites tumeurs. Par contre ces critères ne s'appliquent pas chez les patients qui n'ont pas de maladie chronique. Des critères ancillaires ont été décrits récemment pour augmenter ou diminuer la probabilité de CHC (LI-RADS) cependant le diagnostic de CHC n'est pas formel si les critères majeurs manquent.

Le cholangiocarcinome est la seconde tumeur maligne primitive du foie. Il s'agit d'une tumeur principalement fibreuse qui se présente en imagerie comme une tumeur volontiers hétérogène avec une prise de contraste périphérique et continue au temps artériel et dont le rehaussement augmente au cours du temps au centre de la lésion. Cette sémiologie n'est pas l'apanage du cholangiocarcinome car d'autres tumeurs fibreuses et notamment les métastases du tube digestif ou de sein peuvent avoir les mêmes caractéristiques. Des signes additionnels sont très en faveur du cholangiocarcinome : nodules satellites, engainement vasculaire, dilatation biliaire d'amont et adénopathies.

La biopsie de la tumeur est indispensable lorsque le diagnostic n'est pas fait en imagerie et qu'un traitement est envisagé. Elle doit s'accompagner d'un prélèvement en foie adjacent.

## LUNDI 7 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP Actualités en pathologie tumorale hépatique : place et rôles de la biopsie en 2016

### PLACE ET ROLE DE LA BIOPSIE DANS LES TUMEURS HEPATOCELLULAIRES BENIGNES

**Auteur : C. SEMPOUX (1)**

(1) Pathologie clinique, Université de Lausanne, CHUV-UNIL, Suisse

Les progrès de l'imagerie hépatique permettent de découvrir de plus en plus souvent des tumeurs du foie et notamment des tumeurs hépatocellulaires bénignes et de les classer correctement. Pour cette raison, Les récents guidelines européens ne font pas mention de la nécessité d'une biopsie pour identifier ou différencier ces lésions, à savoir l'hyperplasie nodulaire focale et les adénomes hépatocellulaires.

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF) est la lésion hépatocellulaire bénigne la plus fréquente. C'est une lésion polyclonale considérée comme correspondant à un processus hyperplasique régénératif secondaire à une anomalie vasculaire localisée. Son évolution est bénigne et en général elle ne requiert pas de traitement chirurgical ni même de suivi. L'imagerie en fait le diagnostic de façon fiable dans

plus de 90% des cas et la biopsie hépatique n'est effectivement habituellement pas nécessaire.

Les adénomes hépatocellulaires (HCA) sont des lésions hépatocellulaires monoclonales prolifératives qui ont un potentiel malin. Leur classification phénotypique/génotypique est maintenant bien établie avec trois sous-types principaux, les adénomes hépatocellulaires inactivés pour le gène HNF-1 $\alpha$  (H-HCA), les adénomes hépatocellulaires inflammatoires (IHCA) avec différents types de mutation, principalement dans le gène de l'IL-6 et les adénomes avec mutation activatrice du gène CTNNB1 codant pour la beta-caténine (b-HCA). Un petit groupe d'adénomes hépatocellulaires inclassés persiste, correspondant à environ 10% des cas. Il est à noter qu'approximativement 10% des adénomes inflammatoires présentent également une mutation activatrice de la beta-caténine (b-IHCA). Les adénomes hépatocellulaires peuvent non seulement se transformer en carcinome hépatocellulaire (CHC) mais ils peuvent également saigner. Ces deux complications sont classiquement décrites quand leur taille dépasse 5 cm. Dans ce cas de figure, une biopsie diagnostique n'est à nouveau pas nécessaire puisque la résection s'impose d'emblée. En cas de croissance de l'HCA malgré l'arrêt des contraceptifs oraux ou en cas de lésion hépatocellulaire chez un homme, la résection ou l'ablation est également la règle, quelle que soit la taille de la lésion.

Le rôle de la biopsie dans ces lésions hépatocellulaires bénignes a donc bel et bien diminué, en parallèle avec les progrès de l'imagerie et la meilleure compréhension de la pathogénie et de l'évolution de ces lésions. La biopsie garde cependant toute son indication en cas de doute sur un diagnostic d'HNF avec la possibilité d'utiliser des marqueurs immunohistochimiques spécifiques qui permettent de différencier de façon fiable HNF et HCA. La biopsie permet également d'identifier les sous-types d'adénomes en cas de lésion de petite taille afin de prendre une décision thérapeutique, les b-HCA et b-IHCA présentant un risque de malignité plus élevé que les autres. La biopsie est également pratiquée en cas de doute pour un CHC. L'association avec une biopsie en foie non tumoral est essentielle pour une analyse correcte des résultats de l'immunohistochimie mais aussi car les HCA qui se développent dans des contextes cliniques particuliers tels que des maladies génétiques, les maladies vasculaires du foie ou le syndrome métabolique ont un potentiel de malignité plus élevé.

En conclusion, la prise en charge des patients ayant une tumeur hépatocellulaire bénigne requiert un diagnostic de certitude et dépend du contexte clinique. La biopsie hépatique a une place précise et fiable dans le diagnostic et guide la décision thérapeutique, en complément ou remplacement dans certains cas des techniques d'imagerie.

## LUNDI 7 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP Actualités en pathologie tumorale hépatique : place et rôles de la biopsie en 2016

### TUMEURS PRIMITIVES HEPATIQUES MALIGNES

**Auteur : J. CALDERARO (1)**

(1) Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

La biopsie hépatique est un examen clé pour le diagnostic des tumeurs primitives hépatiques malignes. Si elle reste indiquée pour les patients sans facteur de risque d'hépatopathie et/ou non cirrhotiques chez qui une tumeur maligne est suspectée, sa réalisation chez les patients cirrhotiques n'est cependant pas toujours indispensable. En effet ces patients sont à haut risque de développement de carcinome hépatocellulaire et ce diagnostic peut être retenu sur des arguments radiologiques, sans preuve histologique.

Cela fait cependant actuellement débat et de nombreux acteurs plaident pour la réalisation systématique de la biopsie, afin d'aider notamment à l'identification de facteurs prédictifs de réponse aux traitements systémiques.

## LUNDI 7 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP Actualités en pathologie tumorale hépatique : place et rôles de la biopsie en 2016

### LES TUMEURS RARES A NE PAS OUBLIER

**Auteur :** C. GUETTIER (1)

(1) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Bicêtre/Hôpital Paul Brousse, HUPS - Faculté de Médecine Paris Sud, Paris, France

La grande majorité des tumeurs primitives hépatiques biopsiées chez l'adulte sont des tumeurs épithéliales : adénome, carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome.

Parmi les tumeurs hépatiques non épithéliales, l'hémangiome caverneux (« angiome ») représente la plus fréquente des tumeurs bénignes du foie mais n'est que très rarement biopsié car le diagnostic est assuré dans la très grande majorité des cas par l'imagerie. Seuls les hémangiomes remaniés par une importante fibrose (« sclerosing » ou au stade ultime « sclerosed hemangioma ») dont l'aspect atypique en imagerie évoque un diagnostic de métastase ou de cholangiocarcinome intra-hépatique, font l'objet d'une biopsie pour diagnostic anatomopathologique. Leur aspect histologique est caractérisé par une fibrose hyaline sillonnée par des vaisseaux à lumière collabée.

Les autres tumeurs vasculaires primitives du foie, hémangioendothéliome épithélioïde et angiosarcome, sont beaucoup plus rares. Leur diagnostic n'est pas toujours évoqué ou rarement affirmé en imagerie et repose sur la biopsie. La première étape sur biopsie est d'identifier le caractère endothélial de la tumeur devant une prolifération d'allure souvent épithélioïde et de penser à prescrire les marqueurs endothéliaux (CD31, CD34, ERG, FVIIIIRA, FLI1) communs aux deux tumeurs. Il est préférable de prescrire 2 ou 3 des ces marqueurs car leur expression peut être hétérogène dans les angiosarcomes. Une fois établi le diagnostic de tumeur vasculaire hépatique, le diagnostic différentiel entre l'hémangioendothéliome épithélioïde et l'angiosarcome qui n'est pas toujours facile sur biopsie a un impact clinique important car l'hémangioendothéliome épithélioïde est une tumeur rare de bas grade ou de grade intermédiaire de malignité qui peut être une indication de transplantation hépatique alors que l'angiosarcome est une tumeur très agressive qui représente une contreindication absolue à la transplantation. Devant une prolifération intrasinusoïdale ou papillaire intravasculaire de cellules endothéliales d'allure plus ou moins épithélioïde, le caractère atypique des noyaux, la présence de nucléoles proéminents, de mitoses et de remaniements nécrotiques sont en faveur du diagnostic d'angiosarcome ainsi que l'expression possible par les cellules tumorales de p53, Glut1 et cMyc. La caractérisation moléculaire récente des hémangioendothéliomes épithélioïdes offre la possibilité d'utiliser un marqueur immunohistochimique CAMTA1 (calmodulin-binding transcription activator 1) de cette tumeur dont la sensibilité et la spécificité excellentes pour l'ensemble des hémangioendothéliomes épithélioïdes restent à définir précisément pour les tumeurs de siège hépatique (Am J Surg Pathol 2016;40:94-102).

Un troisième type de tumeur vasculaire a été récemment défini et caractérisé au plan moléculaire ; la tumeur hépatique à petits vaisseaux (HSVN) qui a pu être antérieurement désignée sous le terme d'hémangiome capillaire. Il s'agit d'une tumeur mal limitée dont la taille moyenne est de 2,1cm. Elle est constituée d'une prolifération de petits vaisseaux sans aspect caverneux, parfois associé à une hématoïde intrahépatique. Les cellules endothéliales sont plates ou turgescentes mais sans activité mitotique ni atypie cytonucléaire. Elles sont négatives pour Glut1 et p53. L'index de prolifération évalué par le Ki67 est inférieur à 10%. Elles sont considérées comme des tumeurs bénignes ou de bas grade, constituant une indication à la chirurgie d'exérèse. Au plan moléculaire, ces tumeurs seraient caractérisées par une mutation de GNAG ou plus rarement de PIK3CA (Human Pathol 2016 ; 54 : 143-151).

L'angiomyolipome est une tumeur du groupe des PEComas (tumeurs originaires des cellules épithélioïdes périvasculaires), bénigne dans la quasi-totalité des cas. Elle associe en proportions variables du tissu adipeux, des vaisseaux et des cellules myoïdes. La composante myoïde est souvent prédominante dans les localisations hépatiques. Cette tumeur est de diagnostic difficile et incertain en imagerie quand manque le composant lipomateux,

rendant la biopsie nécessaire. Sur un prélèvement biopsique, les aspects morphologiques peuvent être très divers selon la proportion respective des différents composants (forme mixte, myomateuse, lipomateuse ou angiomateuse), l'architecture trabéculaire, pélioïde ou inflammatoire et les variants cytologiques des cellules myoïdes, épithélioïde, à cellules claires, oncocytaire ou pléiomorphe. L'angiomyolipome épithélioïde monophasique pose la question du diagnostic différentiel avec un carcinome hépatocellulaire (diagnostic souvent suspecté à l'imagerie) devant des cellules polygonales à cytoplasme éosinophile abondant et à noyau rond doté d'un volumineux nucléole. L'expression des marqueurs mélanocytaires (HMB45 et MelanA) associée à l'absence d'expression des cytokératines et de HepPar1 par les cellules tumorales permet d'établir le diagnostic d'angiomyolipome épithélioïde. Un autre diagnostic différentiel plus théorique est celui de la métastase hépatique d'un mélanome en particulier dans les formes pléiomorphes de l'angiomyolipome ; la présence de cellules hématoïdiques et l'expression même focale de l'actine muscle lisse et de la desmine par les cellules tumorales sont en faveur du diagnostic d'angiomyolipome. Le sous-type inflammatoire soulève la question du diagnostic différentiel avec une pseudotumeur inflammatoire.

La pseudotumeur inflammatoire hépatique est une lésion bénigne non néoplasique qui associe du tissu fibreux, des myofibroblastes et des cellules inflammatoires en particulier plasmocytaires. Elle recouvre des entités probablement hétérogènes, incluant maintenant un sous-type à IgG4 qui entre dans le cadre des maladies à IgG4 (Semin Liver Dis 2016;36:229-241). L'imagerie est le plus souvent en défaut pour le diagnostic de cette lésion, faisant de la biopsie encore une fois un élément important du diagnostic. Les principaux diagnostics différentiels sont des sarcomes en particulier les localisations métastatiques des tumeurs stromales gastrointestinales, l'angiomyolipome de type inflammatoire et la tumeur à cellules folliculaires dendritiques dont les cellules tumorales expriment CD35, CD21 et EBER. Une fois le diagnostic établi, l'immunomarquage anti-IgG et anti-IgG4 est indispensable pour identifier une éventuelle tumeur à IgG4.

D'autres types tumoraux plus rares encore peuvent être rencontrés comme la tumeur fibreuse solitaire, un lymphome primitif hépatique ou encore des tumeurs pédiatriques qui peuvent exceptionnellement survenir chez l'adulte comme l'hamartome mésenchymateux ou le sarcome indifférencié du foie.

Pour l'ensemble de ces tumeurs rares ou très rares du foie, l'imagerie est le plus souvent prise en défaut et le diagnostic repose essentiellement sur la biopsie guidée de la lésion.

## LUNDI 7 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP Lymphomes T périphériques (non cutanés) : problèmes pratiques et diagnostics différentiels

### ACTUALITES SUR LA CLASSIFICATION OMS 2016 ET LYMPHOMES DERIVES DES LYMPHOCYTES T FOLLICULAIRES (TFH)

**Auteur :** L. de LEVAL (1)

(1) Institut de Pathologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse

Une révision de la classification OMS 2008 des tumeurs hématoïdiques et lymphoïdes est actuellement en cours de publication. Cette révision s'est avérée nécessaire, étant donné les avancées majeures des connaissances dans le domaine de la pathobiologie et de la génétique de ces tumeurs. L'édition 2016 consiste en une révision de l'édition précédente de 2008, en faisant toujours partie de la 4ème édition des séries de monographies de l'OMS sur la classification des tumeurs.

Dans ces conditions, certaines entités considérées provisoires en 2008 sont promues à un statut définitif, un petit nombre de nouvelles entités provisoires ont été ajoutées, mais il n'y a pas de nouvelles entités définitives introduites. Les entités de lymphomes dérivés de cellules T et NK matures sont listés ci-dessous (Table 1). Bon nombre des modifications introduites dans la classification sont le résultat d'études pangénomiques, principalement caractérisation du profil d'expression moléculaire et du paysage mutationnel de ces lymphomes.

Table 1 : Néoplasies dérivées de cellules T et NK matures (OMS 2016)

<b>Disséminées / leucémiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucémie prolymphocytaire T</li> <li>Leucémie à large lymphocytes granuleux</li> <li><i>Lymphoprolifération chronique dérivée de cellules NK</i></li> <li>Leucémie agressive à cellules NK</li> <li>Lymphome T systémique EBV positif de l'enfance*</li> <li>Maladie lymphoproliférative « Hydroa vacciniforme-like »*</li> <li>Lymphome/Leucémie à cellules T de l'adulte</li> </ul>
<b>Extra-ganglionnaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphome extraganglionnaire à cellules NK/T, de type nasal</li> <li>Lymphome T associé à une entéropathie</li> <li>Lymphome T intestinal monomorphe épithélioïde*</li> <li><i>Lymphoprolifération indolente à cellules T du tractus gastro-intestinal*</i></li> <li>Lymphome T hépatosplénique</li> <li>Lymphome T sous-cutané de type panniculite</li> </ul>
<b>Cutanées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mycosis fongoïde</li> <li>Syndrome de Sézary</li> <li>Maladies lymphoprolifératives primitives cutanées à cellules T CD30+</li> <li>Papulose lymphomatoïde</li> <li>Lymphome anaplasique à grandes cellules cutanées primitif</li> <li>Lymphome cutané primitif dérivé de cellules T gamma-delta</li> <li><i>Lymphome à cellules T cutané primaire CD8+, agressif, épidermotrope, cytotoxique</i></li> <li><i>Lymphome à cellules T CD8+ primaire cutané acral*</i></li> <li><i>Lymphoprolifération à cellules T CD4+ petites/moyennes cutanée primaire*</i></li> </ul>
<b>Ganglionnaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphome T périphérique sans autre spécificité</li> <li>Lymphome T angioimmunoblastique</li> <li><i>Lymphome T folliculaire*</i></li> <li><i>Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH*</i></li> <li>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-positif</li> <li>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-négatif*</li> <li><i>Lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires*</i></li> </ul>

Italiques : nouvelles entités provisoires \*Modifications depuis la classification 2008.

### Lymphome T angioimmunoblastique

Le lymphome T angioimmunoblastique (T-LAI) représente en France le lymphome T non cutané le plus prévalent. Entité clinico-pathologique aussi définie par sa dérivation de cellules T helper folliculaires (TFH), la maladie affecte des individus âgés, se manifeste sous forme d'adénopathies généralisées, souvent avec atteinte extranodale et symptômes systémiques, ainsi que des signes de dérégulation immunitaire : hypergammaglobulinémie, anémie hémolytique...

#### Morphologie :

- Infiltration capsulaire et périnodale épargnant le sinus cortical (« signe du sinus »)
- Lymphoprolifération diffuse avec hyperplasie vasculaire
- Infiltrat cellulaire polymorphe incluant des cellules lymphoïdes atypiques petites à moyennes, des immunoblastes B, EBV+/-, proportion variable d'histiocytes éosinophiles et plasmocytes. Patterns architecturaux : diffus (pattern 3), avec follicules hyperplasiques (pattern 1) et avec follicules déplétés (pattern 2).

#### Imunophénotype :

Cellules néoplasiques : CD3+, CD4+, CD8-, TCR alpha-beta+ avec fréquente down-régulation d'expression d'antigène(s) pan T (CD5 ou CD7), possible expression aberrante de CD20, expression variable de CD30 ; expression de plusieurs marqueurs TFH (PD-1, ICOS, BCL6, c-MAF, CXCL13).

Prolifération extrafolliculaire et périvasculaire de cellules FDC (CD21+, CD23+) typique

Blastes B : CD20+, PAX-5+ et CD79a+, souvent CD30+, CD15-/-, EBV+/-

Plasmocytes polytypiques ou monotypiques

#### Caractéristiques génétiques et moléculaires :

Clonalité lymphoïde : réarrangement monoclonal du TCR dans la majorité des cas, +/- réarrangement monoclonal IG ;

Profil d'expression moléculaire : signature TFH du contingent tumoral, prédominance du microenvironnement ;

Profil mutationnel : mutations ponctuelles de RHOA, TET2, IDH2, TNMT3 dans 70%, 50-70%, et 20-30% des cas, respectivement ; mutations fréquentes des gènes impliqués dans la voie de signalisation du TCR

### Diagnostiques différentiels : lymphome T angioimmunoblastique versus

- Lymphadénopathie réactionnelle
- Lymphome de Hodgkin classique
- (dans sa forme riche contenu en cellules épithélioïdes) maladie granulomateuse, lymphome B riche en cellules T et en histiocytes, autres lymphomes T périphériques, ou lymphome de Hodgkin
- Autres lymphomes T périphériques, en particulier autres lymphomes T avec phénotype TFH (cf ci-dessous)

### Lymphome T folliculaire

Forme très rare de lymphome T, précédemment listée comme variante du lymphome T périphérique sans spécificité. Le terme « folliculaire » réfère à un pattern de croissance mimant un lymphome folliculaire, ou correspondant à des agrégats de cellules T atypiques dans des manteaux élargis, mimant une transformation progressive des centres germinatifs ou un lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire. Les cellules tumorales expriment un phénotype de type TFH. La translocation SYK/ITK est détectée dans env. 20% des cas. Des aspects morphologiques de T-LAI peuvent être observés simultanément ou séquentiellement.

### Lymphome T périphérique ganglionnaire avec phénotype TFH

Nouvelle entité provisoire, regroupant des cas précédemment classés comme lymphomes T périphérique sans spécificité sur base de caractéristiques pathologiques, mais montrant, au niveau du mRNA ou de l'expression des protéines, des empreintes de la signature TFH, et/ou montrant certaines caractéristiques morphologiques du lymphome T de type LAI. Pour la désignation du phénotype TFH, l'expression d'au moins deux marqueurs TFH, si possible trois, doit être observée. Au niveau génétique, des anomalies récurrentes de TET2, TNMT3, RHOA ainsi que des gènes de la voie du TCR sont également observées.

## LUNDI 7 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP

### Lymphomes T périphériques (non cutanés) : problèmes pratiques et diagnostics différentiels

## LES LYMPHOMES T CD30+ EN 2016 : QUELLES ENTITES ?

**Auteur :** C. BOSSARD (1)

(1) Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, Nantes, France

A côté des lymphoproliférations T cutanées CD30+ qui ne sont pas détaillées ici, le profil d'expression du CD30 peut aider à reconnaître et à classer un lymphome T périphérique systémique, en association avec d'autres marqueurs phénotypiques. En effet, l'expression du CD30 est un critère diagnostique majeur des lymphomes anaplasiques à grandes cellules (ALCL) systémiques ALK+ et ALK- et du lymphome anaplasique à grandes cellules ALK- associés aux implants mammaires. Ces 3 entités ont en commun une expression intense et diffuse (membranaire et golgienne) par l'ensemble des cellules tumorales du CD30.

Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+

Cette entité représente en France environ 9% des lymphomes T périphériques non cutanés et 10 à 20% des lymphomes de l'enfant. Il s'agit d'un lymphome touchant préférentiellement les adultes jeunes et les enfants, répondant bien à la chimiothérapie et de meilleur pronostic que l'ALCL ALK-. De présentation le plus souvent ganglionnaire, mais les atteintes extra-ganglionnaires (peau, os, tissus mous) sont fréquentes.

#### Morphologie :

- Les cellules tumorales infiltrent typiquement les sinus et les zones paracorticales sous la forme d'amas cohésifs pseudo-métastatiques (carcinome, mélanome) qu'il convient d'éliminer par un panel de marqueurs incluant le CD30 (le phénotype fréquemment CD45-, EMA+ peut être un piège !).
- Les différentes variantes morphologiques (forme commune, à petites cellules, lymphohistiocytaire, Hodgkin-like, ou sarcomatoïde) ont en commun la présence de cellules de grande taille au noyau réniforme ou en fer à cheval avec un cytoplasme abondant, de type « hallmark », en quantité variable.

**Phénotype :**

- CD30+ (membrane + Golgi), EMA+, ALK+ (profil d'expression variable selon le partenaire dans la translocation impliquant le gène ALK).
- Phénotype T aberrant avec très fréquente perte d'antigènes T [CD3- (> 75% des cas), CD8-, CD5- et CD7- assez souvent, les marqueurs CD2 et CD4 étant plus souvent préservés], ou « nul » (aucune expression des marqueurs T malgré un réarrangement monoclonal du TCR).
- Marqueurs cytotoxiques TiA1+, perforine+, granzyme B+
- Absence d'EBV

Dans les variantes morphologiques « à petites cellules » ou « lymphohistiocytaires » (< 10-15% des ALCL ALK+), seules les grandes cellules type « hallmark » minoritaires souvent concentrées autour des structures vasculaires sont CD30+ et EMA+. Ces variantes, peuvent donc être facilement diagnostiquées à tort comme un lymphome T périphérique sans autre spécification (PTCL-NOS). Il convient donc de rechercher attentivement cette composante à grandes cellules CD30+ ainsi que l'expression de la protéine ALK.

**Cytogénétique :**

- Réarrangement constant du gène ALK responsable d'une hyperexpression constitutive détectable en immunohistochimie
- Translocation t(2 ;5)(p23 ;q35) dans 75% des cas ; partenaire NPM1 avec expression nucléaire et cytoplasmique de ALK

**Diagnostic différentiel : ALCL ALK+ versus**

- Métastase (Carcinome, mélanome)
- Lymphome B à grandes cellules ALK+ (infiltration sinusale, CD138+, IgA+, EMA+, CD30-)
- Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK- (discuté ci-dessous)
- Tumeur inflammatoire myofibroblastique (pour la variante sarcomatoïde)
- Lymphadénite réactionnelle (pour les variantes lymphohistiocytaires ou à petites cellules)

**Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-**

Cette entité a sensiblement la même prévalence en France que celle des ALCL ALK+. Elle touche des sujets âgés. Les localisations extra-ganglionnaires sont moins fréquentes. Le pronostic est moins favorable que celui des ALCL ALK+.

**Morphologie : identique à celle de l'ALCL ALK+**

**Phénotype :** similaire à celui de l'ALCL ALK+, à l'exception de l'absence d'expression de ALK et aussi de marqueurs T un peu mieux préservés et d'une expression de l'EMA moins fréquente

**Cytogénétique :** des anomalies cytogénétiques spécifiques, mutuellement exclusives, ont été identifiées qui semblent influencer son pronostic. En effet, le réarrangement du gène DUSP22 situé en 6p25.3 (dans 30% des cas) est associé à un meilleur pronostic, identique à celui des ALCL ALK+, tandis que le réarrangement du gène TP53 (8% des cas) est associé à un mauvais pronostic.

**Diagnostics différentiels : ceux de l'ALCL ALK+ et**

- Lymphome anaplasique primitif cutané (phénotype cytotoxique, CD30+, le plus souvent EMA- et ALK-, s'enquérir de la présentation clinique ++++)
- Lymphome B diffus à grandes cellules dans sa variante anaplasique (même morphologie, mais phénotype B CD20+, CD79a+, CD30+, et ALK-)
- Lymphome de Hodgkin classique de type scléronodulaire (phénotypage approprié, recherche clone T)
- Lymphome T périphérique sans autre spécification (PTCL-NOS) CD30+ (discuté ci-dessous)

**Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK- associé aux implants mammaires**

Cette nouvelle entité provisoire a été initialement décrite en 1997. Il s'agit d'une forme rare de lymphome se développant sur implants souvent texturés. Il a motivé la mise en place en 2011 par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé d'un programme de surveillance des femmes porteuses d'un implant, en lien avec le réseau Lymphopath. Vingt-neuf cas ont été détectés à ce jour en France sur une population de 400 000 femmes porteuses d'implants mammaires.

**Deux sous-types** ont été décrits en fonction de la présentation clinique – in situ sous la forme d'un épanchement péri-prothétique encapsulé, ou infiltrant avec un syndrome de masse péri-prothétique +/- un envahissement ganglionnaire et médullaire – de pronostic

différent, le sous-type in situ, localisé, ayant une évolution indolente pouvant être traité par capsulectomie seule.

**Phénotype :** identique à celui de l'ALCL ALK-

**Lymphome T périphérique (LTP) sans spécificité et autres lymphomes T extra-ganglionnaires**

L'expression du CD30 est observée dans près de 60% des **LTP sans spécificité**, mais celle-ci est hétérogène avec des pourcentages de cellules tumorales CD30+ très variables, ce pourcentage étant corrélé à la richesse en grandes cellules. Précisément, dans certains cas, le diagnostic différentiel peut donc également se poser entre un ALCL ALK- et un LTP sans spécificité CD30+ (≈ 12% des PTCL-NOS) exprimant intensément le CD30 dans plus de 80% des cellules tumorales. Ces 2 entités ayant un pronostic différent, au bénéfice de l'ALCL ALK-, il convient de distinguer l'ALCL ALK- à l'aide des critères diagnostiques suivants : la présence de cellules « hallmark », une architecture cohésive pseudo-métastatique et une expression intense et homogène du CD30. De plus, il est souhaitable d'y associer un ou plusieurs des critères mineurs suivants : phénotype T aberrant, un profil cytotoxique, l'expression de l'EMA, l'absence d'expression de PAX5 et/ou une infiltration sinusoidale. En dehors du LTP sans spécificité, d'autres entités peuvent exprimer de manière significative le CD30, comme **le lymphome NK/T extra ganglionnaire de type nasal** (≈ 20%), ou **le lymphome T associé à une entéropathie** (≈ 60%, anciennement dénommé EATL de type I dans la classification OMS 2008), et infiltrer des ganglions locorégionaux pouvant alors poser un problème de diagnostic différentiel avec un ALCL ALK-. Là aussi, la présentation clinique (symptomatologie ORL ou digestive avec des antécédents de maladie coeliaque respectivement), les anomalies biologiques associées (anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase sériques), les caractéristiques immunophénotypiques (en particulier EBV+ pour le lymphome NK/T et CD103+ pour l'EATL) permettent de résoudre ce problème de diagnostic différentiel.

**Le CD30 : une cible thérapeutique**

Le CD30 peut être une cible thérapeutique dans les LTP, en particulier les ALCL systémiques en rechute ou réfractaires. En effet, le brentuximab vedotin (Adcétris<sup>®</sup>) est un conjugué anticorps-médicament (ADC : antibody drug conjugate) qui se lie spécifiquement au CD30 exprimé à la surface des cellules tumorales, induisant l'internalisation du complexe ADC-CD30 puis la libération du principe actif anti-néoplasique, la monométhylauristatine E (MMAE) par clivage protéolytique. La MMAE se fixe au réseau des microtubules cytoplasmiques bloquant ainsi le cycle cellulaire et induisant l'apoptose de la cellule tumorale. Une étude de phase 3 (Echelon 2) est actuellement en cours comparant l'efficacité du brentuximab vedotin associé à une chimiothérapie versus une chimiothérapie seule chez des patients ayant un lymphome T systémique CD30+. L'expression du CD30 par les cellules tumorales (en immunohistochimie, clone Ber-H2) est un prérequis indispensable à l'inclusion des patients dans cette étude.

**LUNDI 7 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP****Lymphomes T périphériques (non cutanés) : problèmes pratiques et diagnostics différentiels****LE SPECTRE DES LYMPHOPROLIFERATIONS CYTOTOXIQUES T ET NK EXTRA-GANGLIONNAIRES DE L'ADULTE**

**Auteur :** M. PARRENS (1)

(1) Département de Pathologie, CHU de Bordeaux, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac, France

Le groupe des lymphomes T cytotoxiques et NK (Natural Killer) comporte des entités rares, importantes à connaître posant souvent des problèmes diagnostiques au pathologiste. Ceci est d'autant plus vrai que l'on retrouve des entités agressives et à l'inverse des pathologies plus indolentes qu'il faut pouvoir distinguer des premières. La majorité présente une localisation extra-ganglionnaire. La cytotoxicité se définit comme une expression d'un ou plusieurs marqueurs cytotoxiques (TiA1, Granzyme B (GrzB), perforine) au sein des cellules lymphomateuses. La plupart sont CD8+ ou CD8-/CD4- plus rarement CD4+. Ces lymphomes dérivent soit des cellules NK issues de précurseurs médullaires CD4-/CD8-, caractérisées par

	EATL	MEITL (EATL type II) (nouvelle entité OMS 2016)
Epidémiologie	Europe du Nord	Asiatique, hispanique
Association à la maladie céliaque	Présente HLA DQ2 et DQ8	absente
Présentation histologique	Pléomorphe, grandes cellules, éosinophiles et histiocytes, nécrose et épithéliotropisme	Monomorphe, cellules petites à moyennes, épithéliotropisme fréquent, pas de nécrose (excepté ulcération)
Aspect de la Muqueuse à distance	Atrophie villositaire, hyperplasie cryptique, lymphocytose intraépithéliale	Lymphocytose intraépithéliale ( focale ou extensive) sans atrophie villositaire ou hyperplasie des cryptes
Phénotype	CD3+, CD5-, CD4-, CD8-/+, CD56-, Tia1+, GrzB+, CD103+, CD30+/- TCR αβ>>γδ	CD3, CD5-, CD4-, CD8+, CD56+, Tia1+, GrzB+, CD30-, MATK+ TCR γδ>αβ
Phénotype lymphocytose intraépithéliale	CD5-, CD8- identique au phénotype du LNH	CD5- CD56+ concordant ou discordant avec le LNH
Anomalies chromosomiques	+9q31-qter ou -16q12 Fréquent 1q32-q41 et +5q34-q35 Mutations récurrentes de STAT3	+9q31-qter ou -16q12 Fréquent +8q24 (amplification du locus de MYC Mutations récurrentes de SETD2, STAT5B

l'absence de réarrangement du TCR et par l'expression de la chaîne intracytoplasmique du CD3 reconnue en IHC par les anticorps anti-CD3 polyclonaux, soit des cellules Tγδ et de sous-populations minoritaires de lymphocytes Tαβ. Les cellules NK et Tγδ - ainsi que des populations minoritaires de lymphocytes Tαβ - appartiennent au système immunitaire inné qui constituent notre première ligne de défense au niveau de la peau et des muqueuses. Les cellules Tγδ se distribuent au niveau de la peau, des muqueuses et de la pulpe rouge de la rate. Leur activation conduit à l'expression de marqueurs de cytotoxicité et de molécules de type NK (dont CD56, CD16, CD57). En fonction de la localisation, du comportement indolent versus agressif et de l'expression de l'EBV, les lymphomes et lymphoproliférations T et NK regroupent les entités suivantes :

#### Caractérisées par une présentation leucémique disséminée et une évolution indolente

La leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL) : Maladie rare, elle survient entre 45 et 75 ans et se définit par la persistance dans le sang pendant plus de 6 mois sans cause apparente de grands lymphocytes granuleux entre 2-20 X10<sup>9</sup>/L. La présentation est celle de cytopénies (neutropénie +++ ) avec splénomégalie. L'évolution est indolente, compliquée d'infections récurrentes liées aux cytopénies. Il s'agit d'une prolifération de cellules T matures cytotoxiques le plus souvent de type αβ plus rarement γδ exprimant CD3, CD8, CD57 et les marqueurs cytotoxiques. Il existe fréquemment un trou phénotypique en CD5 et/ou CD7. De rares cas sont CD4-/CD8-. L'EBV est absent. Des anomalies auto-immunes associées sont fréquentes. Il s'agit probablement d'une maladie clonale de signification indéterminée. 30-40% de ces cas présentent des mutations de STAT3 et STAT5B, qui seraient associées à un moins bon pronostic.

**Des lymphoproliférations chroniques à cellules NK** ont été rapportées: la présentation clinique et hématologique est identique à la LGL, mais la prolifération est faite de cellules NK au phénotype CD3ε+, CD16+, CD56+, marqueurs cytotoxiques +, sans expression des récepteurs T (TCR) et sans réarrangement clonal des gènes des TCR. Outre la présentation clinique, la récente démonstration de mutations de STAT3 unifie ces lymphoproliférations NK et les LGL.

#### Caractérisées par une présentation extra-ganglionnaire et une évolution agressive

**Le lymphome T/NK extra ganglionnaire de type nasal** : Survient chez l'adulte et plus souvent chez l'homme, avec une atteinte préférentielle des populations asiatiques, d'Amérique centrale et du sud. Ce lymphome est lié à l'EBV, se développe dans la cavité nasale mais aussi dans les voies aéro-digestives supérieures, le tube digestif, le testicule, la peau...). Cytologiquement, il existe un large spectre avec une proportion variable d'un cas à l'autre de cellules tumorales de taille petite, moyenne ou grande ; un angiocentrisme et une angioinvasion sont fréquents, responsables d'abondantes plages de nécrose de coagulation (posant souvent un problème diagnostique sur

les petites biopsies). Les cellules tumorales sont CD3+, CD5-, CD2+, CD4-, CD8-, en règle CD56+, expriment les marqueurs cytotoxiques sont EBV+ (EBERs). Le CD30 peut être très positif (cf + haut). La plupart des cas ont une origine NK, avec un TCR non réarrangé, mais selon certaines études, jusque 30% des cas ont une origine Tγδ ou αβ, responsables de la terminologie « NK/T ». Le pronostic est réservé, amélioré par les traitements récents (asparaginase et radiothérapie) pour les formes nasales, il reste très sombre pour les formes extra-nasales (cutanées, digestives, testiculaires...). L'existence de ces formes extra-nasales est responsable de la dénomination « type nasal ».

**Les lymphomes T liés aux entéropathies (« EATL »)** : ils comprenaient en 2008 les EATL de type I et de type II. Dans la nouvelle classification OMS de 2016, les EATL de type II sont identifiées comme une maladie à part portant le nom de lymphome T intestinal monomorphe et épithéliotrope (MEITL : « monomorphe épithéliotrope intestinal T-cell lymphoma »). Dans le tableau ci-dessous sont résumés les points différentiels importants entre ces deux entités. **Le lymphome T hépatosplénique** : lymphome rare (< 1% des LNH) développé à partir des cellules T le plus souvent Tγδ infiltrant les sinus de la rate, du foie et de la moelle. Il survient chez l'adulte jeune avec une atteinte masculine prédominante. Il existe souvent un contexte d'immunosuppression. La présentation est celle d'une splénomégalie avec importante thrombopénie et altération de l'état général. Le phénotype des cellules est le suivant : CD3+, CD5-, CD4-, CD8(+), CD56(+/-). La plupart des cas sont dérivés de lymphocytes Tγδ (TCRδ1+) mais il existe des cas identiques de phénotype TCRβ1+. Le phénotype cytotoxique est non activé, c'est à dire TIA1+, perforine- et GrzB -. Sur le plan cytogénétique, un iso-chromosome 7q est fréquent, détectable par FISH, parfois associé à une trisomie 8. L'évolution est très agressive. Il existe des mutations fréquentes de STAT5B et aussi de SETD2. Le diagnostic différentiel peut se poser avec la **leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL), maladie au contraire très indolente**, définie par la persistance dans le sang pendant plus de 6 mois de grands lymphocytes granuleux de phénotype T cytotoxique activé CD3, CD8, CD57, Perforine+/GranzymeB + le plus souvent de type Tαβ. La présentation est celle de cytopénies (neutropénie +) avec splénomégalie, sans signes généraux avec de fréquentes manifestations auto-immunes. L'infiltrat médullaire est interstitiel, non exclusivement sinusal comme dans le lymphome T hépatosplénique. Des mutations de STAT3 et STAT5B sont observées dans 30-40% des cas.

Des lymphoproliférations chroniques à cellules NK ont été rapportées: la présentation clinique et hématologique est identique à la LGL, mais la prolifération est faite de cellules NK au phénotype CD3ε, CD16+, CD56+, marqueurs cytotoxiques +, sans expression des récepteurs T (TCR) et sans réarrangement clonal des gènes des TCR. Outre la présentation clinique, la récente démonstration de mutations de STAT3 unifie ces lymphoproliférations NK et les LGL.

## Caractérisées par une présentation extra-ganglionnaire et une évolution indolente

La lymphoprolifération indolente du tube digestif (« Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract »). Il s'agit d'une nouvelle entité de l'OMS 2016 dérivées de cellules Tαβ. La maladie se caractérise par des petits polypes ou ulcérations distribués sur l'intestin. La prolifération est le plus souvent localisée à la muqueuse et ne présente pas d'aspect destructif ou d'épithéliotropisme. Les cellules sont de petite taille sans atypies, CD8+ avec un phénotype cytotoxique non activé (TiA1+). Il existe une expression du CD3, CD5, CD7 et du TCRαβ(βF1+). Critère diagnostique important, l'index de

prolifération Ki67 est très bas (<10%). Le TCR est réarrangé. EBV est absent. On ne retrouve pas de mutation de STAT3. L'évolution est indolente, avec possibilité de récurrences. Cette entité doit être connue pour éviter de porter à tort le diagnostic de lymphome T sur entéropathie (MEITL) ou de lymphome T périphérique sans spécificité et d'épargner à ces patients des traitements chimiothérapeutiques agressifs aussi inutiles qu'inefficaces. Ces formes digestives pourraient appartenir à un spectre plus large de lymphoproliférations extra-ganglionnaires indolentes rapportées surtout au niveau cutané sous le terme de « lymphome T CD8+ primitif cutané des extrémités » dans la classification OMS 2016.

Entités	Présentation	Cellules T ou NK	Phénotype cytotoxique	EBV	Evolutivité
Lymphome T/NK extra-ganglionnaire de type nasal	aéro-digestif, cutané, testicule, intestinal,...	NK (>>Tγδ>Tαβ)	activé	positif	agressive
Lymphome T associé à une entéropathie (EATL)	intestinal	Tαβ(>>Tγδ)	activé	négatif	agressive
MEITL (EATL type II)*	intestinal	Tγδ>(Tαβ)	activé	négatif	agressive
Lymphome T hépatosplénique (HSTL)	rate, foie, moelle	Tγδ>(Tαβ)	non activé	négatif	agressive
Lymphoprolifération indolente du tube digestif*	tube digestif	Tαβ	non activé	négatif	indolente
leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL)	leucémique disséminée	Tαβ(>>Tγδ)	activé	négatif	indolente

\*Nouvelles entités OMS 2016

## LUNDI 7 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP Lymphomes T périphériques (non cutanés): problèmes pratiques et diagnostics différentiels

### QUE RESTE-T-IL DU LYMPHOME T PERIPHERIQUE SANS SPECIFICITE EN 2016 ?

Auteur : P. GAULARD (1)

(1) Département de Pathologie, Inserm U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

Le lymphome T périphérique (LTP) sans spécificité ne présente aucune des caractéristiques histopathologiques et phénotypiques qui permettrait sa classification dans une autre entité mieux définie de lymphome T. Il s'agit donc d'un diagnostic d'exclusion de tout autre LTP, requérant un examen morphologique minutieux et une analyse immuno-histochimique extensive. Il n'existe aucun critère spécifique, clinique, morphologique ou phénotypique au groupe des LTP sans spécificité qui globalement atteint des adultes (âge moyen 60 ans) avec une présentation habituellement ganglionnaire, une réponse très inconstante aux chimiothérapies conventionnelles et un pronostic péjoratif avec une survie globale à 5 ans de 20 à 30%.

**Epidémiologie :** la fréquence du LPT sans spécificité rapporté initialement comme le plus prévalent des LTP diminue à mesure d'une meilleure connaissance et définition du spectre des entités plus spécifiques de LTP. Ainsi, 20 à 30% des LTPs qui étaient classés « sans autre spécificité » en l'absence de polymorphisme et d'hyperplasie significative des veinules post-capillaires, expriment en fait des marqueurs des lymphocytes T folliculaires (TFH) (CD10, PD1, ICOS, CXCL13, BCL6) et/ou présentent une expansion de cellules folliculaires dendritiques, et sont désormais classés comme des formes « riches en cellules tumorales » de T-LAI ou des lymphomes T ganglionnaires de phénotype TFH.

#### Morphologie :

- Cytologie souvent pléomorphe de la population tumorale comportant un mélange en proportion variable de cellules aux noyaux de taille petite, moyenne et grande aux contours souvent irréguliers, cette variation cytologique n'ayant pas de valeur pronostique.
- Variant morphologique « lymphome lympho-épithélioïde » (ou « lymphome de Lennert »), en réalité très rare, caractérisé par une abondante population d'histiocytes épithélioïdes masquant plus ou moins une population tumorale de cellules lymphoïdes atypiques

de petite taille au phénotype CD8+, TIA1+, Granzyme B+ sans argument morphologique et phénotypique en faveur d'un T-LAI. Ce variant rare semble associé à un meilleur pronostic que les autres LTP sans autre spécificité.

#### Immunophénotype :

- Expression d'antigènes pan-T (CD3, CD2, CD5, CD7), avec souvent une perte d'un ou plusieurs de ces marqueurs,
- Expression fréquente de CD30, toutefois très variable d'un cas à l'autre, mais retrouvée dans la majorité des cellules tumorales dans 10-20% des cas (ceci doit alors faire éliminer un lymphome anaplasique à grandes cellules)
- Absence d'expression significative de marqueurs TFH
- Expression possible de marqueurs cytotoxiques (TiA, granzymeB, perforine)
- EBV détecté dans certains cas, souvent dans une petite proportion de cellules (probablement B)

#### Caractéristiques génétiques et moléculaires

Des études récentes basées sur l'immunohistochimie et/ou de transcriptome soulignent l'hétérogénéité moléculaire ou génétique de ce groupe avec l'existence de sous-groupes d'intérêt pronostique: un groupe au profil cytotoxique, de mauvais pronostic, et deux autres sous-groupes caractérisés par une expression des facteurs de transcription des cellules Th2 (GATA3) ou Th1 (Tbet ou TBX21). Le sous-groupe GATA3+, selon 2 publications récentes, serait associé à un pronostic plus péjoratif que le groupe TBX21. Des études basées sur le séquençage exonique en profondeur identifient de sous-groupes associés à des translocations spécifiques, impliquant notamment vav1 ou TP63, des données dont l'importance clinique mérite d'être analysée sur de grandes séries.

#### Diagnostic différentiel

Comme signalé ci-dessus, le diagnostic des LTP sans autre spécificité est un diagnostic d'exclusion, impliquant **d'éliminer toute autre entité de lymphome T,**

- Atteinte ganglionnaire d'un lymphome T cutané (mycosis fongoïde ou syndrome de Sézary)
- Lymphome T angio-immunoblastique ou un autre lymphome dérivés de TFH (CD10, marqueurs TFH, marqueurs des cellules folliculaires dendritiques, EBV)
- Localisation d'une leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+) à écarter, surtout lorsque la tumeur est CD7-, par un examen sérologique et, la recherche du phénotype T régulateur (CD25+/FOXP3+) habituel dans cette hémopathie au pronostic redoutable
- En cas de positivité pour EBV : écarter un lymphome T angio-

immunoblastique lorsque l'expression ne concerne que quelques éléments dispersés probablement B, ou une exceptionnelle localisation ganglionnaire d'un lymphome NK /T de type nasal lorsque l'expression est diffuse, concernant la quasi-totalité des cellules tumorales, et que le phénotype est CD5-, cytotoxique et CD56+

- La présence de cellules aux noyaux polylobés pouvant évoquer des cellules de Reed Sternberg dans certains LTP sans spécificité, pouvant évoquer à tort un diagnostic de lymphome de Hodgkin, alors que la population T de fond est atypique et tumorale.
- En cas de phénotype CD30+ : éliminer un diagnostic de lymphome à grandes cellules anaplasiques qui repose sur une combinaison de critères morphologiques et phénotypiques dont l'expression de CD30 dans la totalité des cellules tumorales, un phénotype cytotoxique, avec souvent expression de l'EMA. L'expression de CD30 dans tout lymphome T périphérique mérite cependant d'être rapportée dans le compte rendu, avec une indication du pourcentage de cellules tumorales CD30+, compte tenu de son impact thérapeutique potentiel avec la possibilité d'utiliser un anticorps thérapeutique humanisée, dans les LTPs réfractaires ou en rechute.
- En cas de population monotone à cellules petites à moyennes, surtout si présentation médiastinale ou leucémique, penser à éliminer un lymphome/leucémie T lymphoblastique (TdT, CD10, CD1a, MIB1/Ki67)

Une autre source de confusion est avec des **conditions bénignes** : il convient d'être réticent à retenir un diagnostic de LTP sans autre spécificité lorsque la prolifération est essentiellement faite de petites cellules, qu'elle respecte l'architecture réalisant une prolifération des territoires T paracorticaux, respectant des follicules, et/ou lorsque la population atypique est focale, surtout lorsqu'elle est constituée de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ comme dans les lymphadénites histiocytaires nécrosantes et suppurées (lymphadénites de Kikuchi-Fujimoto). Une expansion plus ou moins focale de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques atypiques est également le fait de la mononucléose infectieuse où elle accompagne un nombre variable de cellules B EBV+ plus ou moins atypiques. Dans ces situations, il convient donc de ne pas sur-interpréter l'existence d'atypies cytologiques même en présence de la démonstration d'une population clonale T et l'analyse architecturale au faible grossissement est capitale. Il convient donc de proscrire ou d'être extrêmement vigilant pour poser un diagnostic de LTP sans autre spécificité sur une biopsie à l'aiguille, ne permettant pas une telle analyse architecturale et possiblement non représentative.

#### Conclusion

L'algorithme diagnostique, notamment immunohistochimique des lymphomes T ou NK doit tenir compte du contexte clinique (au minimum âge et siège du prélèvement,...) et de l'analyse morphologique qui orienteront la prescription d'un panel immunohistochimique adapté : CD30, marqueurs T folliculaires, réseau de cellules folliculaire dendritiques, EBV, marqueurs cytotoxiques. Les données transcriptomiques et génomiques ont conforté le bien-fondé de la classification OMS qui reconnaît des entités pertinentes sur les plans clinique et biologique. Les contours de certaines entités sont mieux définis dans l'édition 2016 de la classification OMS, qui introduit également quelques nouvelles entités provisoires, notamment le concept de « lymphoproliférations T CD8+ indolentes ». La découverte de marqueurs génétiques caractéristiques de certaines entités pourrait avoir un intérêt non seulement diagnostique dans les cas difficiles, mais également comme cibles thérapeutiques dans ces lymphomes au pronostic globalement très péjoratif, répondant mal aux chimiothérapies classiques.

## LUNDI 7 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP Lymphomes T périphériques (non cutanés) : problèmes pratiques et diagnostics différentiels

### POUR LA PRATIQUE, ON RETIENDRA

Auteur : P. GAULARD (1)

(1) Département de Pathologie, Inserm U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

1. Le diagnostic des lymphomes T ou NK est difficile ; une biopsie ganglionnaire chirurgicale, et non une biopsie à l'aiguille, est recommandée pour affirmer un diagnostic de lymphome T périphérique, et pour le classer.
2. Les lymphomes T ganglionnaires CD4+ doivent être explorés pour l'expression de marqueurs TFH (CD10, PD1, CXCL13, ICOS, BCL6) ; l'expression de 2 marqueurs TFH exclut la catégorie de lymphome T périphérique sans spécificité et implique un diagnostic de lymphome T ganglionnaire dérivé de cellules TFH.
3. La mise en évidence d'une expansion du réseau de cellules folliculaires dendritiques (CD21, CD23) est un critère de diagnostic important du lymphome T angioimmunoblastique, utile pour l'identification des formes riches en cellules tumorales, qui morphologiquement peuvent s'apparenter à un lymphome T sans spécificité.
4. La présence de cellules claires au pourtour de centres germinatifs réactionnels doit faire évoquer le diagnostic de lymphome angioimmunoblastique (phase « précoce », périfolliculaire).
5. Des cellules de type Reed-Sternberg (CD30+ CD15-/+) peuvent s'observer dans plusieurs types de lymphomes T, en particulier le lymphome T angioimmunoblastique et les lymphomes T ganglionnaires dérivés de cellules TFH, mais aussi lymphome T périphérique sans spécificité.
6. L'expression de CD30 dans les lymphomes T périphériques n'est pas spécifique des lymphomes anaplasiques à grandes cellules.
7. Dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (ALK+ et ALK-), CD30 est exprimé intensément et uniformément dans la totalité des cellules tumorales, à l'exception de la rare variante à petites cellules (ALK+) où seule la composante à grandes cellules, minoritaire, est CD30+.
8. Le lymphome anaplasique à grandes cellules ALK- négatif associé aux implants mammaires est désormais une entité provisoire de la classification OMS 2016.
9. Les lymphomes T ou NK extra-ganglionnaires non cutanés regroupent plusieurs entités dérivées de cellule du système immunitaire inné (NK, T $\gamma\delta$  ou T $\beta$ ).
10. La classification des lymphomes T ou NK extra-ganglionnaires non cutanés tient compte de la présentation (leucémique, site de la biopsie : nasale, digestive,...), de l'analyse morphologique couplée à un panel immunohistochimique adapté et de la présence ou non d'EBV.
11. La démonstration de l'EBV (hybridation in situ avec les sondes EBERs (plus sensible que l'immunohistochimie !) dans un lymphome T ou NK extra-ganglionnaires signe un lymphome NK/T de type nasal.
12. Il est important de reconnaître une lymphoprolifération T indolente et ne pas porter un diagnostic de lymphome T périphérique sans spécificité ou un autre lymphome devant une prolifération à petites cellules, digestive au cutanée, CD8+, avec un faible taux de cellules en cycle.
13. La présence d'un clone T doit toujours être interprétée en fonction du contexte morphologique et clinique : une population clonale T est fréquente dans une pathologie réactionnelle (virale,...) !
14. Savoir éliminer une pathologie réactionnelle devant une population de cellules T cytotoxiques CD8+ atypiques, notamment une lymphadénite histiocytaire nécrosante ou une mononucléose infectieuse.
15. Le LTP sans autre spécificité est un diagnostic d'exclusion de toute autre entité de LTP et exige une étude immuno-histochimique extensive.

#### Références

- Attygalle AD, Cabeçadas J, Gaulard P, Jaffe ES, de Jong D, Ko YH, Said J, Klapper W. Peripheral T-cell and NK-cell lymphomas and their mimics; taking a step forward - report on the lymphoma workshop of the XVth meeting of the European Association for Haematopathology and the Society for Hematopathology. *Histopathology*. 2014 Jan; 64(2):171-99.
- Bossard C, Dobay MP, Parrens M, Lamant L, Missiaglia E, Haioun C, Martin A, Fabiani B, Delarue R, Tourmilhac O, Delorenzi M, Gaulard P, de Leval L. Immunohistochemistry as a valuable tool to assess CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas: high

- correlation with mRNA levels. *Blood*. 2014; 124(19):2983-6.
- Chan JK, Chan AC, Cheuk W, Wan SK, Lee WK, Lui YH, Chan WK. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a distinct aggressive lymphoma with frequent T-cell receptor expression. *Am J Surg Pathol*. 2011 Oct; 35(10):1557-69
  - de Leval L, Gaulard P. Pathology and biology of peripheral T-cell lymphomas. *Histopathology*. 2011 Jan; 58(1):49-68.
  - de Leval L, Gaulard P. Mature T-cell lymphomas. *Lymph node pathology*, Ed. Teresa Marafioti.
  - Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, Traverse-Glehen A, Rousset T, Quintin-Roue I, Petrella T, Emile JF, Amara N, Rochoix P, Chenard-Neu MP, Tasei AM, Menet E, Chomar H, Costes V, Andrac-Meyer L, Michiels JF, Chassagne-Clement C, de Leval L, Brousset P, Delsol G, Lamant L. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*. 2016; 27(2):306-14.
  - Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, Sidhu JS, Hsi ED, Karikhehalli S, Jiang L, Vasmatzis G, Gibson SE, Ondrejka S, Nicolae A, Grogg KL, Allmer C, Ristow KM, Wilson WH, Macon WR, Law ME, Cerhan JR, Habermann TM, Ansell SM, Dogan A, Maurer MJ, Feldman AL. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014; 124(9):1473-80.
  - Perry AM, Warnke RA, Hu Q, Gaulard P, Copie-Bergman C, Alkan S, Wang HY, Cheng JX, Bacon CM, Delabie J, Ranheim E, Kucuk C, Hu X, Weisenburger DD, Jaffe ES, Chan WC. Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract. *Blood*. 2013 Nov 21; 122(22):3599-606.
  - Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, Willemze R, Pluot M, Durlach A, Marinho E, Benhamou JL, Jansen P, Robson A, Grange F. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol*. 2007 Dec; 31(12):1887-92
  - Swerdlow SH, Jaffe ES, Brousset P, Chan JK, de Leval L, Gaulard P, Harris NL, Pileri S, Weiss LM; International Lymphoma Study Group. Cytotoxic T-cell and NK-cell lymphomas: current questions and controversies. *Am J Surg Pathol*. 2014 Oct; 38(10)
  - Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20):2375-90.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**SYMPOSIUM COMMUN SFCC/SFP**  
**Tumeurs neuroendocrines (TNE) du pancréas**  
**et du poumon : actualités sur la prise en charge**  
**des petits prélèvements**

**DIAGNOSTIC D'UNE TUMEUR**  
**NEUROENDOCRINE PANCRÉATIQUE : TOP 10**  
**DES ERREURS À NE PAS COMMETTRE**  
**SUR MATÉRIEL DE PONCTION**

**Auteur : E. LETEURTRE (1)**

(1) Institut de Pathologie, CHRU de Lille, CS70001, 59037 Lille cedex, France

Le diagnostic cytopathologique positif d'une tumeur ou d'un carcinome neuroendocrine pancréatique repose sur l'identification d'une prolifération cellulaire souvent monomorphe, constituée de cellules de taille moyenne, peu cohésives, avec un cytoplasme d'abondance variable et des noyaux ayant une chromatine finement poussièreuse dite « poivre et sel », ces cellules étant positives en immunohistochimie pour deux marqueurs neuroendocrines. En pratique diagnostique quotidienne, trois marqueurs sont utilisés : en priorité la chromogranine A qui est la plus spécifique, en second lieu la synaptophysine et/ou le CD56 qui sont moins spécifiques mais plus sensibles que la chromogranine A [1]. L'expression des deux marqueurs doit être nette au sein de la prolifération identifiée comme endocrine sur la coloration standard. La chromogranine A peut être peu exprimée au sein des insulinomes. Les difficultés relatives à l'évaluation de la différenciation et à l'établissement du grade des tumeurs/carcinomes neuroendocrines ne seront pas abordées.

Au-delà de la définition synthétique du diagnostic des tumeurs/carcinomes neuroendocrines, il ne faut pas nécessairement formuler un diagnostic de tumeur/carcinome neuroendocrine pancréatique sur la seule positivité de deux marqueurs neuroendocrines, en particulier lorsque la topographie de la lésion ponctionnée est rétropéritonéale sans être formellement intrapancréatique. Dans cette situation, il faut compléter l'étude immunohistochimique avec un anticorps anti-CK pour étayer le diagnostic différentiel d'un éventuel paragangliome. L'expression des cytokératines par les cellules tumorales est en faveur du diagnostic de tumeur/carcinome neuroendocrine pancréatique alors que son absence doit faire discuter le diagnostic de paragangliome

[1]. Cette situation diagnostique est en pratique exceptionnelle, en raison du risque de poussée hypertensive auquel se trouve exposé un patient porteur d'un paragangliome objet d'une cytoponction [2]. Les caractéristiques cytopathologiques d'un paragangliome sont souvent différentes de celles d'une tumeur/d'un carcinome neuroendocrine. Les cellules du paragangliome sont souvent plus pléiomorphes, de forme et de taille variables, avec un cytoplasme abondant, des noyaux anisocaryotiques et hyperchromatiques [3].

Une autre difficulté diagnostique repose sur la formulation d'un diagnostic de tumeur/carcinome neuroendocrine pancréatique alors que l'expression des marqueurs neuroendocrines est partielle ou de faible intensité. Dans cette situation, il faut compléter l'étude immunohistochimique avec des anticorps anti-bêta-caténine et anti-BCL10 pour étayer les diagnostics différentiels d'une éventuelle tumeur solide pseudo-papillaire et kystique du pancréas et d'un carcinome à cellules acineuses du pancréas. Ces deux tumeurs peuvent présenter un aspect cytopathologique proche de celui des tumeurs/carcinomes neuroendocrines et exprimer la synaptophysine en immunohistochimie. La tumeur solide pseudo-papillaire et kystique du pancréas présentera un marquage nucléaire/cytoplasmique avec un anticorps anti-bêta-caténine [4,5]. Le carcinome à cellules acineuses du pancréas présentera un marquage cytoplasmique granuleux avec un anticorps anti-BCL10 [6].

Lors de l'analyse et de l'interprétation d'un produit de ponction pancréatique, il ne faut pas écarter l'éventualité d'une tumeur/d'un carcinome neuroendocrine pancréatique lorsque la lésion ponctionnée est décrite comme étant kystique sur les examens d'imagerie. Les tumeurs/carcinomes neuroendocrines peuvent se présenter sous une forme kystique dans environ 18% des cas [7]. Ce caractère kystique ne diminue pas les performances diagnostiques de la cytoponction pancréatique à l'aiguille fine sous échocytoscopie pour le diagnostic de tumeur/carcinome neuroendocrine [2].

Lors de l'analyse d'un produit de ponction pancréatique, il ne faut pas écarter l'éventualité d'une tumeur/d'un carcinome neuroendocrine pancréatique lorsque les cellules tumorales sont claires ou avec un cytoplasme microvacuolisé. La présence de cellules claires oriente en premier lieu le diagnostic cytopathologique vers une métastase pancréatique d'un adénocarcinome à cellules claires du rein ou bien vers un cystadénome séreux du pancréas. Le diagnostic d'une tumeur neuroendocrine à cellules claires repose alors sur la positivité en immunohistochimie de deux marqueurs neuroendocrines. Cette variante rare de tumeur neuroendocrine est décrite en particulier au cours de la maladie de Von Hippel – Lindau [8]. Pax 8 est exprimé par les adénocarcinomes à cellules claires du rein. Il n'est pas exprimé par les tumeurs neuroendocrines du pancréas lorsque l'on utilise un anticorps monoclonal [9]. Par contre l'utilisation d'un anticorps anti-PAX8 polyclonal peut révéler une immunoréactivité de certaines tumeurs neuroendocrines du pancréas qui résulterait d'une réaction croisée avec PAX6 [9].

Le diagnostic de tumeur/carcinome neuroendocrine ne peut pas être formel sans réalisation d'une étude immunohistochimique. Les cellules endocrines sont souvent peu cohésives, avec une taille cellulaire proche de celle de cellules lymphoïdes ou de plasmocytes. Pour illustrer un diagnostic différentiel très difficile en cytopathologie pancréatique sans immunohistochimie, on peut citer par exemple le diagnostic de rate accessoire intrapancréatique. Ce dernier diagnostic peut être étayé en immunohistochimie par la présence de cellules endothéliales CD8+, interposées entre les cellules lymphoïdes [10]. Il peut également être étayé en imagerie par la réalisation d'une scintigraphie aux hématies marquées [11].

Le diagnostic de tumeur neuroendocrine ne peut pas être formel si la population cellulaire endocrine est peu abondante, faisant discuter l'éventualité d'îlots endocrines résiduels qui peuvent s'observer dans le contexte d'une pancréatite chronique atrophique [12].

Enfin, il faut veiller à disposer de renseignements cliniques suffisants pour ne pas méconnaître le diagnostic de lésions métastatiques exceptionnelles, par exemple une métastase pancréatique de carcinome de Merkel d'origine cutanée [13].

En conclusion, le diagnostic positif des tumeurs/carcinomes neuroendocrines du pancréas repose sur une interprétation cytopathologique éclairée par le contexte clinique et nécessite la réalisation d'une étude immunohistochimique (chromogranine A, synaptophysine, MIB1, cytokératine, bêta-caténine, BCL10) pour permettre d'écarter les diagnostics différentiels en particulier de paragangliome, de tumeur solide pseudopapillaire et kystique, de carcinome à cellules acineuses ou de métastase.



**Mots clés :** Tumeur neuroendocrine, Pancréas, FNAB, Cytologie

**Conflits d'intérêts :** Novartis

#### Références

- [1] Duan K, Mete O. Algorithmic approach to neuroendocrine tumors in targeted biopsies: practical applications of immunohistochemical markers. *Cancer Cytopathol* 2016.
- [2] Hijioka S, Hara K, Mizuno N, Imaoka H, Bhatia V, Mekky MA, et al. Diagnostic performance and factors influencing the accuracy of EUS-FNA of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Gastroenterol* 2016;51:923-30.
- [3] Gong Y, DeFrias DVS, Nayar R. Pitfalls in fine needle aspiration cytology of extraadrenal paraganglioma. A report of 2 cases. *Acta Cytol* 2003;47:1082-6.
- [4] Ahmed A, Vandenbussche CJ, Ali SZ, Olson MT. The dilemma of „indeterminate“ interpretations of pancreatic neuroendocrine tumors on fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2016;44:10-3.
- [5] Jahan A, Yusuf MA, Loya A. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors: a single center experience of 25 cases. *Acta Cytol* 2015;59:163-8.
- [6] Hosoda W, Sasaki E, Murakami Y, Yamao K, Shimizu Y, Yatabe Y. BCL10 as a useful marker for pancreatic acinar cell carcinoma, especially using endoscopic ultrasound cytology specimens. *Pathol Int* 2013;63:176-82.
- [7] Mitra V, Nayar MK, Leeds JS, Wadehra V, Haugk B, Scott J, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound (EUS)/ endoscopic ultrasound-fine needle aspiration (EUS-FNA) cytology in solid and cystic pancreatic neuroendocrine tumours. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:69-75.
- [8] Kaur G, Bakshi P, Singla V, Verma K. Clear cell neuroendocrine tumor of pancreas: endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration diagnosis of an uncommon variant. *Cytojournal* 2016;13:7.
- [9] Lorenzo PI, Jimenez Moreno JM, Delgado I, Cobo-Vuillemier N, Meier R, Gomez-Izquierdo L, et al. Immunohistochemical assessment of PAX8 expression during pancreatic islet development and in human neuroendocrine tumors. *Histochem Cell Biol* 2011;136:595-607.
- [10] Saunders TA, Miller TR, Khanafshar E. Intrapancratic accessory spleen: utilization of fine needle aspiration for diagnosis of a potential mimic of pancreatic neoplasm. *J Gastrointest Oncol* 2016;7:S62-5.
- [11] Mizrahi D, Ernst O, Leteurtre E, Wurtz A. Rate accessoire intrapancréatique. Aspect tomodensitométrique et IRM. *J Radiol* 1997;78:145-7.
- [12] Bergeron JP, Perry KD, Houser PM, Yang J. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic fine-needle aspiration: potential pitfalls in one institution's experience of 1212 procedures. *Cancer Cytopathol* 2015;123:98-107.
- [13] Dim DC, Nugent SL, Darwin P, Qi Peng H. Metastatic Merkel cell carcinoma of the pancreas mimicking primary pancreatic endocrine tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2009;53:223-8.

## MARDI 8 NOVEMBRE

### SYMPOSIUM COMMUN SFCC/SFP

#### Tumeurs neuroendocrines (TNE) du pancréas et du poumon : actualités sur la prise en charge des petits prélèvements

#### GRADING A L'AIDE DE L'INDEX KI67 DES TUMEURS NEUROENDOCRINES DU PANCREAS SUR MATERIEL DE PONCTION. RECOMMANDATIONS

**Auteurs :** B. WEYNAND (1), L. BOUTSEN (1), I. BORBATH (2), A. JOURET-MOURIN (2)

(1) Pathologische Ontleedkunde, UZ Leuven, Herestraat, 49, 3000 Leuven, Belgique  
(2) Service d'Anatomie pathologique et de Gastroentérologie, Cliniques universitaires St Luc, Avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles, Belgique

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNETs) sont gradées sur pièce de résection chirurgicale par l'index Ki67 selon les recommandations de l'OMS datant de 2010 [1]. Cet index est établi dans les zones de marquage nucléaire les plus élevées, dites hot-spots, et en comptant entre 500 et 2000 cellules. L'index Ki67 correspond au pourcentage de cellules positives par rapport au total de cellules comptées. On grade ainsi ces tumeurs en Grade 1 (G1) ou tumeur neuroendocrine bien différenciée de bas grade lorsque l'index Ki67 est inférieur ou égal à 2%, Grade 2 ou pNET bien différenciée de grade intermédiaire pour un index entre 3 et 20% et en Grade 3 (G3) ou pNET peu différenciée de haut grade pour un index supérieur à 20%. Ce comptage peut se faire de différentes manières, à vue, en comptant x cellules au microscope, par comptage manuel sur images scannées et imprimées ou par comptage automatisé. Deux articles récents ont comparé toutes ou certaines de ces méthodes sur pièce opératoire [2] et matériel de ponction [3] et arrivent à la même conclusion, à savoir que le comptage manuel sur papier est le plus adéquat. Depuis de nombreuses années, la ponction écho-guidée est devenue

la modalité de choix pour localiser et diagnostiquer les pNETs avec une exactitude diagnostique supérieure à 90. De plus, ce type de prélèvement cytologique permet l'enrobage en paraffine du matériel restant et la réalisation aisée d'examen immunocytochimiques, que ce soit pour confirmer la nature neuroendocrine de la tumeur ou déterminer son caractère plus ou moins prolifératif.

La gradation des pNETs sur matériel de ponction à l'aide du Ki67 a été étudiée mais sur de petites cohortes de patients, avec peu de détails sur la méthodologie du comptage utilisée et, de plus, des résultats contradictoires.

Dans une étude récente [4] sur 45 patients dont 33 opérés, nous avons pu montrer que la corrélation inter-observateur de l'évaluation du Ki67 est excellente, que ce soit sur matériel de ponction ou pièce opératoire. Les discordances sont surtout marquées dans les tumeurs de Grade 2, sous-estimées par la cytologie. Néanmoins, il a été possible de déterminer un groupe de bon pronostic par rapport à un groupe de mauvais pronostic.

Depuis, plusieurs auteurs se sont intéressés au Ki67 dans les pNETs. Hasegawa et al. [5] ont ainsi pu montrer que les pNETs de Grade 2 présentent des hot-spots dans seulement 18.9% de leur surface et que le cut-off pour obtenir une concordance de 90% entre le grade cytologique et le grade histologique est de 2000 cellules. Unno et al. [6] ont montré, en étudiant un groupe de tumeur au Grade concordant par rapport à un groupe au Grade discordant, que la taille de la tumeur était un facteur statistiquement significatif.

Nous avons dès lors décidé d'élargir notre cohorte de patients pour vérifier les nouvelles données de la littérature. Nous avons ainsi pu inclure 102 pNETs de 101 patients diagnostiqués entre 1996 et 2013, suivies jusqu'en juin 2016. Cinquante-sept tumeurs ont été réséquées et 38 patients sont décédés. Nous avons pu confirmer la très bonne corrélation inter-observateur et une corrélation cyto-histologique correcte de l'index Ki67. Cette corrélation est nettement meilleure si l'on augmente le nombre de cellules comptées sur le matériel de ponction en passant de 200 cellules, chiffre arbitraire utilisé dans notre première étude, à 2000 cellules comptées. La taille de la tumeur s'avère également un facteur important dans la concordance entre les comptages cyto-histologiques. Ainsi, nous observons 95.5% de Grade identique en utilisant le seuil de 5% pour différencier une tumeur de Grade 1 d'une tumeur de Grade 2 lorsque la tumeur mesure moins de 20 mm.

En ce qui concerne les Grades 2 discordants, outre l'hétérogénéité tumorale tout à fait caractéristique de ces tumeurs, une autre source d'erreur est importante à mentionner à savoir la présence de cellules inflammatoires. En effet, il est parfois difficile sur du matériel de ponction de différencier clairement un lymphocyte qui exprime le Ki67 d'une cellule tumorale. Cette contamination explique d'ailleurs en partie pourquoi les méthodes automatisées de comptage du Ki67 ne donnent pas de bons résultats dans le cas des pNETs.

En résumé, sur base des données de la littérature et de notre expérience récente, nous proposons quelques recommandations pour l'évaluation du Ki67 sur matériel de ponction :

- Une évaluation purement qualitative, à vue n'est pas suffisante.
- Le comptage, que ce soit sur matériel de ponction ou sur pièce opératoire, idéalement de l'ordre de 2000 cellules, est impératif.
- Le grade défini sera d'autant plus exact que la tumeur est de petite taille.
- La présence de cellules inflammatoires mononucléées est une source d'erreur.

Les pNETs de grade 2 sont hétérogènes et leur grade dès lors souvent sous-estimé. Il semble cependant utile de déterminer l'index Ki67 sur du matériel de ponction puisqu'il permet de distinguer un groupe de pNETs de bon pronostic G1 d'un groupe de mauvais pronostic G3, à la fois en terme de survie globale que de survie sans progression. Ce comptage permet de donner des indications au clinicien quant à la prise en charge de ces patients.

**Mots clés :** Tumeur neuroendocrine, Pancréas, FNA, Ki67, Gradation.

#### Références :

- [1] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Geneva: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010.
- [2] Reid MD, Bagci P, Ohlke N, Saka B, Seven IE, Dursun N, et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol*. 2015;28: 686-94.
- [3] Jin M, Roth R, Gayetsky V, Niederberger N, Lehman A, Wakely PE. Grading pancreatic neuroendocrine neoplasms by Ki67 staining on cytologic cell blocks: manual count and digital image analysis of 58 cases. *J Am Soc Cytopathol*. 2016, in press.
- [4] Weynand B, Borbath I, Bernard V, Sempoux C, Gigot J-F, Hubert C, Jouret-Mourin A. *Cytopathol*. 2014; 25:389-95.

- [5] Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, Bhatia V, Mizuno N, Hara K, et al. Evaluation of Ki67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy*. 2014;46:32-8.
- [6] Unno J, Kanno A, Masamune A, Kasajima A, Fujishima F, Ishida K, et al. The usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors based on the World Health Organization Classification. *Scand J Gastroenterol*. 2014 ; 49:1367-74.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**SYMPOSIUM COMMUN SFCC/SFP**  
**Tumeurs neuroendocrines (TNE) du pancréas**  
**et du poumon : actualités sur la prise en charge**  
**des petits prélèvements**

**TUMEUR NEUROENDOCRINE DU POUMON :  
 DIAGNOSTIC SUR CYTOLOGIE/MICROBIOPSIE  
 - RECOMMANDATIONS DE LA CLASSIFICATION  
 OMS 2015**

**Auteur :** A. MANSUET-LUPO (1)

(1) Service d'anatomie pathologique, HUPC site Cochin, APHP, 75014 Paris, France

De profonds changements sont apparus dans la classification OMS 2015 des tumeurs pulmonaires, en particulier pour les tumeurs neuroendocrines (TNE). Contrairement à la dernière classification OMS datant de 2004, les TNE ont été regroupées et apparaissent comme une famille de tumeurs à part, en raison de leurs aspects morphologique, phénotypique et moléculaire particuliers, comparés aux autres tumeurs pulmonaires. Les critères diagnostiques de cette nouvelle classification sont différents de ceux de la classification OMS des TNE gastrointestinales. Les tumeurs neuroendocrines (TNE) du poumon représentent environ 25% des cancers pulmonaires. Elles forment un groupe hétérogène de tumeurs incluant 4 types histologiques distincts, ayant des pronostics et une prise en charge thérapeutique différents. Ces tumeurs comprennent les carcinomes à petites cellules (15-20% des tumeurs pulmonaires), les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules (3-5%) et les tumeurs carcinoïdes (1-5%) subdivisées en tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques. D'après la classification OMS 2015, les tumeurs de bas grade correspondent aux tumeurs carcinoïdes typiques, les tumeurs carcinoïdes atypiques sont de grade intermédiaire et les tumeurs de haut grade regroupent les carcinomes à petites cellules (CPC) et les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules (CNEGC) [1].

L'hyperplasie intra-épithéliale des cellules neuroendocrines et les tumorlets sont des lésions rares, prénéoplasiques, qui peuvent être associées aux tumeurs carcinoïdes, le plus souvent typiques, mais jamais à des TNE de haut grade. L'hyperplasie intra-épithéliale est définie par une prolifération cellulaire linéaire ou nodulaire, située au-dessus de la membrane basale, se différenciant des tumorlets qui sont des tumeurs morphologiquement identiques aux tumeurs carcinoïdes, mais dont la taille doit être inférieure à 0,5 cm. Ces lésions sont généralement observées chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques mais elles peuvent également être idiopathiques et correspondre à une DIPNECH (hyperplasie diffuse des cellules neuroendocrines pulmonaires idiopathiques).

Les nouvelles techniques endoscopiques d'exploration des masses médiastinales ou pulmonaires proximales par échoendoscopie (EBUS) permettent le recueil de petits fragments dont la gestion immunohistochimique doit être optimale pour obtenir un diagnostic. L'aspect morphologique d'une TNE, même sur petits fragments est souvent évidente cependant la confirmation par une étude immunohistochimique avec les marqueurs neuro-endocrines (synaptophysine et chromogranine A) est nécessaire pour éliminer les différents diagnostics différentiels. En revanche, il n'est pas indiqué de rechercher ces marqueurs de différenciation neuroendocrine si la tumeur ne présente pas cette différenciation morphologique. En effet, 10 à 20% des adénocarcinomes pulmonaires peuvent exprimer la synaptophysine [2-3]. L'anticorps anti-CD56 est très sensible mais très peu spécifique et l'anticorps anti-NSE est à proscrire.

Dans les petits prélèvements, il peut être difficile de distinguer les tumeurs carcinoïdes (TC) des tumeurs neuroendocrines de haut grade, dans ce cas l'index de prolifération Ki67 est très utile pour les différencier car il est le plus souvent > 50-60 % dans les TNE

de haut grade et <10-20% dans les TC, généralement <5% pour les TC typiques. L'aspect morphologique du carcinome à petites cellules (CPC) est souvent caractéristique, les cellules sont de taille petite à moyenne, au cytoplasme très étroit, au noyau rond ou ovalaire à chromatine uniforme fine sans nucléole proéminent. L'empilement nucléaire, les corps apoptotiques, les nombreuses mitoses (environ 60 mitoses/2mm<sup>2</sup>) et la nécrose en plage sont généralement bien visibles. L'étude immunohistochimique montre une positivité intense de la synaptophysine contrairement à celle de la chromogranine A qui est généralement plus faible. L'expression intense de TTF1 est retrouvée dans plus de 90% des cas et enfin l'index de prolifération cellulaire Ki67 est exprimé par plus de 70-80% des cellules tumorales.

Le diagnostic différentiel des CPC avec les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules (CNEGC) peut être difficile notamment dans des petits prélèvements. Seuls 2 critères morphologiques permettent de les différencier : -1- le rapport nucléocytoplasmique, avec un cytoplasme abondant et une limite cytoplasmique bien visible dans les CNEGC alors que le cytoplasme est très étroit et la limite cytoplasmique peu visible dans les CPC et -2- le nucléole, bien visible et proéminent dans les CNEGC et absent dans les CPC. L'étude immunohistochimique n'aide que dans de rares cas, avec une expression faible ou négative de TTF1 et une expression du Ki67 généralement moins élevé dans les CNEGC.

Dans les tumeurs carcinoïdes (TC), aucun critère cytologique ou phénotypique ne permet de différencier les TC typiques des atypiques. Deux critères permettent de séparer ces deux sous-types : le nombre de mitoses (>2/2mm<sup>2</sup>) et la nécrose qui est le plus souvent focale. Néanmoins, il est recommandé de ne pas se prononcer sur le caractère typique ou atypique d'une tumeur carcinoïde sur un prélèvement biopsique car celui-ci peut ne pas être représentatif de la totalité de la tumeur.

Les diagnostics différentiels des TNE pulmonaires sont : le carcinome épidermoïde basaloïde dont l'expression des facteurs de transcription (P40 ou P63) par les cellules tumorales permettra de poser le diagnostic car ces deux marqueurs sont toujours négatifs dans les TNE ; le carcinome à cellules de Merkel qui est cytologiquement similaire mais qui exprime la cytotératine 20 sans exprimer le TTF1 ; et enfin les autres tumeurs indifférenciées comme les lymphomes ou le sarcome d'Ewing qui seront éliminés par le phénotypage des cellules tumorales avec les anticorps anti-CD45, -CD20, -CD3 et -CD99.

**Mots clés :** tumeur carcinoïde, carcinome à petites cellules, carcinome neuro-endocrine à grandes cellules

**References :**

- [1] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *World Health Organization Classification of Tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press, 2015.
- [2] Sterlacci W, Fiegl M, Hilbe W, Auberger J, Mikuz G, Tzankov A. *Clinical relevance of neuroendocrine differentiation in non-small cell lung cancer assessed by immunohistochemistry: a retrospective study on 405 surgically resected cases*. *Virchows Arch*. 2009 Aug;455(2):125-32.
- [3] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG. *Testing for neuroendocrine immunohistochemical markers Should not be performed in poorly differentiated NSCCs in the absence of neuroendocrine morphologic features according to the 2015 WHO Classification*. *J Thorac Oncol*. 2016 Feb;11(2):e26-7.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**SYMPOSIUM COMMUN SFCC/SFP**  
**Tumeurs neuroendocrines (TNE) du pancréas**  
**et du poumon : actualités sur la prise en charge**  
**des petits prélèvements**

**QUELLE EST LA PLACE DES MARQUEURS  
 MOLECULAIRES DANS LES TUMEURS  
 NEUROENDOCRINES DU POUMON ?**

**Auteurs :** E. BAUDIN (1), J-Y. SCOAZEC (1)

(1) Oncologie endocrinienne, Gustave Roussy, Villejuif, France

La place des marqueurs moléculaires dans la prise en charge des néoplasmes neuroendocrines du poumon est très limitée et se limite à la mesure du Ki67. Ce dernier combiné avec l'étude de la morphologie tumorale permet de distinguer : les tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées (carcinoïdes typiques et atypiques) des carcinomes

neuroendocrines peu différenciés dont le pronostic et le traitement diffèrent radicalement. Bien que ne faisant pas partie du panel diagnostique recommandé par l'OMS, la mesure du Ki67 sur 500 à 2000 cellules est recommandé lorsque le diagnostic différentiel est difficile. La reconnaissance récente d'un sous-groupe de TNE à index de prolifération élevé >20 mitoses / 10 GC au sein du sous groupe des TNE digestives (TNE G3) dont le taux de réponse au cisplatine est faible, conduit le clinicien à utiliser cette prescription qu'en cas de carcinomes peu différenciés. La même situation thérapeutique existe pour les carcinoïdes bronchiques dont un sous-groupe exprime des index de prolifération élevés supérieurs au seuil de 10 mitoses / 10 GC, limite actuelle du sous-groupe des carcinoïdes atypiques. Il est donc essentiel que le pathologiste rapporte indépendamment l'analyse de la morphologie tumorale et des index de prolifération. A ce jour, le Ki67 ne permet de prédire la réponse à la chimiothérapie. En dehors du Ki67, la valeur prédictive de l'enzyme MGMT (réponse au Temozolomide), du sous-type 2 des récepteurs de la somatostatine (réponse aux analogues de la somatostatine froid ou chaud) ou de l'activation de la voie MTOR (réponse à l'évérolimus) restent l'objet de recherches.

## MARDI 8 NOVEMBRE | SYMPOSIUM COMMUN SFP / SOCIETE ANATOMIQUE Mandibulectomie : du bloc opératoire au microscope

### ANATOMIE CHIRURGICALE DE LA MANDIBULE

**Auteurs :** P. NICOL (1), C. VACHER (1)

(1) Service de Chirurgie Maxillo-faciale et de Pathologie, Hôpital Beaujon, Paris, France

Pour le chirurgien et pour le pathologiste, l'anatomie utile de la mandibule est bien sûr l'anatomie de sa vascularisation qu'il est important de connaître pour diminuer les risques de l'exérèse et évaluer les risques d'invasion loco-régionale et à distance. C'est aussi une anatomie topographique. Selon la région atteinte par une tumeur, la pièce d'exérèse étudiée est différente. Sont envisagés les rapports de la mandibule avec les différentes régions qui l'entourent : 1) le plancher buccal, 2) le vestibule oral situé entre les dents et les lèvres ou la joue, 3) l'arc palatoglosse (pilier antérieur de l'amygdale) qui forme ce que les chirurgiens appellent la commissure intermaxillaire.

## MARDI 8 NOVEMBRE | SYMPOSIUM COMMUN SFP / SOCIETE ANATOMIQUE Mandibulectomie : du bloc opératoire au microscope

### CHIRURGIE DES TUMEURS MANDIBULAIRES

**Auteurs :** C. VACHER (1), N. GUEDJ (1), P. NICOL (1)

(1) Service de Chirurgie Maxillo-faciale et de Pathologie, Hôpital Beaujon, Paris, France

La chirurgie d'exérèse des carcinomes épidermoïdes envahissant la mandibule répond à une certaine systématisation, et n'est pas simplement guidée par les limites visibles de la tumeur. Des progrès ont été effectués dans les indications chirurgicales pour l'exérèse des tumeurs de la partie postérieure de la mandibule rendant le plus souvent impropre le terme ancien de bucco-pharyngectomie transmaxillaire trop souvent encore utilisé.

Selon le type d'exérèse mandibulaire, la pièce opératoire confiée au pathologiste est différente. Sont envisagés, les différentes pelvimandibulectomies selon leur localisation antérieure ou postérieure, et selon qu'elles sont interruptrices ou non.

## MARDI 8 NOVEMBRE | SYMPOSIUM COMMUN SFP / SOCIETE ANATOMIQUE Mandibulectomie : du bloc opératoire au microscope

### TUMEURS DE LA MANDIBULE : DE LA MACROSCOPIE AU COMPTE RENDU

**Auteur :** F. DUJARDIN (1)

(1) Département de Pathologie, CHU Tours Trousseau, Tours, France

Le rôle du pathologiste dans la prise en charge des pièces de mandibulectomie est essentiellement macroscopique. Une description précise de la pièce de résection est facilitée par la prise de photographies macroscopiques. Elle doit être faite avant toute dissection. Les berges chirurgicales doivent être encrées grâce à des encres de couleur différentes. L'axe des coupes est sagittal dans la plupart des cas (petit axe). Ces coupes se font au mieux grâce à une scie mécanique à ruban soit à l'état frais soit après 24 h de fixation en formol tamponné.

Les coupes d'os doivent ensuite être décalcifiées de manière optimale après retrait de tous les tissus mous (décalcification acide en cycles de 4-5 heures alternant avec la fixation).

Afin d'apprécier l'invasion tumorale pour les carcinomes épidermoïdes (plus de 90 % des tumeurs), l'inclusion de la totalité du segment osseux est la règle pour les mandibulectomies non interruptrices.

Pour les mandibulectomies interruptrices, l'échantillonnage est réalisée sur la zone d'infiltration macroscopique de la tumeur dans l'os et au niveau des deux limites chirurgicales.

Nous rappellerons les données indispensables devant figurer dans le compte-rendu histologique final et l'intérêt du compte-rendu standardisé pour les carcinomes épidermoïdes.

- **Description de la pièce opératoire**
  - Type de prélèvement
  - Organe/région anatomique avec structures identifiées
  - Localisation exacte de la tumeur (côté, caractère médian ou atteinte de la ligne médiane)
- **Description histopathologique**
  - Type histologique
  - Grade histopronostique (degré de différenciation : bien, moyennement, peu différencié)
  - Front d'invasion tumoral : cohésif (« pushing ») ou non cohésif
- **Extension tumorale**
  - État des limites de résection chirurgicale : saines/envahies/impossible à déterminer (prélèvement ou pièces fragmentés, marges coagulées)
  - Si saines : marge en millimètres
  - Si envahies : carcinome in situ/carcinome invasif
- **Autres facteurs pronostics et prédictifs**
  - Emboles vasculaires : oui/non
  - Engainements péri-nerveux : oui/non
- **Critères permettant de déterminer le pT**
  - Taille de la tumeur (dont l'épaisseur)
  - Envahissement : corticale osseuse, plancher de la bouche, muscles profonds extrinsèque de la langue, sinus maxillaire, peau, autre...
- **Critères permettant de déterminer le pN**
  - Localisation des groupes ganglionnaires examinés et leur latéralité
  - Pour chaque groupe examiné :
- Nombre de ganglions examinés
- Nombre de ganglion(s) avec métastase
- Taille de la plus grande métastase ou masse tumorale
- Présence/absence de franchissement de la capsule d'un (ou plusieurs) ganglion(s)

**Données devant figurer dans le compte-rendu d'anatomopathologie selon les recommandations INCA 2011**

MERCREDI 09 NOVEMBRE  
SYMPOSIUM AFAQAP

L'ACP A L'ERE DU NUMERIQUE : ENJEUX  
STRATEGIQUES DU PARTAGE DES DONNEES  
ET DATA DRIVEN PATHOLOGY

**Auteurs :** J-P. BELLOCQ (1,2), J-F. FLEJOU (1,3), C. BOISSY (1,4), N. JOSSELIN (1,5), J-F. MICHIELS (1, 6)

(1) AFAQAP (Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques)

(2) Département de pathologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1 av Molière, 67098 Strasbourg, France

(3) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Saint Antoine, 184 rue du Faubourg Saint Antoine, 75012 Paris, France

(4) Medipath, 263 Via Nova - Pôle d'excellence Jean Louis, 83600 Fréjus, France

(5) Institut d'Histo Pathologie, 55 rue Amiral du Chaffault, 44100 Nantes, France

(6) Laboratoire central d'anatomie pathologique, CHU de Nice, 30 av de la Voie Romaine, 06002 Nice, France

L'ACP a intégré très tôt l'outil informatique dans sa pratique. D'un rôle de facilitateur, simplifiant et améliorant les activités traditionnelles de la structure d'ACP (production des comptes rendus, relevés d'activité, gestion du personnel, facturation, exploitation des données ACP à visée épidémiologique et scientifique, recherche documentaire, etc.), l'informatique commence à créer de nouveaux usages. Les développements rapides et continus des technologies et de la télécommunication changent notre façon de vivre et de travailler. La révolution numérique est bien là et elle bouscule nos habitudes, ébranle nos convictions, perturbe nos comportements, impacte nos investissements.

Cette révolution a pris pied dans l'aide au diagnostic morphologique avec l'imagerie numérique, l'analyse d'image et les systèmes expert, outils capables de reproduire les mécanismes cognitifs d'un spécialiste. Elle s'est immiscée dans nos « affaires intérieures » en générant des indicateurs qualité à partir de données élémentaires produites par nos structures d'ACP comme l'exige toute démarche qualité organisée de type accréditation ISO 15189. Elle facilite le partage des données médicales entre les professionnels de santé impliqués dans une chaîne de soins pluridisciplinaire de plus en plus spécialisée. Avec les méthodes de data mining, consistant à extraire une connaissance de façon automatique ou semi-automatique à partir de grandes quantités de données, elle impactera nos décisions et notre management.

Dans ce nouvel univers de la dématérialisation, des mots émergent comme rapidité, fluidité, fiabilité, sécurité, confiance. La confiance est essentielle, confiance en la fiabilité des outils informatiques, confiance en la préservation de l'information et de sa pérennité, en la sécurité des données, confiance dans le respect du secret médical, dans la qualité de l'exploitation des données que nous produisons et diffusons.

Ces progrès technologiques laissent espérer l'émergence d'outils d'aide à la décision orientée par les données (data-driven decision), améliorant les diagnostics et le fonctionnement des structures (1). Mais il y a un revers à la médaille. Des ressources insuffisantes dédiées à ces dispositifs ou un excès de confiance dans la fiabilité des processus informatiques peuvent mener à des événements indésirables pilotés par les données. Pour les prévenir, les hommes de l'art insistent sur le suivi de la qualité des données utilisées et des processus qui les analysent, ainsi que sur le bon sens et l'esprit critique pour les superviser. L'œil et l'expertise du pathologiste ont encore de beaux jours devant eux.

Le symposium AFAQAP 2016 se propose d'aborder l'informatique en ACP sous l'aspect réglementaire, pratique (DCC, DMP, messagerie sécurisée de santé, outils métiers avec HER-France et Diag-Inter, cahier des charges informatique) et stratégique.

L'arsenal réglementaire concernant la transmission des données médicales évolue. Un exemple en est donné par le décret 2016-46 du 26 janvier 2016 relatif à la biologie médicale. On y lit que « Le compte rendu des examens de biologie médicale est structuré conformément au référentiel d'interopérabilité dénommé volet compte rendu d'examens de biologie médicale ».

En ACP, une instruction ministérielle du 5 avril 2016 donne pour objectif de transmettre 100 % des comptes rendus de cancérologie dans le dossier communiquant en cancérologie (DCC) sous format structuré d'ici la fin 2017. La spécialité, par la voix de son CNPath (Conseil National Professionnel des Pathologistes) a fait savoir à Mme la Ministre qu'elle partageait avec les autorités de santé l'objectif de

mutualiser des informations médicales dans l'intérêt des patients mais a clairement signifié que les délais annoncés étaient irréalistes, tant pour des raisons d'organisation que pour des raisons techniques. Sous l'égide du CNPath, des représentants des sociétés savantes, de l'AFAQAP et du SMPF, animent depuis plusieurs mois une réflexion avec les thématiques suivantes :

Mise en place d'une base nationale des données ACP. Les données collectées auprès des pathologistes devront être soumises à des contrôles qualité gérés par la spécialité elle-même. Ces données structurées pourront ensuite être exploitées par les pathologistes dans leur pratique quotidienne et dans des cadres externes (RCP, DCC, DMP, études épidémiologiques, etc.) en fonction des besoins identifiés.

- Evolution des systèmes d'information des structures d'ACP pour permettre la prise en charge du tiers payant et l'alimentation du DMP.

- Intégration de l'imagerie numérique et des systèmes analytiques associés pour accompagner les besoins diagnostiques et l'essor des thérapies ciblées.

Le numérique permet d'envisager une « pathologie augmentée » pour le bien de la spécialité et des patients. Mais il peut aussi fragmenter et fragiliser la profession, car les données produites par l'ACP suscitent les convoitises d'acteurs externes puissants et influents. Après le Projet Pathologie 2008, le Livre blanc sur l'ACP de 2012, le moment est venu d'élaborer un Projet Pathologie numérique 2016-2020. Ce projet, vital pour l'ACP et pour le système de santé de demain, a pour but d'apporter une cohérence d'ensemble aux actions que la spécialité aura à déployer à moyen et long termes. Cette cohérence, gage d'efficacité et de pérennité, exige un travail d'analyse et de définition précise des besoins de la profession, préalable à tout projet de partage de données ACP.

Sensibiliser les acteurs de la pathologie sur le rôle central, incontournable et décisif, en un mot stratégique, que revêt la gestion des données médicales en ACP, tant au niveau de chaque structure qu'à l'échelon national, tel est l'objectif de ce symposium.

Dans le vaste chantier à venir, il est un fil rouge duquel il ne faudra pas s'éloigner : maintenir coûte que coûte, au sein d'une spécialité publique et privée solidaire, le leadership global sur les projets de l'ACP. « Impossible ! » dira-t-on. A cela, deux réponses en clin d'œil : « Quand c'est impossible, c'est plus long. » (2) et « Entrez l'impossible, l'impossible fera le reste. » (3). Alors au travail, tous ensemble, résolument, avec confiance et endurance.

**Références :**

1. <http://whatis.techtarget.com/>

2. Donald E. Westlake (1933-2008), auteur américain de romans policiers humoristiques

3. François Carrière (1927-), poète et romancier français

MERCREDI 9 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP

LE NGS EN PRATIQUE CLINIQUE

**Auteurs :** T. FREBOURG (1), A. LAMY\* (2), J. MOSSER (3), J-C. SABOURIN\* (4)

(1) Service de Génétique et Unité INSERM U 1079, CHU de Rouen, France

(2) Service de Pathologie, Laboratoire de génétique somatique des tumeurs, CHU de Rouen, France

(3) Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes, France

(4) Service de Pathologie, Laboratoire de génétique somatique des tumeurs, CHU de Rouen, France

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) permet de caractériser en simultanée de très nombreuses altérations génétiques : on peut ainsi, dans une même analyse, effectuer le séquençage du génome entier d'un individu ou de son exome. En génétique somatique des tumeurs, le NGS permet de caractériser dans une tumeur, les anomalies génétiques utiles pour la prise en charge du patient (altérations diagnostiques, pronostiques ou théranostiques). Sous l'impulsion de l'INCa, les plateformes régionales de génétique des tumeurs utilisent, depuis plusieurs mois, le NGS en routine pour caractériser les anomalies somatiques présentes dans certaines tumeurs. Ce symposium a pour ambition de faire le bilan de cette nouvelle pratique et d'en analyser l'impact dans la prise en charge des patients.

Grâce aux développements technologiques de ces dernières années, la génétique a réalisé des avancées spectaculaires. Là où il avait

fallu plus de 10 ans (1990-2003) et plusieurs milliards de dollars (3Mrd \$) pour séquencer le génome humain, celui-ci peut maintenant être réalisé en quelques jours pour quelques milliers d'euros ! Ces nouvelles technologies sont accessibles à l'ensemble des laboratoires qui travaillent sur les acides nucléiques. Ce séquençage haut débit dit de nouvelle génération (NGS) permet d'amplifier en parallèle des fragments d'ADN pour ensuite aisément séquencer simultanément les centaines de milliers de fragments ainsi générés. Plusieurs technologies existent et sont commercialement disponibles. Le NGS génère des millions de données (qui se chiffrent en Gb voire en Tb), et a donc entraîné le développement de la bio-informatique. En effet, il est indispensable de pouvoir traiter informatiquement ces millions de datas grâce à des programmes adaptés (pipeline frameworks). Après ces traitements informatiques (filtrage) les données peuvent être compréhensibles et analysables par un biologiste ou un pathologiste formé.

Les plateformes régionales de génétique somatique des tumeurs (initialement mises en place par l'INCa) ont naturellement intégré ces nouvelles technologies. En 2016, la quasi-totalité d'entre elles utilisent en routine le NGS pour l'identification des altérations présentes dans le génome des tumeurs. A titre d'exemple, le laboratoire de génétique des tumeurs de Rouen utilise un panel de 26 gènes (AKT1, ALK, BRAF, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB4, FGFR2, FGFR3, H3F3A, HIST1H3B, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MEK1, MET, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PIK3KR1, PTEN, STK11) correspondant à 252 amplicons (de 121 à 254 bp) pour caractériser les anomalies génétiques utiles pour la prise en charge des patients : il s'agit de mutations à caractère pronostique, prédictif ou théranostique. Ainsi pour les adénocarcinomes pulmonaires, les mutations d'ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, KRAS et MET sont mises en évidence dans un même temps opératoire et dans un délai moyen de 15 jours compatible avec la prise en charge clinique.

Ces techniques de NGS sont très robustes et leurs pouvoirs amplifiants peuvent être utilisés pour détecter des événements rares comme la présence d'ADN tumoral circulant. En effet, il est désormais possible de génotyper une tumeur par une simple prise de sang. Grâce à ces techniques très sensibles, quelques copies d'ADN tumoral peuvent être mises en évidence au milieu de millions de copies d'ADN sauvage. Aussi, en routine diagnostique, lorsque qu'il est impossible de biopsier une tumeur pulmonaire, ou lorsque la biopsie est épuisée et ne permet plus de test moléculaire, les mutations de sensibilité d'EGFR peuvent être recherchées dans le sang du patient. De même, lors de la progression tumorale apparaissant chez un patient traité par un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI anti-EGFR de première ou deuxième génération), la mutation de résistance peut également être recherchée dans le sang du patient. Enfin, un monitoring du patient peut être effectué pour suivre le taux d'ADNtc au cours d'un traitement par TKI.

Les données issues du NGS sont donc multiples et complexes : génotypage, ADNtc, monitoring. Elles nécessitent d'être discutées en réunions de concertation pluridisciplinaire : la « RCP moléculaire ». Au cours de ces « RCP moléculaire », les altérations moléculaires sont décryptées et des propositions thérapeutiques adaptées sont proposées au patient : protocoles thérapeutiques en lien avec une cible moléculaire mise en évidence, changement de traitement en fonction de l'apparition de mutation de résistance, etc...

Ce symposium de la Société Française de Pathologie présentera les avancées du NGS pour la pathologie moléculaire, montrera son utilisation en situation clinique grâce aux RCP moléculaire. La véritable révolution que le NGS a entraîné dans la prise en charge des patients atteint d'un cancer sera ainsi démontrée !

\* Rédacteurs du texte

<sup>2</sup> 1 Mb = 1 Mega base pairs = 1 million de paires de bases ; 1 Gb = 1 giga base pairs = 1000 millions de paires de bases ; 1 Tb = 1 tera base pairs = 1,000,000,000,000 bp.

<sup>3</sup> Les translocations sont encore aujourd'hui assez difficiles à identifier en NGS. Ce sont ici les mutations ponctuelles d'ALK qui sont identifiées.

## JEUDI 10 NOVEMBRE SYMPOSIUM COMMUN SFP / INSERM

### LES NOUVELLES MICROSCOPIES

Auteur : P. BROUSSET (1)

(1) Laboratoire de Pathologie, IUC Toulouse-Oncopole, Toulouse, France

La génomique à haut débit a révolutionné la façon dont nous pensons le cancer et la manière de le traiter. Cependant, seulement 2% du génome sont codants pour des protéines et un nombre important mais limité de gènes mutés a été identifié. La gestion d'informations générées par le séquençage à haut débit (NGS) des génomes tumoraux a été extrêmement utile pour déterminer certains gènes cibles et approfondir nos connaissances sur la biologie du cancer, mais ces données peuvent également être exploitées dans des stratégies d'exploration plus intégrées. Il semble bien que nous soyons dans l'ère du post génome et que l'information moléculaire ne soit plus l'alpha et l'oméga de la biologie du cancer mais une composante importante intégrée dans un contexte plus vaste faisant revenir l'analyse morphologique au premier plan. A preuve, de nombreux travaux récents montrent la puissance d'analyses moléculaires (NGS, transcriptome) appliquées à des coupes tissulaires (1,2). Jusqu'à présent, les analyses macroscopiques et microscopiques des tumeurs ont fourni la grande majorité des marqueurs biologiques et des paramètres qui permettent aux médecins de mieux classer et traiter les patients. Des yeux humains bien formés sont toujours indispensables pour déterminer la présence de ces marqueurs dans des échantillons de tissus tumoraux. De manière intéressante, une coupe de tissu contient en théorie 3 à 5 millions de cellules et la quantité d'informations contenues dans ce matériel est ingérable par des approches morphologiques classiques. Ces échantillons sont susceptibles d'être représentatifs de l'hétérogénéité tumorale et de la relation hôte-tumeur. Les outils de calcul ont considérablement amélioré notre capacité à explorer la complexité des tissus. De nombreux développements dans le domaine de l'analyse visuelle des échantillons se développent afin de construire des outils de calcul permettant de surmonter les limitations de l'œil humain. L'enjeu final n'est plus de dire si un tissu est tumoral ou inflammatoire mais, en plus des informations tissulaires, de fournir un contexte physiopathologique et théranostique. On peut ainsi combiner les données morphologiques conventionnelles et les données phénotypiques précises (grâce à des approches de marquages multiplex).

Au cours des diverses présentations de ce symposium vous pourrez juger des développements technologiques susceptibles d'améliorer l'outil de capture d'image (Microscopie laser, confocal, Raman) (FX Frénois, S Strola) mais aussi des progrès réalisés dans son analyse par traitement informatique (S Valitutti, Ralf Huss). Cette image transformée en fichier informatique peut générer un nombre faramineux de données (« Big Data ») qui associées à d'autres paramètres du dossier de patient (épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, génomiques...) sont susceptibles de faire émerger des critères diagnostiques et théranostiques qu'une approche non intégrée manquera à tous les coups (3). Cette stratégie baptisée par Gerd Binnig « phénoménologie tissulaire » est encore à ses débuts mais l'amélioration des outils (microscopes) et des logiciels de gestion des données doit nous permettre d'obtenir de coupes tissulaires plus ou moins assorties de marquages des informations de très haute précision (Ralf Huss) (4). L'image n'est plus un tout mais devient une série d'objets auxquels on donne un sens et que l'on place dans un contexte temporo-spacial (Ralf Huss). La question ultime qui préoccupe le pathologiste est de savoir si on peut remplacer son œil pour effectuer un diagnostic précis et fiable. Dans tous les cas, les deux avantages de la machine sur l'homme sont : i) son humeur égale et un rendement qui ne varie pas dans le temps mais surtout ii) sa capacité à croiser et « mouliner » en quelques millisecondes une quantité d'information que l'humain mettra des jours ou des années à intégrer. Cet apprentissage (« machine learning ») accessible à la machine est immédiat et redoutablement efficace (5). Dès lors, pourrons-nous remplacer l'œil humain pour faire un diagnostic ? La réponse semble aujourd'hui oui, même dans des situations très complexes pour l'homme. L'expérience professionnelle du pathologiste est longue à construire et restreinte alors que celle de la machine est immédiate et illimitée.

Tous ces développements s'envisagent sans compter sur les innovations des systèmes de capture d'image. Dans l'exposé

présenté par Mickael Tanter, on verra quels potentiels les ultrasons et l'échographie à haute résolution ont en termes d'imagerie tissulaire (6). Comme ces techniques permettent de voir des capillaires, on peut facilement penser qu'elles puissent aussi atteindre un niveau de résolution cellulaire. Pourquoi ne pas penser que dans certaines indications, l'IRM à X teslas puisse un jour nous permettre de voir des cellules. Le monde de l'image est en pleine révolution. La question qui se posera bientôt est de savoir s'il y aura encore une place pour le pathologiste dans le diagnostic tout comme pour le radiologue qui lui ne voit pratiquement plus que des images virtuelles.

#### Références :

1. McGinn S, Bauer D, Brefort T, et al. . *New technologies for DNA analysis--a review of the READNA Project. N Biotechnol.* 2016;33(3):311-30
2. Ståhl PL, Salmén F, Vickovic S, et al. *Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics. Science.* 2016 ;353:78-82
3. Auffray C, Balling R, Barroso I et al. *Making sense of big data in health research: Towards an EU action plan. Genome Med.* 2016;8(1):71-84
4. Beck AH1, Sangoi AR, Leung S, et al. *Systematic analysis of breast cancer morphology uncovers stromal features associated with survival. Sci Transl Med.* 2011;3(108):108ra113.
5. Madabhushi A, Lee G. *Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities. Med Image Anal.* 2016;33:170-5
6. Errico C, Pierre J, Pezet S, Desailly Y, Lenkei Z, Couture O, Tanter M. *Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging. Nature.* 2015;527:499-502

## JEUDI 10 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP Pneumopathies interstitielles : classification, prise en charge et avancées thérapeutiques CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

Auteur : F. THIVOLET-BEJUI (1)

(1) Centre de pathologie Est, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon et Université Claude Bernard Lyon 1, France

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont des maladies pulmonaires parenchymateuses diffuses définies histologiquement par l'atteinte de l'interstitium pulmonaire par un processus inflammatoire souvent fibrosant. L'interstitium pulmonaire comprend l'interstitium alvéolaire, le tissu interstitiel sous-pleural et péribronchovasculaire, et le tissu interstitiel de la paroi interlobulaire. A l'atteinte interstitielle sont souvent associées des lésions de la cavité alvéolaire intéressant les cellules épithéliales alvéolaires, les macrophages alvéolaires, les cellules endothéliales, et des lésions des voies aériennes. Cette atteinte histopathologique bronchopulmonaire interstitielle et infiltrative se traduit par des symptômes cliniques non spécifiques dominés par la dyspnée et la toux, et par des opacités radiologiques infiltrantes diffuses.

Par définition, les PID idiopathiques (PIDI) sont caractérisées par l'absence de cause identifiée. Les PIDI sont peu fréquentes. On exclut des PIDI: (1) les PID dont la cause médicale est connue : les pneumopathies d'origine médicamenteuse, les pneumopathies d'hypersensibilité, les pneumoconioses, les pneumopathies infectieuses, les miliaires et lymphangites néoplasiques, et l'œdème pulmonaire quelle qu'en soit la cause ; (2) les PID de cause inconnue, mais survenant dans le contexte des connectivites et maladies systémiques ; (3) la sarcoïdose, l'histiocytose pulmonaire langerhansienne, et les autres PID granulomateuses; (4) des affections bien individualisables de par leurs spécificités cliniques, radiologiques, ou histologiques, telles que la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles, la lymphangioliomyomatose, etc.

Le cadre nosologique des PIDI a fait l'objet en 2011 d'un consensus de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS) qui définit des critères histopathologiques et cliniques pour chaque affection, et en décrit les manifestations cliniques et radiologiques, puis complété en 2013 également par l'ATS et l'ERS.

Les PIDI sont individualisées en six entités anatomo-cliniques principales. Les PI chroniques fibrosantes qui regroupent la (1) PI commune (PIC) et la (2) PI non spécifique (PINS).Le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) repose sur l'association d'un profil radioclinique évocateur et d'un aspect histopathologique de type PIC ; lorsque l'aspect radiologique est caractéristique (50% des

cas), le diagnostic peut être établi en l'absence de biopsie. Depuis la publication en 2011 de recommandations internationales sur le diagnostic et la prise en charge de la FPI, de nouvelles données ont été publiées sur l'efficacité et la tolérance de traitements proposés pour modifier l'évolution de la maladie. La PINS est une entité anatomo-clinique dont le pronostic est meilleur que celui de la fibrose pulmonaire idiopathique, et dont le diagnostic nécessite toujours le recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale. Les PI liées au tabac regroupent la (3) bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle et la (4) PI desquamative, qui sont des formes rares de PIDI, touchant préférentiellement l'adulte jeune fumeur. Les PI aiguës et subaiguës sont constituées par la (5) pneumopathie interstitielle aiguë qui réalise un syndrome de détresse respiratoire aiguë sans cause établie et par la (6) pneumopathie organisée cryptogénique, incluse dans le cadre des PIDI du fait de sa nature idiopathique et multifocale, bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'une pneumopathie interstitielle. Deux formes rares de PII sont décrites : la PI lymphoïde idiopathique et la fibroélastose pleuropulmonaire idiopathique.

Le diagnostic des PID idiopathiques nécessite une approche multidisciplinaire, qui intègre l'évaluation clinique, le scanner thoracique de haute résolution, et l'aspect histopathologique pulmonaire.

#### Références :

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. *An Official ATS/ERS statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
- Travis WD., Costabel U., Hansell DM et al. *An Official ATS/ERS statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 188 :733-748.
- Cottin V, Crestani B, Valeyre D et al *Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines Eur Respir Rev* 2014;23:193-214.

## JEUDI 10 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP Pneumopathies interstitielles : classification, prise en charge et avancées thérapeutiques DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES

Auteur : S. BOMMART (1)

(1) Radiologie vasculaire, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 av Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier Cedex 05, France

L'évaluation scanographique est devenue essentielle pour la caractérisation des maladies interstitielles en permettant de distinguer les éléments sémiologiques constitutifs de la fibrose pulmonaire idiopathique dont le taux de mortalité à 5 ans approche les 75%, des autres maladies au pronostic moins sombre. Les travaux historiques de corrélation entre anatomopathologie et scanner ont permis de définir ces critères morphologiques. L'élément essentiel correspond actuellement à la présence de rayon de miel associé ou non aux bronchectasies de traction. Les réticulations, l'hétérogénéité temporelle des lésions et le gradient apico basal complète le tableau. L'interrogatoire et l'examen clinique doivent bien sur déterminer préalablement le caractère idiopathique de la maladie. Une fois ce point validé et lorsque tous les critères morphologiques sont présents, le scanner est suffisant pour le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique et permet de sursour à la biopsie chirurgicale. A l'inverse, même si certains de ces éléments sont présents, l'identification d'atypie c'est à dire de verre dépoli prédominant, de micronodules, de kystes ou de trappage rend le diagnostic incompatible.

Cette place majeure de l'imagerie dans la fibrose pulmonaire idiopathique est validée dans les recommandations ATS/ERS néanmoins, l'interprétation du scanner reste variable entre les lecteurs, rendant nécessaire une approche multidisciplinaire de ces pathologies.

## JEUDI 10 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP Pneumopathies interstitielles : classification, prise en charge et avancées thérapeutiques

### STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID) - ILLUSTRATION DE LA DEMARCHE DU PATHOLOGISTE DANS LES PID FIBROSANTES PAR DES OBSERVATIONS

Auteur : C. SAGAN (1)

(1) Service d'anatomie pathologique Plateau technique 1 CHU Nantes  
9 quai Moncoussu, 44093 Nantes Cedex 1, France

L'objectif de ce symposium est d'illustrer par des observations, la démarche du pathologiste dans la prise en charge des prélèvements tissulaires réalisés dans le cadre des Pneumopathies interstitielles diffuses (PID) et particulièrement dans les PID de forme chronique et fibrosante.

Les prélèvements tissulaires sont représentés principalement par les biopsies pulmonaires chirurgicales ; une place de plus en plus importante est faite aux cryobiopsies permettant d'étudier le poumon périphérique par des prélèvements de plus grande taille que ceux obtenus par les biopsies transbronchiques classiques.

Les prélèvements tissulaires sont réalisés pour confirmer le diagnostic de pneumopathie interstitielle idiopathique (PIC, PINS, autre) en excluant d'autres diagnostics (sarcoïdose, pneumopathie d'hypersensibilité, connectivite, etc.) chez des patients dont la clinique, la biologie et la tomodynamométrie n'ont pas été suffisants pour évoquer un diagnostic.

La place du LBA dans les PID a été discuté dans un précédent symposium de Carrefour de Pathologie en 2009. Il avait été rappelé, à cette occasion, l'importance d'intégrer aux modifications de chiffres de la population cellulaire du LBA, l'analyse qualitative de cette population ce qui peut permettre de proposer des profils lésionnels et évoquer pour le clinicien des tableaux cliniques (exemple profil d'alvéolite immune dite également d'hypersensibilité se définissant par une forte augmentation de la cellularité, forte lymphocytose avec lymphocytes activés et des macrophages particuliers spumeux et/ou en transformation épithélioïde desquamant en amas cohésifs parfois mêlés aux lymphocytes). L'apport diagnostique du lavage broncho-alvéolaire est importante dans les PID fibrosantes lorsque la présentation radiologique n'est pas typique de PIC ou évoque une PHS. Une augmentation des lymphocytes ou un profil d'alvéolite immune fait évoquer un autre diagnostic pour le clinicien que celui de fibrose pulmonaire idiopathique (une pneumopathie d'hypersensibilité dans une forme chronique, une PINS dans le cadre d'une connectivite voire une sarcoïdose..).

La démarche du pathologiste impose le respect d'un certain nombre de prérequis :

- Prendre en charge des biopsies de bonne qualité (réalisation de biopsies profondes au niveau de plusieurs lobes en évitant la pointe de la lingula et le lobe moyen; biopsies réalisées en fonction des données TDM)
- Connaître les critères histopathologiques des PID dites idiopathiques définies par un ensemble de critères positifs et négatifs selon le consensus ATS/ERS de 2001 révisé en 2013 (exemple : le profil de PIC se caractérise histologiquement par une fibrose de distribution hétérogène dans le temps et l'espace, par la présence de « foyers fibroblastiques » et par des plages de révision architecturale à type de rayon de miel sous-pleurales et para-septales et des signes négatifs : absence de membranes hyaline, d'organisation conjonctive endoalvéolaire, de granulome, d'infiltrat inflammatoire marqué, d'anomalies centrées sur les petites voies aériennes ou d'autres signes évoquant un autre diagnostic).
- Connaître les critères de PIC définies depuis le consensus ATS/ERS 2011 comme certaine, probable et possible.
- Favoriser le diagnostic des pneumopathies interstitielles par une approche multidisciplinaire ; cette approche multidisciplinaire est considérée aujourd'hui comme le « gold standart » de la prise en charge des PID. Elle se fait avant la réalisation des biopsies et après leur analyse.

La démarche du pathologiste est de faire dans un premier temps une véritable analyse sémiologique des prélèvements. Cette analyse sémiologique doit reconnaître la ou les lésions élémentaires

présentes (son type, son aspect...) la ou leur répartition (caractère diffus ou patchy) et leur topographie (sous pleurale, périlobulaire, centrolobulaire peribronchiolaire). Cette analyse va permettre de définir dans un second temps le profil lésionnel ou « pattern » histologique. Cette démarche est assez superposable à celle du radiologue.

Le « pattern » histologique de pneumopathie interstitielle commune (PIC) est caractéristique de la fibrose pulmonaire idiopathique mais peut aussi se rencontrer dans d'autres pathologies dans lesquelles il signe une évolution fibrosante. Le pathologiste dans sa démarche diagnostique doit s'attacher à rechercher des éléments (infiltrat inflammatoire marqué riches en plasmocytes, nombreux îlots lymphoïdes, atteinte bronchiolaire) pouvant suggérer une PID dite étiologique ou secondaire dont l'histologie est de « type UIP » et inviter le clinicien à rechercher une collagénose, une exposition à un aérocontaminant...

La pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP) est le principal diagnostic différentiel de la PIC. Les aspects histologiques de la NSIP sont non spécifiques sur le plan histologique et les collagénoses, les pneumopathies médicamenteuses, les pneumopathies d'hypersensibilité peuvent se présenter sous cette forme. Le diagnostic de NSIP est un diagnostic provisoire proposé par les pathologistes, en attendant des bilans cliniques et biologiques complémentaires à la recherche d'une étiologie.

#### Références :

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
- Travis WD., Costabel U., Hansell DM et al. An Official ATS/ERS statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-748.
- Cottin V, Crestani B, Valeyre D et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose idiopathique élaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française. *Revue des Maladies Respiratoires* 2013;30:897- 902
- Radu DM, Macey J, Bouvry D et al. Biopsie pulmonaires chirurgicales : indications et incidences thérapeutiques *Rev Pneumol Clin.* 2012;68:161-9
- Poletti V, Ravaglia C, Gurioli C et al. Invasive diagnostic techniques in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology* 2016;21:41-50
- Rapari K, Aisner DL, Allen TC et al. Transbronchial Lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis. A perspective from members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*.doi 2016-0258-SA
- Sagan C, Begueret H Cas pratiques : du lavage bronchoalvéolaire à la biopsie pulmonaire. *Ann Pathol.* 2009;29:103-4
- Cottin V Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue disease features: a review. *Respirology* 2016; 21:245-258

## JEUDI 10 NOVEMBRE | SYMPOSIUM SFP Pneumopathies interstitielles : classification, prise en charge et avancées thérapeutiques

### PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES : LA PLACE DU PATHOLOGISTE VUE PAR LE CLINICIEN

Auteur : D. VALEYRE (1)

(1) Université Paris 13, COMUE Sorbonne-Paris-Cité et Assistance publique hôpitaux de Paris, site Avicenne, Bobigny, France

La place pour le diagnostic des investigations anatomopathologiques et cytologiques et le rôle des pathologistes dans l'élaboration des diagnostics de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) ont évolué dans les 16 dernières années mais ils restent essentiels.

Nous allons séparer les PID en deux groupes, les pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) pour lesquelles les changements les plus importants ont été observés et les autres PID pour lesquelles, les habitudes ont peu changé.

Pour les PII, l'analyse pathologique de la biopsie pulmonaire garde un rôle crucial pour le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) lorsque le scanner n'est pas typique et dans ce cas, le résultat pathologique sera confronté lors d'une discussion multidisciplinaire selon la méthode socratique avec un clinicien et un radiologue pour conclure au diagnostic de FPI ou à un diagnostic alternatif. Les diagnostics de pneumopathie interstitielle non spécifique,

de pneumopathie interstitielle desquamante et de pneumopathie non classable sont posés selon le même schéma. Il est désormais possible de porter le diagnostic de bronchiolite du fumeur avec pneumopathie interstitielle diffuse sans biopsie chirurgicale. Les pathologistes ont également un rôle crucial, le cas échéant pour les PII rares, pneumopathies interstitielles lymphoïdes et fibro-élastose pleuro-pulmonaire. Ajoutons que le lavage broncho-alvéolaire n'a plus une place aussi systématique en cas de suspicion de FPI. C'est alors en cas de doute pour une pneumopathie d'hypersensibilité et d'asbestose qu'on aura le plus tendance à faire appel au LBA. La biopsie pulmonaire transbronchique classique reste importante pour le diagnostic de pneumopathie organisée cryptogénique. Enfin, la technique du prélèvement par cryobiopsie pulmonaire, encore limitée à un petit nombre de centres, pourrait être diffusée dans les prochaines années et impacter l'activité des pathologistes.

Pour les autres PID, les procédures sont restées essentiellement les mêmes. Soulignons cependant le recours de plus en plus courant à la cyto-aspiration ganglionnaire écho-guidée perendoscopique en cas d'adénopathies intrathoraciques pour confirmer le diagnostic de sarcoïdose. Dans certaines circonstances des prélèvements pathologiques pourront être prélevés par voie transthoracique sous scanner.

Ainsi, les investigations pathologiques ont évolué par une modification des indications et aussi une participation des pathologistes au sein du trio clinicien-radiologie-pathologiste dans les discussions multidisciplinaires pour le diagnostic des PII.

## LUNDI 7 NOVEMBRE | CONFERENCE SFP

### MALADIE DU FOIE ET OBESITE

**Auteur : P. BEDOSSA (1)**

(1) Département de Pathologie Bichat-Beaujon, Hôpital Beaujon, Université Paris Diderot, 75018 Paris, France

L'obésité est une pathologie endémique non seulement dans les pays occidentaux mais également dans les pays en voie de développement. C'est l'un des éléments du syndrome métabolique (avec le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'apnée du sommeil). Le syndrome métabolique est un facteur de risque des maladies cardiovasculaires mais également de maladies hépatiques chroniques regroupées sous la dénomination de stéatopathies dysmétaboliques (en anglais NAFLD, Non-alcoholic fatty liver disease). Outre les facteurs de risques environnementaux, certains marqueurs génétiques ont été identifiés comme étant associés à une sévérité plus marquée des lésions histologiques hépatiques chez ces patients (PNPLA3).

La NAFLD réalise un spectre lésionnel allant de la stéatose simple (NAFL, Non alcoholic fatty liver) à la cirrhose. Si la stéatose est considérée comme une lésion bénigne sans risque évolutif, la forme inflammatoire de la maladie ou NASH (Non Alcoholic SteatoHepatitis) est associée à un risque élevé de fibrose et de complications hépatiques et extra-hépatique, en particulier cardio-vasculaires.

A ce jour, aucun marqueur non-invasif, qu'il soit biologique ou radiologique, ne permet une évaluation précise des lésions hépatiques et la biopsie hépatique reste le seul examen permettant un diagnostic précis des lésions et une évaluation du risque évolutif. La définition de la NASH a été pendant longtemps confuse, considérée plus comme une entité propre plutôt qu'une association de lésions. A ce jour, il existe un consensus pour le diagnostic de NASH devant l'association de 3 lésions élémentaires : la stéatose, la réaction inflammatoire et la clarification/ballonisation hépatocytaire. Cette dernière lésion dont la physiopathologie est obscure, semble la plus caractéristique de la NASH.

Cette classification dichotomique ne tient cependant pas compte du stade de fibrose, élément majeur du pronostic et laisse une interface faite de lésions frontières qu'il est parfois difficile de classer. Un consortium de pathologiste européen (FLIP pathology consortium) a développé une autre approche. Celle-ci vise à caractériser une biopsie par un système d'évaluation simple, le SAF (Steatosis, Activity, Fibrosis). Le score SAF permet d'évaluer séparément la stéatose (grade 0-3), l'activité (0-4), somme de la clarification/ballonisation (0-2) et de l'infiltrat inflammatoire (0-2) et la fibrose (stade de 0 à 4). Ce score est à la fois informatif et très reproductible. Il a également l'avantage de permettre de décrire simplement l'ensemble de toutes les lésions possibles y compris celles non couvertes par la

classification binaire NAFLD/NASH.

Le carcinome hépatocellulaire est l'une des complications de la stéatopathie dysmétabolique. Le seul élément qui distingue les CHC développés dans les NAFLD de ceux développés dans les autres hépatopathies chroniques est la fréquence élevée des CHC développés sans cirrhose sous-jacente (environ 50%).

Il n'y a pas de traitement validé pour la NAFLD à ce jour. Les mesures hygiéno-diététiques sont de mises mais plusieurs grands essais cliniques internationaux sont en cours pour tester différents candidats médicaments. Dans tous ces essais, l'évolution des lésions histologiques et donc la biopsie hépatique avant et après traitement est le critère principal pour juger de l'efficacité des traitements.

## MARDI 8 NOVEMBRE | CONFERENCE SFP

### NOUVELLE CLASSIFICATION OMS 2016 ET TUMEURS DU REIN

**Auteur : N. RIOUX-LECLERCQ (1)**

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Rennes, Université de Rennes 1, 35033 Rennes, France

La classification OMS 2004 des tumeurs rénales a été utilisée plus de 10 ans mais dès 2012, lors de la conférence de consensus qui s'est déroulée à Vancouver pendant le congrès de pathologie de l'USCAP, les membres de l'ISUP (International Society of Urologic Pathology) ont rediscuté : des nouvelles entités des tumeurs rénales de l'adulte à intégrer dans la future classification OMS ; des prélèvements devant être réalisés en macroscopique ; de la stadification et des facteurs pronostiques ; de l'utilisation des marqueurs diagnostiques et pronostiques immunohistochimiques et moléculaires. Les résultats de ces discussions ont donné lieu à plusieurs publications dans The American Journal of Surgical Pathology en 2013 et en 2014 [1-4] et ont très largement participé à la publication au début de l'année 2016 de la nouvelle classification OMS des tumeurs du système urinaire et des organes de l'appareil génital de l'homme [5].

#### Stadification et facteurs pronostiques des carcinomes du rein

La classification OMS 2016 souligne l'importance des prélèvements macroscopiques réalisés au niveau du hile rénal et de la graisse périrénale afin de ne pas méconnaître un stade pT3a, d'autant plus que la tumeur est de grande taille (> 7cm). Le stade pT4 comprend l'infiltration par contiguïté de la surrénale et le dépassement du fascia de Gerota. Les principaux facteurs pronostiques sont : le sous type histologique, le grade nucléolaire de l'ISUP qui remplace depuis 2013 le grade nucléaire de Fuhrman, la présence d'une nécrose tumorale, d'embolies vasculaires microscopiques, d'une différenciation sarcomatoïde et/ou rhabdoïde, et le stade pTNM. Les grades nucléolaires 1 à 3 de l'ISUP reposent sur les mêmes critères de définition de la prééminence du nucléole utilisés pour le grade nucléaire de Fuhrman. Le grade nucléolaire 4 de l'ISUP correspond à un pléomorphisme nucléaire, à la présence de cellules géantes multi nucléées et/ou à la présence d'une différenciation sarcomatoïde et/ou rhabdoïde. Ce grade nucléolaire n'est plus utilisé que dans les carcinomes à cellules claires et les carcinomes papillaires sous types 1 et 2 [3,6].

#### Nouveautés de la classification OMS 2016

Il n'y a pas de modification majeure pour le carcinome à cellules claires du rein, sous-type histologique le plus fréquent caractérisé par des anomalies du gène VHL dans plus de 80% des cas, et des mutations de gènes intervenant dans le remodelage de la chromatine et souvent associés à un mauvais pronostic (PBRM1, SETD2 et BAP1) [7].

Le groupe des carcinomes papillaires, 2e tumeur la plus fréquente des tumeurs du rein de l'adulte, est en cours de démembrement moléculaire et il semblerait qu'il s'agisse d'un groupe très hétérogène de tumeurs allant de tumeurs indolentes à des tumeurs très agressives. Il existe à ce jour 2 sous types 1 et 2, le sous type 2 étant de pronostic plus défavorable. Le carcinome papillaire à cellules oncocytaires n'existe plus et doit être reclassé en carcinome papillaire sous type 1 (le plus fréquemment) ou sous type 2. Quant au carcinome rénal papillaire à cellules claires, maintenu dans l'OMS 2016, c'est une tumeur d'évolution indolente sans récurrence loco-régionale ni métastase.

La léiomyomatose héréditaire associée aux carcinomes du rein est une tumeur très rare définie par la présence d'une mutation germinale du gène codant pour la fumarate hydratase (FH, 1q42.3-q43), qui se



caractérisé par des léiomyomes utérins multiples et cutanés des bras et du thorax et des cancers du rein d'architecture majoritairement papillaire ou kystique et/ou solide avec des cellules éosinophiles et des atypies nucléolaires marquées. La perte d'expression de FH en immunohistochimie évoque le diagnostic qu'il faut confirmer par la recherche de la mutation germinale. Ces tumeurs sont hautement agressives [5,8].

La définition de l'adénome papillaire est modifiée et correspond à une prolifération tumorale rénale d'architecture tubulaire ou papillaire dont la taille est de  $\leq 15$  mm et non plus  $\leq 5$  mm.

Concernant le carcinome chromophile, la principale difficulté diagnostique est de différencier un carcinome chromophile de type oncocytaire d'un oncocyte. Une forte positivité membranaire et diffuse en immunohistochimie de la CK 7 et la présence en cytogénétique de pertes chromosomiques multiples sont plus en faveur du carcinome chromophile. Une forme particulière est la tumeur hybride qui associe au sein d'une même tumeur des zones de carcinome chromophile et des zones d'oncocyte et qui s'observe plus fréquemment dans la maladie de Birt-Hogg-Dubé. Les facteurs de mauvais pronostic pour ce sous type sont le stade pTNM, la présence d'embolies vasculaires microscopiques, la présence d'une nécrose et d'une composante sarcomatoïde et/ou rhabdoïde [5].

L'entité carcinome multiloculaire kystique à cellules claires du rein a été remplacée par la dénomination « néoplasie multiloculaire kystique de faible potentiel de malignité » compte-tenu de son évolution totalement indolente sans récurrence loco-régionale ni métastase [2,9].

Les carcinomes avec translocation de la famille MiTF surviennent chez le patient jeune (âge moyen du diagnostic : 24.5 ans) et sont caractérisés pour le sous type le plus fréquent, par des anomalies cytogénétiques spécifiques impliquant dans 100% des cas le locus du gène TFE situé en Xp11.2. La mise en évidence par technique FISH d'un réarrangement de TFE3 et une forte positivité nucléaire de l'anticorps anti TFE3 confirment le diagnostic qui doit être évoqué devant tout carcinome à cellules claires avant 40 ans ou devant toute tumeur rénale atypique d'architecture complexe à cellules claires et éosinophiles après 50 ans [3].

Le diagnostic de carcinome des tubes collecteurs est histologique et repose sur 6 critères. C'est une tumeur hautement agressive comme le carcinome médullaire qui est de même aspect histologique mais qui présente un trait drépanocytaire [1,5].

Le diagnostic de certains cancers du rein repose sur la présence obligatoire d'une architecture kystique majoritaire en macroscopie et histologiquement. Il s'agit des tumeurs mixtes épithéliales et stomales du rein, des carcinomes tubulokystiques, des carcinomes mucineux et tubuleux à cellules fusiformes, et du carcinome rénal associé la maladie kystique acquise du rein. Ce sont des tumeurs souvent peu agressives [5].

L'angiomyolipome épithélioïde peut présenter une évolution agressive et métastatique et l'évaluation de son pronostic repose sur la présence d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, une taille  $> 7$  cm, la présence d'une nécrose, une extension extra rénale, un embol dans la veine rénale, et un aspect histologique de type carcinome [5].

En conclusion, la classification des tumeurs du rein a été très largement modifiée par rapport à celle de 2004 laissant une plus grande place aux carcinomes du rein non à cellules claires qui représentent un groupe très hétérogène de tumeurs dont les profils histologiques, et moléculaires sont très différents.

#### Références :

1. Delahunt B, Srigley JR, Montironi R, Egevad L. *Advances in renal neoplasia*. *Urology* 2014;83:969-74.
2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia*. *The Am J Surg Pathol*. 2013;37(10):1469-89.
3. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, et al. *Renal tumors : diagnostic and prognostic biomarkers*. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(10):1518-31.
4. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, et al. *Handling and staging of renal cell carcinoma*. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(10):1505-17.
5. Moch H RV, Humphrey P, Ulbright T, Cubilla A. *WHO classification of genitourinary tumors*. 2016.
6. Delahunt B, Chevile JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi- Galluzzi C et al. Srigley JR, Montironi R, Egevad L. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters*. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1490-504.
7. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, et al. *Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma*. *Nature Genet*. 2013 Aug;45(8):860-7.

8. 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, 74-80.
9. Williamson SR, Halat S, Eble JN, Grignon DJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. *Multilocular cystic renal cell carcinoma: similarities and differences in immunoprofile compared with clear cell renal cell carcinoma*. *Am J Surg Pathol* 2012;36(10):1425-33.

## MARDI 8 NOVEMBRE | CONFERENCE SFCC Les cancers HPV induits tête et cou

### HPV-RELATED HEAD AND NECK CARCINOMA: DIAGNOSTIC CHALLENGES IN FNAs AND SMALL BIOPSIES

Author: Justin A. BISHOP (1)

(1) Departments of Pathology, Oncology and Otolaryngology, (Head and Neck Surgery) The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA

HPV-related head and neck squamous cell carcinoma (HPV-SCC) is a distinct entity with an incidence on the rise. Pathologists are tasked with evaluation these tumors on increasingly small samples including biopsies and fine needle aspirations. This brief review touches on HPV-SCC in general as well as specific challenges encountered in small biopsies and FNAs.

#### Introduction:

Human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma (HPV-SCC) is now decisively established as a distinct form of head and neck carcinoma.(1) HPV-SCC has a very characteristic clinical-pathologic profile that contrasts with conventional, HPV-unrelated SCC. HPV-SCC tends to affect patients who are younger (by about 5-10 years) and tend to lack histories smoking or alcohol consumption.(1, 2) HPV-SCC, on the other hand, is associated to certain "high-risk" sexual practices. While conventional SCC may arise from virtually anywhere in the upper aerodigestive tract, HPV-SCC of the head and neck usually manifests in the oropharyngeal location where it arises from the specialized reticulated epithelium that lined the crypts of the tonsils and base of tongue. While the incidence of smoking-related head and neck SCC has been declining in response to decreasing smoking rates, the incidence of HPV-SCC is very much on the rise. (1) Finally, while HPV-SCC tends to present at higher stages than conventional head and neck SCC, paradoxically, it has a considerably improved prognosis with lower rates of recurrence and cancer-related death.(1, 2)

#### Histologic Features

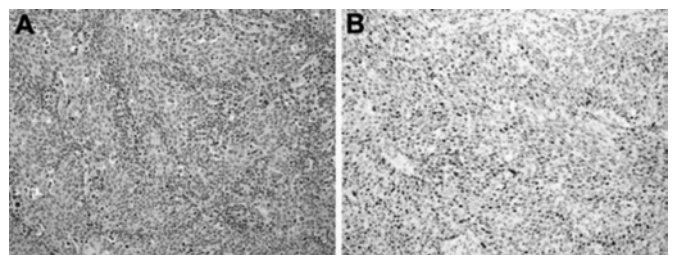
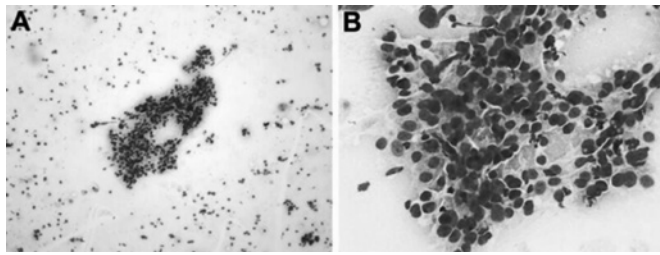


Figure 1

HPV-SCC has a characteristic morphologic appearance that also contrasts with that of conventional SCC.(3) While conventional SCC arises from a dysplastic surface epithelium as nests and cords of pink, keratinizing cells that induce a desmoplastic stromal reaction, HPV-SCC arises deep in the tonsillar crypts with no precursor lesions as nests and sheets of cells showing minimal keratinization and inducing a lymphoplasmacytic stromal reaction (Figure 1). HPV-SCC has high mitotic rates and frequent necrosis which can become highly cystic, particularly in lymph node metastases. (4) Many histologic variants of oropharyngeal HPV-SCC have been described, e.g., papillary, basaloid, adenosquamous, and sarcomatoid. While most variants of HPV-related head and neck carcinoma are not prognostically significant, the HPV-related forms of small cell carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma are aggressive tumors with poor outcomes.(5,6) Accordingly these variants must be accurately diagnosed and mentioned in the diagnostic report.

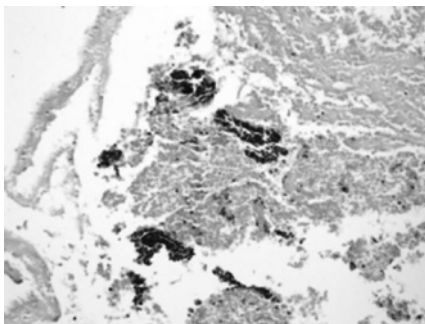
**Cytopathologic Features**



**Figure 2**

While the oropharynx itself is inaccessible to fine needle aspiration, with the high rates of cervical lymph node metastases in HPV-SCC, it is very common for the first pathologic material on an affected patient to be a fine needle aspiration from a neck metastasis.(7) On cytologic preparations, HPV-SCCs produce cellular smears with cohesive, sheets and clusters of primitive cells with high-nuclear: cytoplasmic ratios.(Figure 2) These fragments typically have a syncytial quality with indistinct cell borders.(8) An admixed population of lymphocytes is commonly present. Notably, there is minimal keratinization, with very little or none of the orangophilic cytoplasm that is so characteristic of SCC on Papanicolaou staining. The tumor nuclei are relatively uniform and hyperchromatic, round or oval, with smooth nuclear borders. There is usually one, variably prominent, nucleolus. Mitotic figures and apoptotic bodies are typically numerous. Due to the high rates of cystic and necrotic change in lymph node metastases, it is common for the background to consist of abundant necrotic debris, macrophages, and nucleate and/or anucleate squames.(Figure 3)(8)

**HPV Testing**



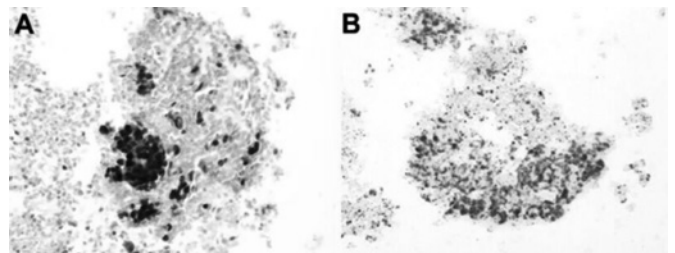
**Figure 3**

Due to the considerable prognostic significance of HPV, several pathology and oncology organizations recommend some form of HPV testing on all oropharyngeal SCCs. HPV testing is also recommended in cervical lymph nodes metastases for its prognostic significance as well as site localization: the presence of HPV in a neck metastases strongly points to the ipsilateral oropharynx as the probable site of tumor origin. HPV-SCCs arising outside the oropharynx (e.g., oral cavity, larynx) are uncommon and the significance of HPV in these sites is unclear; for that reason, routine HPV testing in head and neck SCCs arising in non-oropharyngeal sites is not recommended at this time.

There are many different HPV testing methods available, including p16 immunohistochemistry, DNA or RNA-based polymerase chain reaction techniques, DNA in situ hybridization, and RNA in situ hybridization. There is no consensus at this time for which test should be used, as none of them are absolutely optimal with respect to sensitivity, specificity, cost, and practicality.(9) P16, for example, is a surrogate immunohistochemical marker for the presence of high-risk HPV and while it is highly sensitive and widely accessible to laboratories, it is not entirely specific, especially outside the oropharynx. Challenges on Limited Samples

Diagnosing HPV-SCC can be quite challenging on small surgical biopsies of the oropharynx. Part of the difficulty is based on the striking histologic similarity of HPV-SCC to the benign crypt epithelium in the oropharynx. The challenge is compounded by the fact that these biopsies often demonstrate crush, cautery, and/or frozen section artifact. In this scenario, p16 immunostaining can be invaluable. Even a very small focus of distorted HPV-SCC will be diffusely and strongly p16-positive, while benign crypts are negative or patchy. Another potential pitfall on small biopsies is missing an aggressive variant of HPV related carcinoma, namely small cell carcinoma or large cell

neuroendocrine carcinoma. The histologic features of these variants are only subtly different than HPV-SCC and as a result, a pathologist must be alert to clues such as rosette formation and nuclear molding. A low threshold for performing confirmatory immunohistochemistry should be used. While HPV-SCC is diffusely positive for p40 and negative for neuroendocrine markers like synaptophysin, small cell and large cell neuroendocrine carcinomas have the opposite pattern (5, 6).



**Figure 4**

In cytologic and histologic material, distinguishing metastatic HPV-SCC in a lymph node from a branchial cleft cyst is often quite challenging. Although most HPV-SCC metastases exhibit frankly malignant cellular features, they can focally be quite bland. There are even rare examples of very well differentiated, metastatic HPV-SCC that are ciliated!(10) On the other hand, branchial cleft cyst epithelium can demonstrate alarming reactive atypia when inflamed. As a result, one must be very cautious about dismissing a seemingly bland cystic lesion as a branchial cleft cyst, particularly in a patient that is older than 40 years old. Ultimately, demonstrating HPV is crucial in making this distinction; in this differential diagnosis, the presence of high-risk HPV is diagnostic for malignancy. It is notable that branchial cleft cysts can be p16-positive, so in the setting of p16-positivity, a more specific HPV testing method like in situ hybridization must be used to confirm malignancy.(11) (Figure 4)

Finally, the actual HPV testing on cytologic material is not always straightforward. The HPV testing methods listed above were validated on surgical material, and while they are commonly used on formalin-fixed paraffin embedded cell block material, it is currently unclear whether the same interpretation criteria established on surgical material can be used for cytopathologic specimens. For example, p16 immunostaining is not always as robust in cystic lymph node fine needle aspirations as it is in surgical material (Figure 4).(11, 12) Another potential problem is when insufficient cellular material is available for a cell block. The use of liquid based assays like Hybrid Capture II or Cervista HPV HR – already FNA-approved and in wide use for cervical cytology specimens - is a potential solution that seems promising based on a few recent publications (13, 14). Wide application of these liquid based assays for head and neck cytology material is pending further clinical validation.

**Keywords:** HPV, cytopathology, fine needle aspiration, p16

**Figure Legends:**

**Figure 1.** A. The typical histomorphology of HPV-related squamous cell carcinoma consists of a sheet-like, syncytial proliferation of non-keratinizing squamous cells infiltrated by a sprinkling of lymphocytes. B. The tumor is positive for high-risk HPV by RNA in situ hybridization, as indicated by the dot-like signals in tumor nuclei and cytoplasm.

**Figure 2.** A. Classic cytomorphology of metastatic HPV-related squamous cell carcinoma, with cohesive clusters of dark, basaloid cells demonstrating no keratinization. B. The carcinoma cells have minimal cytoplasm and monotonous, hyperchromatic nuclei with a single nucleolus.

**Figure 3.** Cell block preparation of metastatic HPV-related squamous cell carcinoma with a few clusters of basaloid cells in a background of necrosis.

**Figure 4.** A. In cell block material, p16 is often less diffuse (here, approximately 30-40% cells are positive) than it is in surgical pathology material. B. DNA in situ hybridization assays work well in cell block cytopathology material.

**References:**

- Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000;92:709-720.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients

with oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363:24-35.

3. Bishop JA. Histopathology of human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma: a review of classic and variant forms. *Diagnostic Histopathology*. 2015;21:70-76.

4. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck*. 2008;30:898-903.

5. Bishop JA, Westra WH. Human papillomavirus-related small cell carcinoma of the oropharynx. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1679-1684.

6. Thompson ED, Stelow EB, Mills SE, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Head and Neck: A Clinicopathologic Series of 10 Cases With an Emphasis on HPV Status. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:471-478.

7. Holmes BJ, Westra WH. The expanding role of cytopathology in the diagnosis of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck. *Diagn Cytopathol*. 2014;42:85-93.

8. Krane JF. Role of cytology in the diagnosis and management of HPV-associated head and neck carcinoma. *Acta Cytol*. 2013;57:117-126.

9. Bishop JA, Lewis JS, Jr, Rocco JV, et al. HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck: An update on testing in routine pathology practice. *Semin Diagn Pathol*. 2015;32:344-351.

10. Bishop JA, Westra WH. Ciliated HPV-related Carcinoma: A Well-differentiated Form of Head and Neck Carcinoma That Can Be Mistaken for a Benign Cyst. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:1591-1595.

11. Cao D, Begum S, Ali SZ, et al. Expression of p16 in benign and malignant cystic squamous lesions of the neck. *Human pathology*. 2010;41:535-539.

12. Begum S, Gillison ML, Ansari-Lari MA, et al. Detection of human papillomavirus in cervical lymph nodes: a highly effective strategy for localizing site of tumor origin. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9:6469-6475.

13. Bishop JA, Maleki Z, Valsamakis A, et al. Application of the hybrid capture 2 assay to squamous cell carcinomas of the head and neck: a convenient liquid-phase approach for the reliable determination of human papillomavirus status. *Cancer Cytopathol*. 2012;120:18-25.

14. Smith DF, Maleki Z, Coughlan D, et al. Human papillomavirus status of head and neck cancer as determined in cytologic specimens using the hybrid-capture 2 assay. *Oral Oncol*. 2014.

Les cellules sécrètent dans leur environnement différents types d'EVs. Certaines de ces vésicules sont directement formées et libérées de la membrane plasmique des cellules: elles sont généralement appelées microvésicules ou microparticules. D'autres vésicules, généralement appelées exosomes, sont produites à l'intérieur de la cellule dans les compartiments multivésiculaires de la voie d'endocytose (MVB) et sont sécrétées lorsque ces MVB fusionnent avec la membrane plasmique et libèrent ainsi leur contenu vésiculaire dans le milieu extracellulaire (figure adaptée de2).

Il y a plus de 10 ans, il a été montré que les exosomes sécrétés par les cellules dendritiques exposées à des peptides antigéniques dérivées de tumeurs induisaient des réponses immunitaires antitumorales efficaces chez la souris, conduisant au rejet de la tumeur3. Ces observations ont été à l'origine d'essais cliniques utilisant des exosomes de cellules dendritiques de patients atteints de cancer, dans le but de stimuler les réponses immunitaires contre leur tumeur4. D'autre part, il a été montré que les cellules cancéreuses elles aussi sécrètent des EVs, que l'on peut retrouver dans les fluides biologiques des patients: l'utilisation de ces vésicules comme biomarqueurs dans la circulation sanguine, en particulier par leur contenu en protéines, mRNA, miRNA, voire DNA, d'origine tumorale, est activement explorée dans le monde. Je discuterai ici l'état actuel des connaissances sur les EVs sécrétés par les cellules immunitaires et tumorales, leur valeur diagnostique et thérapeutique, et les directions que je pense nécessaires aux avancées futures de ce domaine en pleine expansion.

**Références :**

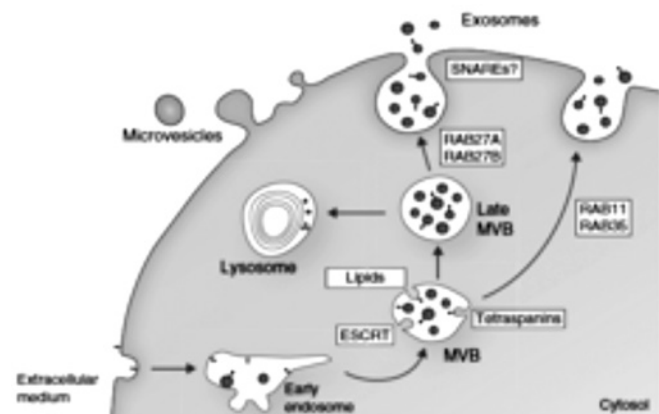
1: Colombo et al, *Annu Rev Cell dev Biol* 2014, 30:255  
 2: Kowal et al, *Curr Op Cell Biol* 2014, 29C:116  
 3: Zitvogel et al, *Nature Medicine*, 1998, 4: 594  
 4: Besse et al. *Oncoimmunology* 2016, 5 (4), e1071008

**MERCREDI 9 NOVEMBRE | CONFERENCE SFP**  
**Exosomes et autres vésicules extracellulaires**  
**DEFINITION ET ROLES DANS LES INTERACTIONS**  
**ENTRE CANCER ET SYSTEME IMMUNITAIRE**

**Auteur :** C. THERY (1)

(1) Institut Curie, PSL Research University, INSERM U932, Paris, France

Dans les organismes pluricellulaires, les cellules échangent constamment des informations, pour maintenir l'intégrité des tissus et s'adapter aux changements dans leur environnement. Depuis une quinzaine d'années, un nouveau mode de communication entre cellules a été mis en évidence et fait l'objet de recherches très actives, à la fois d'un point de vue de recherche fondamentale, et pour ses applications possibles en diagnostique ou en thérapie1. Il s'agit de la sécrétion de vésicules membranaires (collectivement appelés vésicules extracellulaires ou EVs). Les EVs sont entourées d'une bicouche lipidique où sont insérées des protéines transmembranaires, et contiennent des protéines solubles et des acides nucléiques. Leur orientation membranaire est donc la même que celle des cellules qui les sécrètent. Elles peuvent être alors capturées par des cellules receveuses qui, en incorporant les molécules protéiques, lipidiques, et même génétiques (ARNm, miARN) portées par les EVs, verront ainsi leur état physiologique modifié.



**JEUDI 10 NOVEMBRE | CONFERENCE SFP**  
**ECHOGRAPHIE À TRÈS HAUTE RÉOLUTION :**  
**VERS UNE VISUALISATION NON INVASIVE DE**  
**DÉTAILS TISSULAIRES ET CELLULAIRES**

**Auteur :** M. TANTER (Paris)

Le résumé de l'intervention de M. TANTER est inclus dans le résumé du symposium sur les nouvelles microscopies page 21.

**MARDI 8 NOVEMBRE | SESSION FLASH SFP**  
**Nouveautés dans la classification de l'OMS**  
**2016 des tumeurs du Système Nerveux Central**  
**(SNC)**

**CLASSIFICATION OMS 2016 :**  
**QUELS CHANGEMENTS ?**

**Auteur :** D. FIGARELLA-BRANGER (1)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques et de Neuropathologie, Hôpital de la Timone 2, 13385 Marseille cedex 05, France

La classification de l'OMS 2016 représente un changement de paradigme pour les pathologistes qui devront proposer un diagnostic « intégré » pour certaines catégories tumorales (1,2). En effet le pathologiste devra associer des données moléculaires à celles plus classiques de phénotype et de grade pour proposer un diagnostic. Elle introduit le terme NOS « Not Otherwise Specified » qui indique au sens large que les informations sont insuffisantes pour permettre un diagnostic plus précis : soit que les tests génétiques n'ont pas été faits ou qu'ils ont été faits de façon incomplète ou encore que les résultats ne montrent pas les altérations génétiques attendues.

La classification de l'OMS 2016 propose également l'introduction de nouvelles entités comme le gliome de la ligne médiane, muté H3K27, l'épendymome avec fusion RELA, la tumeur embryonnaire avec rosettes multistratifiées et C19MC altéré, le continuum tumeur fibreuse solitaire hémangiopéricytome (SFT/HPC). Elle propose l'introduction de nouveaux variants comme le glioblastome épithélioïde, reconnaît un grade III pour les xanthoastrocytomes anaplasiques... Elle propose également la suppression d'anciennes entités comme la gliomatose

cérébrale ou encore, de façon plus drastique, la suppression du terme PNET (Primitive Neuroepithelial Tumor). Les catégories tumorales les plus fortement impactées par la classification OMS 2016 sont les tumeurs gliales et les tumeurs embryonnaires.

Concernant les premières on peut souligner les changements suivants (en sus des additions et délétions mentionnées) :

1. Contrairement à la classification de l'OMS 2007 qui classait les gliomes selon le type cellulaire prédominant (astrocytaire, oligodendrogial et mixte), la classification 2016 oppose distinctement les gliomes diffus des autres. Ainsi, trois grandes catégories sont proposées : les gliomes infiltrants diffus de type astrocytaire ou oligodendrogial, les autres gliomes astrocytaires (astrocytome pilocytique, astrocytome à cellules géantes sous épendymaire et les xanthoastrocytomes pléiomorphes) et les autres gliomes (gliome choroïde du troisième ventricule, gliome angiocentrique et astroblastome).

2. Les gliomes infiltrants de l'adulte sont classés selon deux altérations moléculaires princeps : les mutations d'IDH1/2 et la codélétion 1p/19q.

3. Le groupe des gliomes mixtes disparaît pratiquement et il est fortement recommandé de ne plus faire ce diagnostic. Si cette terminologie est utilisée, ce sera uniquement avec NOS. En effet, des travaux récents (3) ont montré que les gliomes mixtes présentaient soit un profil de type astrocytaire (IDH muté et 1p/19q non-codéléte) ou de type oligodendrogial (IDH muté et 1p/19q codéléte). Si le profil moléculaire est discordant ou si ces altérations n'ont pas été recherchées, il s'agira d'un gliome mixte NOS.

Concernant les tumeurs embryonnaires (en sus des additions et délétions mentionnées) le changement le plus important concerne les médulloblastomes qui peuvent être classés selon une double entrée, histologique ou génétique.

La classification de l'OMS 2016 a cependant des limites en particulier concernant le grading des gliomes diffus. Elle représente une étape importante en attendant la 5<sup>e</sup> édition de l'OMS.

## Références :

1. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014 Sep;24(5):429-35.
2. Louis D N; Perry, A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee W K, Ohgaki H, Wiestler O D, Kleihues P, Ellison D W. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (6):803-20.
3. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol.* 2014 Oct;128(4):551-9.

## MARDI 8 NOVEMBRE JOURNÉE MÉDICO-TECHNIQUE

### Biopsie ostéo-médullaire : prise en charge technique et colorations spéciales

#### IMPORTANCE DE LA QUALITÉ TECHNIQUE DANS LA BIOPSIE DE LA MOELLE OSSEUSE POUR LE DIAGNOSTIC : LE POINT DE VUE DU PATHOLOGISTE - SYNTHÈSE MÉDICALE

**Auteur :** B. BURRONI (1)

(1) Service de Pathologie, Hôpitaux Universitaires Paris Centre Hôpital Cochin, 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

La biopsie de la moelle osseuse (BOM) est en examen important dans le diagnostic de nombreux états pathologiques, en particulier en hématologie. Le plus souvent cet examen est associé au myélogramme. Ces deux examens apportent le maximum d'information sur la moelle hématopoïétique. Néanmoins, dans certains cas (fibrose, métastase, aplasie) la BOM est le seul examen réalisé pour l'étude de la moelle hématopoïétique. Dans la pratique clinique les indications pour une BOM sont nombreuses : lymphome (bilan d'extension ou diagnostic si absence d'autres territoires biopsiables), anomalie de la formule sanguine, myélogramme insaisissable (néoplasie myéloproliférative chronique, myélodysplasie et leucémie aiguë avec fibrose médullaire), splénomégalie isolée ou accompagnée d'une hépatomégalie, lésion osseuse, fièvre au long cours (pathologies infectieuses), pathologie tumorale extra hématologique. Elle permet de détecter aussi des lésions très focales (mastocytose systémique, infiltration minime

d'un lymphome folliculaire). Indépendamment de son indication, il est indispensable d'avoir une BOM de taille adéquate (au moins de 1,5 cm de longueur selon les recommandations internationales) sans artefact d'écrasements, et réaliser d'excellentes préparations histologiques car la qualité du diagnostic en dépend. La technique utilisée pour les préparations histologiques doit prendre en compte le type de fixateur, le temps et le type de décalcification, l'épaisseur de la coupe et la qualité des différentes colorations spéciales.

Le fixateur utilisé doit préserver une morphologie satisfaisante et permettre de réaliser l'immunohistochimie ainsi que d'éventuelles techniques complémentaires moléculaires comme la FISH ou l'extraction d'ADN. La décalcification doit être efficace réalisée dans un délai acceptable avec préservation des structures cellulaires, des antigènes et, si possible, des acides nucléiques. Ce maintien de la qualité tissulaire est désormais requis pour les pathologies hématologiques (réalisation de FISH compte tenu de l'importance des anomalies cytogénétiques dans la nouvelle classification des lymphomes) et pour les tumeurs solides en raison de thérapies ciblant des altérations moléculaires.

Une bonne fixation et décalcification permettront la réalisation de coupes tissulaires fines et sans stries, indispensable pour l'analyse morphologique des différentes populations médullaires, pour la recherche de lésions particulières (par exemple des images d'hématophagocytose).

En dehors de l'Hématoxiline-éosine avec ou sans safran (HE ou HES), la coloration vraiment indispensable et qui demande un apprentissage de la part du technicien, c'est la coloration de Giemsa Lent (GL). Cette coloration est fondamentale car elle permet une étude cytologique détaillée des différentes populations cellulaires myéloïdes, en particulier des lignées granuleuse et érythroblastique mais aussi des populations lymphoïdes tumorales et des proliférations mastocytaires. Parfois une bonne coloration de GL permet de limiter les techniques d'immunohistochimiques.

Une autre coloration spéciale majeure dans l'analyse de la moelle osseuse est la coloration de Gordon Sweet (ou réticuline) qui permet d'évaluer la fibrose médullaire (localisation, intensité, caractéristique) et ce notamment dans les néoplasies myéloprolifératives chroniques avec un impact thérapeutique fort. Si la fibrose est importante et en absence de coloration du collagène par le safran, la coloration du trichome de Masson peut être réalisée pour mieux évaluer et quantifier la fibrose collagène.

La coloration du PAS, lorsque elle est bien contrastée permet l'étude des mégacaryocytes et peut remplacer un marqueur immunohistochimique (CD61 par exemple). En effet avec la coloration de PAS le cytoplasme des mégacaryocytes est de couleur violette, plus intense par rapport aux autres lignées hématopoïétiques.

Enfin la coloration de perls est nécessaire pour quantifier des dépôts d'hémosidérine intra macrophagiques, notamment après chimiothérapie et dans les pathologies myéloïdes.

## MARDI 8 NOVEMBRE JOURNÉE MÉDICO-TECHNIQUE

### Biopsie ostéo-médullaire : prise en charge technique et colorations spéciales

#### DIFFICULTÉS RENCONTRÉES DANS LA PRATIQUE QUOTIDIENNE DE LA TECHNIQUE DE LA BIOPSIE DE LA MOELLE OSSEUSE : TRUCS ET RECETTES - SYNTHÈSE TECHNIQUE

**Auteur :** I. PORET (1)

(1) Service de Pathologie, Hôpitaux Universitaires Paris Centre Hôpital Cochin, 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Parmi toutes les biopsies qui arrivent au laboratoire, celles de la moelle osseuse demande une attention toute particulière: il faut noter le fixateur dans lequel elles arrivent (formol à 4%, formol acétique ou bouin) ; il faut également noter l'heure du début de la fixation car celle-ci se révèle très importante afin d'obtenir une technique de qualité. Après un minimum de 12 heures et un maximum de 48 heures de fixation il faut mettre la biopsie de moelle osseuse (BOM) dans un décalcifiant : le RDO est très bien et donne de bons résultats mais il existe également l'EDTA avec un pH de 8 et une concentration de 0,5 M qui commence à être utilisé avec d'aussi bons résultats que le RDO

notamment pour les techniques d'immuno-histochimie et de biologie moléculaire. L'inconvénient de l'EDTA est la durée de décalcification qui est plus longue de 48 heures.

Pour les BOM venant de laboratoires extérieurs sous forme d'un bloc de paraffine, la décalcification peut être non optimale et poser problème à la coupe, il est possible d'utiliser une solution toute prête (par exemple Moliflex) dans lequel il faut tremper le bloc pendant environ 15 minutes. Cette solution permet de ramollir le bloc et obtenir des coupes de meilleure qualité sans avoir à faire une procédure technique plus compliquée qui est un retour en arrière technique (xylène, alcool, formol) pour remettre à décalcifier le bloc.

Après décalcification, la BOM va être placée dans un appareil type ASP ou EXCELSIOR comme tous les autres prélèvements du laboratoire pour y subir un cycle de déshydratation et imprégnation de paraffine afin d'obtenir un prélèvement imbibé de paraffine. Ce cycle est en général réalisé en 12h sur la nuit.

Le lendemain, la BOM est incluse en paraffine, des coupes sont réalisées d'une épaisseur de 2 à 3 microns car une coupe fine est nécessaire pour réaliser des colorations et des techniques complémentaires de bonne qualité.

Le nombre de coupes et les techniques complémentaires sont déterminés par le médecin responsable de chaque structure.

A part la coloration standard de l'HE(S), les colorations spéciales les plus indiquées sont PAS, GIEMSA LENT (GL), PERLS et RETICULINE avec un total de 5 lames au minimum par cas. Pour certaines pathologies la coloration de TRICHROME de MASSON est ajoutée. Les lames pour les techniques d'immuno-histochimie (IHC), sauf indications du médecin, sont coupées dans un second temps ainsi que celles pour les techniques complémentaires de biologie moléculaire (BM) FISH et clonalité.

Les colorations spéciales peuvent être faite en automat ou à la main selon les laboratoires avec des étapes techniques plus ou moins délicates selon les colorations. Les colorations de Giemsa Lent (GL) et de la réticuline (Gordon Sweet ou GS) sont les plus sensibles à la qualité et l'épaisseur de la coupe.

Pour la coloration de GL la différenciation dans l'acide acétique demande une attention particulière car le résultat dépend de l'expertise du technicien doit observer l'élimination du surplus de bleu sans laisser la coupe se décolorer de trop.

Pour la coloration de GS, l'imprégnation argentique de la réticuline demande une surveillance particulière à la fin de la technique pour avoir une bonne coloration des fibres de réticuline.

Pour la coloration de trichrome de Masson la contre coloration au bleu de méthylène ou au vert lumière est déterminé par la convenance du médecin.

Pour la coloration de PAS la solution de Schiff peut être chauffée pour augmenter l'intensité de la coloration notamment pour les cytoplastes des mégacaryocytes.

La coloration de Perls, ne pose pas de problème technique.

## MARDI 8 NOVEMBRE JOURNÉE MÉDICO-TECHNIQUE

### HYBRIDATION IN SITU EN ONCOLOGIE ET EN PARTICULIER AU SERVICE DES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES

**Auteurs :** F. PENAULT-LLORCA (1), A. CAYRE (1), A. VALENT (2)

(1) Centre Jean Perrin, 58 Rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France  
(2) Gustave Roussy, 114 Rue Edouard vaillant, 94800 Villejuif, France

#### Introduction :

Les techniques d'hybridation in situ (HIS) sont aujourd'hui utilisées couramment dans les services de pathologie à visée diagnostique depuis de nombreuses années (à visée diagnostique, pronostique ou prédictive).

Il a fallu attendre les années 2000 pour le développement de l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) sur coupe tissulaire pour la recherche d'amplification du gène ERBB2 (HER2). La forte prévalence du cancer du sein, véritable problème de santé publique, a permis le développement technologique accéléré de tests labélisés (FDA, norme ISO) d'HIS à visée théranostique (identification de cibles en vue d'un traitement) dès le début des années 2000. Ceci a naturellement eu un impact fort sur l'accélération d'autres tests théranostiques HIS en cancérologie et en particulier des tests

d'HIS non fluorescente, permettant de s'affranchir de l'utilisation de microscopes à fluorescence, démocratisant ainsi l'HIS en permettant sa diffusion dans les services de pathologie.

#### Quels prélèvements utiliser ?

Il existe de nombreux débats pour savoir sur quel prélèvement réaliser la recherche du statut d'un marqueur à visée théranostique : tumeur initiale, site métastatique ? Faut-il re-biopsier lors des échappements thérapeutiques ? Beaucoup de ces questions restent encore sans réponse ferme et définitive [1]. L'équipe de pathologie doit simplement s'adapter au matériel reçu afin de réaliser les tests dans les meilleures conditions possibles. Certaines situations particulières seront discutées plus loin dans cet ouvrage.

Sur le plan technique, un test d'hybridation in situ peut être réalisé avec fiabilité sur les biopsies à visée diagnostique (au stade initial ou lors de la rechute métastatique) et sur des pièces opératoire. Sur prélèvements cytologiques, l'HIS est tout à fait possible voire recommandée [2] d'autant plus que certaines IHC comme HER2 (marquage membranaire) ne sont pas fiables car les membranes peuvent être lysées lors de la préparation des cellules et le marquage membranaire peut s'en trouver altéré (risque de faux négatifs). Il est, de plus, largement admis que les prélèvements cytologiques doivent être réservés au diagnostic des métastases et ne doivent pas constituer l'unique méthode d'évaluation au diagnostic d'un cancer primitif [2].

Il faut noter qu'en cas de biopsie d'une métastase osseuse, après décalcification, obligatoire pour réaliser les coupes tissulaires, les tests HIS peuvent être non contributifs à cause de la dégradation liée au milieu acide. Une décalcification dans l'EDTA permettrait des évaluations plus fiables des marqueurs tissulaires.

#### Tissus fixés et inclus en paraffine

Pour une utilisation de routine à visée théranostique, un test par HIS doit être idéalement adapté à une utilisation sur des tissus fixés et inclus en paraffine.

La qualité des prélèvements conditionne la qualité de l'étude morphologique mais aussi théranostique. Le médecin préleveur et prescripteur a une responsabilité dans l'acte anatomopathologique en s'assurant de la bonne réalisation technique du prélèvement et de son acheminement dans de bonnes conditions au laboratoire (dans des délais brefs, en respectant les règles de fixation, accompagné d'une demande d'examen correctement renseignée).

#### a) Fixation

- Ischémie froide : Un prélèvement chirurgical doit parvenir dans le service de pathologie jusqu'à 30 minutes après son exérèse à l'état frais pour pouvoir être fixé (et pour réaliser éventuellement des prélèvements de congélation à visée de recherche ou théranostique) avant le début de l'autolyse tissulaire. Les fragments biopsiques doivent être fixés immédiatement par l'opérateur, sinon une dessiccation rapide des tissus peut survenir, obérant la pénétration correcte ultérieure du fixateur. Cette période entre l'exérèse et la fixation est appelée ischémie froide. Elle est extrêmement critique pour la qualité des tests théranostiques.
- Les travaux de Khoury et al ont montré que le retard de fixation de plus de 2h, voire de 8h avait un impact majeur sur l'immunoreactivité des récepteurs aux oestrogènes pouvant « négativer » une tumeur et aussi mais à un degré plus faible l'HIS HER2 [3].
- Durée de fixation : Une fixation optimale est un pré-requis indispensable à l'obtention de tests HIS fiables. Les recommandations internationales du GEPFICS pour le cancer du sein préconisent une fixation au formol 10% tamponné, de 24-72 h pour les pièces opératoires, et de 6 à 8 h pour les biopsies [4]. Le temps de fixation à pression atmosphérique est au moins de 1h par millimètres de tissu [5]. Une fixation pendant des temps supérieurs (situation du week-end ou d'un jour férié) ne constitue pas un problème majeur si les prélèvements ont été échantillonnés de façon adéquate [6]. Le problème majeur reste la sous-fixation tissulaire. Elle est évitée pour les grosses pièces par la réalisation des tranches fraîches avant fixation. Type de fixateur : . Le formol à 10% tamponné est le fixateur recommandé universellement [4]. En France depuis l'arrêt du 13 juillet 2006, incluant les «travaux exposant au formaldéhyde » dans la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes, les travaux exposant au formol sont considérés comme cancérogènes de grade 3 [7]. Cela impose de mettre en place des mesures de prévention du risque formolé dans les structures, ou bien de recourir à l'utilisation de substituts au formol. Depuis la publication de cet arrêté, L'AFAQAP a mis les pathologistes en garde concernant l'utilisation de ces substituts sans une remise à niveau préalable de toutes les techniques ancillaires validées dans le service [8].

Plusieurs publications ont rapporté que l'utilisation de fixateurs à base d'alcool était potentiellement génératrice de problèmes de sur-digestion des noyaux avec les techniques d'HIS conduisant à des échecs techniques [9-10].

Quant à l'utilisation de liquide de Bouin autrefois utilisé en France (au moment de la fixation ou dans les automates d'imprégnation), elle interdit tout recours ultérieur à une technique d'HIS ce qui peut poser un problème en cas de seul bloc tumoral disponible et peut donc entraîner une perte de chance dans les cas où seule une technique d'HIS est réalisable. Il convient de rappeler ici que les tests standardisés d'HIS, en particulier ceux approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, sont validés pour des prélèvements fixés en formol tamponné et inclus en paraffine.

## b) Imprégnation et Inclusion en paraffine

Après fixation, les tissus sont préparés pour permettre l'inclusion en paraffine. Les tissus contenus dans les cassettes sont déshydratés par passage dans des alcools, l'alcool est éliminé par des solvants (xylène), puis la paraffine liquide à 56 °C imprègne les tissus et est refroidie. Ces étapes sont automatisées dans des appareils à inclusion, généralement sur la nuit. Des procédés plus rapides en quatre heures sont également possibles, en particulier pour les biopsies. L'étape finale de l'inclusion est manuelle et consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine. Il faut s'assurer que la température de la paraffine n'excède pas 60°C, idéalement 56-57°C, pour éviter une altération tissulaire. Une fois fixés et inclus en paraffine, les échantillons sont stables, pendant plusieurs dizaines d'années [11]. Ils doivent être conservés de préférence dans une pièce dont la température n'excède pas 27°.

## c) Sections

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome, les coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur sont étalées sur des lames. Après dissolution de la paraffine, puis réhydratation, le tissu est prêt pour les techniques ISH. Les sections pour HIS doivent être réalisées dans les mêmes conditions, et conservées au frais si elles sont réalisées en avance.

## d) Gestion des petits prélèvements

Le pathologiste peut être amené à réaliser plusieurs tests sur des prélèvements de petite taille qui, par la suite, pourront aussi être soumis à des tests de biologie moléculaire. Il faut donc mettre en place une stratégie d'utilisation des prélèvements permettant « d'économiser » le fragment tumoral. C'est particulièrement le cas des prélèvements bronchiques. Par exemple, une stratégie actuellement recommandée est de préserver des rubans de paraffine (conservés dans des feuilles de papier, à l'abri de la lumière) ou des lames blanches d'emblée pour les études du profil ALK (elles seront conservées à 4°C).

## Les techniques HIS

On appelle hybridation in situ (HIS), l'utilisation de sondes d'acides nucléiques pour mettre en évidence et localiser dans les cellules, chromosomes métaphasiques, noyaux interphasiques ou tissus, des séquences d'acides nucléiques cibles complémentaires de la sonde par leurs bases. Les sondes utilisées sont le plus souvent de l'ADN double brin, mais peuvent aussi être de l'ADN simple brin, de l'ARN ou des oligonucléotides de synthèse. Le marquage des sondes est basé sur la reconstitution d'un brin d'ADN comportant des nucléotides modifiés à partir d'un brin matrice de départ. Les sondes sont couplées à un traceur radioactif (sondes chaudes), ou à un enzyme, via des sites de reconnaissance antigéniques (biotine, digoxigénine, dépôts argentiques ...) (sondes froides), ou un fluorochrome (sondes fluorescentes). Le mode de révélation varie en fonction de la nature du marquage, autoradiographie, microscopie de fluorescence ou microscopie optique. Le terme in situ indique que la détection s'effectue au sein du chromosome en configuration native, à la différence des techniques d'étude des acides nucléiques après extraction de l'environnement cellulaire. En utilisation thérapeutique, les traceurs radioactifs ne sont pas utilisés et les sondes sont des sondes ADN.

## a) Indications

Une technique d'HIS est de plus en plus utilisée pour rechercher des anomalies chromosomiques variées (polysomies, monosomies), ou géniques (délétions ou amplifications de certains gènes, translocations), anomalies qui peuvent avoir dans certaines tumeurs une valeur thérapeutique mais aussi diagnostique ou pronostique.

## b) Tissus

Une technique d'HIS peut se faire sur des lames de suspension cellulaires, des empreintes renfermant des chromosomes en

métaphase (ce qui suppose un passage préalable en culture cellulaire pour l'obtention de mitoses et blocage en métaphase) ou des noyaux en interphase sur des coupes tissulaires congelées ou déparaffinées.

## c) Préparation tissulaire

Sur tissus fixés, il est indispensable de déparaffiner le tissu et de réaliser une digestion protéasique (protéinase K) qui est nécessaire à la digestion du matériel nucléaire (protéines associées) qui pourrait interférer avec la sonde lors de l'hybridation. Le prétraitement consiste en une étape de digestion tissulaire afin de rendre les acides nucléiques accessibles lors de la phase de dénaturation. Il s'agit de l'étape la plus critique de la technique. Parfois le tissu normal ne requiert pas les mêmes conditions de digestion que le tissu tumoral. La digestion tissulaire est conditionnée par la nature même de la tumeur (en particulier si elle est squamreuse) et surtout par le fixateur utilisé. Le temps de digestion est variable selon le type tissulaire et le type de fixateur utilisé. Les fixations alcooliques entraînent souvent des digestions trop importantes avec des phénomènes de « noyaux vides ou troués ». Le fixateur de référence reste le formol tamponné.

## d) Sondes

La technique d'HIS s'adresse potentiellement à tout constituant chromosomique (et éventuellement extra-chromosomique). La sonde utilisée peut être spécifique :

- De la région péri-centromérique d'un chromosome donné, qui contient des séquences hautement répétitives de détection aisée. Le nombre de copies détectées renseigne sur l'excès ou le défaut (polysomie, monosomie) du chromosome ciblé. L'utilisation de plusieurs sondes de ce type fournit des données proches de celles obtenues en cytométrie de flux (anomalies du contenu global en ADN, aneuploïdie) ;
- D'une séquence nucléotidique unique située sur un bras chromosomique, dont on détecte la présence, l'excès ou la perte. Par exemple, l'utilisation d'une sonde spécifique d'HER2 permet de détecter dans les noyaux d'une tumeur mammaire une amplification du gène, qui se traduit par la présence de multiples « spots » correspondant à autant de copies du gène. La taille minimale de ce type de sonde est de l'ordre de 40 kb.
- Sondes dites « break apart » : permettent la détection d'une rupture d'un gène lié à une translocation. Par exemple, les sondes centromériques (vert) et télomérique (rouge) flanquent le locus de ALK (figure 1). Des signaux séparés montrent une rupture « split » et un réarrangement du gène ALK (translocation ou inversion), un signal jaune témoigne de l'absence de translocation (normal). Cette sonde ne peut identifier le partenaire de fusion de ALK. A ce jour, ce type de sonde break apart n'est commercialisée qu'en FISH. Depuis septembre 2016, la détection des réarrangements de ROS1 est également requise dans les adénocarcinomes pulmonaires.

## e) Principes de la technique HIS

- La détection du signal d'hybridation se fait au terme d'une série d'étapes (déparaffinage, digestion protéique, dénaturation, hybridation, élimination des sondes non fixées, contre-coloration) qui peuvent être effectuées manuellement en deux jours, ou par un automate, en une nuit.
- Les coupes tissulaires doivent être appliquées sur des lames silanisées afin d'éviter les décollements. Les temps de protéolyse et de dénaturation sont ajustés en fonction de la fixation. Des blocs d'inclusion anciens peuvent être utilisés.
- Dénaturation – hybridation : L'hybridation est l'étape de mise en présence des sondes avec les molécules d'ADN cibles. L'ADN cible est au préalable dénaturé, c'est-à-dire qu'il subit un traitement (chauffage à 95°C) censé séparer partiellement les deux brins constitutifs de la molécule, découvrant ainsi des portions de simple brin. Les sondes elles-mêmes sont également dénaturées, ce qui a pour résultat dans leur cas, de séparer complètement les monobrins. Les sondes viennent alors spontanément s'apparier avec les séquences complémentaires présentes sur l'ADN cible.
- Révélation-lecture : Ces phases dépendent du type de sonde (fluorescente ou chromogénique). Elles seront développées plus loin.

FISH (Fluorescent in situ hybridization) L'hybridation in situ en fluorescence (Fluorescence in situ Hybridization, FISH) est une technique d'étude de l'ADN qui utilise la propriété de reconnaissance et d'appariement spécifiques de brins complémentaires d'acides nucléiques. Une séquence nucléotidique complémentaire de la

séquence à étudier, marquée par un fluorochrome et servant de sonde s'hybride spécifiquement avec la séquence cible dont elle permet la détection au microscope à fluorescence.

- **Double ou multimarquage :**

Deux ou plusieurs sondes marquées par des fluorochromes différents peuvent être appliquées simultanément : sondes spécifiques d'une séquence portée par un bras chromosomique et de la région pericentromérique du même chromosome (HER2 et chromosome 17 par exemple), sondes spécifiques de gènes impliqués dans une translocation, ou sondes spécifiques de chromosomes entiers (ces dernières ne sont pas utilisables sur noyaux interphasiques du fait de leur grande taille).

- **Révéléation :**

Si la sonde est générée avec des nucléotides fluorescents (FISH directe), cette étape n'a pas lieu et l'on passe directement à l'étape de visualisation microscopique après l'étape d'hybridation. Si la sonde est générée avec des épitopes spécifiques comme la biotine (FISH indirecte), la révélation est l'étape finale de l'hybridation fluorescente. Elle consiste à faire reconnaître les sondes par des anticorps flanqués de sites moléculaires fluorescents, ou bien, dans le cas du système biotine-avidine, à juxtaposer plusieurs couches de ces molécules modifiées par des sites fluorescents.

- **Conservation des lames :**

Les préparations obtenues sont conservées à l'abri de la lumière, à température ambiante, à 4°C ou à -20°C. Le signal est lisible pendant plusieurs semaines, mois ou années respectivement.

- **Inconvénients de la technique de FISH sur coupes tissulaires :**

Lorsqu'elle est appliquée à des coupes tissulaires fines (4µm), la technique FISH est plus performante pour la détection de gains de matériel chromosomique que pour celle de pertes (délétions). En effet, les noyaux n'étant que partiellement intéressés par la coupe, un nombre de spots fluorescents inférieur à deux par noyau peut être dû à une authentique délétion ou à un artefact de section. L'examen d'un grand nombre de noyaux, l'emploi de valeurs seuils strictes permettent d'éviter le diagnostic de délétions en excès, mais limitent la sensibilité de la méthode dans cette utilisation. Cette limite disparaît lorsque la technique est appliquée à des noyaux entiers (appositions, préparations obtenues par cyto centrifugation ou isolement de noyaux à partir de coupes épaisses). La technique n'est pas réalisable sur des tissus fixés dans le liquide de Bouin aqueux. Si les tissus (en général des biopsies) ont été passés dans de l'éosine pour un meilleur repérage, cela peut créer des interférences avec la fluorescence et gêner la lecture.

- **Lecture des signaux :**

L'observation des séquences hybridées s'effectue à l'aide d'un microscope à fluorescence, qui éclaire l'échantillon avec une lumière de longueur d'onde spécifique, et récupère la lumière émise par les sites fluorescents, en général de longueur d'onde supérieure, ce qui permet de n'observer que les sites hybridés. A l'aide de jeux de filtres optiques, il est ainsi possible d'observer plusieurs fluorophores aux caractéristiques optiques différentes, et donc de distinguer plusieurs sondes hybridées sur le même brin d'ADN. Il est aujourd'hui possible d'utiliser des techniques d'analyse d'image pour quantifier les signaux observés en FISH et de numériser les images.

- **Interprétation :**

Une amplification est un processus génétique aboutissant à la multiplication sélective du nombre d'exemplaires d'un gène ou d'un groupe de gènes adjacents appelé « amplicon ». Dans le cas du gène HER2, cela se traduit par une augmentation importante de nombre de copies par rapport au contrôle (sonde centromérique 17) et entraîne une augmentation de l'expression de la protéine HER2. Cette amplification existe sous deux formes : *dsmin* (double minutes) correspondant à des structures sphériques sans centromère distribuées d'une manière aléatoire dans les cellules sœurs et *hsr* (homogeneously staining régions) correspondant à des structures homogènes composées des tandems des amplicons intégrés dans un chromosome (figure 2). En cas de délétion : on observe une perte du signal correspondant au gène. En cas de réarrangement (translocation), si la sonde est une sonde break-apart, on observe des signaux séparés « split » (ALK, ROS1, ERG).

## f) La technique CISH

La CISH correspond à une modification de la méthodologie de la FISH. Son originalité tient au mode de révélation qui met en jeu, comme en immunohistochimie, un substrat chromogène de la peroxydase. Il existe deux types de tests CISH : le test standard qui utilise une seule

sonde et le test double couleur utilisant deux sondes (en général une sonde centromérique et une sonde correspondant au gène d'intérêt) [11].

## g) La SISH

La SISH (silver ISH) correspond à une autre modification de la technique de FISH. La révélation de la SISH se fait via une technique de peroxydase avec catalyse d'ions d'argent en argent métallique entraînant le dépôt de nanoparticules de métal au site de l'hybridation de la sonde spécifique. Cette technique est la propriété de la firme Ventana® et est entièrement automatisée, ce qui diminue le risque de variations technique et d'erreurs [11]. Une sonde marquée au DNP (dinitrophénol) se lie à la cible ADN. Un anticorps monoclonal de lapin anti-DNP est utilisé pour créer des sites de liaison pour l'anticorps de chèvre anti-lapin couplé à un multimère de peroxydase de raifort (HRP) (qui est la base du système de détection sans biotine ultraView). Des réactifs argentiques sont rajoutés, conduisant aux dépôts de nanoparticules de métal permettant la visualisation du signal d'hybridation in situ.

Des kits double couleur ont également été développés en particulier pour HER2, MET par exemple. Un système d'analyse d'image avec quantification des signaux est également disponible.

A noter : pour les sondes « break apart », les techniques non fluorescentes ne sont pas, à ce jour, assez discriminantes.

## h) Inconvénients des techniques non fluorescentes

Les techniques non fluorescentes sont un peu moins sensibles que les techniques de FISH classiques. Les fluorochromes ont tendance à « baver » générant du bruit de fond. Dans certains cas (forte amplification) les centromères ne sont pas visibles [11, 12].

## i) Avantages des techniques non fluorescentes

Elles permettent de travailler en microscopie optique avec une bonne visualisation des tissus. Cela permet, par exemple, de ne pas interpréter un marquage dans du tissu normal, hyperplasique ou de carcinome in situ.

Les signaux d'hybridation obtenus sont stables, les lames peuvent être stockées à température ambiante comme les autres coupes tissulaires. Globalement ces techniques sont moins onéreuses que les techniques de FISH (pas besoin d'équipements spéciaux, automatisation de la SISH et partiellement de la CISH).

La concordance avec les techniques de FISH est satisfaisante pour les amplifications malgré une sensibilité plus faible [11, 12].

## j) Applications des techniques d'HIS

La technique de FISH a permis l'étude des altérations génétiques associées aux tumeurs solides. Lorsqu'une anomalie génétique a été associée de manière spécifique à un type tumoral, comme dans divers types de lymphomes ou de sarcomes, la recherche de cette anomalie dans un but diagnostique peut être effectuée par la technique d'HIS. Par exemple, en hématologie : diagnostic de certitude des lymphomes de Burkitt (MYC), du manteau (t(11;14)), folliculaires (t(14;18)) ; en pédiatrie : neuroblastomes (amplification de NMYC) et sarcome de Ewing (t(11;22)) ; dans les sarcomes : diagnostic de formes particulières de liposarcomes, léiomyosarcomes, des synoviosarcomes etc... Dans les cancers vésicaux, ces techniques permettent l'évaluation des formes précoces sur cytologie urinaire (ERG).

En théranostic, les techniques d'HIS se sont développées avec détermination de l'amplification d'HER2 comme facteur prédictif de réponse thérapeutique au trastuzumab dans les carcinomes mammaires et gastriques. Elles se développent aujourd'hui aussi pour la recherche de l'amplification de MET et des translocations de ALK et de ROS1 dans les cancers du poumon, pour ne citer que les plus avancées.

Dans les cas difficiles, frontières, on peut compléter l'analyse d'HIS par une hybridation génomique comparative (Comparative Genomic Hybridization, CGH). La CGH, hybridation compétitive d'ADN tumoral et d'ADN normal marqués par deux fluorochromes différents (rouge, vert) sur des chromosomes métaphasiques normaux, a rendu possible l'étude simultanée de l'ensemble des altérations génétiques quantitatives (gains, pertes) associées à une tumeur.

## Conclusion

Les techniques IHC et HIS sont très développées aujourd'hui à visée diagnostique, pronostique et théranostique. Porter un diagnostic précis (en hématologie ou dans le champ des sarcomes et des tumeurs pédiatriques) est le début de la prise en charge personnalisée d'un patient car les traitements varient selon les types histopathologiques. Evaluer le pronostic d'un neuroblastome,

par la recherche du niveau d'amplification de MYC a également des retombées thérapeutiques. Les techniques d'IHC (HER2, récepteurs hormonaux, ALK, ROS1, BRAFV600E) permettent avec une grande fiabilité, lorsqu'ils sont fortement exprimés, de mettre en évidence une population tumorale éligible à un traitement ciblé. Par contre les seuils de positivité intermédiaires sont non contributifs et nécessitent des techniques complémentaires qui sont souvent des techniques d'HIS. Ces techniques permettent également de mettre en évidence des délétions, des amplifications et réarrangements chromosomiques orientant vers une éligibilité thérapeutique.

Ces techniques in situ (IHC, HIS) permettent d'identifier les cellules porteuses de l'altération et peuvent permettre de montrer le degré d'hétérogénéité tumorale.

A l'ère du séquençage au débit, leur place s'amenuise. Elles restent néanmoins utiles pour la sélection des patients en vue de complément d'études moléculaires éventuelles et peuvent être réalisées même avec un matériel tumoral peut abondant. N'oublions jamais de surcroît que la cible des drogues utilisées reste la protéine, qui doit être présente pour une action thérapeutique.

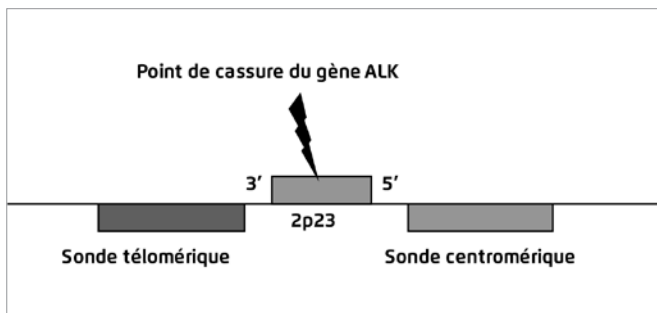


Figure 1

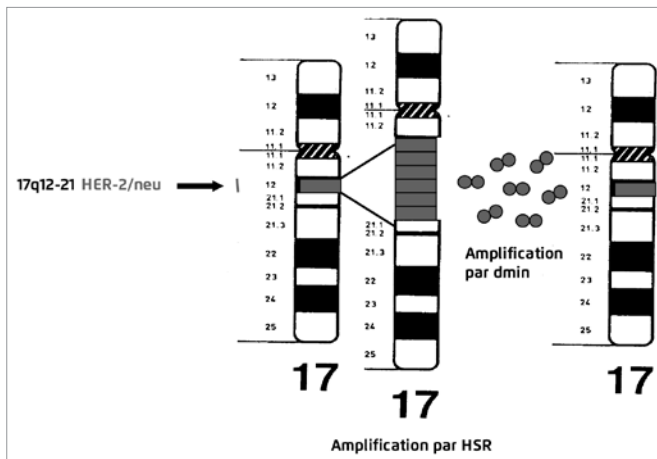


Figure 2

### Figures :

Figure 1 : Sondes de translocations « break-Apart ». S'il n'y a pas de cassure, les deux sondes sont très proches et montrent une fluorescence jaune (chevauchement vert-rouge), s'il y a cassure, les deux sondes s'éloignent « split » et montrent un signal rouge et un signal vert séparés de plus de deux diamètres.

Figure 2 : Amplification du gène HER2 par dmin (doubles minutes), amplification extra-chromosomique et amplification par HSR (Homogénéously Staining Regions), amplification intra-chromosomique.

### Références :

1. Penault-Llorca F, Coudry RA, Hanna WM, Osamura RY, Rüschoff J, Viale G. Experts' opinion: Recommendations for retesting breast cancer metastases for HER2 and hormone receptor status. *Breast*. 2013 Apr;22(2):200-2.
2. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Bellocq JP, Matthieu MC, Grogan GM, Treilleux I, Ettore F, Laberge-Le Couteux S, Sigal B, Couturier J, Lacroix-Triki M, Antoine M, Balaton A, Baranzelli MC, Becette V, Blanc-Fournier C, Bibeau F, Brabencova E, Croce S, Fridman V, Génin P, Ghnassia JP, Jacquemier J, Poulet B, Roger P, Sagan C, Tas P, Trassard M, Verrièle V, Arnould L; GEFPICS. [Update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. *Ann Pathol*. 2010 Oct;30(5):357-73.

3. Khoury T, Sait S, Hwang H, Chandrasekhar R, Wilding G, Tan D, Kulkarni S. Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers. *Mod Pathol*. 2009 Nov;22(11):1457-67.
4. MacGrogan G, Mathieu MC, Poulet B, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A et al. GEFPICS. [Pre-analytical stage for biomarker assessment in breast cancer: 2014 update of the GEFPICS' guidelines in France]. *Ann Pathol*. 2014 Oct;34(5):366-72.
5. Werner M, Chott A, Fabiano A, Battifora H. Effect of formalin tissue fixation and processing on immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2000 Jul;24(7):1016-9.
6. Hanna W, O'malley FP, Barnes P, Berendt R, Gaboury L, Magliocco A, Pettigrew N, Robertson S, Sengupta S, Têtu B, Thomson T. Updated recommendations from the Canadian National Consensus Meeting on HER2/neu testing in breast cancer. *Curr Oncol*. 2007 Aug;14(4):149-53.
7. Arrêté du 13 Juillet 2006, modifiant l'arrêté du 5 Janvier 1993 SOCT0611483A incluant les « travaux exposant au formaldéhyde » dans la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes aux sens du deuxième alinéa de l'article R231-56 du code du travail. *Journal Officiel de la République du 29 Juillet 2006, Texte 12 sur 149*.
8. [http://www.afaqap.org/IMG/pdf/Result\\_Substituts\\_formol.pdf](http://www.afaqap.org/IMG/pdf/Result_Substituts_formol.pdf)
9. Lebeau A, Deimling D, Kaitz C, Sendelhofert A, Iff A, Luthardt B, Untch M, Löhrs U. Her-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):354-63.
10. Cayre A, Mishellany F, Lagarde N, Penault-Llorca F. Comparison of different commercial kits for HER2 testing in breast cancer: looking for the accurate cutoff for amplification. *Breast Cancer Res*. 2007;9(5):R64.
11. DiVito KA, Charette LA, Rimm DL, Camp RL. Long-term preservation of antigenicity on tissue microarrays. *Lab Invest*. 2004 Aug;84(8):1071-8.
12. Penault-Llorca F, Blous M, Dowsett M, Hanna W, Osamura RY, Rüschoff J, et al. Emerging technologies for assessing HER2 amplification. *Am J Clin Pathol*. 2009 Oct;132(4):539-48.
13. Jacquemier J, Spyratos F, Esterni B, Mozziconacci MJ, Antoine M, Arnould L, et al. SISH/CISH or qPCR as alternative techniques to FISH for determination of HER2 amplification status on breast tumors core needle biopsies: a multicenter experience based on 840 cases. *BMC Cancer*. 2013 Jul 22;13:351.



LUNDI 7 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Session 1

**CO1. MUTATIONS D'ERBB2 ET ERBB3 DANS  
LES CARCINOMES LOBULAIRES INFILTRANTS :  
VERS UN NOUVEL ALGORITHME D'ANALYSE  
DU STATUT D'ERBB2 ?**

**Auteurs :** G. DENIZIAUT (1), J-C. TILLE (2), F-C. BIDARD (3),  
S. VACHER (1), A. SCHNITZLER (1), W. CHEMLALI (1), L. TREMOULET  
(1), L. FUHRMANN (1), P. COTTU (3), R. ROUZIER (4), I. BIECHE (1),  
A. VINCENT-SALOMON (1)

(1) Département de Pathologie-Génétique-Immunologie, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France

(2) Département de Pathologie et d'Immunologie, CHU de Genève, 4 rue Gabrielle Perret-Gentil, 1205, Genève, Suisse

(3) Département d'oncologie médicale, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France

(4) Département de chirurgie, Institut Curie, Université de Versailles Saint Quentin, 35 rue Dailly, 92210, Saint-Cloud, France

L'oncogène ERBB2 est activé par amplification dans 15% des cancers du sein. Des mutations somatiques d'ERBB2 et ERBB3 ont récemment été mises en évidence par séquençage parallèle massif dans respectivement 1,4% (7/507) et 0,4% (2/507) de l'ensemble des cancers du sein (1). En l'absence d'amplification d'ERBB2, certaines mutations gain-de-fonction d'ERBB2 et ERBB3 présentent un impact fonctionnel sur la croissance cellulaire et induisent une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ERBB2 in vitro (2,3).

L'objectif de notre étude a été de préciser la fréquence des mutations somatiques d'ERBB2 et ERBB3 dans les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) de grade 3 et/ou ERBB2 positif (score 3+ en IHC ou score 2+ FISH amplifié), par une technique classique de séquençage (méthode de Sanger) utilisée en pratique sur les plateformes de diagnostic moléculaire.

Les 529 CLI opérés à l'Institut Curie entre 2005 et 2008 ont été relus par deux pathologistes experts. Trente-neuf CLI de grade 3 ERBB2 négatif, 9 CLI de grade 3 ERBB2 positif et 7 CLI de grade 2 ERBB2 positif ont été inclus. Ils ont fait l'objet d'un séquençage des exons hotspots d'ERBB2 et ERBB3 par la méthode de Sanger (ERBB2 : exons 8, 17, 19, 20, 21 ; ERBB3 : exons 3, 6, 7, 8).

Parmi les 39 CLI de grade 3 ERBB2 négatif, six tumeurs présentaient au moins une mutation activatrice d'ERBB2 (incidence : 15%, IC95%[4-27]). Deux de ces 6 tumeurs présentaient 2 mutations différentes. Six mutations faux-sens hétérozygotes (5 mutations L755S et 1 mutation I767M) étaient localisées dans l'exon 19 et 2 mutations (S310Y) dans l'exon 8. Il n'a pas été identifié de mutation d'ERBB2 parmi les 16 CLI ERBB2 positif. Aucune mutation d'ERBB3 n'a été retrouvée parmi les 55 CLI. Les mutations d'ERBB2 étaient associées de façon statistiquement significative au sous-type solide des CLI ( $p=0.01$ ). Avec une médiane de survie de 7 ans, les analyses de survie n'ont pas montré d'impact pronostique significatif des mutations d'ERBB2. A terme, ce travail devrait inciter à proposer la recherche des mutations d'ERBB2 dans les CLI ERBB2 négatif, en particulier de grade 3, au diagnostic initial. Ces résultats ouvrent la perspective ultérieure de l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ERBB2 pour des patientes atteintes de CLI.

**Références :**

(1) Cancer Genome Atlas Network et al. (2012) Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 490(7418):61-70.

(2) Bose R, Kavuri SM, Searleman AC et al. (2012) Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov* 3(2):224-237.

(3) Greulich H, Kaplan B, Mertins P et al. (2012) Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109(36):14476-81.

LUNDI 7 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Session 1

**CO2. LA SUREXPRESSION DU RECEPTEUR  
DE TYPE 1 DE LA NEUROTENSINE  
EST UN FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC  
DANS LES ADENOCARCINOMES  
DE L'ENDOMETRE**

**Auteurs :** M. AGOPIANTZ (1,2), A. GOMPEL (3,4), J-L. GUEANT (3),  
J. HOTTON (3), J-M. VIGNAUD (2,5), P. FORGEZ (3),  
G. GAUCHOTTE (2,5)

(1) Université de Lorraine, CHU de Nancy, Service d'Endocrinologie et de Gynécologie médicale, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

(2) INSERM U954, Université de Lorraine, 9, avenue de la Forêt de Haye, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

(3) INSERM U1007, Université Paris Descartes, 45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France

(4) Université Paris Descartes, AP-HP, Hôpital Cochin Port-Royal, Service de Gynécologie médicale, 53, avenue de l'Observatoire, 75014 Paris, France

(5) Université de Lorraine, CHU de Nancy, Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France

**Introduction :**

La neurotensine (NTS), peptide digestif présidant à la digestion notamment, et son récepteur de type 1, NTSR1, sont impliqués dans la progression tumorale de multiples cancers comme les adénocarcinomes du poumon, de prostate et du sein. Il n'existe actuellement aucune donnée sur le rôle de NTS/NTSR1 dans l'adénocarcinome de l'endomètre.

**Objectif :**

L'objectif de ce travail est d'analyser l'expression de NTSR1 dans l'endomètre sain et tumoral. L'hypothèse de travail est qu'un plus fort niveau d'expression de NTSR1 favoriserait la progression tumorale.

**Méthodes :**

Nous avons analysé dans la base de données TCGA (The Cancer Genome Atlas ; 385 cas d'adénocarcinomes de l'endomètre) le niveau d'expression de NTSR1 en ARNm (RNAseq) ainsi que la méthylation du promoteur (HM450) du gène NTSR1. Nous avons ensuite évalué l'expression de NTS et NTSR1 en immunohistochimie dans une série de 100 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre constituée au CHU de Nancy, et 66 cas d'endomètre non tumoral, et les avons corrélés aux données histologiques et cliniques, notamment à la survie globale et sans récurrence. Nous avons enfin recherché par FISH l'existence d'une amplification du gène NTSR1.

**Résultats :**

L'analyse des données du TCGA a montré une corrélation entre le niveau d'ARNm de NTSR1 et le grade ( $p=0,0008$ ) ainsi qu'une corrélation inverse avec la survie globale et sans récurrence ( $p=0,001$ ,  $p=0,01$ , log-rank). En immunohistochimie, l'expression de NTS et de NTSR1 est significativement augmentée dans les adénocarcinomes ( $n=100$ ) par rapport à l'endomètre bénin ( $p<0,0001$ ), et NTSR1 est corrélée positivement avec le grade ( $p=0,0006$ ). Il existe une diminution significative de la survie globale et de la survie sans récurrence ( $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , log-rank) chez les patientes à forte expression de NTSR1 cytoplasmique. En analyse multivariée, l'expression de NTSR1 est un facteur indépendant de mauvais pronostic ( $p=0,004$ ). L'analyse des données de méthylation du TCGA a montré que la déméthylation du promoteur est impliquée dans la surexpression de NTSR1. Enfin, il n'a pas été retrouvé dans notre série d'amplification du gène NTSR1 en FISH ( $n=17$ ).

**Discussion :**

Il s'agit de la première étude démontrant la surexpression de NTSR1 comme facteur de mauvais pronostic dans le cancer de l'endomètre. Dans le système génital féminin, la neurotensine a été décrite comme possible facteur de capacitation spermatique au niveau tubaire, et elle serait également impliquée dans la constitution des myomes utérins. Le mécanisme prépondérant à la surexpression de NTSR1 semble

être la déméthylation de son promoteur, celui-ci comportant par ailleurs un domaine ERE (régulation par l'estradiol).

## Conclusion :

Ces données suggèrent que la voie NTS/NTSR1 est fortement impliquée dans la progression tumorale des cancers de l'endomètre, soulignant son intérêt en tant que marqueur pronostique, de façon indépendante du grade, et suggère un potentiel intérêt thérapeutique via une inhibition spécifique de cette voie.

## LUNDI 7 NOVEMBRE

### COMMUNICATIONS ORALES SFP

#### Session 1

## CO3. PATHOLOGIE MOLECULAIRE DES CARCINOMES ANAPLASIQUES THYROÏDIENS : ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 144 CAS

**Auteurs :** B. BONHOMME (1), Y. GODBERT (1), G. PEROT (1), A. AL-GHUZLAN (2), S. BARDET (3), G. BELLEANNEE (4), L. CRINIERE (5), C. DO-CAO (6), G. FOUILLOUX (7), S. GUYETANT (5), G-A. KELLY (7), S. LEBoulLEUX (2), L. LEENHARDT (8), E. LETEURTRE (6), J-J. MICHELS (3), F. TISSIER (8), M-E. TOUBERT (9), M. WASSEF (9), I. HOSTEIN (1), I. SOUBEYRAN (1)

- (1) Institut Bergonié, CRS de l'Argonne, Bordeaux, France
- (2) Institut Gustave Roussy, Rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France
- (3) Centre François Baclesse, Av. du Général Harris, 14000 Caen, France
- (4) CHU Bordeaux, Av. Magellan, 33600 Pessac, France
- (5) CHU Tours, Blvd Tonnellé, 37000 Tours, France
- (6) CHRU Lille, Av. Oscar Lambret, 59000 Lille, France
- (7) Institut Jean Perrin, Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France
- (8) AP-HP (Pitié-Salpêtrière), Blvd de l'Hôpital, 75013 Paris, France
- (9) AP-HP (Saint-Louis), Av. Claude Vellefaux, 75010 Paris, France

## Introduction :

Le carcinome anaplasique de la thyroïde (CAT) est une tumeur rare, de pronostic sombre, dont les mécanismes moléculaires oncogéniques restent méconnus et les essais cliniques ciblés sans véritable succès.

## Objectifs :

L'objectif de cette étude rétrospective est de rapporter la prévalence de la translocation de ALK et de décrire le profil mutationnel des CAT. Méthodes : 144 cas ont été collectés. L'analyse des réarrangements par FISH ont été effectuées sur Tissue Micro-Array et l'étude mutationnelle par séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblant un panel de 50 gènes après extraction de l'ADN.

## Résultats :

90 cas étaient analysables en FISH. 1 cas (1,1%) présentait un réarrangement de ALK avec un seuil limite (15%). 94 cas étaient analysables en NGS. La mutation de TP53 était la plus fréquente (57,5%). 43,5% des cas présentait une mutation de la voie MAP-kinase, 29,5% de BRAF, 37,4% de la voie PI3K-AKT, 7,4% une altération conjointe des voies MAP-kinase et PI3K et 3% une co-mutation TP53/PTEN. 35% des cas ne présentait aucune mutation des voies MAP-kinase ni PI3K-AKT mais des mutations isolées de ATM, CDKN2A, ERBB2, ALK, APC, RET, SMAD4, certaines non encore décrites dans la thyroïde. 8,5% des cas ne présentait aucune mutation dans les gènes cibles du panel.

## Discussion :

Il existe des arguments (tant morphologiques que moléculaires) pouvant expliquer l'oncogenèse des CAT à partir d'une différenciation d'un carcinome thyroïdien différencié tels que les mutations de RAS et RAF. Ces mutations ne sont pas suffisantes pour expliquer le phénotype des CAT ; des événements complémentaires sont nécessaires tels que des mutations de PTEN, TP53, des activations conjointes des voies MAP-kinase et PI3K-AKT. Des gènes rarement décrits comme étant altérés dans les CAT et plus largement dans les tumeurs thyroïdiennes (ATM, CDKN2A, ERBB2, ALK, APC, RET, SMAD4) présentent une mutation dans notre série. Certains sont associés à des mutations RAS ou de la voie PI3K-AKT ou encore parfois à des mutations PTEN ou TP53. En revanche, 35% des cas ne présentent aucune mutation pour les gènes RAS ni pour les gènes de la voie PI3K-AKT. Il est possible que ces cas représentent la proportion de cas de novo même s'il est difficile sur cette simple constatation d'établir le véritable rôle joué

par ces mutations peu reconnues dans la tumorigenèse thyroïdienne (mutation driver ou mutation passagère).

## Conclusion :

Notre étude confirme que la prévalence des réarrangements de ALK est faible et que le paysage mutationnel des CAT est hétérogène, mettant en jeu de nombreux gènes impliqués dans les processus de différenciation thyrocytaire. Le rôle joué par ces mutations dans l'oncogenèse thyroïdienne, difficile à établir, explique le peu d'efficacité des thérapies ciblées.

## LUNDI 7 NOVEMBRE

### COMMUNICATIONS ORALES SFP

#### Session 1

## CO4. CARACTERISATION HISTOMOLECULAIRES D'UNE SERIE DE 100 GLIOMES MALINS PEDIATRIQUES

**Auteurs :** A. TAUZIEDE-ESPARIAT (1), D. CASTEL (2), F. ANDREIUOLO (1), M. PAGES (1), F. CHRETIEN (1), S. PUGET (3), P. VARLET (1)

- (1) Laboratoire de Neuropathologie, CH Sainte-Anne, 2 rue Cabanis, 75014 Paris, France
- (2) UMR8203 "Vectorologie et Thérapeutiques Anticancéreuses" CNRS, Institut Gustave Roussy, 114 rue Vaillant, 94800 Villejuif, France
- (3) Service de Neurochirurgie, Hôpital Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France

## Introduction :

La mise en évidence d'altérations moléculaires fréquentes et spécifiques a clarifié le diagnostic des gliomes diffus de l'adulte (codéletion 1p19q, mutations des gènes IDH1/2 et du promoteur de hTERT, perte d'ATRX) permettant de définir une nouvelle classification histomoléculaire. Morphologiquement identiques à ceux des gliomes de l'adulte, les gliomes malins (III et IV) pédiatriques (GMPs) présentent néanmoins des altérations moléculaires distinctes.

## Objectifs :

Cette étude rétrospective a pour but de caractériser :  
1/ le type histopathologique  
2/ le phénotype immunohistochimique et moléculaire d'une large série de GMPs.

## Méthodes :

Une étude immunohistochimique systématique ciblant IDH1R132H, ATRX, p53, EGFR, PTEN, BRAFV600E, H3K27me3 et H3K27M a été effectuée. Après extraction d'ADN à partir de coupes adjacentes les mutations hotspots des gènes IDH1/2, BRAF, H3F3A, HIST1H3B sont recherchés.

## Résultats :

Cent GMPs de siège hémisphérique (H) (n=67) et de la ligne médiane (LM) (n=33) ont été inclus. L'analyse histopathologique identifie 51 glioblastomes (35 H et 16 LM), 12 astrocytomes de grade III (5 H, 7 LM), 8 oligodendrogliomes de grade III (H), 7 glioblastomes à cellules géantes (5 H et 2 LM), 4 oligoastrocytomes de grade III (H), 4 gangliogliomes anaplasiques (2 H, 2 LM), 2 gangliogliomes desmoplastiques infantiles (H), 1 gliomatose (H) et 6 GMPs sans autre spécificité (2 H, 4 LM). Une mutation R132H IDH1 et G34R H3F3A est constatée dans respectivement 6 et 8 cas H et ne sont jamais observées au niveau LM ; une mutation K27M H3F3A est observée dans 19 cas LM et jamais en H ; en revanche, une mutation BRAF peut être présente aussi bien en H (n=8) qu'en LM (n=3). En LM la mutation BRAF est toujours associée à une mutation H3F3A. De plus, 11 cas présentent une déficience constitutionnelle du système Mismatch Repair. Une perte d'ATRX est observée dans 30 cas et de PTEN dans 58 cas, une surexpression d'EGFR dans 47 cas.

## Discussion :

Le profil histomoléculaire des GMPs est différent de celui des gliomes de haut grade de l'adulte. Ils présentent majoritairement des mutations des gènes des histones et exceptionnellement des mutations des gènes IDH1/2. D'ailleurs, dans la future classification de l'OMS, l'entité tumorale « diffuse midline glioma, H3K27M mutant » sera d'ailleurs traitée séparément. La perte d'ATRX n'est pas rare

dans les GMPs, sans que celle-ci soit forcément accompagnée d'une accumulation anormale de p53. Enfin, il existe un sous-type de gliome malin hémisphérique lié un autre type de mutation de l'histone H3.3, une substitution G34R, non détectable par les anticorps ciblant K27.

#### Conclusion :

Notre série constitue une étude histomoléculaire exhaustive de GMPs et confirme que ceux-ci ont un profil mutationnel différent des gliomes de haut grade de l'adulte. Ces données doivent être corrélées au pronostic des tumeurs.

## LUNDI 7 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Session 1

### CO5. INTERET DE LA RELECTURE CENTRALISEE DE 400 TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES : L'EXPERIENCE DU RESEAU NATIONAL RYTHMIC

**Auteurs :** T-J. MOLINA (1), M-V. BLUTHGEN (2), L. CHALABREYSSE (3), V. THOMAS DE MONTPREVILLE (4), I. DEMURET (5), V. HOFMAN (6), S. LANTUEJOUL (7), A. MARX (8), M. PARRENS (9), M-J. PAYAN (10), I. ROUQUETTE (11), V. SECQ (10), N. GIRARD (3), B. BESSE (2)

- (1) Hôpital Universitaire Necker, Enfants Malades, Paris, France  
 (2) Institut Gustave Roussy, Villejuif, France  
 (3) Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils, Lyon, France  
 (4) Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson, France  
 (5) CHU de Tours, Tours, France  
 (6) Hôpital Pasteur, CHU de Nice, Nice, France  
 (7) Centre Léon Bérard, Lyon, Université Joseph Fourier, La Tronche, France  
 (8) Centre Universitaire Médical De Mannheim, Allemagne  
 (9) CHU de Bordeaux, France  
 (10) Hôpital Nord APHM, Aix-Marseille Université, INSERM U1068, Marseille, France  
 (11) Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse, France

#### Introduction :

RYTHMIC (Réseau tumeurs THYMIques et Cancer) est un réseau national pour les tumeurs épithéliales thymiques (TET) labellisé par l'INCa. Les objectifs de ce réseau sont la mise en place de RCP régionales et nationales pour la prise en charge des TET et une revue centralisée de l'histopathologie pour tous les cas.

#### Objectifs :

L'objectif de l'étude est de faire le bilan de l'activité de relecture du réseau par le panel des pathologistes de RYTHMIC.

#### Matériels et méthodes :

La relecture des diagnostics histopathologiques de TET entre Janvier 2012 et Mai 2016 était centralisée, avec un diagnostic consensuel ou majoritaire par un panel -de 10 pathologistes. L'étude a visée à évaluer les discordances entre le diagnostic initial porté par le pathologiste et la relecture basée sur la classification OMS 2004/2015 et les recommandations de l'ITMIG (International Thymic Malignancies Interest Group) concernant le type histologique et le stade. Les discordances étaient considérées comme majeures si elles modifiaient soit le traitement proposé lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à partir du diagnostic initial du pathologiste, soit la prise en charge du patient. L'analyse des conséquences de ces discordances était basée sur les recommandations cliniques du réseau RYTHMIC

#### Résultats :

400 tumeurs ont été relues. Considérant le type histologique et/ou le stade, 172 discordances chez 157 patients (39%) ont été identifiées. 111 concernaient le type histologique et 61 le stade. 31 discordances majeures chez 29 patients ont été identifiées (7%) : 18 patients chez qui la recommandation post-opératoire de radiothérapie adjuvante aurait été modifiée et 11 patients pour qui la prise en charge clinique de la maladie aurait été différente. Les discordances les plus fréquentes étaient le sous diagnostic des stades III et des types histologiques AB. De plus, une discordance majeure entre d'une part le diagnostic concordant du pathologiste initial et du panel et d'autre part l'interprétation par la RCP nationale a été identifiée chez 4 patients.

#### Discussion :

Les sous diagnostics de stade III reflètent d'une part la diffusion insuffisante en France des nouveaux critères de stade précisés par l'ITMIG et proposés par l'OMS 2015 et d'autre part la difficulté du diagnostic d'invasion de la plèvre médiastine et/ou du péricarde. Les sous-diagnostics de thymome AB traduisent probablement en partie l'insuffisance de diffusion de l'intérêt de l'immunohistochimie (CD20, TdT) pour ce diagnostic.

#### Conclusion :

L'expérience du réseau RYTHMIC confirme l'intérêt de la mise en place d'une relecture pour les TET et souligne l'importance de la diffusion des nouveaux critères de type histologique et de stade pour améliorer la reproductibilité entre les pathologistes français. Notre expérience souligne l'importance de cette relecture notamment lors des décisions de radiothérapie post-opératoire afin d'éviter un sur ou sous-traitement des patients.

## LUNDI 7 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Session 1

### CO6. EXPRESSION DE PD-L1 DANS LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE : ANALYSE D'UNE SERIE DE 217 TUMEURS ET CORRELATIONS AUX DONNEES CLINIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES

**Auteurs :** J. CALDERARO (1,2), B. ROUSSEAU (2), G. AMADDEO (2), M. MERCEY (2), C. CHARPY (1), C. COSTENTIN (3), A. LUCIANI (2), E-S. ZAFRANI (1), A. LAURENT (4), D. AZOULAY (4), F. LAFDIL (2), J-M. PAWLITSKY (2)

- (1) APHP, Groupe Hospitalier Henri Mondor, Département de Pathologie, 51 avenue du Mal-de-Latré-de-Tassigny, 94010, Créteil, France  
 (2) INSERM U955, Team 18, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, 94010, Créteil, France  
 (3) APHP, Groupe Hospitalier Henri Mondor, Service d'Hépatologie, 51 avenue du Mal-de-Latré-de-Tassigny, 94010, Créteil, France  
 (4) APHP, Groupe Hospitalier Henri Mondor, Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, 51 avenue du Mal-de-Latré-de-Tassigny, 94010, Créteil, France

#### Introduction :

Le pronostic du carcinome hépatocellulaire (CHC) reste mauvais, avec uniquement environ 1/3 des patients éligibles à un traitement curatif au diagnostic. Les bénéfices du traitement de référence des formes avancées, l'inhibiteur multikinase Sorafenib, restent limités. Récemment, les inhibiteurs du checkpoint immunitaire PD-L1 (Programmed cell Death Ligand 1)/PD1 (Programmed cell Death 1) ont montré une importante activité anti-tumorale dans divers cancers solides dont le CHC. Si l'expression immunohistochimique de PD-L1 est actuellement considérée comme un biomarqueur prédictif de sensibilité à ces inhibiteurs, son expression dans le CHC reste à déterminer.

#### Méthodes :

Nous avons étudié l'expression de PD-L1 dans une série de 217 CHC et corrélié nos résultats avec les données cliniques, anatomopathologiques (sous types histologiques de CHC), et immunohistochimiques (expression de PD-1, Cytokératine 19, Glutamine Synthétase et  $\beta$ -caténine).

#### Résultats :

L'expression de PD-L1 par les cellules tumorales était associée à différents marqueurs d'agressivité : taux sérique d'alpha-fœto-proteine élevé ( $p=0.038$ ), nodules satellites ( $p<0.001$ ), mauvaise différenciation ( $p<0.001$ ), invasion macrovasculaire ( $p<0.001$ ) et microvasculaire ( $p<0.001$ ) et sous type « progéniteur » de CHC (expression de la cytokératine 19  $p=0.031$ ). L'expression de PD-L1 par les cellules inflammatoires du microenvironnement tumoral corrélait à des taux sériques d'alpha-fœto-proteine élevés ( $p<0.001$ ), l'invasion macrovasculaire ( $p=0.001$ ), la mauvaise différenciation ( $p=0.001$ ), l'expression de PD-1 par les lymphocytes du microenvironnement ( $p<0.001$ ) et avec le sous type histologique "lymphoepithelioma-like" de CHC ( $p=0.003$ ).

## Discussion et conclusion :

Notre étude montre que l'expression de PD-L1 dans le CHC par les cellules néoplasiques ou le microenvironnement est associée à l'agressivité tumorale, et suggère que la réponse aux inhibiteurs du checkpoint immunitaire PD-L1/PD-1 pourrait être limitée à certains sous types tumoraux. Un enrichissement des différents essais cliniques utilisant ce type d'immunothérapie avec ces sous types de CHC pourrait être envisagé.

## LUNDI 7 NOVEMBRE

### COMMUNICATIONS ORALES SFP

#### Pathologie digestive et hépatique

## CO7. DISTRIBUTION COLIQUE DES IMMUNOCYTES MUQUEUX CHEZ LE SUJET SAIN OU LES MALADES ATTEINTS DU SYNDROME D'INTESTIN IRRITABLE

**Auteurs :** J. BOYER (1), M. TULIC (2), M-C. SAINT-PAUL (1), B. DADONE (1), S. PATOURAUX (1), M-H. VIVINUS (3), J. FILIPPI (4), D. OUVRIER (4), J-F. MICHIELS (1), T. PICHE (2,4)

(1) Laboratoire d'anatomopathologie (LCAP) CHU de Nice Hôpital Pasteur, 30 voie romaine, 06000 Nice, France

(2) EA 6302 Equipe Tolérance immunitaire CHU de Nice Hôpital de l'Archet 1, Route Saint Antoine de Ginestière, 06202 Nice Cedex 03, France

(3) Laboratoire d'Immunologie CHU de Nice Hôpital de l'Archet 1, Route Saint Antoine de Ginestière, 06202 Nice, France

(4) Service de Gastroentérologie, CHU de Nice, Hôpital de l'Archet 2, Route Saint Antoine de Ginestière, 06202 Nice, France

### Objectifs :

- 1/Etudier la topographie de la répartition des IM dans le colon,
- 2/Comparer la répartition des IM entre sujets sains et patients SII.

### Méthode :

Nous avons analysé la distribution colique des IM à partir de biopsies prélevées pendant une coloscopie au niveau de 4 segments coliques distincts, chez 36 sujets : colon droit (CD), transverse (CT), gauche (CG) et rectum (R). Ils étaient répartis en 20 sujets sains (58,3 ans) et 16 malades SII (55,5 ans) dont : 4 avec constipation, 7 diarrhéiques et 5 non classables. Les malades atteints de SII répondaient aux critères de ROME III. Pour chaque segment colique, quatre coupes de 2 à 5 µm ont été effectuées. Une coloration HES permettait de compter les polynucléaires éosinophiles (PE). Des anticorps monoclonaux anti-CD3, anti-CD117 et anti-CD68 marquaient respectivement les lymphocytes T intra-épithéliaux (LIE), mastocytes, et macrophages. Le nombre absolu de mastocytes et de macrophages était compté sur 4 champs à fort grossissement (x 400, 0.0125 mm<sup>2</sup>, Olympus BX-41).

### Résultats :

Les mastocytes, PE et macrophages étaient distribués avec un gradient chez tous les sujets (sains et malades SII). Ces cellules étaient significativement plus nombreuses dans le CD, comparé au R (respectivement 47 vs 37, 35 vs 6, 105 vs 80, p<0,05). La cellularité globale était plus élevée dans le colon gauche chez les sujets SII par rapport aux sujets sains (58 vs 48, p<0,05). Les nombres de macrophages (102 vs 84, p<0,05) et de lymphocytes (24 vs 7, p<0,05) y étaient notamment plus élevés. Chez les malades SII, seuls les diarrhéiques présentaient un gradient du CD vers le R pour les mastocytes (52 vs 37, p<0,05). Aucun gradient n'a pu être mis en évidence pour les LIE.

### Discussion :

La décroissance de la cellularité colique du CD vers le R pour les principaux immunocytes, n'avait jamais vraiment été étudiée. La plus grande cellularité du CD est probablement à mettre en rapport avec le rôle immunitaire de la jonction iléocœcale. Les biopsies coliques des patients SII, dont l'histologie est qualifiée de « subnormale » cache des variations modestes de cellularité. L'étude était limitée par le faible effectif dans les sous-groupes de SII. L'augmentation des effectifs pourrait permettre d'accentuer les différences entre les sous-groupes.

### Conclusion :

La distribution colique des immunocytes muqueux s'effectue selon un gradient décroissant du colon droit vers le rectum chez le sujet

sain et au cours du SII, sauf pour les lymphocytes T intra-épithéliaux. Il existe quelques différences de répartition cellulaire entre sujets sains et malades, cette constatation pourrait permettre d'orienter histologiquement, sur biopsies coliques étagées, un diagnostic de SII.

## LUNDI 7 NOVEMBRE

### COMMUNICATIONS ORALES SFP

#### Pathologie digestive et hépatique

## CO8. ANALYSE DU MODE D'INFILTRATION DES METASTASES HEPATIQUES D'ORIGINE COLORECTALE APRES TRAITEMENT NEOADJUVANT : LE TYPE DESMOPLASIQUE CONSTITUE UN FACTEUR PRONOSTIQUE FAVORABLE ET PREDICTIF DE RESECABILITE

**Auteurs :** L. KHELLAF (1), H. GIL (1), M-H. PISSAS (2), F. BOISSIERE-MICHOT (3), M. YCHOU (4), F. QUENET (2), F. BIBEAU (1)

(1) Service de Pathologie, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France

(2) Département de Chirurgie, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France

(3) Unité de Recherche Translationnelle, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France

(4) Département d'Oncologie, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France

### Introduction :

Les métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR) peuvent bénéficier d'un traitement néoadjuvant pour les rendre opérables. La réponse histologique au traitement pré-opératoire constitue un facteur pronostique bien établi. Les modes d'infiltration (MI) de ces métastases, à l'interface avec le foie non tumoral, peuvent être de type desmoplasique, expansif ou infiltratif, et présentent également un impact clinique potentiel. Cependant les caractéristiques de ces interfaces n'ont été que peu analysées en situation néoadjuvante, à l'ère des traitements intensifs et ciblés. L'objectif de notre étude a été d'évaluer les différents MI des MHCCR après traitement néoadjuvant, ainsi que leur signification pronostique.

### Matériel et méthodes :

Une série de 67 patients porteurs de MHCCR traités selon une stratégie chirurgicale en deux temps a été sélectionnée. Le traitement pré-opératoire était le suivant: bichimiothérapie: 60%, trichimiothérapie: 35,8%, association à une biothérapie, bevacizumab, cetuximab ou panitumumab: 57%. La régression histologique a été évaluée selon les classifications TRG (Tumor Regression Grade), TRG modifié (mTRG) et Blazer, permettant de séparer répondeurs (TRG 1-3, mTRG1-3 ; Blazer 0-1) et non répondeurs (TRG 4-5, mTRG4-5 ; Blazer 2). Les MI ont été classés en desmoplasique, expansif, infiltratif ou mixte (lorsqu'un 2ème MI était présent sur au moins 25% de l'interface). En cas de métastases multiples, une moyenne des réponses a été effectuée pour évaluer la réponse histologique et les fractions des différents MI de chaque métastase ont été rapportées à un périmètre global.

### Résultats :

Les MI desmoplasique, infiltratif expansif et mixte étaient observés dans 53, 22, 9 et 16 % des cas respectivement, sans association avec un traitement préopératoire donné. En revanche leur distribution était significativement associée à la réponse histologique, le type desmoplasique étant plus fréquemment observé chez les répondeurs que les non répondeurs histologiques, quelle que soit la classification utilisée (p< 0.001). Les patients avec un MI desmoplasique présentaient la meilleure survie globale, 29,6% [IC95% : 11,1-51,1] étant vivants à 5 ans (p=0.0001, test du log-rank). A l'inverse, les patients avec un MI infiltratif présentaient un risque de décès à 5 ans comparativement plus élevé que les autres types de MI: HR= 5,20 [2,40-11,27] (p<0,001). Enfin les patients avec un MI desmoplasique présentaient une plus grande probabilité d'accès au 2ème temps hépatique que les autres MI (2,42 [IC95% : 1,20-4,88]) (p= 0.013).

**Conclusion :**

Le MI de type desmoplastique constitue un nouveau paramètre pronostique favorable et prédictif de résecabilité secondaire des MHCCR après traitement néoadjuvant. Il pourrait permettre une sélection précoce des patients susceptibles de bénéficier de la chirurgie hépatique en deux temps. La corrélation des MI avec la réponse immune et l'imagerie constitue des perspectives de recherche complémentaires, pour la stratégie thérapeutique médico-chirurgicale des MHCCR.

.....

**LUNDI 7 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Pathologie digestive et hépatique**

**CO9. MARGE CIRCONFÉRENTIELLE ATTEINTE APRES EXERERE TOTALE DU MESORECTUM POUR CANCER DU RECTUM : LES PATIENTS SONT-ILS TOUS EGAUX ?**

**Auteurs :** A. BEAUFRERE (1), N. GUEDJ (1), A. PATRONI (2), L. MAGGIORI (2), P. BEDOSSA (1), Y. PANIS (2)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques de l'hôpital Beaujon, 100 bd du Général Leclerc, 92110 Clichy, France  
 (2) Service de chirurgie colo-rectale de l'hôpital Beaujon, 100 bd du Général Leclerc, 92110 Clichy, France

L'atteinte de la marge circonférentielle est définie par une marge inférieure ou égale à 1 mm. La marge circonférentielle (MC) est un facteur pronostic significatif de récurrence locale, de métastase à distance et de survie après exérèse chirurgicale d'un cancer du rectum. S'il est démontré qu'elle est associée à un plus mauvais résultat oncologique, on ne sait pas si la valeur exacte de la marge R1 circonférentielle influence ou non le résultat oncologique. Le but de cette étude était d'évaluer la valeur exacte en micron de la marge circonférentielle chez des cas avec atteinte de cette marge (R1), et de la corréler au pronostic oncologique.

Les patients opérés pour cancer du rectum entre 2005 et 2013 avec exérèse totale du mésorectum ont été inclus. Après avoir scanné les lames histologiques (ScanScope AT Turbo Aperio), la marge circonférentielle a été mesurée par rapport à la tumeur et/ou par rapport aux ganglions métastatiques avec une précision allant jusqu'au dixième de micron grâce à un logiciel (ESlide Manager). 4 groupes ont été définis en fonction de cette valeur : Gr. 1 : MC = 0 mm ; Gr. 2 :  $0 < MC \leq 0,4$  mm ; Gr. 3 :  $0,4 < MC \leq 1$  mm et Gr.4 : MC > 1 mm. Une analyse de survie selon Kaplan-Meier avec test du Log-rank et une analyse multivariée selon Cox ont été réalisées.

Durant la période d'inclusion, sur les 321 patients ayant bénéficié d'une exérèse totale du mésorectum 49 présentaient une marge circonférentielle atteinte (15%). Le Gr. 1 comprenait 21 cas, le Gr.2:13 cas, le Gr. 3 : 15 cas et le Gr. 4 : 272 cas. Le suivi moyen était de 42 mois. La survie sans récurrence à 2 ans était significativement plus basse dans le Gr.1 par rapport au Gr.4 (33% vs 75%,  $p < 0,01$ ) et dans le Gr.2 par rapport au Gr.4 (38% vs 75%,  $p = 0,01$ ); aucune différence n'était noté entre le Gr.3 and 4 (58% vs 75%,  $p = 0,07$ ). En analyse multivariée selon Cox, une  $MC \leq 0,4$  mm était identifié comme un facteur indépendant nuisant sur la survie sans récurrence ( $p = 0,03$ ) alors qu'une  $MC > 0,4$  mm ne l'était pas ( $p = 0,53$ ). De même, la survie sans récurrence locorégionale était significativement plus basse dans les Gr.1 et 2 par rapport au Gr.3 (66 % vs 85 %,  $p = 0,01$ ), et dans les Gr.1 and 2 par rapport au Gr.4 (66% vs 97%,  $p < 0,01$ ).

Notre étude suggère que seul une  $MC \leq 0,4$  mm altère le pronostic oncologique et justifie probablement une chimiothérapie adjuvante. Les résultats oncologiques semblaient similaires entre les patients avec une  $0,4 < MC \leq 1$  mm et les patients présentant une résection R0 sur la MC ( $MC \geq 1$  mm).

**LUNDI 7 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Pathologie digestive et hépatique**

**CO10. EVALUATION MONOCENTRIQUE DE LA QUALITE D'ANALYSE DES PIECES DE RESECTION RECTALE AVEC ET SANS TRAITEMENT PREOPERATOIRE SELON LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS ANGLAISES**

**Auteurs :** A. RULLIER (1), M. CAPDEPONT (2), V. VENDRELY (3), D. SMITH (4), Q. DENOST (2), E. RULLIER (2)

(1) CHU Bordeaux, Service de Pathologie, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France  
 (2) CHU Bordeaux, Service de Chirurgie Colorectale, 1 rue Jean Burguet, 33076 Bordeaux cedex, France  
 (3) CHU Bordeaux, Service de Radiothérapie, 1 rue Jean Burguet, 33076 Bordeaux cedex, France  
 (4) CHU Bordeaux, Service d'Oncologie, 1 rue Jean Burguet, 33076 Bordeaux cedex, France

**But :**

La qualité de l'analyse pathologique des cancers du rectum est variable selon les centres. Le Royal College of Pathologists (RCP)\* propose 3 indicateurs qualitatifs pour l'analyse des pièces de résection rectale: le nombre médian de ganglions analysés > 12, la fréquence d'invasion veineuse d'au moins 30% et d'envahissement séreux d'au moins 10%. Cependant, les tumeurs traitées par radiochimiothérapie préopératoire n'ont pas été investiguées. Le but était d'analyser ces critères et de les comparer entre les cancers du rectum traités et non traités.

**Méthodes :**

Il s'agit d'une étude unicentrique rétrospective entre janvier 2014 et avril 2016. Les compte-rendus de pièces de résection rectale pour cancer ont été relus par le même pathologiste. Les critères de jugement étaient le nombre de ganglions analysés, l'invasion veineuse (intra et extrapariétale) et l'envahissement séreux (pT4a). La recherche ganglionnaire minutieuse était exclusivement manuelle sous contrôle visuel. Lorsque le seuil de 12 ganglions n'était pas atteint, la pièce était systématiquement révisée manuellement à la recherche de ganglions supplémentaires. Les variables quantitatives (médiane/extrêmes) et les qualitatives (n/%) ont été comparées entre les tumeurs traitées par chirurgie seule (groupe CHIR) et celles traitées par radiochimiothérapie préopératoire (groupe RT).

**Résultats :**

212 pièces de résection rectale ont été analysées: 68 dans le groupe CHIR et 144 dans le groupe RT. Globalement, le nombre de ganglions analysés était de 19 (4-50). Il était plus élevé dans le groupe CHIR que dans le groupe RT : 22 (11-50) versus 18 (4-42) ( $p < 0,001$ ). Le taux de pièce avec  $\geq 12$  ganglions analysés était supérieur dans le groupe CHIR que dans le groupe RT, 98,5% (67/68) versus 87% (125/144) ( $p = 0,006$ ). Le taux de révision des pièces était inférieur dans le groupe CHIR que dans le groupe RT: 3% (2/68) versus 15% (22/144) ( $p = 0,008$ ). Cette révision permettait d'atteindre le seuil de 12 pour 1/2 (50%) et 10/22 (45%) dans les deux groupes respectivement. La fréquence d'invasion veineuse était plus faible sans différence significative dans le groupe RT par rapport au groupe CHIR : 19% versus 27% ( $p = 0,19$ ). Enfin le taux d'envahissement de la séreuse était significativement plus faible dans le groupe RT que dans le groupe CHIR : 0% versus 10% ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion :**

La prise en charge des pièces de résection rectale dans notre centre est conforme aux recommandations du RCP pour les cancers traités par chirurgie seule. En revanche, pour les cancers traités par radiochimiothérapie préopératoire, ces objectifs semblent difficiles à atteindre en ce qui concerne l'invasion vasculaire et l'envahissement séreux. Par ailleurs, la révision ganglionnaire des pièces rectales (avec ou sans traitement préopératoire) permet d'améliorer le rendement des ganglions analysés.

\*The Royal College of Pathologists: Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for colo-rectal cancer histopathology reports July 2014.

LUNDI 7 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Pathologie digestive et hépatique

### CO11. COMPARAISON DES TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET D'ULTRASTAGING HISTOLOGIQUE POUR L'ANALYSE EX-VIVO DU GANGLION SENTINELLE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS COLIQUES DE STADE I-II

**Auteurs :** O. DEROO (1), Z. LAKKIS (2), D. GRAND (3), F. MONNIEN (1), S. FELIX (1), I-M. MIHAI (1), B. HEYD (2,4), S. VALMARY-DEGANO (1,4)

(1) Service d'anatomie pathologique, CHRU Besançon, F-25000, France  
(2) Service de chirurgie digestive, CHRU Besançon, F-25000, France  
(3) Service d'anatomie pathologique, IUCT Oncopole, F-31000, Toulouse, France  
(4) Université de Bourgogne Franche-Comté, UBFC, F-25000, France

#### Introduction :

Le Cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent en France. Les stades I et II (sans métastase ganglionnaire) de la classification TNM forment un groupe de tumeurs de pronostic hétérogène. L'analyse du ganglion sentinelle (GS) pourrait permettre un meilleur staging de ces tumeurs. De nombreuses études ont avancé que l'utilisation de techniques d'immunohistochimie ou de RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) mettrait en évidence la présence de métastases dans 8 à 60 % de ganglions initialement négatifs après analyse conventionnelle.

#### Objectif :

Comparer les résultats des techniques d'ultrastaging histologique et de qRT-PCR pour la recherche de métastases dans le GS de CCR de stades I et II.

#### Méthodes :

Entre 2012 et 2015, 29 patients avec CCR de stade I ou II ont bénéficié d'une recherche de ganglion sentinelle ex vivo. Après résection chirurgicale, les GS étaient recherchés au bloc opératoire par une injection de bleu de méthylène en péri-tumoral. En anatomie pathologique, les GS de plus de 4 mm de grand axe étaient coupés en deux : une moitié était congelée pour la technique de qRT-PCR, l'autre moitié était fixée dans le formol pour l'ultrastaging histologique correspondant à 5 niveaux de coupes de 200 µm d'intervalle avec coloration HES et immunomarquage par un anticorps anti-pancytokeratine (KL1). Les GS de moins de 4 mm étaient uniquement analysés par ultrastaging histologique.

#### Résultats :

Un ganglion sentinelle au minimum a été identifié par le chirurgien dans 76 % des cas (22/29). Sur ces 22 cas, l'analyse par ultrastaging histologique a permis de trouver une métastase dès la première coupe HES dans 5 cas et des cellules tumorales isolées (CTI) sur les coupes sériées avec immunomarquage par le KL1 dans 6 cas. Sur les 15 ganglions analysés par qRT-PCR, 11 étaient positifs (73%). Parmi ces 11 GS positifs par qRT-PCR, 4 avaient été le siège d'une macrométastase dès le premier HES, 3 contenaient des CTI après immunohistochimie et 4 étaient négatifs par technique d'ultrastaging histologique.

#### Discussion et conclusion :

La qRT-PCR est un outil puissant pour la détection de métastases occultes dans le ganglion sentinelle du cancer du côlon, plus sensible que l'ultrastaging histologique. Pour autant, la présence de ganglions renfermant des CTI ou présentant un statut moléculaire positif ne modifie actuellement pas le stade des CCR selon l'UICC 2009. Une étude sur une cohorte de plus grande taille associée à des données de suivi est nécessaire afin d'évaluer l'utilité pronostique et thérapeutique de ces deux techniques.

LUNDI 7 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Pathologie digestive et hépatique

### CO12. LES ADENOCARCINOMES MEDULLAIRES MSI PRESENTENT UNE SUREXPRESSON TUMORALE, ASSOCIEE A UNE DENSITE ELEVEE EN TIL PD1+ : UNE CIBLE DE CHOIX POUR LES IMMUNOTHERAPIES ANTI-PD1/PDL1

**Auteurs :** E. OTT (1), D. DANSETTE (1, 2), A. OUARY (2), A. JARRY (2), S. BEZIEAU (3), J-F. MOSNIER (1, 2), C. TOQUET (1), C. BOSSARD (1,2)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU Hôtel Dieu, 9 quai Moncoussu, 44093 Nantes, France  
(2) EA4273 Biométadys, Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44000 Nantes, France  
(3) Service de Génétique Médicale, CHU Hôtel Dieu, 9 quai Moncoussu, 44093 Nantes, France

Les inhibiteurs de l'axe PD1/PDL1 ont montré leur efficacité thérapeutique dans les cancers colorectaux (CCR) de phénotype MSI (Microsatellite Instability) identifiés par une signature immunitaire spécifique, effectrice mais aussi immunorégulatrice. L'indoleamine-2,3- dioxygénase (IDO), enzyme immunosuppressive, peut également être une cible pour les futures immunothérapies. Cependant, le profil d'expression de PD1, PDL1 et IDO n'est que partiellement décrit dans les différents sous-types de CCR.

Les objectifs de cette étude ont été 1) de préciser le profil d'expression de PDL1 et IDO dans une cohorte de CCR MSS et MSI, incluant des adénocarcinomes médullaires, sous-type histologique riche en TIL, 2) de corréler cette expression avec la densité en lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) PD1+ dans les 2 types de CCR.

L'expression de PDL1 (clone E1L3N), PD1, et IDO a été analysée par immunohistochimie sur coupes entières dans 83 CCR, incluant 22 adénocarcinomes MSI médullaires, 20 adénocarcinomes MSI non médullaires et 41 CCR MSS. L'expression de PDL1 et IDO a été évaluée sur les cellules du stroma (> 5 amas de 50 cellules marquées / cm<sup>2</sup>) et sur les cellules tumorales (pourcentage de cellules marquées avec une intensité modérée à forte (score 0 à 4). La densité en TIL PD1+ a été évaluée dans les 5 champs les plus riches au grossissement 20. 90% des CCR MSI médullaires (20/22) expriment PDL1, dont 60% (12/20) par plus de 50% de cellules tumorales. 65% des CCR MSI non médullaires (13/20) expriment PDL1, mais essentiellement par les cellules du stroma autour des îlots tumoraux [92% (12/13) contre 7% (1/13) par plus de 50% de cellules tumorales]. 41% des CCR MSS (17/41) expriment PDL1 mais uniquement par les cellules immunitaires du stroma. L'expression de PDL1 par plus de 50% de cellules tumorales est significativement plus importante dans les CCR MSI médullaires que dans les CCR MSI non médullaires (p 0.0006) ou les CCR MSS (p 2.10<sup>-7</sup>). La densité des TIL PD1+ est plus élevée dans les CCR MSI médullaires (moyenne 397/champ) que dans les CCR MSI non médullaires (91/champ, p 0.002) ou les CCR MSS (16/champ, p < 0.0001). Enfin, 50% des CCR MSI médullaires et 50% des CCR non médullaires contre 36% des CCR MSS présentent une surexpression aberrante d'IDO par les cellules tumorales.

Les adénocarcinomes MSI de type médullaire présentent un profil d'expression singulier de PDL1, avec une surexpression aberrante par les cellules tumorales, associée à une densité plus élevée en TIL PD1+ par rapport aux CCR MSI non médullaires ou aux CCR MSS. Enfin, les CCR MSI semblent également présenter une surexpression significative d'IDO.

Les adénocarcinomes MSI médullaires semblent être une cible de choix pour les immunothérapies bloquant l'axe PD1/PDL1. Une proportion de CCR, préférentiellement MSI, pourrait de plus bénéficier des inhibiteurs d'IDO pour restaurer l'immunité anti-tumorale.

LUNDI 7 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Hématologie

### CO13. IMPACT PRONOSTIQUE PEJORATIF DE L'EXPRESSION DE PD1 ET PDL1 DANS LES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES PRIMITIFS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

**Auteurs :** M. FOUR (1), V. CACHEUX (1), A. TEMPIER (1), N. LEVENTOUX (1), M. FABBRO (2), V. RIGAU (1), V. COSTES (1), V. SZABLEWSKI (1)

(1) CHU Montpellier, 80 Avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier, France  
(2) Institut du cancer de Montpellier, 208 Avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

Les lymphomes B diffus à grandes cellules primitifs du système nerveux central (LBDGC-SNC) constituent une entité rare de lymphomes B diffus à grandes cellules caractérisés par leur confinement au système nerveux central et leur agressivité. Malgré des avancées thérapeutiques indéniables, notamment avec l'introduction du methotrexate à forte dose, qui a significativement prolongé la survie globale (OS) des patients, près d'un quart d'entre eux ne répondent pas au traitement de première ligne, et plus de la moitié rechute. Le constat d'une telle variabilité de réponse aux thérapies conventionnelles soulève, d'une part l'hypothèse d'une hétérogénéité biologique au sein de cette entité, et d'autre part, nécessite l'identification de paramètres biologiques pertinents pour prédire l'évolution de la maladie et permettre le développement de nouvelles thérapeutiques.

Dans le but d'identifier des biomarqueurs pronostiques et de davantage comprendre la physiopathologie spécifique des LBDGC-SNC, nous avons étudié l'expression des protéines MYC, P53, BCL2 et LMO2 et la présence de réarrangements impliquant les gènes MYC, BCL2 et BCL6, protéines et gènes associés à la pathobiologie et au pronostic des lymphomes B diffus à grandes cellules systémiques (LBDGC-S), dans une série de 32 patients immunocompétents nouvellement diagnostiqués pour un LBDGC-SNC. Nous avons également analysé l'expression de PD1 (Program cell Death1) et de son ligand PDL1 (Program cell Death1 Ligand) connue pour être associée à un pronostic péjoratif dans certains cancers solides. Enfin nous avons cherché à corréliser ses paramètres biologiques avec l'évolution clinique des 32 patients.

L'âge moyen au diagnostic était de 68 ans. Seulement 37,5% des patients étaient en rémission complète (RC) après la première ligne de traitement. La majorité des patients rechutée ou progressée sous traitement (75%) et décédée de la maladie (62,5%).

Les tumeurs étaient essentiellement de phénotype non-centrogerminatif (non-CG, 82%). L'expression de cMYC, BCL2, P53 et LMO2 était observée respectivement dans 19%, 66%, 10% et 37,5% des cas. PD1 était exprimé par les lymphocytes du microenvironnement tumoral dans 53% des tumeurs et PDL1 était exprimé par les cellules lymphomateuses dans 38% des cas. Un réarrangement impliquant BCL6 était présent chez 10% des patients. Il n'était pas observé de translocation impliquant les gènes cMYC et BCL2. L'expression de cMYC, PD1 et PDL1 était associée à une OS réduite ( $p=0,017$ ,  $p=0,022$ ,  $p=0,01$  respectivement). Les analyses multivariées montraient que seul l'expression de PD1 dans le microenvironnement tumoral demeurait un facteur pronostique indépendant péjoratif sur l'OS ( $p=0,022$ ).

En conclusion, PD1 et PDL1 sont fréquemment exprimés dans les LBDGC-SNC et pourraient créer un microenvironnement immunosuppresseur spécifique à leur physiopathogénèse. PD1 est un facteur pronostic indépendant fort pour les patients avec un LBDGC-SNC. L'ensemble de ces résultats suggère que les patients diagnostiqués pour un LBDGC-SNC pourraient être éligibles aux thérapies ciblées anti-PD1/PDL1.

LUNDI 7 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Hématologie

### CO14. HBME-1 IDENTIFIE LES PROGENITEURS ERYTHROÏDES JEUNES ET SERAIT UN MARQUEUR UTILE POUR CONFIRMER LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE DE DYSERYTHROPOÏÈSE

**Auteurs :** R. ARANA (1), D. LUSINA (2), T. BRAUN (3), R. LETESTU (2), A. MARTIN (1)

(1) Hôpital Avicenne service d'anatomie et de cytogénétique pathologiques, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, France  
(2) Hôpital Avicenne service d'hématologie biologique, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, France  
(3) Hôpital Avicenne service d'hématologie clinique, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, France

#### Introduction :

Parmi les anticorps qui permettent d'identifier les progéniteurs érythroïdes (PE), rares sont ceux capables de distinguer les formes matures des formes jeunes. La réactivité de proérythroblastes avec l'anticorps HBME-1 a été rapportée dans des biopsies ostéomédullaires (BOM) normales, suggérant son utilité comme marqueur potentiel des PE jeunes.

#### Objectifs :

Evaluer le profil immunohistochimique d'HBME-1 dans une série de 52 prélèvements ostéomédullaires, incluant des moelles osseuses normales, dysérythropoïétiques ou siège d'un infiltrat tumoral à cellules de grande taille.

#### Méthodes :

Le diagnostic définitif de chaque cas inclus dans cette étude a été préalablement établi, en intégrant l'ensemble des données cliniques, biologiques, histologiques et cytogénétiques.

La sensibilité d'HBME-1 pour les PE jeunes a été évaluée sur 25 BOM dysérythropoïétiques dans un contexte de maladie dysimmunitaire, carence en vitamine B12/folates, syndrome myélodysplasique et leucémie aigue (LA) myéloïde avec anomalies liées aux myélodysplasies.

La spécificité d'HBME-1 pour les érythroblastes jeunes a été évaluée à partir de 27 BOM siège d'un infiltrat tumoral à cellules de grande taille, incluant des LA, myélomes plasmablastiques et lymphomes B diffus à grandes cellules.

Pour chaque cas, des marquages immunohistochimiques d'HBME-1, CD235a, CD34, MPO et CD79a ont été effectués. La proportion d'éléments HBME-1+ relative à celle de cellules CD235a+ a été évaluée de façon semi-quantitative : score 1 (<10%), score 2 (10-50%), score 3 (>50%).

#### Résultats :

Dans les BOM normales, l'anticorps HBME-1 marque les PE jeunes et de rares lymphocytes B matures.

Dans les BOM dysérythropoïétiques, HBME1 marque tous les PE nucléés avec cependant, un gradient d'intensité qui décroît avec le stade de maturation des érythroblastes.

Les moelles dysérythropoïétiques sont significativement associées à un rapport PE HBME-1+ / PE CD235a+  $\geq 10\%$ .

#### Discussion :

Notre étude est la première à évaluer le profil immunohistochimique d'HBME-1 dans des prélèvements de moelle osseuse réactionnelle ou tumorale.

Dans les BOM normales, le profil immunohistochimique d'HBME-1 semble superposable à celui décrit pour la E-cadhérine dont l'expression semble restreinte aux PE jeunes.

Dans les prélèvements dysérythropoïétiques, le profil immunohistochimique d'HBME-1 semble superposable à celui décrit pour certains marqueurs érythroïdes tels que le CD71 ou l'AHSP.

Les modifications morphologiques de la lignée érythroblastique peuvent être réactionnelles ou néoplasiques mais elles constituent l'un des critères diagnostiques minimaux pour poser un diagnostic de myélodysplasie. Notre étude suggère que la combinaison d'HBME-1 et d'un autre marqueur érythroïde (tel que CD235a) peut être utile pour

le diagnostic des dysérythroïèses, d'autant plus que l'identification morphologique de celles-ci est peu reproductible.

## Conclusion :

HBME-1 est un anticorps monoclonal qui réagit avec un épitope indéterminé.

HBME-1 permet d'identifier les PE immatures par un marquage membranaire intense.

L'étude immunohistochimique avec les anticorps HBME-1 et anti-CD235a peut s'avérer utile pour confirmer un diagnostic histologique de dysérythroïèse.

LUNDI 7 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Hématologie

## CO15. DETECTION DES MUTATIONS SOMATIQUES DE L'ADN CIRCULANT PAR SEQUENCAGE CIBLE DANS LE PLASMA DES PATIENTS ATTEINTS DE LYMPHOME PRIMITIF DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

**Auteurs :** F. MARGUET (1), M. FONTANILLES (2,3), E. BOHERS (3), P.-J. VIAILLY (3), P. BERTRAND (3), S. DUBOIS (3), S. MARESCAL (3), V. CAMUS (2, 3), L. VERESEZAN (4), H. TILLY (2,3), J.-M. PICQUENOT (4), J.-C. SABOURIN (1), F. JARDIN (2-3), A. LAQUERRIERE (1)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle, 1 rue de Germont, 76031 Cedex, Rouen, France

(2) Service d'Hématologie Clinique, Centre de Lutte Contre le Cancer Henri Becquerel, 1 rue d'Amiens, 76000 Rouen, France.

(3) INSERM U918, Centre de Lutte Contre le Cancer Henri Becquerel, 1 rue d'Amiens, 76000 Rouen, France

(4) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Centre de Lutte Contre le Cancer Henri Becquerel, 1 rue d'Amiens, 76000 Rouen, France

## Introduction :

Les lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC) sont des tumeurs cérébrales rares et agressives. Le diagnostic histologique peut être difficile en raison de l'atteinte profonde des structures cérébrales qui peut contre-indiquer une biopsie. Un biomarqueur peu invasif pourrait ainsi aider au diagnostic. L'ADN tumoral circulant (ADNtc) a montré sa valeur diagnostique et pronostique dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBGDC) ganglionnaires. Les objectifs de cette étude étaient de mieux caractériser les anomalies moléculaires dans les LPSNC en utilisant le séquençage à haut débit et d'identifier des mutations somatiques dans l'ADNtc au moment du diagnostic.

## Matériel et méthodes :

Trente patients immuno-compétents atteints de LPSNC, sans lésion tumorale extra-cérébrale, ont été inclus. Les échantillons sanguins ont été prélevés au moment du diagnostic puis cryopréservés. Le séquençage a été réalisé sur les tumeurs primitives en utilisant un panel de 34 gènes impliqués dans la lymphomagenèse. Un séquençage spécifique a ensuite été effectué sur la plasma de chaque patient en ciblant les mutations somatiques préalablement identifiées dans la tumeur.

## Résultats :

Vingt-neuf tumeurs avaient au moins une mutation somatique. La voie NF- $\kappa$ B était la plus touchée par les mutations : MYD88 (n=23, 77%), PIM1 (n=11, 37%), TNFAIP3 (n=6, 20%), IRF4 (n=3, 10%), CARD11 (n=3, 10%) et PRDM1 (n=3, 10%). Parmi les 23 tumeurs portant une mutation MYD88, la mutation L265P (MYD88L265P) était la plus fréquente (n=20, 67%). La deuxième voie la plus affectée était la voie de l'apoptose : GNA13 (n=6, 20%), TP53 (n=2, 7%), CDKN2A (n=2, 7%), MYC (n=1, 3%) et BCL2 (n=1, 3%). D'autres voies étaient également touchées : la voie du "B-cell receptor" avec CD79B (n=10, 33%) et ITPKB (n=2, 7%); la régulation épigénétique avec KMT2D (n=10, 33%), CREBBP (n=3, 10%), MEF2B (n=2, 7%) et EP300 (n=1, 3%); et l'immunité avec B2M (n=4, 13%). Les voies JAK/STAT (SOCS1, n=2, 7%) et MAPkinase (BRAF, n=1, 3%) étaient rarement impliquées.

Parmi les 24 plasmas disponibles, 13 patients (54%) avaient au moins une mutation somatique détectée dans l'ADNtc, comprenant tous la

mutation MYD88L265P, sans corrélation avec le pronostic, le volume de la tumeur, ou le niveau sanguin de lactate déshydrogénase. Des mutations dans 5 autres gènes ont également été identifiées dans l'ADNtc : CD79B, CREBBP, PIM1, TNFAIP3 et EP300.

## Conclusion :

A notre connaissance, il s'agit de la première étude mettant en évidence des mutations somatiques dans l'ADNtc de patients atteints de LPSNC, constituant donc un outil peu invasif aidant pour le diagnostic, le suivi thérapeutique et la détection précoce d'une rechute. La mutation récurrente MYD88L265P détectée à la fois dans la tumeur et l'ADNtc pourrait permettre l'introduction de thérapies ciblées.

LUNDI 7 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Hématologie

## CO16. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES DES LYMPHOMES ASSOCIES A L'ATAXIE-TELANGIECTASIE. RESULTATS DU CENTRE DE REFERENCE DES DEFICITS IMMUNITAIRES HEREDITAIRES (CEREDIH)

**Auteurs :** D. CANIONI (1,2,3), N. MAHLAOUI (3,4,5), C. ANDRIAMANGA (3), N. BROUSSE (1,2), C. DUBOIS-DENGHIEN (6), J.-P. JAIS (7), T. MOLINA (1,2), A. FISCHER (3,4,8), O. HERMINE (2,3,5,9,10), D. STOPPA-LYONNET (8), F. SUAREZ (2,3,5,9,10)

(1) Département de Pathologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

(2) Université Paris Descartes, Paris, France

(3) CEREDIH, CHU Necker-Enfants Malades, Paris, France

(4) Département d'Immuno-Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

(5) Institut Imagine, Université Sorbonne Paris Cité, Paris, France

(6) Département de Génétique, Institut Curie, Paris, France

(7) INSERM UMR872, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, Service de Biostatistiques; Université Paris Descartes, Paris, France

(8) INSERM, Université Paris Descartes, IFR94, Paris, France

(9) Département d'Hématologie Adultes, Hôpital Necker-Enfants, Paris, France

## Introduction :

L'Ataxie-télangiectasie (A-T) est un déficit immunitaire autosomique récessif associé à des mutations dans le gène ATM, associé à une forte incidence de cancers solides ou lymphoïdes.

## Objectifs :

Le but de ce travail est de décrire l'incidence, les sous-types et le devenir des lymphomes survenant dans l'A-T chez les patients inclus dans le CEREDIH.

## Patients et méthodes :

Parmi les 279 patients avec AT inclus dans le CEREDIH, 69 ont développé un cancer, 8 un carcinome, 8 une leucémie aigue lymphoblastique (LAL), 3 une leucémie polyclonale T (LPL-T) et 50 un lymphome dont 12 étaient diagnostiqués comme lymphome de Hodgkin classique (LHC) et 38 comme lymphomes non Hodgkiniens (LNH), 26 de phénotype B, 4 de phénotype T et 8 non phénotypés. Une relecture histologique centralisée a été réalisée pour 31 patients classés initialement comme LHC (n=6) et LNH (n=25). Un large panel d'anticorps et la sonde EBER ont été utilisés pour cette relecture. Les 6 LHC ont été confirmés et les 25 LNH reclassés en 6 lymphomes de Burkitt (LB) et 12 lymphomes B diffus à grandes cellules (LBGC), majoritairement de phénotype non centro-germinatif. Sept cas étaient proches des syndromes lympho-prolifératifs (SLP) post-transplantation, 5 type SLP polymorphe (SLPp), 1 type mononucléose infectieuse (MNI) et type hyperplasie plasmocytaire. Tous les LHC, 4/11 LBGC, les 5 SLPp et le SLP type MNI étaient EBV+. La médiane d'âge au diagnostic était 7.8 ans, 14.9, 12.2 et 11 ans pour les SLPp, LHC, LB et LBGC respectivement. La médiane de survie après le diagnostic était de 35, 8.6, 6 et 8 mois respectivement pour les SLPp, LHC, LB et LBGC. Il n'y a pas de différence dans l'âge au diagnostic du lymphome ou dans la survie selon le type de mutation ATM définie chez 20 patients.



**Discussion :**

L'incidence des cancers dans l'AT est élevée (24.7%) avec une prédominance des cancers lymphoïdes et de fréquentes LAL-T et LPL-T ainsi que les LHC et les LNH (plus souvent T que B). Dans notre cohorte, les LPL-T sont rares, et il existe une prédominance de LNH B de type LBGC ou LB ainsi que des LHC. Nous observons aussi des SLP proches des SLP post-transplants non encore rapportés.

**Conclusion :**

Les LNH B agressifs et les LHC sont les cancers les plus souvent observés dans l'A-T mais nous rapportons aussi des SLP proches de ceux des SLP post-transplants. L'EBV est fréquemment associé à ces lymphomes sauf dans les LB. Le type de la mutation ATM n'est pas associée à des différences dans le type du lymphome, le statut EBV ou l'évolution clinique des patients.

## LUNDI 7 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Hématologie

### CO17. LYMPHOMES T PERIPHERIQUES ET EXPRESSION DES MARQUEURS T FOLLICULAIRES (TFH) : ETUDE DE 254 CAS

**Auteurs :** J. BRUNEAU (1), M. PARRENS (2), L. DELEVAL (3), V. FATACCIOLI (4), R. DELARUE (5), P. GAULARD (6)

- (1) Service de Pathologie, Hôpital Universitaire Necker Enfants-Malades, Paris, France  
 (2) Service de Pathologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France  
 (3) Service de Pathologie Clinique, CHU Vaudois, Lausanne, Suisse  
 (4) Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France  
 (5) Service d'Hématologie Adulte, Hôpital Universitaire Necker Enfants-Malades, Paris, France  
 (6) Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

**Introduction :**

L'origine lymphoïde T folliculaire (TFH, T follicular helper cells) des lymphomes T angio-immunoblastiques (LTAI) est bien documentée et l'expression de marqueurs TFH (CXCL13, CD10, ICOS, PD1 et BCL6) sur les lymphocytes T pathologiques est une aide précieuse au diagnostic. Cependant, les cellules tumorales des lymphomes T périphériques sans autre spécificité (PTCL-NOS) expriment parfois un ou plusieurs de ces antigènes. L'expression des marqueurs TFH est peu documentée dans les différents sous-types de lymphomes T périphériques, c'est pourquoi nous avons quantifié l'expression de CXCL13, CD10, ICOS, PD1 et BCL6 dans 254 cas de lymphomes T périphériques (Consortium TENOMIC).

**Méthodes :**

254 cas de lymphomes T périphériques (76 LTAI, 86 PTCL-NOS, 20 lymphomes T de l'adulte associés à HTLV1 (ATLL), 30 lymphomes T/NK extra-ganglionnaires de type nasal (NKTL), 9 lymphomes T associés à une entéropathie de type 1 (EATL1), 9 lymphomes T hépatospléniques (HSTL), 16 lymphomes à grandes cellules anaplasiques ALK+ (ALCL-ALK+) et 8 ALCL-ALK-) ont été inclus après relecture. Les immunomarquages CD3, CXCL13, CD10, ICOS, PD1 et BCL6 ont été réalisés sur tissu micro array (TMA) ou lames entières et quantifiés en fonction de la positivité des cellules tumorales : 0: <10%, 1: 10-30%, 2: 30-50%, 3: >50%.

**Résultats :**

Comme attendu, les LTAI expriment fortement au moins 3 marqueurs TFH, avec une expression hétérogène de CD10. Les PTCL-NOS expriment le plus souvent fréquemment au moins un marqueur TFH, PD1 et ICOS sont les plus fréquemment exprimés. Pour les LTAI et les PTCL-NOS, l'évaluation du microenvironnement d'origine TFH est difficile du fait de l'expression de ces antigènes par les cellules tumorales. 8/9 EATL1 et 9/9 HSTL sont négatifs pour l'ensemble des marqueurs TFH, 8/30 NKTL expriment CXCL13. Pour les EATL1, HSTL et NKTL, il n'a pas été observé de microenvironnement TFH, comme pour l'ALCL-ALK+, où 9/16 ALCL-ALK+ expriment BCL6. 2/8 ALCL-ALK- expriment CXCL13, 5/8 possèdent un microenvironnement PD1+ et dans 3/5 cas le microenvironnement exprime CXCL13 et CD10. Les ATLL expriment PD1 et ICOS.

**Conclusion :**

La quantification de l'expression des marqueurs TFH de 0 à 3 semble utile pour différencier les LTAI des PTCL-NOS, où ces marqueurs sont le plus fréquemment exprimés. 26% des NKTL expriment CXCL13, et le microenvironnement TFH est bien représenté dans l'ALCL-ALK-.

## LUNDI 7 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Hématologie

### CO18. ETUDE DU STATUT MUTATIONNEL DU GENE IDH2 DE PATIENTS ATTEINTS DE LYMPHOME T ANGIO-IMMUNOBLASTIQUE

**Auteurs :** A. DUPUY (2,3), A. PUJALS (1,2,3), F. LEMONNIER (2,3), C. ROBE (1,2,3), N. MARTIN (2,3), R. PELLETIER (1,2), V. FATACCIOLI (1,2,3), A. PACI (4), S. BROUTIN (4), C. HAIOUN (2,3,5), E. MASSIGLIA (6), L. DELEVAL (6), P. GAULARD (1,2,3)

- (1) Département de Pathologie, CHU Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal Delattre de Tassigny, 94010 Créteil, France  
 (2) INSERM, U955, Equipe 9, 94000 Créteil, France  
 (3) Université Paris-Est, UPEC, 94000 Créteil, France  
 (4) Service de Pharmacologie, Institut Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France  
 (5) Unité Hémopathies Lymphoïdes, CHU Henri Mondor, 94010 Créteil, France  
 (6) Département de Pathologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse

Les lymphomes T périphériques (PTCL) représentent 15% des lymphomes non hodgkiniens. Différentes entités de PTCL sont décrites dans la classification OMS avec des prévalences variables. Les lymphomes T angio-immunoblastiques (AITL) représentent le deuxième PTCL au monde et le premier en Europe de l'Ouest. Les AITL sont principalement observés chez des patients d'âge médian entre 60 et 70 ans et se présentent cliniquement par des adénopathies généralisées, une hépatosplénomégalie, des signes généraux (fièvre, perte de poids,...) et d'autres manifestations (éruption cutanée,...). Il s'agit d'une pathologie avec un pronostic sombre avec une médiane de survie inférieure à 3 ans.

Récemment, des mutations récurrentes du régulateur épigénétique IDH2 ont été identifiées chez 20 à 30% des patients atteints d'AITL au niveau du hotspot p.R172 avec quatre substitutions principales: p.R172K, p.R172S, p.R172T, p.R172G. La substitution p.R172K représente environ 60% des mutations d'IDH2 dans l'AITL. Des inhibiteurs dirigés contre la protéine IDH2 sont actuellement en cours d'essais thérapeutiques, il est donc primordial de déterminer le statut mutationnel des patients afin de leur proposer un traitement ciblé. Le principal enjeu de la technique utilisée est de détecter la mutation dans un prélèvement où les cellules tumorales représentent fréquemment moins de 10% des cellules présentes au sein de la tumeur. Afin de déterminer la technique la plus adaptée, nous avons recherché les mutations d'IDH2 dans les prélèvements ganglionnaires fixés et inclus en paraffine de 39 patients AITL par différentes techniques de biologie moléculaire : PCR HRM (« High Resolution Melting »), PCR allèle spécifique, séquençage Sanger et séquençage haut débit (NGS). Les techniques de PCR allèle spécifique et de NGS permettent de détecter les mutations dans 18/39 cas avec une sensibilité importante (<5%). En revanche, le séquençage Sanger ne permet de détecter la mutation que dans 8 des 36 cas testés et la PCR HRM dans 5 des 29 cas analysés. Nos résultats montrent ainsi que ces deux dernières techniques ne sont pas assez sensibles pour être utilisées dans l'AITL. Par ailleurs, il est connu que les mutations d'IDH2 aboutissent à la production d'un oncométabolite le 2-Hydroxyglutarate (2-HGA). Dans la leucémie Aigüe Myéloïde (LAM), le taux sérique de 2-HGA est corrélé au statut mutationnel d'IDH2 et est utilisé comme biomarqueur de la maladie. Avec le seuil déterminé pour la LAM (2 µmol/L), un taux élevé de 2-HGA sérique est détecté chez 13/31 patients; des analyses sont en cours afin de déterminer un seuil de 2-HGA adapté à l'AITL. En conclusion, nous montrons que des techniques moléculaires sensibles sont nécessaires (en pratique clinique) pour détecter la mutation d'IDH2 dans les prélèvements tumoraux fixés de routine de patients AITL, et que la détection du 2-HGA pourrait être une aide au diagnostic et/ou au suivi thérapeutique chez certains patients.

LUNDI 7 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Dermatologie / Enseignement / Thymus / Pratique

### CO19. ETUDE DE L'AMPLIFICATION DU GENE FGFR1 DANS UNE SERIE DE 37 TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES (TET), CONSTITUEE DE CARCINOMES EPIDERMOÏDES THYMIQUES (CET) ET THYMOMES B3

**Auteurs :** V. HOFMAN (1), C. BUTORI (1), L. CHALABREYSSE (2), V-T. DE MONTPREVILLE (3), A. DE MURET (4), N. GIRARD (2), M. ILIE (1), S. LALVE (1), S. LANTUEJOL (5), A. MARX (6), M. PARRENS (7), M-J. PAYAN (9), I. ROUQUETTE (8), V. SECQ (9), P. HOFMAN (1), T-J. MOLINA (10), B. BESSE (11)

- (1) CHU Nice Pasteur, 06001 Nice, France  
 (2) Groupement Hospitalier Est Hospices Civil de Lyon, 69002 Lyon, France  
 (3) Centre Chirurgical Marie Lannelongue, 92350 Le Plessis Robinson, France  
 (4) CHU Tours, 37044 Tours, France  
 (5) Centre Léon Bérard, 69008 Lyon, France  
 (6) Centre Universitaire Médical Mannheim, 68161 Mannheim, Allemagne  
 (7) CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France  
 (8) Institut Universitaire du Cancer Oncopole, 31100 Toulouse, France  
 (9) Hôpital Nord APHM, 13015 Marseille, France  
 (10) AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades, 75015 Paris, France  
 (11) Institut Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France

#### Introduction :

Les TET sont des tumeurs rares d'agressivité et de pronostic variable. 30% des patients développent des métastases nécessitant le recours à des traitements systémiques (chimiothérapie et thérapies ciblées). Les résultats d'un essai thérapeutique de phase I avec le lécitanib, un inhibiteur des kinases des VEGFRs et de FGFR1, ont été récemment rapportés, avec un contrôle tumoral chez 86% des patients. L'amplification du gène FGFR1 (par une technique FISH est retrouvée dans environ 20% des carcinomes épidermoïdes pulmonaires (CEP) et correspond à l'une des cibles thérapeutiques potentielles de ces tumeurs. Les carcinomes thymiques, majoritairement de type épidermoïde (CET) pourraient être accessibles en cas d'amplification de FGFR1 à une thérapie ciblée.

#### Objectifs :

Evaluation de l'amplification du gène FGFR1 dans une série de TET (CET et thymomes B3).

#### Matériels et méthodes :

37 TET (25 CET et 12 thymomes B3) issus de résection chirurgicale réalisées entre 2009 et 2014 ont été diagnostiquées selon la classification histologique de l'OMS 2004/2015. 27 de ces cas ont été inclus dans le réseau clinique RYTHMIC (Réseau tumeurs Thymiques et Cancer) et on fait l'objet d'une relecture centralisée par un panel de 10 pathologistes experts (RYTHMIC Pathologie). 10 cas sont issus du Laboratoire de Pathologie du CHU de Nice. Ces tumeurs ont été analysées par technique FISH (sonde ZytoLight SPEC FGFR1/CEN 8 Dual Color Probe – Clinisciences) avec lecture des lames numérisées selon un système semi automatisé (PathScan-FISH ; Excilone par deux observateurs indépendants et selon le score établi par Schildhaus en 2012 pour les CEP. Les cas sont considérés comme amplifiés en cas de positivité d'un des items ci-dessous (1, 2, 3 : haut niveau et 4 : bas niveau).

- (1) ratio FGFR1/CEN8  $\geq$  2.0  
 (2) nombre moyen de signaux FGFR1 par noyau tumoral  $\geq$  6  
 (3) pourcentage de cellules tumorales contenant  $\geq$  15 signaux FGFR1  $\geq$  10%  
 (4) pourcentage de cellules tumorales contenant  $\geq$  5 signaux FGFR1  $\geq$  50%

#### Résultats :

5 /37 (13 %) tumeurs présentent une amplification du gène FGFR1 selon le système de scoring décrit ci-dessus [4/25 CET (16%) et 1/12 thymomes B3 (8%)]. Il s'agit dans tous les cas d'un niveau faible d'amplification avec polysomie (signaux CEN8 > 2). Les ratios FGFR1/CEN8 sont compris entre 1.02 et 1.5 ( $\leq$  2).

#### Discussion :

L'amplification du gène FGFR1 est retrouvée dans 16% des CET dans notre série, fréquence proche de celle observée dans la littérature pour les CEP et plus rarement dans les thymomes B3 (8%). Contrairement

aux CEP, qui présente le plus souvent un niveau d'amplification élevé (80% des CEP avec amplification), le niveau d'amplification observé est toujours faible dans les CET. La polysomie est très fréquente dans les CEP.

#### Conclusion :

Les CET pourraient représenter une pathologie tumorale accessible aux thérapies ciblées anti-FGFR1.

LUNDI 7 NOVEMBRE

COMMUNICATIONS ORALES SFP

Dermatologie / Enseignement / Thymus / Pratique

### CO20. ANALYSE DE BIOPSIES EN PRATIQUE QUOTIDIENNE : EVALUATION DE LA CONCORDANCE DU DIAGNOSTIC EFFECTUE PAR LECTURE AU MICROSCOPE OU SUR LAME NUMERISEE

**Auteurs :** I. VILLA (1), M-C. MATHIEU (1), J. BOSQ (1), A. AUPERIN (2), J-F. POMEROL (3), M. LACROIX-TRIKI (1), J-Y. SCOAZEC (1), P. DARTIGUES (1)

- (1) Gustave Roussy, Département de Biologie et Pathologie Médicales, 94805 Villejuif, France  
 (2) Gustave Roussy, Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, 94805 Villejuif, France  
 (3) Tribvn Healthcare, 92320 Chatillon, France

#### Introduction :

La pathologie digitale qui est utilisée pour l'enseignement et la recherche peut-elle être utilisée de façon fiable pour le diagnostic anatomopathologique en pratique quotidienne ?

#### Objectif :

Evaluation de la concordance des diagnostics établis par analyse au microscope optique d'une part et sur images numériques de haute résolution d'autre part.

#### Méthodes :

120 cas consécutifs issus de la pratique quotidienne de trois pathologistes spécialistes en pathologie oncologique digestive, mammaire, ORL et hématologique ont été inclus. Les lames, d'abord interprétées au microscope optique dans les conditions du diagnostic, ont été numérisées au grossissement 40 par le scanner NanoZoomer HT (Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japan). Leur lecture en format numérique a été réalisée par le même pathologiste, après un délai d'au moins 4 mois, grâce au viewer Calopix (Calopix data base, Tribvn Healthcare, Chatillon, France). Les pathologistes disposaient des mêmes préparations et des mêmes informations cliniques lors des deux lectures. Les diagnostics étaient codés selon la classification ADICAP. Pour chaque cas, la concordance entre le diagnostic établi au microscope et celui établi sur lames virtuelles a été déterminée. Les cas avec des différences de codes ADICAP étaient revus par le comité de pilotage de l'étude. Les codes correspondant au même diagnostic n'étaient pas considérés comme discordants. L'intervalle de confiance exact à 95% (IC95%) du taux de concordance a été calculé. Afin d'avoir une bonne estimation de ce taux (demi-largeur de l'IC de moins de 7,5% pour une concordance de 83% ou plus), 120 cas devaient être inclus dans l'étude.

#### Résultats :

120 biopsies (237 prélèvements, 751 lames) ont été inclus. Chaque pathologiste a étudié 40 biopsies. Un cas a dû être exclu pour un problème d'anonymisation. Les diagnostics établis par les deux modes de lecture étaient concordants dans 116 cas sur 119 soit 97.5% avec un IC95% de [92,8%; 99,5%]. Trois diagnostics étaient discordants, dont deux discordances majeures ayant un impact sur la stratégie thérapeutique. Deux discordances correspondaient à des critères d'interprétation fixés par le pathologiste et étaient indépendantes de l'utilisation du système de pathologie digitale. La troisième discordance était secondaire à l'impossibilité pour le pathologiste de visualiser sur les lames virtuelles les détails nucléaires dans les zones sombres.

**Discussion :**

La concordance des diagnostics sur lames virtuelles avec les diagnostics par microscopie classique était très bonne dans cette étude. Les difficultés rencontrées avec la pathologie digitale concernaient l'analyse des détails nucléaires ; elles peuvent être résolues par une plus grande maîtrise du paramétrage du viewer et une familiarisation avec l'outil.

**Conclusion :**

Cette étude montre la très bonne fiabilité de l'utilisation de la pathologie digitale pour le diagnostic anatomopathologique en pratique quotidienne.

## LUNDI 7 NOVEMBRE

## COMMUNICATIONS ORALES SFP

Dermatologie / Enseignement / Thymus / Pratique

**CO21. ETUDE COMPARATIVE DE L'IMMUNOMARQUAGE AVEC DEUX ANTICORPS ANTI-PD-L1 TESTES SUR TMA SUR UNE SERIE MULTICENTRIQUE DE 45 MESOTHELIOMES MALINS PERITONEAUX EPITHELOÏDES ISSUS DU RESEAU RENAPATH**

**Auteurs :** S. VALMARY-DEGANO (1), I. ISAAC (2), F. MONNIEN (1), L. MHAMDI (3), J. HOMMELL-FONTAINE (2), G. LANG-AVEROUS (4), M. CAPOVILLA (5), M-H. LAVERRIERE (6), V. VERRIELE-BEURRIER (7), H. BEN-REJEB (8), P. DARTIGUES (9), L. VILLENEUVE (10), E. MERY (3) sous l'égide du réseau RENAPE (10)

- (1) CHRU Jean Minjot, Besançon, 25000, Besançon, France  
 (2) CHU Lyon Sud, 69495, Pierre Bénite, France  
 (3) IUCT, 31000, Toulouse, France  
 (4) CHU de Haute-pierre, 67000, Strasbourg, France  
 (5) Centre F. Baclesse, 14000, Caen, France  
 (6) CHU A. Michalon, 38043, Grenoble, France  
 (7) ICO, 49000, Angers, France  
 (8) Institut Bergonié, 33000, Bordeaux, France  
 (9) Institut G. Roussy, 94805, Villejuif, France  
 (10) CHU Lyon Sud, 69495, Pierre Bénite, France

Les mésothéliomes malins péritonéaux (MMP) sont des tumeurs rares, de diagnostic tardif et de mauvais pronostic. La classification OMS 2015 décrit trois types histologiques : épithélioïde (MMPE), sarcomatoïde et biphasique. Le MMPE est le plus fréquent. Un traitement comprenant une chirurgie de cytoréduction extensive associée ou non à une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale est proposé pour améliorer la survie. La protéine Programmed death-ligand 1 (PD-L1) est un biomarqueur théranostique récemment évalué dans plusieurs cancers mais pas encore dans les MMPE.

L'objectif était de comparer les immunomarquages à l'aide de deux anticorps (Ac) anti-PD-L1.

L'étude immunohistochimique a été effectuée sur Tissu Micro-Array comportant 45 cas de MMPE enregistrés dans la base clinico-biologique française RENAPE (3 spots/cas). Deux Ac anti-PD-L1 ont été évalués : clone E1L3N (cell signaling, dilution 1/50) sur l'automate Dako et clone SP142 (Roche Ventana, dilution 1/60) sur l'automate Benchmark Roche/Ventana. Pour chaque Ac, ont été étudiés : la concordance inter-observateurs de l'évaluation de l'immunomarquage sur les cellules mésothéliales et la réaction lymphocytaire ; le taux d'expression de PD-L1 par les cellules mésothéliales et les lymphocytes après lecture consensus ; enfin, la concordance inter-immunomarquages des deux Ac. Pour les 2 Ac, le cas était considéré positif à partir d'une cellule marquée.

Pour le clone E1L3N, la concordance inter-observateurs de l'évaluation de l'immuno-marquage est bonne ( $\kappa=0,63$ ) sur les cellules mésothéliales et moyenne ( $\kappa=0,55$ ) sur les lymphocytes. Pour le clone SP142, la concordance inter-observateurs est médiocre ( $\kappa=0,32$ ) sur les cellules mésothéliales et mauvaise ( $\kappa=0,18$ ) sur les lymphocytes. Après relecture consensus par trois pathologistes, le taux d'expression de PD-L1 est de 31,8% (14/44 cas) et 15,6% (7/45) pour le clone E1L3N et de 22,7% (10/44 cas) et 26,6% (12/45 cas) pour le clone SP142, sur les cellules mésothéliales et les lymphocytes respectivement. Enfin, la concordance inter-anticorps est moyenne pour l'immunomarquage des cellules mésothéliales

( $\kappa=0,55$ ) et des lymphocytes ( $\kappa=0,54$ ).

L'immunomarquage avec le clone E1L3N est membranaire, alors qu'il est cytoplasmique granuleux et/ou membranaire avec le clone SP142. L'intensité de marquage est faible à modéré et le pourcentage de cellules positives est faible avec les deux Ac. La mauvaise concordance inter-observateurs pour le clone SP142 peut s'expliquer par ce marquage granuleux et non membranaire plus difficile d'interprétation et sujet à discussion. L'utilisation d'un TMA et le faible nombre de cellules positives par spot contribue à expliquer la concordance moyenne inter-anticorps.

Une minorité de MMPE exprime le PD-L1 (entre un quart et un tiers des tumeurs) et toujours avec un faible pourcentage de cellules marquées. Une analyse multivariée étudiant la valeur pronostique de l'expression de PD-L1 en termes de survie globale et de survie sans progression est en cours.

## LUNDI 7 NOVEMBRE

## COMMUNICATIONS ORALES SFP

Dermatologie / Enseignement / Thymus / Pratique

**CO22. IMPACT DU MOOC « STRATEGIES DIAGNOSTIQUES DES CANCERS » SUR LA PERCEPTION DE L'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES PAR LE « GRAND PUBLIC »**

**Auteurs :** C. GARDAIR (1,2), G. BOUSQUET (3,4), C. DE BAZELAIRE (2,5), J. LEHMANN-CHE (2,6), P. DE CREMOUX (2,6), M. SOCKEEL (1,2), J. CALVANI (1,2), J. GERVAIS (7), Y. POTTIER (7), L. PREVAVUT (7), K. SEKRI (7), P. BERTHEAU (1,2)

- (1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Saint Louis, AP-HP, Paris, France  
 (2) Université Paris Diderot, Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France  
 (3) Service d'Oncologie, CHU Avicennes, AP-HP, Bobigny, France  
 (4) Université Paris 13, Sorbonne-Paris-Cité, Villetaneuse, France  
 (5) Service de Radiologie, CHU Saint Louis, AP-HP, Paris, France  
 (6) Service de Biochimie, CHU Saint Louis, AP-HP, Paris, France  
 (7) Service MédiTICE, Université Paris Diderot, Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France

**Introduction :**

La spécialité d'anatomie et cytologie pathologiques (ACP) est peu connue du grand public. Les « Massive Open Online Course » (MOOC) sont des cours généralement gratuits, accessibles sur internet et à large diffusion. Le MOOC « Stratégies diagnostiques des cancers » sera dispensé à l'automne 2016 sur la plateforme de France Université Numérique et aura deux niveaux d'apprenants : d'une part les étudiants de premier cycle dans le domaine de la santé et de la biologie, et d'autre part le grand public. En parallèle de l'objectif pédagogique principal qui consiste à expliquer les différentes étapes du diagnostic des cancers, un autre objectif important de ce MOOC est une meilleure connaissance, par l'ensemble des participants, des spécialités médicales contribuant au diagnostic des cancers.

**Objectif :**

Évaluer l'impact du MOOC « Stratégies diagnostiques des cancers » sur la perception de la discipline ACP par le grand public après une semaine d'enseignement en grande partie dédiée à l'ACP.

**Matériel et méthodes :**

Le MOOC « Stratégies diagnostiques des cancers », financé par l'université Paris Diderot et la communauté d'universités Sorbonne Paris Cité, comportera 6 semaines d'enseignement thématiques du 23 septembre 2016 au 6 novembre 2016. La deuxième semaine d'enseignement, intitulée « le prélèvement tumoral, son analyse macroscopique et microscopique », présentera la spécialité d'ACP avec la prise en charge technique des échantillons tissulaires ou cellulaires et les éléments basiques du raisonnement médical sur une lame. Pour l'évaluation de l'impact sur le grand public, des questionnaires anonymisés seront proposés aux participants en fin de première semaine et en fin de deuxième semaine. Une procédure de code anonyme unique sera mise en place afin de pouvoir comparer les questionnaires remplis par un même participant. Ces questionnaires porteront sur les données sociologiques des participants, les connaissances élémentaires concernant la discipline d'ACP et sa place dans le cheminement diagnostique et dans le système de

santé. L'analyse finale des résultats sera effectuée le 6 novembre à la fermeture du MOOC.

## Résultats :

Les résultats concerneront le nombre d'inscriptions, la proportion d'inscrits grand public versus étudiants, le taux de participation aux 6 semaines, les données sociologiques des participants et les données comparatives de perception de l'ACP avant et après la deuxième semaine d'enseignement. Ces données seront connues avant l'ouverture de Carrefour Pathologie 2016 et seront présentées pour la première fois à cette occasion.

## Perspectives :

L'utilisation d'un outil pédagogique de communication tel qu'un MOOC devrait permettre d'améliorer le niveau de perception de la discipline ACP auprès du grand public. Cela pourrait aussi à court terme aider à mieux faire connaître notre discipline à certains interlocuteurs au niveau des tutelles et à plus long terme faciliter le recrutement de nouveaux collègues.

## LUNDI 7 NOVEMBRE

### COMMUNICATIONS ORALES SFP

Dermatologie / Enseignement / Thymus / Pratique

#### CO23. PERTINENCE DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DES CRITERES D'ATYPIES ARCHITECTURAUX, CYTO-NUCLEAIRES ET DE PROLIFERATION POUR LE DIAGNOSTIC DE TUMEUR SPITZ ATYPIQUE. A PROPOS DE 40 TUMEURS

**Auteurs :** J. CLERC (1), F. AUBIN (2), J. RAFFOUL (1), S-R. SUN (1), A. LUQUAIN (1), C. LASSABE (1), C. MONNIN-DEVALLAND (1)

(1) Service d'anatomie pathologique, Hôpital Nord Franche-Comté, 25200 Montbéliard, France

(2) Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire, 25030 Besançon, France

## Introduction :

R. Barnhill a proposé une classification des tumeurs de Spitz en trois groupes, pour éviter la distinction dichotomique entre tumeurs bénignes et malignes : nævus de Spitz (NS), tumeurs de Spitz atypiques (TSA) et mélanome spitzoïde. Cette classification est controversée, mais largement employée par les pathologistes et dans la littérature. Une TSA, de potentiel évolutif incertain, est définie par la présence de plus d'un critère d'atypie, répartis en atypies architecturales, cyto-nucléaires et de prolifération.

## Objectif :

Déterminer la fréquence et la pertinence diagnostique et pronostique des critères d'atypies définis par R. Barnhill sur une cohorte de tumeurs de Spitz.

## Méthode :

Nous avons analysé rétrospectivement 33 NS et 7 TSA diagnostiqués dans le Nord Franche-Comté, ces seize dernières années, et recueilli les données du suivi. Plus de la moitié des cas avaient été soumis à expertise nationale.

## Résultats :

Aucune tumeur n'a présenté d'évolution péjorative (médiane de suivi de 7 ans). 85% des NS présentaient plus d'un critère d'atypie et répondaient à la définition théorique d'une TSA. Le nombre de critères d'atypies était plus important pour les TSA, comparé aux NS ( $p=0,044$ ). Pour les NS, les atypies les plus fréquentes étaient l'absence de corps de Kamino (67%), l'absence de gradient de maturation (48%) et la migration pagétoïde (42%). Seules les thèques irrégulières et confluentes ( $p=0,003$ ), l'hypercellularité ( $p=0,011$ ) et les atypies cyto-nucléaires ( $p=0,0006$ ) étaient associées au diagnostic de TSA. Les mitoses étaient plus fréquentes dans la population pédiatrique, comparées à la population adulte ( $p=0,046$ ), deux tumeurs avec mitoses profondes concernaient des enfants de moins de 10 ans. Ki-67 était supérieur à 2% pour 76% des NS et 67% des TSA. Nous n'avons rencontré aucune ulcération, mitose atypique ou index mitotique supérieur à 2 par mm<sup>2</sup>.

## Discussion :

Les pathologistes, en pratique courante et en expertise, retiennent le diagnostic de TSA avec plus de critères d'atypies, en moyenne 6. Ceci est en accord avec l'excellent pronostic constaté.

L'absence de corps de Kamino, de gradient de maturation et la migration pagétoïde sont fréquents dans les tumeurs de Spitz bénignes et ne sont pas des critères pertinents pour le diagnostic de malignité. L'absence d'ulcération, de mitose atypique et d'index mitotique supérieur à 2 par mm<sup>2</sup> représentent des arguments forts en faveur de la bénignité. Ki-67 n'est pas utile pour la distinction entre NS et TSA, en raison d'un recouvrement important des valeurs. La tolérance des atypies de prolifération était plus élevée dans la population pédiatrique, cela souligne l'importance de l'âge dans l'interprétation histologique.

## Conclusion :

Il n'existe, à ce jour, aucun critère pathologique distinctif absolu entre NS et TSA. Quelle que soit leur définition, le potentiel évolutif des TSA est à déterminer. Dans cette indication, La biologie moléculaire semble un outil complémentaire prometteur.

## LUNDI 7 NOVEMBRE

### COMMUNICATIONS ORALES SFP

Dermatologie / Enseignement / Thymus / Pratique

#### CO24. APPORT DE LA BIOPSIE RENALE DANS LA CARACTERISATION DE L'ATTEINTE NEPHROLOGIQUE AU COURS DE L'INTOLERANCE AUX PROTEINES DIBASIQUES

**Auteurs :** E. ESTEVE (1), P. KRUG (1), A. HUMMEL (1), J-B. ARNOUX (1), O. BOYER (1), A. BRASSIER (1), P. DELONLAY (1), R. SALOMON (1), C. PIETREMENT (2), A. SERVAIS (1), L. GALMICHE (1)

(1) Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France

(2) CHU Reims, 45 rue Cognacq-Jay, 51 092 Reims, France

L'intolérance aux protéines dibasiques (Lysinuric protein intolerance ou LPI) est une maladie génétique rare (1,7 cas/100000 naissances en France), de transmission autosomique récessive, liée à une mutation d'un transporteur d'acides aminés, SLC7A7. Cette mutation perturbe le transport des acides aminés cationiques, en particulier dans le rein et le tube digestif, diminuant leur apport dans le cycle de l'urée. Les patients présentent ainsi un risque d'hyperammoniémie après la prise de protéines, responsable d'une aversion pour les protéines et d'un retard staturo-pondéral. D'autres atteintes, souvent considérées comme dysimmunitaires, sont également diversement associées comme une lipoprotéinose alvéolaire, une lymphohistiocytose hémophagocytaire ou un syndrome d'activation macrophagique, un syndrome lupique. L'atteinte rénale est maintenant reconnue comme fréquente (jusqu'à 75% des patients) et potentiellement grave, pouvant mener à l'insuffisance rénale terminale. Il peut s'agir d'une tubulopathie proximale, d'une néphrocalcinose ou plus rarement d'une glomérulopathie. Cette atteinte rénale est souvent mal ou incomplètement définie, avec des données histologiques absentes ou fragmentaires, ne permettant pas de préciser le type d'atteinte. Une étude rétrospective a été menée sur les patients atteints de LPI, pour lesquels une biopsie rénale a été réalisée à l'Hôpital Necker-Enfants Malades entre 1986 et 2015. Les données cliniques ont été collectées et les biopsies rénales revues.

Cinq patients, âgés de 9 à 34 ans, ont eu une biopsie rénale devant une dysfonction tubulaire proximale (4/5 patients) et/ou une protéinurie glomérulaire (3/5) de rang néphrotique chez un patient, associées à une insuffisance rénale chronique chez 4 patients.

Des lésions de néphropathie tubulo-interstitielle chronique non spécifiques à type de fibrose interstitielle étaient notées chez 4 patients, une néphrocalcinose chez 3 patients et des lésions de capillarite périlobulaire chez une enfant. Les lésions glomérulaires étaient variables : un patient adulte présentait une amylose glomérulaire non AA non AL. Un patient de 14 ans, biopsié devant un syndrome néphrotique, présentait une glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) de type lupique sur la biopsie initiale (immunofluorescence de type « full house »), évoluant vers une GNMP monotypique IgG1 kappa sans hémopathie documentée.

L'atteinte rénale est variable au cours de l'intolérance aux protéines dibasiques. La biopsie rénale montre souvent des lésions tubulo-interstitielles non spécifiques dans un contexte fréquent d'insuffisance rénale. Elle est surtout essentielle pour caractériser une atteinte glomérulaire et adapter ainsi la prise en charge thérapeutique et le suivi.

.....

**LUNDI 7 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Pédiatrie / Tumeurs germinales / Pathologie**  
**moléculaire**

**CO25. ETUDE D'UNE SERIE PEDIATRIQUE**  
**DE 46 TUMEURS MALIGNES DES GLANDES**  
**SALIVAIRES**

**Auteurs :** L. GALMICHE (1), S. BOUDJEMAA (2), C. REBOURS (3), P. FRENEAUX (4), D. ORBACH (4), A. COULOMB (2), M. FABRE (1), B. FRESNEAU (5), M. ELMALEH (6), V. COULOIGNER (1), O. CASIRAGHI (5), C. BADOUAL (7)

- (1) Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France  
 (2) Hôpital Armand-Trousseau, APHP, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris, France  
 (3) Fondation Adolphe-de-Rothschild, 29 Rue Manin, 75019 Paris, France  
 (4) Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France  
 (5) Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, France  
 (6) Hôpital Robert Debré, APHP, 48 Bd Serurier, 75019 Paris, France  
 (7) Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

Les tumeurs malignes des glandes salivaires (TMGS) sont rares chez l'enfant. Il existe très peu de données sur leurs spécificités pédiatriques, tant sur le plan clinique et thérapeutique que sur les particularités des formes histologiques.

Une étude rétrospective a été menée sur les TMGS primitives traitées en Ile de France de 1992 à 2012 chez des enfants de moins de 18 ans. Parallèlement à une analyse clinico-radiologique, une relecture anatomopathologique des tumeurs a été effectuée par un panel de pathologistes pédiatriques (4) et adultes (2, appartenant au REFCOR) en utilisant une grille commune et en scorant le grade selon l'AFIP et Brandwein. Une étude immunohistochimique complétait l'analyse des cas (DOG1, PS100, mammaglobine, CK19, Ki67 selon l'histologie).

Nous avons identifié 46 enfants, 19 de sexe masculin et 27 de sexe féminin, âgés de 8 à 16 ans (moyenne de 13 ans). Dans 4 cas il s'agissait d'un second cancer après une leucémie (n=2), un lymphome de Hodgkin ou un neuroblastome. Les TMGS étaient localisées dans la parotide dans 40 cas (87%). Deux types histologiques principaux étaient représentés : les carcinomes muco-épidermoïdes CME (n=20; 43%) et les carcinomes à cellules acineuses CCA (n=17 ; 37%) ; les autres tumeurs correspondaient à 3 carcinomes adénoïdes kystiques CAK, 3 sialoblastomes, 2 carcinomes sécrétoires analogues des carcinomes sécrétoires mammaires MASC et un carcinome ex-adénome pléomorphe. Les diagnostics étaient concordants aux antérieurs à l'exception d'un cas de MASC classé en CCA avant 2010 dont le diagnostic a été confirmé par l'étude immunohistochimique (DOG1, PS100, mammaglobine, CK19).

Les CME étaient majoritairement de bas grade (grade AFIP < 4 ; 17/20=85%) ; seul un cas correspondait à un grade AFIP intermédiaire (haut grade selon Brandwein) et 2 autres à un haut grade pour les deux scores. Deux patients avec CCA présentaient des adénopathies métastatiques. Un patient atteint de CAK présentait des métastases pulmonaires au diagnostic. Sur l'ensemble des patients, la chirurgie 1ère permettait une exérèse complète dans 80% des cas. Cinq TMGS ont récidivé : 3 CME dont l'histologie initiale montrait dans 2 cas un bas grade AFIP avec exérèse incomplète de la tumeur ; 2 CCA dont 1 avec exérèse tumorale incomplète. Au total, 6 patients ont rechuté (2 CME, 2 CCA, 1 CAK et 1 sialoblastome). Aucun décès n'est survenu au bout de 5 ans.

En conclusion, les TMGS pédiatriques sont des tumeurs rares atteignant les enfants à un âge moyen de 13 ans, localisées le plus souvent à la parotide. Les carcinomes muco-épidermoïdes de bas grade et les carcinomes à cellules acineuses sont les plus fréquents. Ces tumeurs sont de bon pronostic, en particulier lorsque l'exérèse chirurgicale est d'emblée complète.

Remerciements : groupe FRACTURE tumeurs rares de la SFCE

**LUNDI 7 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Pédiatrie / Tumeurs germinales / Pathologie**  
**moléculaire**

**CO26. UTILITE DE L'ETUDE**  
**IMMUNOHISTOCHIMIQUE DE SALL-4, CK20**  
**ET CDX-2 DANS DES TUMEURS GERMINALES**  
**EXTRATESTICULAIRES : ETUDE RETROSPECTIVE**  
**DE 52 CAS**

**Auteurs :** J. VARINOT (1) V. DE MONTPREVILLE (2), E. COMPERAT (1)

- (1) Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, UPMC, 75020 Paris, France  
 (2) Centre Chirurgical Marie Lannelongue, 133 avenue de la Résistance, 92350 Le Plessis-Robinson, France

**Introduction :**

Les tumeurs médiastinales posent souvent un problème diagnostique. Après avoir exclu des entités comme le lymphome, l'hypothèse d'une localisation métastatique est toujours soulevée.

**Objectif :**

Nous avons évalué 2 marqueurs utilisés fréquemment dans le typage des métastases dans des prélèvements de tumeurs germinales extratesticulaires.

**Méthodes :**

Dans cette étude rétrospective, nous avons identifié des cas de tumeurs germinales extratesticulaires et relevé leurs renseignements cliniques et anatomo-pathologiques. Nous avons réalisé un TMA (tissu microarray) avec 3 prélèvements par tumeur. Des lames pour l'HES et pour immunohistochimie (SALL-4, CDX-2 et CK20) ont été effectuées.

**Résultats :**

Nous avons examiné 52 cas. L'âge moyen était de 34 ans (20-67 ans), 51 patients étaient des hommes. On comptait 29 cas de métastases de tumeur germinale d'origine testiculaire et 18 tumeurs germinales primitivement médiastinales. Les diagnostics histologiques étaient : 14 séminomes purs et 38 tumeurs germinales non seminomateuses (11 tumeurs du sac vitellin, 9 choriocarcinomes, 13 carcinomes embryonnaires, dont 5 avaient aussi une composante tératomateuse et un un contingent de choriocarcinome). Une tumeur correspondait à un tératome avec contingent somatique malin, 4 tumeurs étaient peu différenciées et non classifiées. Tous les cas exprimaient SALL-4. Seulement un cas de tumeur germinale non seminomateuse exprimait CK20, 13 exprimaient CDX-2, dont 4 intensément (6 tumeurs du sac vitellin, 4 tératomes, 3 carcinomes embryonnaires, 2 tumeurs peu différenciées et 1 choriocarcinome. Aucun des séminomes n'exprimait CDX-2.

**Discussion :**

SALL-4 est un excellent marqueur des tumeurs germinales, même s'il s'agit de cas peu différenciés. CDX-2 est fréquemment exprimé dans des tumeurs germinales non seminomateuses, par contre il n'est pas exprimé dans les séminomes. CK20 n'est pas exprimé sauf dans d'exceptionnels cas.

**Conclusion :**

Ces résultats peuvent être utiles dans la mise en évidence de contingents de tumeur du sac vitellin et de tératomes. La négativité de CK20 et la positivité de SALL-4 sont aussi utiles dans la distinction entre métastases et tumeurs germinales extratesticulaires.

.....

LUNDI 7 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Pédiatrie / Tumeurs germinales / Pathologie  
moléculaire

## CO27. DETECTION DES MUTATIONS BRAF EN THERANOSTIQUE DES MELANOMES METASTATIQUES : UTILISATION DE LA PLATEFORME IDYLLATM POUR L'ANALYSE DE TISSUS FFPE ET DE PLASMA

**Auteurs :** M. FLAMMANG (1,2,3), J. SALLERON (3,4), C. FRANCZAK (3), C. DUBOIS (3), P. FILHINE-TRESSARIEU (3), A. LEROUX (2,3), J. MERLIN (1,2,3), A. HARLE (1,2,3)

(1) Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie, 5 rue Albert Lebrun, 54001, Nancy, France

(2) CNRS UMR 7039 CRAN, Boulevard des Aiguillettes, 54506, Nancy, France

(3) Institut de Cancérologie de Lorraine, Service de Biopathologie, 6 avenue de Bourgogne, 54519, Vandœuvre-lès-Nancy, France

(4) Institut de Cancérologie de Lorraine, Cellule biostatistique, 6 avenue de Bourgogne, 54519, Vandœuvre-lès-Nancy, France

### Introduction :

Le mélanome métastatique est un des cancers les plus agressifs. La survie globale des patients a significativement augmentée ces dernières années grâce à l'utilisation de thérapies ciblées et de l'immunothérapie. La prescription des inhibiteurs de BRAF nécessite la recherche de mutations V600 du gène BRAF afin de définir les patients pouvant bénéficier du traitement. Cette recherche peut s'effectuer à partir d'une biopsie fixée au formol et incluse en paraffine (FFPE), mais depuis peu également à partir d'ADN tumoral circulant (ctDNA) extrait de plasma.

### Objectifs :

L'objectif est de déterminer la sensibilité et la spécificité de la plateforme IdyllaTM pour la détection des mutations BRAF à partir de fragments FFPE et de plasma de patients atteints d'un mélanome métastatique.

### Méthodes :

Cinquante-neuf échantillons FFPE ont été analysés à l'aide de la plateforme IdyllaTM pour la détection des mutations BRAF. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) sont calculées en utilisant comme référence une technique de séquençage haut-débit (NGS). Quinze échantillons de plasmas contenant du ctDNA porteur de la mutation BRAF ont aussi été testés.

### Résultats :

La mutation BRAF a été trouvée dans 29 échantillons de tumeurs soit 49,2% (25 portant la mutation c.1799T>A (p.Val600Glu), 3 c.1798\_1799delinsAA (p.Val600Lys) et 1 c.1796\_1799delinsTAGA (p.Thr599\_Val600delinsIleGlu)). La sensibilité de la plateforme IdyllaTM est de 93,5%, la spécificité de 100,0%, la VPN de 93,3% et la VPP de 100,0%. L'analyse des échantillons plasmatiques, a permis de mettre en évidence la détection d'une copie BRAF (p.Val600Glu ; c.1799T>A) par mL de plasma.

### Discussion :

La recherche des mutations du gène BRAF est obligatoire pour la prescription des anti-BRAF. La plateforme IdyllaTM est complètement automatisée et permet une analyse rapide grâce à un temps de préparation des échantillons de moins de 2 minutes ainsi qu'une analyse de 90 minutes. Cette méthode est sensible et éligible à l'analyse de routine des mutations BRAF sur tumeur. Le seuil de détection des mutations présentes dans le plasma semble permettre également l'utilisation de cette plateforme en routine pour le monitoring des patients à partir d'un prélèvement sanguin.

### Conclusion :

La plateforme IdyllaTM permet une détection sensible, spécifique et rapide des mutations BRAF sur tumeur en théranostique des mélanomes métastatiques. Cette technique semble également utilisable de manière fiable pour la détection de ces mutations à partir de plasma en théranostique ou pour le monitoring des patients.

LUNDI 7 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Pédiatrie / Tumeurs germinales / Pathologie  
moléculaire

## CO28. MISE AU POINT DE LA TECHNIQUE BRCA SOMATIQUE PAR SEQUENÇAGE NOUVELLE GENERATION (NGS) SUR 57 ECHANTILLONS DE TUMEURS DE L'OVAIRE FIXEES EN FORMOL ET INCLUSES EN PARAFFINE

**Auteurs :** B. BAYOL (1), S. VIALA (1), Y. BIDET (1), C. POMEL (1), F. PENAULT-LORCA (1), Y-J. BIGNON (1)

(1) Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand Cedex 1, France

### Introduction :

Avec 4575 nouveaux cas et 3132 décès en 2015, le cancer de l'ovaire constitue la 4ème cause de décès par cancer chez les femmes en France et la première pour les cancers gynécologiques. Les mutations constitutionnelles des gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliquées dans son développement dans près de 17% des cas, notamment pour les adénocarcinomes séreux de haut grade. Mais ces gènes sont également associés au développement de cancers sporadiques, via des variants somatiques pathogènes, dans environ 7% des cas. Ces patientes sont également éligibles à un traitement par inhibiteurs de PARP. Il est donc nécessaire de développer des méthodes de détection des variants somatiques par NGS, à partir de tissus tumoraux fixés au formol et inclus en paraffine, dans des délais compatibles avec la prise en charge thérapeutique. Cependant, l'ADN extrait de ces tissus peut être très fragmenté et présent en quantité limitée, ce qui rend l'analyse de grands gènes tels que BRCA1 et BRCA2 difficile.

### Objectif :

L'objectif a donc été d'étudier la faisabilité de cette recherche à partir d'ADN extrait de tissus tumoraux ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs, chez des patientes potentiellement éligibles aux inhibiteurs de PARP.

### Matériel et méthodes :

Cinquante-sept échantillons ont été sélectionnés (tumeur primitive, carcinose péritonéale ou métastase). La plupart des patientes avaient déjà bénéficié d'une recherche de mutation constitutionnelle des gènes BRCA1/2. Huit patientes étaient porteuses de variants pathogènes et quatre de variants de signification incertaine. La moitié des patientes avaient bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante et / ou adjuvante avant la réalisation du prélèvement. Un protocole de PCR multiplex (kit commercialisé par Multiplicom), générant des amplicons courts, a été utilisé puis les échantillons d'ADN ont été séquencés sur un appareil Miseq® à l'aide d'un kit Illumina®.

### Résultats :

Seuls 17% des ADN extraits étaient de bonne qualité ou peu fragmentés. Parmi 57 échantillons, seuls deux n'ont pu être séquencés et deux étaient ininterprétables, du fait d'une mauvaise amplification due à des ADN très fragmentés. L'analyse des données a été réalisée sur les logiciels SeqNext et Mutect. Tous les variants constitutionnels pathogènes et de signification incertaine ont été retrouvés. Huit mutations somatiques ont été identifiées, soit dans 14% des échantillons : cinq concernaient BRCA1 et trois BRCA2. Cinq mutations ont été confirmées par séquençage de Sanger et trois restent en cours de vérification.

### Conclusion :

Cette étude confirme que la détection par NGS des variants BRCA1/2 dans les tissus tumoraux fixés et inclus en paraffine, constitue, malgré la longueur importante des zones à étudier, une méthode diagnostique fiable, rapide (15 jours), robuste et efficace. Cette stratégie permet une optimisation de la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes de carcinomes ovariens.

LUNDI 7 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Pédiatrie / Tumeurs germinales / Pathologie  
moléculaire

### CO29. ETUDE DES DISCORDANCES ENTRE ANALYSES SOMATIQUES ET CONSTITUTIONNELLES DANS LE CADRE DU SYNDROME DE LYNCH

**Auteurs :** L. FAZZALARI (1), F. LEPESSOT (1,2), F. BLANCHARD (2),  
J. TINAT (3), T. FREBOURG (3), J-C. SABOURIN (1,2)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Centre Hospitalier Universitaire  
Charles Nicolle, 1 rue de Germont, 76031 Cedex, Rouen, France  
(2) Laboratoire de Génétique Somatique des Tumeurs, Centre Hospitalier  
Universitaire Charles Nicolle, 1 rue de Germont, 76031 Cedex, Rouen, France  
(3) Laboratoire de Génétique Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 22  
boulevard Gambetta, 76183 Cedex, Rouen, France

#### Introduction :

L'instabilité microsatellitaire (MSI) est le reflet d'une altération du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou MisMatch Repair System (MMR), constitué principalement de 4 protéines : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Une altération de ce système peut être constitutionnelle dans le syndrome de Lynch ou somatique par hyperméthylation du promoteur de MLH1. La recherche d'une déficience de ce système se fait par des techniques complémentaires de biologie moléculaire et d'immunohistochimie (IH). Dans le syndrome de Lynch, l'IH permet d'orienter les analyses génétiques constitutionnelles.

#### Objectif :

Etudier les discordances entre les analyses somatiques et génétiques constitutionnelles dans le cadre du syndrome de Lynch.

#### Patients et méthodes :

Nous avons étudié rétrospectivement 15 patients porteurs d'une altération constitutionnelle délétère d'un des gènes du système MMR pour lesquels les analyses somatiques n'avaient pas été contributives ou discordantes. Nous avons renouvelé l'analyse en biologie moléculaire, l'IH des protéines MMR ou les deux en fonction des données initiales discordantes. Ces analyses ont été interprétées en aveugle.

#### Résultats :

Parmi les 8 patients mutés MSH2, 6 présentaient un phénotype MSI sans extinction IH de la protéine correspondante. Pour 4 patients, l'IH de contrôle confirmait la conservation de l'expression de MSH2 et pour 2 cas, une extinction de MSH2 était objectivée sur l'IH de contrôle. Deux patients présentaient un phénotype stable avec extinction IH de MSH2. Nous avons identifié une conservation de l'expression des 4 protéines MMR sur 2 IH de contrôle réalisées sur une pièce de colectomie d'un patient porteur d'une mutation constitutionnelle de l'exon 14 du gène MSH2 (c.2245 G>A).

Parmi les 5 patients mutés MSH6, 3 présentaient un phénotype MSI sans extinction IH de MSH6 initialement mais avec une perte d'expression sur les immunomarquages de contrôle. Deux cas présentaient un phénotype stable avec un marquage MSH6 non contributif. Enfin, deux patients présentaient une mutation constitutionnelle de MLH1 avec phénotype MSI. L'un d'entre eux exprimait MLH1 initialement alors que le contrôle objectivait une perte d'expression IH. Le second présentait sur la première IH une perte d'expression des quatre protéines MMR et une extinction sélective de MLH1 et PMS2 sur l'IH de contrôle.

#### Conclusion :

Les discordances entre les analyses constitutionnelles et somatiques observées dans le syndrome de Lynch semblent souvent liées à un défaut de fixation des prélèvements. La qualité des anticorps utilisés en IH semble s'être améliorée au cours des dernières années et a permis une meilleure interprétation de certains cas. Certaines mutations délétères ne s'accompagnent pas de perte d'expression protéique du fait de la conservation de l'immunogénicité de celle-ci malgré une fonction déficiente. Enfin, l'expertise du pathologiste dans l'interprétation des immunomarquages semble également jouer un rôle.

LUNDI 7 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Pédiatrie / Tumeurs germinales / Pathologie  
moléculaire

### CO30. TISSUS COLIQUES SAINS ET TUMORAUX CONGELES ISSUS DES BIOBANQUES : QUELS PARAMETRES INFLUENCENT LA QUALITE DES ARN ?

**Auteurs :** T. GALISSIER (1), C. SCHNEIDER (2,3), S. NASRI (4),  
L. KANAGARATNAM (5), C. FICHEL (2), C. COQUELET (4),  
M-D. DIEBOLD (1,2,4), R. KIANMANESH (6), G. BELLON (2,7),  
S. DEDIEU (2,3), A. MARCHAL (1), C. BOULAGNON-ROMBI (1,2)

(1) Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire, 51100  
Reims, France  
(2) CNRS UMR7369, Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, MEDyC, 51100  
Reims, France  
(3) Laboratoire SiRMA, Université de Reims Champagne-Ardenne, UFR Sciences  
Exactes et Naturelles, 51100 Reims, France  
(4) Tumorothèque de Champagne Ardenne, 51100 Reims, France  
(5) Unité d'Aide Méthodologique, Centre Hospitalier Universitaire, 51100 Reims, France  
(6) Service de Chirurgie Digestive, Centre Hospitalier Universitaire, Reims, France  
(7) Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier Universitaire, 51100 Reims, France

#### Introduction :

Les projets de recherche médicale deviennent de plus en plus dépendants de tissus issus des Biobanques de haute qualité. En effet, la fiabilité des études d'expression génique dépend de la qualité de l'ARN extrait.

#### Objectif :

Notre étude a pour but de déterminer si des paramètres cliniques, histologiques, préanalytiques et moléculaires pourraient influencer sur la qualité des ARN issus de tissus colique normaux et tumoraux congelés issus d'une Biobanque.

#### Méthodes :

Le RNA Quality Index (RQI) a été évaluée sur 241 adénocarcinomes et 115 tissus du côlon normaux congelés appariés recueillis dans le laboratoire de Biopathologie de l'hôpital universitaire de Reims, et conservés à -80 °C au sein de la Tumorothèque de Champagne Ardenne entre Octobre 2006 et décembre 2012. Les résultats de RQI ont été comparés en fonction de l'âge et du sexe des patients, du site de la tumeur, du type de chirurgie, de la survenue d'un lâchage anastomotique, de la durée de l'ischémie, du ratio cellules maligne/stroma, de l'étendue de la nécrose, de l'expression immunohistochimique de HIF-1 $\alpha$  et caspase-3 clivé et des profils moléculaires BRAF, KRAS et microsatellites.

#### Résultats :

Le RQI était significativement plus élevé dans les tissus du adénocarcinome que dans les tissus normaux appariés ( $p < 0,0001$ ). Le RQI des adénocarcinomes coliques gauches était significativement plus élevé que le RQI des adénocarcinomes coliques droit ( $p < 0,05$ ). La qualité de l'ARN n'était pas été affectée par l'ischémie froide et de la durée de stockage. Le ratio cellules malignes/cellules stromales moins élevé dans les échantillons tumoraux avec un RQI  $\geq 5$  ( $p < 0,05$ ). La cellularité, l'étendue de la nécrose et le pourcentage de composante muqueuse n'influençaient pas le RQI. Selon le contrôle histologique, 7,9% des échantillons étaient insatisfaisants en raison d'un échantillonnage inadéquat. Les immunomarquages Caspase-3 clivée et HIF-1 $\alpha$  n'étaient pas été corrélés aux résultats RQI, de même que le statut moléculaire BRAF, KRAS et microsatellites. L'analyse multivariée a révélée que le site de la tumeur, le type d'intervention chirurgicale (laparoscopie versus laparotomie) et la survenue d'un lâchage anastomotique étaient les seuls paramètres qui influençaient de manière significative les résultats RQI des échantillons tumoraux. Aucun paramètre influençant les résultats RQI des échantillons de côlon sain n'a été identifié.

#### Conclusion :

Pour assurer la meilleure qualité des ARNs issus des échantillons d'adénocarcinomes coliques, nos résultats suggèrent que plus d'attention devrait être accordée au cours de la procédure de biobanking des cancers du côlon droit et des pièces de colectomie laparoscopique. Le contrôle de la qualité histologique reste essentiel pour s'assurer de la précision de l'échantillonnage.

MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Session 2

### CO31. LA PRESENCE DE LYMPHOCYTES T INHIBITEURS INTRA-TUMORAUX CD94/NKG2A+ DANS UN CONTEXTE DE SUREXPRESSION DE HLA-E/ 2MICROGLOBULINE PAR LES CELLULES TUMORALES EST UN FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC DANS LES CANCERS COLORECTAUX

**Auteurs :** J. EUGENE-LAMER (1,6), N. JOUAND (2), D. DANSETTE (1,6), G. MEURETTE (3), S. BEZIEAU (4,6), C. VOLTEAU (5), J-F. MOSNIER (1,6), C. TOQUET (1), N. GERVOIS (2), C. BOSSARD (1,6)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU Hôtel Dieu, 9 quai Moncoussu, 44093 Nantes, France  
(2) INSERM U892, F-44093, Institut de Recherche en Santé de l'Université de Nantes, 8 quai Moncoussu, 44000 Nantes, France  
(3) Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, CHU Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes, France  
(4) Service de Génétique Médicale, CHU Hôtel Dieu, 9 quai Moncoussu, 44093 Nantes, France  
(5) Plateforme de Biométrie, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France  
(6) EA4273 Biométadys, Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44000 Nantes, France

La progression tumorale dans les cancers colorectaux (CCR) semble dépendre au moins en partie de la réponse immunitaire de l'hôte, offrant des perspectives d'immunothérapie. En effet, la richesse en lymphocytes T intra-tumoraux (TIL), et notamment en lymphocytes T mémoires et T CD8+ cytotoxiques, est associée à une meilleure survie. De plus, les études récentes du profil d'expression génique identifient clairement les CCR avec instabilité des microsatellites (MSI), caractérisés par une signature immunitaire spécifique impliquant à la fois une réponse effectrice Th1/cytotoxique mais également une réponse immunorégulatrice. A cet égard, nous avons montré à partir d'une cohorte de 80 CCR que dans 20% des cas, les cellules tumorales surexpriment une molécule du Complexe Majeur d'Histocompatibilité I b non classique - HLA-E/β2m (Human leucocyte antigen - E/β2microglobuline) - ligand du récepteur inhibiteur CD94/NKG2A exprimé par les cellules NK et certains lymphocytes T CD8+. De plus, cette expression aberrante est associée à un pronostic défavorable, suggérant que cette surexpression d'HLA-E/β2m correspond à un mécanisme d'échappement tumoral dans les CCR (Bossard et al, 2012).

Dans ce contexte, nous avons cherché à déterminer dans une cohorte élargie de CCR 1) la subordination de la surexpression de HLA-E/β2m par les cellules tumorales et de la densité en TIL CD94/NKG2A+ intra-épithéliaux, en contact avec les cellules tumorales (TIL-IEL), au mode d'oncogenèse MSI ou MSS, et l'impact pronostique de ces TIL-IEL CD94+ dans les CCR

Nous avons analysé rétrospectivement l'expression de HLA-E, β2m, CD94, CD8, NKp46 (marqueur de cellules NK) par immunohistochimie sur Tissue Micro-arrays sur une cohorte de 234 CCR. La co-expression de CD94 et de NKG2A a été analysée par immunofluorescence et microscopie confocale. Le statut MSS/MSI a été déterminé par PCR pentaplex. Ces caractéristiques ont été corrélées entre elles et aux données de survie.

HLA-E/β2m est préférentiellement surexprimée dans les CCR MSI (44,6 % vs 18,4 % dans les CCR MSS ; p= 0,0001). Cette surexpression est associée à la présence de TIL-IEL CD94/NKG2A+, à la fois dans les CCR MSI (0,9% vs 0,2%, p=0,001) et dans les CCR MSS (0,38% vs 0,15% de TIL-IEL CD94+, p<0,0001). Enfin, nous montrons qu'une densité élevée en TIL-IEL CD94+ est un facteur indépendant de mauvais pronostic dans les CCR.

Ces résultats suggèrent que l'expression aberrante de HLA-E/β2m par les cellules tumorales, plus fréquente dans les CCR MSI vraisemblablement en raison d'un environnement cytokinique particulier, pourrait être un mécanisme d'échappement tumoral au système immunitaire favorisant la progression tumorale via l'interaction avec les TIL-IEL CD94/NKG2A+.

Ce travail a permis d'identifier un nouveau « point de contrôle inhibiteur » de la réponse immunitaire, le couple HLA-E/β2m - CD94/

NKG2A dans les CCR. D'un point de vue thérapeutique, les patients ayant un CCR HLA-E+ pourraient bénéficier du nouvel anticorps monoclonal anti-NKG2A.

MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Session 2

### CO32. HETEROGENEITE INTRATUMORALE DES CARCINOMES DE VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE DE TYPE BASAL

**Auteurs :** C. NGO (1), N. SIRAB (1), P. MAILLE (2), P. SOYEUX (1), R. PELLETIER (2), B. ALBOT (3), D. GENTIAN (3), D. VORDOS (4), F. RADVANYI (5), Y. ALLORY (1,2)

(1) INSERM, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, U955, Equipe 7 de Recherche translationnelle en oncologie génito-urinaire, Faculté de médecine, 8 rue du Général Sarraill 94010 Créteil, France  
(2) APHP, Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France  
(3) Institut Curie, Département de Recherche translationnelle, Plateforme de génomique, 26 Rue d'Ulm, 75005 Paris, France  
(4) APHP, Service d'Urologie, Hôpital Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France  
(5) Institut Curie, UMR 144, Equipe Oncologie Moléculaire, 26 Rue d'Ulm, 75005 Paris, France

#### Introduction :

Les tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM) et/ou métastatiques engagent le pronostic vital. Parmi les classes moléculaires identifiées, les TVIM de type basal sont agressives, susceptibles de mieux répondre aux chimiothérapies basées sur le cisplatine et candidates aux traitements anti-EGFR. Toutefois, l'hétérogénéité intra-tumorale, avec notamment des secteurs de phénotype basal et non basal dans la même tumeur, pourrait compliquer les approches de médecine personnalisée.

#### Objectifs :

En identifiant en immunohistochimie une série de TVIM comportant des secteurs de phénotype basal et non basal, nous avons comparé les 2 secteurs de chaque tumeur en déterminant : 1) les mutations somatiques de 12 gènes fréquemment mutés et impliqués dans des mécanismes de sensibilité ou de résistance aux traitements, 2) la signature moléculaire et 3) l'activation de la voie EGFR.

#### Méthodes :

Les cas de TVIM hétérogènes (n=16) ont été identifiés sur la base d'un double immunomarquage CK5/6 et GATA3, le type basal étant défini par 2 quick-scores (QS) (intensité x pourcentage / 300) QS [CK5/6] > 0,15 et QS [GATA3] < 0,05. ADN et ARN ont été extraits des blocs fixés après macrodissection des zones repérées. Un panel de 417 amplicons (Life Technologies) a été conçu pour détecter les mutations somatiques de TP53, TSC1, RB1, FBXW7, NF1, KRAS, NRAS, HRAS, PIK3CA, ERCC2, ERBB2 et ERBB3 (lon PGM). L'expression en ARNm des gènes associés aux classes moléculaires et à la voie EGFR a été déterminée par la technologie Nanostring et par RT-QPCR pour une sélection de gènes.

#### Résultats :

52 zones tumorales distinctes ont été étudiées : les zones tumorales de phénotype basal (n=26) sont de différenciation malpighienne (69%) ou urothéliale classique (31%), celles de phénotype non-basal sont de variante urothéliale classique (43%), sarcomatoïde (23%), malpighienne (15%), micropapillaire (15%) ou glandulaire (4%). En RT-QPCR, les secteurs de phénotype basal sont associés à une augmentation significative de l'expression relative en ARNm des gènes KRT5, KRT14 et DSG3 et à une diminution significative de GATA3. L'analyse mutationnelle préliminaire pour 6 cas a montré des profils identiques entre les deux secteurs de type basal et non basal (mutations détectées TP53, ERCC2, HRAS, RB1). L'analyse des résultats pour les 10 autres cas est en cours. L'étude Nanostring permettra de déterminer si la voie EGFR est exprimée de façon similaire ou non entre les 2 secteurs.

#### Discussion :

Ces résultats indiquent que les 2 contingents de phénotype différents



sont reliés clonalement. Les futures études chercheront à déterminer les bases génétiques (nouvelles mutations) ou épigénétiques (plasticité) de cette hétérogénéité et son impact dans la résistance au traitement.

#### Conclusion :

L'identité des mutations étudiées entre deux secteurs de phénotype distincts suggère que l'hétérogénéité observée dans les TVIM de type basal correspond à l'évolution d'une seule maladie.

## MARDI 8 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Session 2

### CO33. REPARTITION DES GENOTYPES DU PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV) SUR LE TERRITOIRE FRANÇAIS DANS LE CADRE DU DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

**Auteurs :** L. DAINESE (1), O. COUE (2), V. ROUAULT-PLANTAZ (3), E. ANGER (4), M. PUTTERMAN (5), J. PALASSE (6), A. LALLEMAND (7), A. BALATON (1,8), C. ADEM (1,9)

- (1) UniACP, 35 Boulevard Stalingrad, 92240 Malakoff, France  
 (2) Atalante pathologie, 14 rue Jean Louis Bertrand, 35000 Rennes, France  
 (3) Dauphipat, 3 rue Eugene Chavant, 38400 Saint Martin d'hères, France  
 (4) APO, 14 rue Gaston Lavalley, 14000 Caen, France  
 (5) Cabinet de Pathologie du Docteur Putterman, 28 ter rue Guersant, 75017 Paris, France  
 (6) Lab-pathologie, 9 rue Louis Courtois de Vicose, 31000 Toulouse, France  
 (7) CAP des Docteurs Carayon & lallemand, 22 boulevard Tzarewitch, 06000 Nice, France  
 (8) Centre de pathologie, 20 Avenue de la Gare, 91570 Bièvres, France  
 (9) Institut de Pathologie de Paris, 35 Boulevard Stalingrad, 92240 Malakoff, France

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les lésions liées à l'infection par le Papillomavirus Humain (HPV) sont la deuxième cause de mortalité par cancer de la femme dans le monde. Plus de 120 génotypes d'HPV ont été identifiés, dont 30 à tropisme génital. La distribution et la prévalence des différents génotypes varient en fonction de la région géographique. En France, chez les patients avec cancer invasif du col de l'utérus, l'HPV 16 est le génotype plus fréquent (73%) suivi de l'HPV18 (19%), 31 (7%) et 33 (4%). Dans cette étude, nous avons caractérisé la prévalence et la répartition sur le territoire français des différents génotypes d'HPV de haut risque oncogène (HR-HPV) sur une série de frottis cervico-utérins (FCU) en milieu liquide.

Les FCU ont été récoltés par 7 cabinets de pathologie français sur un période de 6 mois dans le cadre du dépistage individuel et interprétés selon le système Bethesda 2001. Pour chaque FCU avec diagnostic d'ASC-US, une aliquote de 0.5 ml a été prélevé dans un tube BD-Oncoclarity-HPV-LBC-Diluent™(Becton-Dickinson). L'automate BD-Viper-LT™ a permis l'extraction d'ADN par billes magnétiques et l'amplification par réaction en chaîne par polymérase en temps réel (RT-PCR) de 14 génotypes de HR-HPV. Un fragment d'ADN de gène de beta-globine humaine a été utilisé comme contrôle interne. La quantification des données a été analysé automatiquement par le logiciel BD-Viper-LT™.

Les patientes avaient entre 25 et 65 ans. Le nombre total d'ASCUS était de 8630. La présence d'HR-HPV a été identifié dans 37% des cas (n=3217). La distribution des génotypes d'HPV était superposable dans les 7 centres. L'HPV16 était le plus représenté (n=801, 25%), isolé (n=414) ou en association à d'autres génotypes (n=387), suivi par l'HPV31 (n=561, 17%) qu'était souvent associé à d'autres génotypes (n=316), par l'HPV51 (15%) et 52 (14%). L'HPV18 était présent dans 7% des cas (n=228), souvent associé à l'HPV45 (6%). Moins fréquents étaient les HPV33,35,56,58,66 et 68.

En conclusion, cette technique entièrement automatisé nous a permis d'évaluer la prévalence de 14 différents HR-HPV dans une large série de FCU et d'évaluer la distribution de l'HPV sur le territoire national. Nous avons observé une concordance entre les différentes régions de France dans la distribution des génotypes d'HPV. En accord avec la littérature, l'HPV16 était le plus représenté, suivi par l'HPV31. L'HPV45 était souvent associé à l'HPV18, ce dernier retrouvé dans seulement 7% des cas.

## MARDI 8 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Session 2

### CO34. VALEUR PRONOSTIQUE DES REARRANGEMENTS DES GENES MYC ET BCL2 ET DE LEUR EXPRESSION PROTEIQUE DANS LE LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES DE NOVO TRAITE PAR R-CHOP : ETUDE RETROSPECTIVE DE 100 PATIENTS

**Auteurs :** L. RUSSO (1), F. MONNIEN (1), O. DEROO (1), I-M. MIHAI (1), E. DECONINCK (2,3), I. BEDGEDJIAN (1), S. VALMARY-DEGANO (1,3)

- (1) Service d'Anatomie pathologique, CHRU de Besançon, F-25000 Besançon, France  
 (2) Service d'Hématologie, CHRU de Besançon, F-25000 Besançon, France  
 (3) Université de Bourgogne Franche-Comté, UBFC, F-25000 Besançon, France

#### Introduction :

Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est un lymphome agressif traité en première intention par immuno-chimiothérapie (R-CHOP). Il s'agit d'une tumeur biologiquement hétérogène, présentant diverses anomalies génétiques.

#### Objectif :

L'objectif de notre étude était d'analyser la valeur pronostique des réarrangements des gènes MYC et BCL2 ainsi que leur expression protéique sur une série de LBDGC.

#### Méthodes :

Du matériel tumoral inclus en paraffine, de 100 patients atteints de LBDGC de novo, aux caractéristiques cliniques connues et traités par R-CHOP, a été étudié par hybridation in situ en fluorescence pour MYC et BCL2 et par immunohistochimie à l'aide d'anticorps dirigés contre les antigènes MYC, BCL2, CD10, BCL6, MUM1 et Ki67.

#### Résultats :

La surexpression des protéines BCL2 et MYC était présente dans 60 % et 28% des cas respectivement. Elle n'était pas associée aux translocations BCL2 (p=0.24) et MYC (p=0.689). Le phénotype centrogerminatif défini selon l'algorithme de Hans était corrélé à la fois à la translocation MYC (p=0.019) et à la translocation BCL2 (p=0.001). Il n'était cependant pas associé à l'expression des protéines MYC (p=0.173) et BCL2 (p=1). En analyse multivariée, l'Index Pronostique International (IPI) était un facteur pronostique indépendant en termes de survie globale (p=0.025) et de survie sans progression (p=0.008). L'expression de BCL2 était associée à une moins bonne survie sans progression (p=0.013). La translocation MYC était un facteur de mauvais pronostic en termes de survie globale (p=0.006), particulièrement chez les patients avec un score IPI élevé (p=0.001). Un seul patient présentait un LBDGC avec réarrangement des deux gènes correspondant au lymphome double hit.

#### Discussion et conclusion :

Dans cette étude menée sur 100 patients traités selon le même schéma thérapeutique, l'expression des protéines BCL2 et MYC n'est pas nécessairement corrélée à la présence d'une translocation. Nous avons retrouvé des facteurs pronostiques déjà pris en compte par les cliniciens comme l'IPI et l'expression de BCL2 par immunohistochimie. Nous montrons que le réarrangement de MYC est un puissant facteur de mauvais pronostic et qu'il est retrouvé préférentiellement dans les LBDGC de type CG. Cela pourrait conduire à des modifications des schémas thérapeutiques actuels. L'étude d'un réarrangement MYC par FISH pourrait dorénavant être effectuée de manière systématique dans les LBDGC de type centrogerminatif.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Session 2**

**CO35. EXPRESSION DE SALL4 DANS  
 LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES  
 GESTATIONNELLES : UN OUTIL  
 DIAGNOSTIQUE UTILE POUR DISTINGUER  
 LES CHORIOCARCINOMES DES TUMEURS  
 TROPHOBLASTIQUES DU SITE D'IMPLANTATION  
 PLACENTAIRE ET DES TUMEURS  
 TROPHOBLASTIQUES EPITHELIOÏDES**

**Auteurs :** M. STICHELBOU (1,2), L. DEVISME (1,3),  
 H. FRANQUET-HANSART (1), J. MASSARDIER(3), F. RENAUD (1,2),  
 O. KERDRAON (1,4)

(1) Institut de Pathologie, CHRU-Lille, 59037 Lille cedex, France  
 (2) U. Lille 2 Droit-Santé, 59000 Lille, France  
 (3) Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques, CHU-Lyon Sud, 69495  
 Pierre Bénite, France  
 (4) Service d'Anatomie pathologique, Institut de Cancérologie de l'Ouest-Site René  
 Gauducheau, 44805 Saint-Herblain cedex, France

**Introduction :**

Les choriocarcinomes sont les plus fréquentes des tumeurs trophoblastiques gestationnelles, alors que les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation placentaire (PSTT) et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (ETT) sont plus rares. Le diagnostic différentiel entre ces tumeurs n'est pas toujours aisé. En effet, la prolifération trophoblastique trimorphe du choriocarcinome n'est pas forcément évidente et il existe des tumeurs mixtes comprenant une association de ces 3 types tumoraux. De plus, le panel immunohistochimique classique (beta-hCG, hPL et p63) n'est pas entièrement spécifique de chaque tumeur. Or il est important de ne pas les confondre car leur traitement est différent (chimiothérapie ou chirurgie).

**Objectif :**

SALL4 est un facteur de transcription impliqué dans le développement embryonnaire, en particulier par le maintien de la pluripotentialité des cellules souches. Son expression est limitée aux cellules germinales chez les adultes. SALL4 est ainsi un marqueur fiable des tumeurs germinales. Il est positif dans plus de 80% des choriocarcinomes non gestationnels. Nous avons supposé qu'il pourrait être positif aussi dans les choriocarcinomes gestationnels, permettant de les distinguer des autres tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

**Méthodes :**

31 tumeurs trophoblastiques, diagnostiquées dans le service de Pathologie de Lille et répertoriées au centre national de référence des maladies trophoblastiques, ont été incluses : 19 choriocarcinomes, 9 PSTT, 1 ETT et 2 tumeurs mixtes (ETT et PSTT). En parallèle, nous avons étudié 4 môles hydatiformes complètes, 4 grossesses ectopiques, 5 produits de fausse couche et 4 placentas du troisième trimestre. L'étude immunohistochimique a été réalisée avec les anticorps anti-SALL4, anti-p63, anti-hCG et anti-hPL. Pour chaque marqueur, le pourcentage de cellules positives a été quantifié.

**Résultats :**

SALL4 est exprimé dans tous les choriocarcinomes. Il est constamment négatif dans les PSTT et les ETT. p63 est positif dans 92% des choriocarcinomes, dans 100% des ETT et ponctuellement dans une PSTT. hCG est détecté dans 100% des choriocarcinomes, dans 18% des PSTT et négatif dans les ETT. hPL est présent dans 100% des choriocarcinomes et des PSTT et faiblement dans une ETT. Dans les tissus trophoblastiques non tumoraux, SALL4 est seulement positif dans une biopsie au stade de blastocyste pré-villositaire, les placentas plus matures et les môles sont négatifs.

**Discussion :**

Dans notre étude, SALL4 est l'unique marqueur spécifique des choriocarcinomes dans le diagnostic différentiel avec les PSTT et ETT, à la différence du panel usuel d'anticorps. Cela conforterait l'hypothèse selon laquelle les choriocarcinomes représentent la forme la moins différenciée des tumeurs trophoblastiques gestationnelles,

reproduisant une forme très immature de trophoblaste au stade pré-villositaire. PSTT et ETT reproduiraient des formes de placentas plus matures, perdant le marqueur de pluripotentialité SALL4.

**Conclusion :**

Nos résultats démontrent l'utilité de SALL4, spécifiquement exprimé dans les choriocarcinomes, pour le diagnostic différentiel des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Session 2**

**CO36. LES LYMPHADENITES, LES AMYGDALES  
 ET LES RATES DE PATIENTS ATTEINTS DE  
 SYNDROMES D'ACTIVATION DE PI3-KINASE  
 DELTA 1 ET 2 (APDS 1 ET 2) PRESENTENT DES  
 LESIONS ELEMENTAIRES CARACTERISTIQUES**

**Auteurs :** J. BRUNEAU (1), S. KRACKER (2), E. ELKAIM (3), B.  
 NEVEN (3), C. PICARD (4), M. CAVAZZANA (5), A. FISCHER (3), T.-J.  
 MOLINA (1)

(1) Service de Pathologie, Hôpital Universitaire Necker Enfants-Malades, Paris, France  
 (2) Institut Imagine, INSERM 1163, Paris, France  
 (3) Service d'Immuno-Hématologie Pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker Enfants-Malades, Paris, France  
 (4) Centre d'étude des déficits immunitaires primitifs, Hôpital Universitaire Necker Enfants-Malades, Paris, France  
 (5) Département de Biothérapie, Hôpital Universitaire Necker Enfants-Malades, Paris, France

**Introduction :**

Les syndromes d'activation de PI3-Kinase delta 1 et 2 (APDS 1 et 2) sont des déficits immunitaires primitifs récemment décrits, dus respectivement à une mutation autosomique dominante des gènes PI3KCD (codant pour la sous-unité catalytique p110d) et PI3KR1 (codant pour la sous-unité régulatrice p85a). Les patients APDS 1 ou 2 présentent des infections récurrentes associées à un syndrome lymphoprolifératif chronique (adénopathies périphériques multiples, splénomégalie, hypertrophie amygdalienne), une hypogammaglobulinémie se traduisant par un syndrome Hyper-IgM, une augmentation des lymphocytes B transitionnels, une diminution des lymphocytes B et T naïfs et une augmentation des lymphocytes T effecteurs. L'hyperactivation de la voie PI3Kinase-AKT induit une sensibilité accrue des lymphocytes T à la mort cellulaire après activation.

C'est dans ce contexte de déficit immunitaire associé à un syndrome lymphoprolifératif que nous avons relu l'histologie de différents organes lymphoïdes prélevés chez ces patients.

**Méthodes :**

Nous avons relu pour 13 patients APDS 1 ou 2, 20 prélèvements : 13 adénopathies, 3 rates, 4 amygdales.

**Résultats :**

L'architecture des organes lymphoïdes ganglionnaires, amygdaliens et splénique est remaniée de manière sensiblement identique. L'architecture folliculaire est désorganisée, les follicules sont soit hypertrophiques (8/20), avec un centre germinatif proéminent à contours irréguliers, avec lésions de folliculolyse (8/20), soit atrophiques (12/20). La zone du manteau est inexistante dans tous les cas et dans les zones T il existe de nombreux immunoblastes (12/20). Certains follicules dans les ganglions présentent une zone marginale, sous la forme de plages de cellules B monocytoides (5/20). Les zones T sont hyperplasiques (10/20), riches en lymphocytes T CD4+ exprimant le plus souvent PD1 avec un net excès de cellules CXCL13+ et CD57+. Dans 8/20 cas, les zones B ne sont représentées que par des follicules lymphoïdes atrophiques, les lymphocytes T représentant la majorité des cellules lymphoïdes. Les plasmocytes ne sont pas hyperplasiques. Il existe un excès de cellules lymphoïdes exprimant IgM (7/13), localisées en dehors des centres germinatifs. De rares prélèvements comportent des lésions granulomateuses, de petite taille, sans nécrose associée. L'ensemble des lésions n'est pas associé à une réactivation de l'EBV. Les études de clonalité

lymphoïdes B et T quand elles ont été réalisées ne mettent pas en évidence de réarrangement clonal des gènes du Récepteur T ou des Immunoglobulines.

#### Conclusion :

Les organes lymphoïdes secondaires des patients atteints de syndrome d'activation de la PI3kinase delta 1 ou 2 présentent dans la très grande majorité des cas le même spectre morphologique de lésions élémentaires spécifiques touchant à la fois les populations lymphoïdes B et T, et devant conduire à discuter cette étiologie lorsque ces lésions histologiques sont retrouvées.

## MARDI 8 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Urologie / Gynécologie / Os

### CO37. ETUDE DU STATUT DE C-MET DANS UNE SERIE DE 90 CARCINOMES A CELLULES CLAIRES DU REIN METASTATIQUES

**Auteurs :** S. MEDANE (1), S-F. KAMMERER-JACQUET (1), A. LESPAGNOL (2), J. MOSSER (2), F. DUGAY (3), F. CABILLIC (3), G. VERHOEST (4), K. BENSALAH (4), M-A. BELAUD-ROTUREAU (2), N. RIOUX-LECLERCQ (1)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France

(2) Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes, France

(3) Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes, France

(4) Service d'Urologie. CHU Pontchaillou, 2 rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes, France

#### Introduction :

50% des carcinomes à cellules claires du rein (ccRCC) vont développer des métastases au cours de leur évolution. Malgré l'utilisation des thérapies ciblées antiangiogéniques de type inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), la prise en charge de ces cancers reste un challenge, en particulier pour les patients qui développent une résistance. La voie HGF/c-MET est impliquée dans la prolifération cellulaire et la protéine c-MET surexprimée dans de nombreux cancers comme les carcinomes pulmonaires, de l'ovaire ou les hépatocarcinomes. L'implication de ce gène dans les ccRCC métastatiques a été peu étudiée. Récemment, le Cabozantinib, un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant VEGFR, AXL et c-MET a montré des résultats intéressants dans le ccRCC en seconde ligne de traitement.

#### Objectif :

Analyse du statut de c-MET dans 90 ccRCC métastatiques traités par TKI et recherche d'un lien avec la résistance aux thérapies antiangiogéniques.

#### Méthodes :

90 patients traités par le sunitinib pour un ccRCC métastatique ont été inclus rétrospectivement. Le statut c-MET de chaque ccRCC a été déterminé : recherche de mutations (NGS), nombre de copies du gène (FISH) et expression protéique (IHC).

Résultats : Aucune mutation du gène c-MET n'a été détectée. Le pourcentage moyen de cellules tumorales présentant une augmentation du nombre de copies de c-MET était de 34% +/-15.4%. Une surexpression de la protéine c-MET a été observée dans 69% (62/90) des ccRCC (c-MET+, marquage modéré à intense).

Dans les ccRCC c-MET+, le nombre de copies de c-MET était en moyenne plus élevé (3.42+/-0.32 vs 3.24+/-0.16, p=0.02), ainsi que le pourcentage de cellules tumorales avec un gain du nombre de copies de c-MET (38%+/-16.2 vs 26%+/-10.3, p=0.0284). La surexpression de c-MET était associée à l'atteinte ganglionnaire (p=0.004), à un grade nucléolaire de l'ISUP élevé (p=0.037) et à une composante sarcomatoïde (p=0.029). Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de patients en fonction de l'expression de c-MET en terme de survie globale et de survie sans progression après l'introduction du sunitinib (p=0.94 et 0.73 respectivement), de même il n'existait pas de différence entre les ccRCC sensibles et résistants au sunitinib en fonction de l'expression de c-MET (p=0.67).

#### Discussion :

Il existait une corrélation entre l'augmentation du nombre de copies du gène c-MET et la surexpression de la protéine c-MET. La surexpression de c-MET semble associée à des facteurs péjoratifs comme l'atteinte ganglionnaire et le haut grade nucléolaire même s'il n'existe pas de différence en terme de survie sans progression ou de survie globale.

#### Conclusion :

Cette étude a permis d'étudier pour la première fois le statut complet du gène c-MET dans le ccRCC métastatique. La surexpression de c-MET, bien que non associée à la résistance, pourrait suggérer un bénéfice des inhibiteurs de c-MET.

## MARDI 8 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Urologie / Gynécologie / Os

### CO38. MODIFICATIONS GENETIQUES DANS LE CARCINOME UROTHELIAL : COMPARAISON ENTRE L'ORIGINE VESICALE ET LES VOIES URINAIRES HAUTES

**Auteurs :** J-C. TILLE (1), G. CANCEL-TASSIN (2), O. CUSSENOT (3), E. COMPERAT (4)

(1) Service de pathologie clinique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1 rue Michel-Servet, 1205 Genève, Suisse

(2) GRC 5, ONCOTYPE-URO, Institut Universitaire de Cancérologie, UPMC Paris VI, 75013 Paris, France

(3) Département d'urologie, Hôpital de Tenon, UPMC Paris VI, 75020 Paris, France

(4) Département de pathologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière Hôpital, UPMC Paris VI, 75013 Paris, France

#### Introduction :

Le carcinome urothélial de la vessie (UCB) et des voies urinaires hautes (UTUC) ont des facteurs de risques communs.

#### Objectif :

Nous avons étudié et comparé les aberrations génomiques (AG) du carcinome urothélial dans ces deux localisations afin de trouver une altération spécifique.

#### Méthodes :

Des tissus congelés de 13 UCB (4 pTa, 5 pT1 et 4 pT2) et de 16 UTUC (5 pTa, 6 pT1 et 5 pT2) ont été soumis une l'hybridation génomique comparative (CGH) avec le test BCA-1 construit spécifiquement pour les altération des carcinomes urothéliaux.

#### Résultats :

Le stade pTa des UCB ont des AG plus fréquentes que les UTUC (16% vs 13%) et n'ont aucune amplification (0% vs 6%). Dans les deux origines, les AG sont plus fréquentes dans le carcinome pT2 (UCB 17% et UTUC 23%). Quelques AG spécifiques ont été détectées: délétion du 16q pour les UCB, amplification 21q pour les UTUC, altération 4pq dans les pT2 et amplification du 5q pour les pT2 des UCB.

#### Conclusion :

Avec un CGH array spécifique pour les carcinomes urothéliaux, nous avons trouvé des AG présentent uniquement dans les UCB ou les UTUC, mais aussi d'autres seulement observées les carcinomes urothéliaux infiltrant la musculature. Ceci peut être un test auxiliaire pour l'origine des carcinomes urothéliaux surtout sur des échantillons de cytologie.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
 Urologie / Gynécologie / Os

**CO39. CLASSIFICATION MOLECULAIRE DE  
 CARCINOMES UROTHELIAUX DE VESSIE T1 :  
 ETUDE D'UNE SERIE DE 164 CAS SUR TISSUE  
 MICRO-ARRAY**

**Auteurs :** M. BUCAU (1), E. XYLINAS (2), M. SIBONY (3)

(1) Service de Pathologie, Institut Curie, 26 Rue d'Ulm, 75005 Paris, France  
 (2) Service d'Urologie, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques  
 75014 Paris, France  
 (3) Service de Pathologie, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques  
 75014 Paris, France

**Introduction :**

Il a récemment été proposé une classification moléculaire des carcinomes urothéliaux de vessie infiltrant le muscle, retrouvant deux sous-types majeurs : sous-type basal et sous-type luminal. Ces sous-types présentent un profil d'expression génique et un pronostic différents et leur caractérisation pourraient modifier le schéma thérapeutique proposé aux patients. Cette classification a déjà été transposée en immunohistochimie mais n'a pas été étudiée sur les carcinomes urothéliaux n'infiltrant pas le muscle vésical.

**Objectifs :**

Evaluer la pertinence et la faisabilité de la classification moléculaire de tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle.

**Méthodes :**

Il a été réalisé 3 tissue micro-array sur une série de 164 tumeurs de vessie infiltrant le chorion (T1), sur lesquels ont été testé 4 anticorps : GATA3, CK20, CK5/6 et P63. La morphologie sur coloration HES a également été relue.

**Résultats :**

Toutes les tumeurs étaient des carcinomes urothéliaux de haut grade. Sur les 164 tumeurs étudiées, 152 (92%) exprimaient GATA3, 124 (75%) P63, 133 (80%) CK20 et 29 (17%) CK5/6. Cent dix-sept (71%) présentaient un profil luminal (CK20+/CK5/6-), 12 (7%) un profil basal (CK5/6+/CK20-), 9 (5%) un profil mixte (CK20+/CK5/6+) et 26 (16%) un profil nul (CK20-/CK5/6-). Les tumeurs ayant un profil basal ou mixte présentaient plus souvent une inflexion malpighienne que les tumeurs ayant un profil luminal ou nul ( $p=0,04$ ). Les anticorps anti-GATA3 et P63 ne semblent pas être discriminants entre les deux sous-types.

**Conclusion :**

L'évaluation du profil basal ou luminal est faisable sur des carcinomes urothéliaux T1. La comparaison de la survie sans récurrence et sans progression des différents groupes pourraient permettre de mieux adapter le traitement des patients.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
 Urologie / Gynécologie / Os

**CO40. LE PHENOTYPE DE L'INFILTRAT  
 IMMUNITAIRE DES CIN2 EST-IL PREDICTIF  
 DE LEUR EVOLUTION ?**

**Auteurs :** M. JOST (1), C. EMPROU (1), S. BOUCHER (1),  
 S. LEBLANC (1), F. FASQUELLE (1), C-Y. AKLADIOS (1),  
 J-J. BALDAUF (2), M. FENDER (3), G. AVEROUS (1)

(1) Département de Pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 av Molière,  
 67098 Strasbourg Cedex, France  
 (2) Service de Gynécologie Obstétrique Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 av  
 Molière, 67098 Strasbourg Cedex, France  
 (3) Association EVE Alsace, 69 Route du Rhin, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France

**Introduction :**

Le traitement recommandé des néoplasies cervicales intraépithéliales de type CIN2 est la conisation, à l'origine de possibles effets

secondaires. Le nombre important de régressions spontanées des CIN2 incite à rechercher des indicateurs pour identifier leur risque évolutif. Dans ces lésions HPV-induites, le profil d'expression de l'infiltrat immunitaire pourrait avoir un lien avec l'évolution.

**Objectif :**

En comparant l'infiltrat immunitaire des CIN2 p16+ régressives (CIN2r) après biopsie à celui des CIN2 persistantes/progressives (CIN2p), le travail a consisté à identifier des facteurs prédictifs d'évolution.

**Méthodes :**

L'infiltrat immunitaire CD3+, CD4+, CD8+, CD68+ et CD20+ a été analysé par immunohistochimie sur des coupes sériées de biopsies de 10 CIN2r (moyenne d'âge : 42,5 ans) et de 10 CIN2p (moyenne d'âge : 45,5 ans) p16+. Le constat d'une CIN2/CIN3 sur conisation à distance a défini la persistance/progression lésionnelle ; l'absence de lésion ou de CIN1 a défini la régression. Le comptage des cellules immunitaires a été effectué sur un champ à x400 en évaluant séparément l'infiltrat intra-épithélial (E) et l'infiltrat stromal sous-épithélial (S). Pour chacun des cas ont été calculés : 1) les rapports S/E du nombre de cellules exprimant chaque marqueur et 2) les rapports CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD4+/CD8+ et CD4+/CD68+ de la somme (S+E) des cellules marquées.

**Résultats :**

L'infiltrat immunitaire sous-épithélial était prédominant de façon significative par rapport à l'infiltrat intra-épithélial. Le rapport S/E des cellules CD3+, CD68+, CD4+ et CD8+ était respectivement 3,9 ( $p=0,0085$ ), 3,08 ( $p=0,0385$ ), 1,67 ( $p=0,0297$ ) et 1,48 ( $p=0,5451$ ) fois plus élevé dans les CIN2r que dans les CIN2p. Le rapport CD3+/CD8+ et CD4+/CD8+ était quant à lui 1,25 ( $p=0,4497$ ) et 1,53 ( $p=0,0043$ ) fois plus élevé. Pour CD3+/CD4+, la corrélation était inverse, à 0,76 ( $p=0,0288$ ). Le rapport CD4+/CD68+ était identique dans les deux groupes. Les lymphocytes B (CD20+) étaient surtout observés dans des follicules lymphoïdes, présents dans 6 CIN2p et 5 CIN2r.

**Discussion :**

En comparaison aux CIN2p, les cellules CD4+ prédominaient significativement en sous-épithélial dans l'infiltrat immunitaire des CIN2r, confirmant les données de Monnier-Benoit et al (2006) et Origoni et al (2013). Le moindre nombre de cellules CD4+ dans les CIN2p est présumé lié à l'échappement des HPV-HR à la réponse immunitaire via E6 et E7. La présence des follicules lymphoïdes ne semble pas liée à l'évolution des CIN2.

**Conclusion :**

L'abondance de l'infiltrat CD4+ et sa prédominance sous-épithéliale semblent associées à la régression des CIN2.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
 Urologie / Gynécologie / Os

**CO41. CARCINOMES SEREUX OVARIENS  
 DE HAUT GRADE VERSUS BAS GRADE : UN  
 INFILTRAT LYMPHOCYTAIRE INTRA-TUMORAL  
 ET UNE EXPRESSION DE PD-L1 HETEROGENES**

**Auteurs :** O. DESCAMPS-DUDEZ (1,2), E. LOUVET (1),  
 M. BERNARD (1), A. AUGUSTE (1), S. GOUY (3), J-Y. SCOAZEC (4),  
 C. GENESTIE (1,4), J. ADAM (1,4)

(1) INSERM U981, Gustave Roussy, Villejuif, France  
 (2) Laboratoire d'Anatomopathologie, CHU Reims, Reims, France  
 (3) Service de chirurgie gynécologique, Gustave Roussy, Villejuif, France  
 (4) Département de biopathologie, Gustave Roussy, Villejuif, France

**Objectif :**

Les carcinomes séreux ovariens de haut (HGSOC) et de bas grade (LGSOC) sont reconnus comme des types tumoraux distincts, ayant leur propre pathogenèse et pronostic. Nous avons comparé au sein de localisations ovariennes et péritonéales de ces 2 types de tumeurs, l'infiltration par les lymphocytes intra-tumoraux (TIL), la densité de lymphocytes CD8+ et l'expression de PD-L1.

**Matériel et méthodes :**

Nous avons sélectionné 24 localisations ovariennes de HGSOC, 10

de LGSOC ainsi que, respectivement, 8 et 9 localisations péritonéales appariées. L'étude immunohistochimique pour CD8 et PDL1 a été réalisée sur lames entières. Nous avons évalué semi-quantitativement l'abondance des TIL ainsi que l'expression de PD-L1 au sein des cellules tumorales (CT) et des cellules immunitaires (CI). La densité de l'infiltration intra-tumorale CD8+ dans le stroma et intra-épithéliale a été quantifiée par analyse d'image.

#### Résultats :

Les localisations ovariennes de LGSOC sont caractérisées par une densité plus faible de TIL et de lymphocytes CD8+ que celles des HGSOC. Les localisations péritonéales des HGSOC et des LGSOC, comportaient des densités plus élevées de lymphocytes CD8 avec une hétérogénéité inter et intra-tumorale élevée. Aucune expression de PD-L1 n'a été retrouvée dans les LGSOC. En revanche, dans respectivement 8/24 et 9/24 cas de HGSOCs, les cellules tumorales et les cellules immunitaires exprimaient PD-L1. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation avec la présence d'une mutation constitutionnelle BRCA ni avec la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

#### Conclusion :

Les LGSOC sont caractérisés par un infiltrat lymphocytaire CD8+ moins abondant que les HGSOC et par une absence d'expression de PD-L1. Il existe une hétérogénéité tumorale marquée pour ces marqueurs immunitaires entre les localisations ovariennes et péritonéales.

## MARDI 8 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Urologie / Gynécologie / Os

### CO42. LE GENE BAP1 DANS LES MESOTHELIOMES MALINS DIFFUS PERITONEAUX

**Auteurs :** F. LEPRETRE (1,11), N. LEBLAY (2,11),  
A. GAUTIER-STEIN (3), M. FOLL (2), L.VILLENEUVE (4,5,6),  
S. ISAAC (4,5,7), D. MAILLET (8), F. GALATEAU-SALLE (9),  
M. FIGEAC (1), O. GLEHEN (10), F-N. GILLY (10),  
L. FERNANDEZ-CUESTA (2,12), M. BREVET (4,7,12)

- (1) Univ.Lille, CHU Lille, IRCL, Plateforme de génomique, Lille, France  
(2) Genetic Cancer Susceptibility Group, Section of Genetics, IARC, Lyon, France  
(3) INSERM, U1213, Lyon, France  
(4) EMR 3738, Université Lyon 1 (UCBL1), Faculté de Médecine, Oullins, France  
(5) RENAPE, Institut de cancérologie des HCL, UCBL1, Lyon, France  
(6) HCL, Pôle IMER, Lyon, France  
(7) Service d'anatomie pathologique multi-sites des HCL, Institut de cancérologie des HCL, UCBL1, Lyon, France  
(8) Service d'oncologie médicale, Institut de cancérologie des HCL, UCBL1, Lyon, France  
(9) MESOPATH-IM@EC, CHU Caen, Caen, France

#### Introduction :

Les altérations moléculaires du gène BAP1 ont été décrites pour la première fois dans les mésothéliomes malins diffus en 2011, majoritairement à partir de mésothéliomes pleuraux. Peu d'études décrivent spécifiquement les altérations de ce gène dans les mésothéliomes péritonéaux.

#### Objectif :

Décrire les mutations de BAP1 dans les mésothéliomes malins diffus péritonéaux.

#### Méthodes :

Notre étude comprend une série de 48 mésothéliomes malins diffus péritonéaux dont le diagnostic avait été porté au CHU de Lyon et confirmé par le réseau MESOPATH. Le séquençage de BAP1 a été réalisé par séquençage de nouvelle génération sur 33 prélèvements congelés. Une immunohistochimie (IHC) anti-BAP1 a été réalisée sur les 48 prélèvements tumoraux. Toutes les données cliniques sont disponibles.

#### Résultats :

Nos résultats de séquençage mettent en évidence la présence de 10 mutations de BAP1 dans la région codante chez 9 patients (27,3%). Ces mutations comprennent des mutations nonsense, missense,

des délétions et des mutations de sites d'épissage. Ces mutations ont toutes été confirmées par séquençage Sanger et leur caractère somatique a été confirmé dans 3 cas. Nous avons aussi étudié l'impact de ces mutations sur le métabolisme de l'ARN et avons observé une perte d'expression de BAP1 par IHC dans 56% des tumeurs. En combinant ces résultats avec les résultats de CGH-arrays déjà publiés (Chirac et al, Hum Pathol 2016), nous avons pu détecter une altération moléculaire de BAP1 dans 62% des mésothéliomes malins diffus péritonéaux.

#### Discussion et conclusion :

Nos résultats et des données de la littérature démontrent que les anomalies de BAP1 dans le mésothéliome malin diffus sont indépendantes de la localisation de la tumeur. Dans le prolongement de ce travail original, nous comparerons les altérations moléculaires de BAP1 dans les mésothéliomes pleuraux aux altérations de ce gène dans les mésothéliomes péritonéaux.

## MARDI 8 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Pathologie thoracique

### CO43. EVALUATION DE TROIS TECHNIQUES DE DETECTION DES MUTATIONS ACTIVATRICES DE L'EGFR A PARTIR DE L'ADN TUMORAL CIRCULANT ISOLEE DU PLASMA DE PATIENTS PRESENTANT UN ADENOCARCINOME PULMONAIRE

**Auteurs :** C. DOLFUS (1), P. GEMIVAL (1), N. VASSEUR (2),  
L. BEAUSSIRE (2), S. BAMBA (2), J-C. SABOURIN (1-2), A. LAMY (1-2)

- (1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques – Laboratoire de Génétique Somatique des Tumeurs, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen Cedex, France  
(2) Inserm U1079, 22 Boulevard Gambetta, 76183 Rouen Cedex, France

#### Introduction :

La recherche de mutations activatrices de l'EGFR dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires est un pré-requis à la prescription d'un TKI-EGFR. Cette recherche peut être réalisée à partir de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) afin de mettre en évidence une mutation de sensibilité si la tumeur solide n'est pas accessible ou de suivre l'efficacité du traitement chez un patient présentant une mutation de sensibilité (détection d'une mutation de résistance). Les « mutations circulantes de l'EGFR » sont un événement rare dont la détection nécessite l'utilisation de techniques fiables, robustes et sensibles.

#### Objectif :

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'apport du séquençage de nouvelle génération (NGS), de la PCR digitale en gouttelettes (ddPCR) et de la PCR en temps réelle pour la recherche de mutations de l'EGFR à partir de l'ADNtc.

#### Méthodes :

L'ADNtc a été extrait à partir du plasma avec le kit QIAamp Circulating Nucleic Acid® (Qiagen®) puis étudié : (1) par NGS (les librairies ont été préparées avec le kit EGFR 18-21 MASTR® (Multiplicom®) permettant une analyse exhaustive des exons 18 à 21 de l'EGFR, puis séquencées sur MiSeq (Illumina®)), (2) par ddPCR sur un système QX200® (Biorad®, seules les mutations de sensibilité c.2235\_2249del, c.2236\_2250del, c.2573T>G et de résistance c.2369C>T ont été criblées) et (3) par PCR en temps réelle avec le kit cobas® EGFR mutation test v2® (Roche®, criblage de 42 mutations de sensibilité et de résistance).

#### Résultats et discussion :

48 plasmas (37 patients) prélevés pour une recherche de mutation pré-traitement (n=15) ou pour un suivi de traitement (n=33 incluant 28 contextes de résistance) ont été inclus : 41 ont pu être évalués avec les 3 techniques. Trente-trois plasmas (80%) présentaient des résultats concordants : une mutation de sensibilité étaient identifiées pour 6 plasmas, associée à une mutation de résistance pour 3 d'entre eux. Huit plasmas présentaient des résultats discordants : pour

4 plasmas les mutations de sensibilité (n=1) et de résistance (n=3) n'étaient détectées que par ddPCR, pour 3 plasmas les mutations de sensibilité (n=2) et de résistance (n=1) n'étaient détectées que par ddPCR et Cobas® et pour 1 plasma une mutation rare de sensibilité (c.2155G>A) associée à une mutation c.2126A>G n'était identifiée que par NGS. Sept plasmas n'ont pu être évalués que par 2 techniques (3 par NGS/Cobas® et 4 par ddPCR/Cobas®) : 5 (71%) présentaient des résultats concordants sauvages et pour 2 plasmas une mutation rare de l'EGFR, non recherchée par Cobas®, était identifiée par NGS.

### Conclusion :

Dans une approche diagnostique, la ddPCR apparaît comme la technique la plus sensible, particulièrement adaptée au suivi de résistance mais ne permet de cribler qu'un petit nombre de mutations. Elle pourrait être utilisée en complément des techniques Cobas® (42 mutations criblées) ou NGS (seule technique exhaustive bien que moins sensible).

## MARDI 8 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Pathologie thoracique

### CO44. LA DENSITE DES LYMPHOCYTES T CD8+ ET DES CELLULES DENDRITIQUES MATURES INTRA-TUMORALES EST ASSOCIEE A UN PROFIL D'ALTERATIONS MOLECULAIRES DANS LES ADENOCARCINOMES PULMONAIRES

**Auteurs :** A. MANSUET-LUPO (1,2), M. ALIFANO (3), N. PECUCHET (4,5), J. BITON (2), E. BECHT (2), J. GOC (2), C. GERMAIN (2), H. OUAKRIM (2), J-F. REGNARD (3), I. CREMER (2), P. LAURENT-PUIG (4,5), M-C. DIEU-NOSJEAN (2), H. BLONS (4,5), 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 chirurgie thoracique, hôpital cochin, 75014, Paris, France
- (4) Unité inserm umrs 1147, faculté des saints-pères, 75006, Paris, France
- (5) Service de biochimie, hôpital européen georges pompidou, 75015, Paris, France

### Introduction :

L'environnement immunitaire, particulièrement la densité des lymphocytes T CD8+ et des cellules dendritiques matures (mDC), est un constituant majeur du stroma tumoral dans les carcinomes pulmonaires. Néanmoins, la densité en cellules immunitaires est hétérogène entre les tumeurs et il paraît important de déterminer les facteurs influençant ce paramètre à l'ère des immunothérapies.

### Objectifs :

Les adénocarcinomes pulmonaires sont des tumeurs hétérogènes à la fois sur le plan morphologique et moléculaire et nous avons voulu déterminer si cette hétérogénéité des cellules tumorales était associée à une hétérogénéité de l'environnement immunitaire.

### Méthodes :

Nous avons quantifié rétrospectivement les densités intra-tumorales des mDC et des lymphocytes T CD8+ que nous avons corrélé aux paramètres cliniques, histologiques et au profil mutationnel obtenu par NGS, dans une cohorte de 316 patients consécutifs (225 hommes; 258 fumeurs), opérés d'un adénocarcinome, dans un seul centre, entre 2001 et 2005.

### Résultats :

Selon la TNM 2009, il existait 150 stades I (48%), 83 stades II (26%), 77 stades III (24%), et 6 stades IV (2%). Parmi les 282 tumeurs analysables, nous avons retrouvé 460 mutations, essentiellement dans les gènes TP53 (59%), KRAS (40%), STK11 (24%), et EGFR (14%). Les mutations des gènes TP53 et STK11 n'étaient pas exclusives et souvent associées à des mutations du gène KRAS. La densité des lymphocytes T CD8+ était plus élevée chez les patients tabagiques (P=0.02) et dans les tumeurs TP53 mutées (P=0.02) et plus faible dans les tumeurs BRAF mutées (P=0.005). La densité des mDC était plus élevée dans les tumeurs de petit stade TNM (P=0.01) et plus basse dans les tumeurs STK11 mutées (P=0.004). Les densités des lymphocytes T CD8+ et des mDC étaient des facteurs pronostiques indépendants (P= 0.001, P= 0.02, respectivement), une forte densité

étant associée à un bon pronostic. Aucune mutation n'était retrouvée significativement associée au pronostic, en revanche nous avons observé une tendance à un pronostic péjoratif pour les mutations type « gain de fonction » de STK11 et « non disruptive » de TP53. Ces mutations avaient un impact négatif sur la valeur pronostique d'une densité élevée des lymphocytes T CD8+ et de mDC.

### Conclusion :

L'hétérogénéité des densités intra-tumorales des lymphocytes T CD8+ et des mDC sont associées aux caractéristiques des cellules tumorales notamment à leurs altérations moléculaires, soulignant l'interaction étroite entre les cellules tumorales et son environnement immunitaire.

## MARDI 8 NOVEMBRE COMMUNICATIONS ORALES SFP Pathologie thoracique

### CO45. ETUDE DU STATUT MUTATIONNEL DU GENE EGFR DANS LE TISSU TUMORAL ET LE PLASMA DE PATIENTS ATTEINTS DE CARCINOME BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

**Auteurs :** M. LAVIGNE (1), P. MAILLE (2), R. PELLETIER (1,5), M. OLLIER (1,2,6), C. CHOUAID (3), I. MONNET (3), J. CALDERARO (1,4,6), Y. ALLORY (1,2,6), A. PUJALS (1,5,6)

- (1) Département de Pathologie CHU Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal Delattre de Tassigny, 94000 Créteil, France
- (2) INSERM U955 Equipe 7, 94000 Créteil, France
- (3) Service de pneumologie Hôpital Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94000 Créteil, France
- (4) INSERM U955 Equipe 18, 94000 Créteil, France
- (5) INSERM U955 Equipe 9, 94000 Créteil, France
- (6) Université Paris-Est UPEC, 94000 Créteil, France

Les cancers bronchiques sont majoritairement des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Depuis les années 2000, de nouvelles molécules ciblant le récepteur à l'EGF améliorent la prise en charge de ce cancer. Ainsi, les altérations moléculaires du gène EGFR sont recherchées en routine dans les laboratoires de biologie moléculaires sur des prélèvements tissulaires. Ces anomalies peuvent être recherchées à partir d'ADN circulant (ADNc) dans le plasma, au diagnostic ou à la rechute, si la tumeur n'est pas accessible ou si le prélèvement est non exploitable pour la biologie moléculaire. La mise en évidence des mutations activatrices du gène EGFR ou de la mutation de résistance p.T790M permet aux patients de bénéficier des TKI anti-EGFR de 1ère ou 3ème génération respectivement. Le but de cette étude est de déterminer la méthode d'extraction d'ADNc la plus efficace et de définir la méthode d'analyse la plus sensible et la plus spécifique pour la détection des mutations d'EGFR (dont la T790M) dans le plasma en comparant deux techniques: la PCR spécifique d'allèle et le séquençage de nouvelle génération (NGS).

Nous avons recherché les mutations d'EGFR (délétion de l'exon 19, L858R et T790M) dans le plasma de 24 patients pour lesquels nous connaissons préalablement le statut mutationnel d'EGFR dans le tissu. Nous avons d'abord comparé la technique d'extraction automatisée d'ADNc avec le kit Maxwell® RSC ccfDNA Plasma (Promega) et avec le kit manuel QIAamp® Circulating Nucleic Acid (Qiagen) sur 15 cas. Le statut mutationnel d'EGFR dans l'ADNc a ensuite été déterminé avec le kit Entrogen® EGFR Plasma Mutation Analysis® (Buhlman) qui utilise le principe de la PCR spécifique d'allèle et sera également analysé avec le séquenceur IonPGM en utilisant le panel poumon-côlon V2 (Life Technologies).

Parmi nos 24 patients, 2 étaient de stade I (10%), 2 étaient de stade III (10%) et 15 de stade IV (80%). Avec l'extraction automatisée, nous avons obtenu une concentration moyenne d'ADNc de 0.18 ng/µl. Avec l'extraction manuelle, la concentration moyenne était de 0.62 ng/µl de plasma. La qualité d'ADN amplifiable obtenue était équivalente avec ces deux techniques. Le taux de mutation du gène EGFR était de 83.3% dans le tissu et de 41.6% dans le plasma. La sensibilité du test avec la PCR allèle spécifique était de 47.3% et sa spécificité de 100%. Les analyses avec le séquenceur PGM sont en cours et les résultats obtenus nous permettront de définir quelle est

la meilleure technique de détection des mutations du gène EGFR à partir d'ADN circulant. Ces données devront ensuite être confirmées sur un nombre de cas plus important.

devra terminer le pourcentage de cellules tumorales permettant sa réalisation, cette technique non morphologique prometteuse pourrait trouver sa place dans la stratégie diagnostique du CBNPC.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Pathologie thoracique**

**CO46. EVALUATION D'UNE NOUVELLE  
 TECHNIQUE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE,  
 LA LIGATION DEPENDANT-RT-PCR (LD-RT-PCR),  
 POUR LA RECHERCHE DE REARRANGEMENT  
 DES GENES ALK, ROS ET RET DANS  
 LE CARCINOME BRONCHIQUE NON A PETITES  
 CELLULES PULMONAIRE (CBNPC)**

**Auteurs :** C. GRAVET (1), P. RUMINY (2), N. PITON (1),  
 J-C. SABOURIN (1)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France  
 (2) Unité INSERM U918, Centre Henri Becquerel, Rue d'Amiens, 76000 Rouen, France

**Introduction :**

Le diagnostic de réarrangement des gènes ALK, ROS et RET dans le CNPCP repose actuellement sur la FISH, technique onéreuse et d'interprétation complexe. La LD-RT-PCR utilise 2 sondes oligonucléotidiques hybridées de chaque côté de la jonction des 2 gènes remaniés. Ces sondes sont liguées puis amplifiées par PCR. Le produit de PCR est séquencé par séquençage de nouvelle génération afin d'identifier les 2 gènes impliqués et leur point de cassure. Cette technique est multiplexée, elle inclut 49 sondes et peut être enrichie lorsque de nouveaux transcrits de fusion sont décrits. Elle revient à 15€ par patient.

**Objectif :**

Notre objectif est de valider l'utilisation de la LD-RT-PCR pour rechercher un réarrangement des gènes ALK, ROS et RET dans le CNPCP.

**Matériel et méthodes :**

Trente-huit cas et 1 lignée cellulaire réarrangés ALK et 14 cas réarrangés ROS testés dans notre routine diagnostique par immunohistochimie (clones D5F3, Ventana® et D4D6, Cell Signaling Technology®) et FISH (≥15% de cellules réarrangées avec les sondes Vysis breakapart, Abbott® et ZytoLight® SPEC ROS1 DualColor Breakapart Probe) ont été étudiés. L'ARN a été extrait avec le kit Maxwell® 16 LEV RNA FFPE (Promega®) à partir de tissus formolés paraffinés. La RT-PCR a été réalisée avec le kit SuperScript® VILO® cDNA Synthesis (ThermoFischer Scientific®) et la ligation avec le kit Salsa® MLPA® (MRC-Holland®). Le séquençage a été réalisé avec l'ion PGM® (ThermoFischerScientific®).

**Résultats et discussion :**

Nous avons retrouvé pour les cas réarrangés ALK et ROS respectivement 39% et 71% de concordance. Les 15 cas réarrangés ALK LD-RT-PCR+ présentaient tous un immunomarquage intense, avec une proportion de cellules tumorales réarrangées en FISH entre 20 et 88%. Le gène partenaire était exclusivement EML4. Parmi les 23 cas ALK LD-RT-PCR-, 8 présentaient une faible quantité d'ARN tumoral analysable (35%), 11 un immunomarquage d'intensité douteuse à modéré (48%) et 6 une proportion de cellules tumorales réarrangées en FISH entre 15% et 25% (26%).

Les 10 cas réarrangés ROS LD-RT-PCR+ présentaient un immunomarquage douteux à intense et une proportion de cellules tumorales réarrangées en FISH entre 20 et 98%. Les gènes partenaires étaient CD74 et SLC34A2. Parmi les 4 cas ROS LD-RT-PCR-, 3 avaient un immunomarquage douteux à faible (75%) et 2 présentaient une proportion de cellules tumorales réarrangées en FISH entre 15% et 25% (50%).

**Conclusion :**

Ces résultats montrent que les transcrits de fusion ALK, ROS et RET peuvent être mis en évidence par la LD-RT-PCR. Après validation, qui

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Pathologie thoracique**

**CO47. CARACTERISTIQUES  
 HISTOPATHOLOGIQUES  
 ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES  
 DES MESOTHELIOMES PLEURAUX MALINS  
 ET DE LEUR MICROENVIRONNEMENT :  
 A PARTIR D'UNE SERIE DE 116 CAS**

**Auteurs :** C. HABOUGIT (1), P. DAL-COL (1), M. MOBARKI (1),  
 O. TIFFET (2), J-M. VERGNON (3), B. TROMBERT-PAVIOT (4),  
 P. FOURNEL (5), M. PEOC'H (1), F. FOREST (1)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Saint Étienne, Hôpital Nord, Avenue Albert Raymond, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France  
 (2) Service de chirurgie thoracique, CHU de Saint Étienne, Hôpital Nord, Avenue Albert Raymond, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France  
 (3) Service de pneumologie, CHU de Saint Étienne, Hôpital Nord, Avenue Albert Raymond, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France  
 (4) Service de santé publique-information médicale, CHU de Saint Étienne, Hôpital Nord, Avenue Albert Raymond, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France  
 (5) Institut de cancérologie Lucien Neuwirth, Avenue Albert Raimond, 42270 Saint Priest en Jarez, France

**Introduction et objectif :**

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une tumeur rare sans traitement ayant prouvé une efficacité. L'histoire industrielle et minière de notre département explique un recrutement particulier de pathologie liée à l'amiante et l'intérêt que nous y portons. Notre étude s'appuie sur une série de 116 MPM tous types confondus sur laquelle nous avons cherché à identifier des facteurs pronostiques histopathologiques et étudié l'expression immunohistochimique de l'anticorps anti PD-L1, afin d'élaborer des sous groupes pronostiques.

**Matériels et méthodes :**

116 MPM ont été sélectionnés sur la période de 1993 à 2015 comprenant tous les types histologiques de MPM diffus de l'OMS 2015. Pour chaque cas sont recueillis : le sous type histopathologique selon l'OMS 2015, la présence de nécrose et son pourcentage, le type architectural, le rapport nucléocytoplasmique, l'aspect de la chromatine, la taille du nucléole, la taille du nucléole selon les principes de Führman, le compte mitotique, l'importance de l'infiltrat lymphocytaire intra-tumoral, la présence d'inclusion nucléaire, de mitose atypique, d'embole lymphatique, d'embole vasculaire artériel/veineux. Une étude de l'expression tumorale de PD-L1 (clone E1L3N) a été réalisée et interprétée de manière qualitative (positif/négatif) puis quantitative (pourcentage).

**Résultats :**

Nous identifions six nouveaux facteurs pronostiques histopathologiques statistiquement associés à la survie des patients atteints de MPM tout type confondu. Pour la première fois, nous identifions six paramètres histopronostiques statistiquement liés à la survie des MPM épithélioïde et un paramètre pour le MPM sarcomatoïde, variant desmoplastique et biphasique. Par ailleurs, notre étude met en évidence un lien entre l'intensité d'expression tumorale de l'anticorps anti PD-L1 et la survie des patients atteints de MPM. Une intensité de marquage identifiée comme forte est statistiquement associée à une survie plus courte chez ces malades ( $p=0.0026$ ).

**Conclusion :**

Notre travail souligne l'importance de l'identification de facteurs pronostiques histopathologiques simples par le pathologiste. Notre caractérisation histopronostique comprenant six paramètres permet d'identifier les patients de pronostic défavorable quel que soit le sous type histopathologique. L'identification de critères histopathologiques permettrait d'élaborer un « grading » histopathologiques à l'instar du SBR dans le cancer du sein. L'identification de l'expression de PD-L1

au sein des MPM permet d'objectiver un sous groupe de plus mauvais pronostic mais avec un potentiel thérapeutique (immunothérapie).

.....

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Pathologie thoracique**

**CO48. HETEROGENEITE INTRA-TUMORALE DE L'EXPRESSION DE MET : SUREXPRESSION AU FRONT D'INVASION DANS LES CARCINOMES NON A PETITES CELLULES PULMONAIRES**

**Auteurs :** C. LAPERE (1), A. CORTOT (2,3), V. GREGOIRE (1), V. COCKEMPOT (1,2), D. TULASNE (2), M-C. COPIN (1,2)

- (1) Univ. Lille, Institut de Pathologie, CHR-U de Lille, Avenue Oscar Lambret, 59000 Lille, France  
 (2) Univ. Lille, CNRS, Institut Pasteur de Lille, UMR 8161 - M3T – Mechanisms of Tumorigenesis and Target Therapies, 59000 Lille, France  
 (3) Univ. Lille, Clinique des Maladies Respiratoires, CHR-U de Lille, Avenue Oscar Lambret, 59000 Lille, France

La voie HGF/MET est impliquée dans l'acquisition d'un phénotype invasif dans les carcinomes non à petites cellules pulmonaires (CNPC), suggérant l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de MET. Mais, les essais thérapeutiques ont donné des résultats contradictoires. Le but de notre étude est d'évaluer l'impact de l'hétérogénéité intra-tumorale (HIT) de l'expression de MET sur la détermination du statut de MET dans un but thérapeutique.

Nous avons analysé 64 CNPC dont 33 adénocarcinomes et 31 carcinomes épidermoïdes. Nous avons utilisé une technique immunohistochimique pour évaluer l'expression de MET (anticorps SP44) et de phospho-MET (anticorps D26) sur lames entières par 2 méthodes, le score MET Mab et le H-score. Nous avons étudié l'HIT entre différents blocs d'inclusion d'une même tumeur en comparant entre chaque bloc le score MET Mab et d'autre part au sein d'une même lame. Pour ce niveau d'évaluation par échantillon, nous avons défini un niveau élevé d'HIT quand 30-50% des cellules tumorales étaient négatives (0/1+) dans un échantillon de score global positif 2/3+ ou quand 30-49% des cellules tumorales étaient positives (2/3+) dans un échantillon de score global négatif (0/1+).

La surexpression de MET (scores 2+ ou 3+) était observée dans 34% des CNPC et plus fréquemment dans les adénocarcinomes (52%) que dans les carcinomes épidermoïdes (16%). Le score MET Mab 3+ était significativement associé au type adénocarcinome. Nous avons détecté une HIT dans 73% des adénocarcinomes et 77% des carcinomes épidermoïdes avec un niveau d'expression plus élevé de MET et phospho-MET à la fois au front d'invasion dans 52% des adénocarcinomes et 22% des carcinomes épidermoïdes et dans les cellules tumorales présentes dans les lumières alvéolaires à proximité de la tumeur dans les adénocarcinomes (« spreading through alveolar spaces », STAS). Nous avons constaté des scores discordants entre 2 échantillons tumoraux issus d'une même tumeur (0/1+ versus 2+/3+ et inversement) dans 12% des adénocarcinomes et 10% des carcinomes épidermoïdes ce qui est un bon niveau de concordance (kappa= 0,75). D'autre part, considérant le pourcentage de cellules tumorales pour chaque niveau d'intensité de marquage au sein d'un même échantillon, nous avons constaté un haut niveau d'HIT dans 40% des adénocarcinomes et 29% des carcinomes épidermoïdes.

En conclusion, c-MET/phospho-MET était préférentiellement exprimé dans les adénocarcinomes et les territoires impliqués dans la progression tumorale confirmant le rôle de l'activation de MET dans le développement d'un phénotype invasif/agressif de la cellule tumorale dans le CNPC. La conséquence est un haut niveau d'HIT, à prendre en considération dans l'utilisation de l'expression protéique de MET comme biomarqueur.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Pathologie mammaire**

**CO49. FAUT-IL BIOPSIER TOUTES LES METASTASES DE CARCINOMES MAMMAIRES ? RESULTATS D'UNE ETUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE**

**Auteurs :** B. SIGAL (1), L. BELIN (1), S. GIACCHETTI (2), E. BRAIN (1), M. CAMPONE (3), J. BONNETERRE (4), M. SAGHATCHIAN (5), A. COMTE (1), A. VINCENT-SALOMON (1), P. COTTU (1)

- (1) Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France  
 (2) Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France  
 (3) ICO René Gauducheau, Boulevard Jacques Monod, 44805 Nantes St-Herblain, France  
 (4) Centre Oscar Lambret, 3, rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France  
 (5) Institut Gustave Roussy, 114, rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France

**Introduction :**

L'hétérogénéité intra tumorale et la pression thérapeutique des traitements adjuvants du cancer du sein peuvent être responsables d'un changement de classe moléculaire à la phase métastatique. Les recommandations actuelles (ASCO 2015) préconisent de biopsier les métastases accessibles, mais l'utilité clinique est encore inconnue.

**Objectifs :**

L'objectif principal de l'étude ESOPE (NCT01956552) était de comparer le phénotype et le génotype de la tumeur primaire (TP) avec ceux de la métastase appariée (MET) au moment de la première rechute, afin d'optimiser le traitement.

**Méthodes :**

Cette étude prospective multicentrique, chez des patientes en première rechute métastatique de cancer du sein pour lesquelles la TP était disponible et un site métastatique accessible à une biopsie percutanée ou chirurgicale, a été menée entre 2010 et 2013. La détermination de la classe moléculaire par immunohistochimie (ER, PR, HER2, Ki67) et FISH HER2 si indiquée a été réalisée.

**Résultats :**

Sur les 130 patientes incluses, 123 étaient éligibles pour une biopsie. L'âge médian était de 57 ans (28-81); l'intervalle médian entre TP et MET était de 42 mois (0-270), dont 23 pts avec métastases synchrones. Une biopsie MET a été réalisée chez 117 pts (95%, refus = 2, non réalisable = 4). Les sites prélevés correspondaient à foie (45%), poumon (17%), ganglions lymphatiques (13%), os (11%), peau / muscle (9%), ovaire / péritoine (3%), cervelet (2%) et surrénale (1%). La biopsie MET a conduit à un diagnostic de second cancer primitif pour 5 pts, de lésion bénigne pour 1 pt et était non contributive pour 6 pts.

Chez 84 pts avec TP et MET appariés et relecture centralisée, les TP étaient luminal A (n = 22), luminal B (n = 28), triple négatif (n = 16) HER2 (n = 16) et non évaluables (n = 2). Les MET étaient luminal A (n = 13), luminal B (n = 28), triple négatif (n = 20) HER2 (n = 17) et non-évaluables (n = 6). Les taux de changement phénotypique entre TP et MET étaient: RE: 14% (kappa: 0,63, IC95% [0,47;0,8]), RP: 38% (kappa: 0,21, IC95% [0,03 ;0,39]), HER2: 3% (kappa: 0,89, IC: 95% [0,74 ;1]), Ki67: 29% (kappa: 0,37, IC95% [0,16 ; 0,59]).

**Conclusion :**

Un changement phénotypique a été observé plus fréquemment pour les TP luminal A ; seules 10/22 ont développé une MET luminal A. Un changement phénotypique a été observé pour 5/21 TP luminal B. Les sous-types triples négatifs et HER2 étaient les types les plus stables (15/15 et 15/16, respectivement). Surtout, la biopsie MET conduit à un changement de décision thérapeutique chez 25 patientes (30%). L'analyse sur le plan génomique de ces couples tumoraux TP /MET est en cours, dans un premier temps sur un panel de 90 gènes, puis en séquençage du génome entier.



MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Pathologie mammaire

## CO50. IMPACT DES RECOMMANDATIONS DE L'ASCO/CAP 2013 ET DU GEFPICS 2014 SUR LE TAUX DES HER2 EQUIVOQUES SUR MICROBIOPSIES DANS LE CANCER DU SEIN PRIMITIF ET NON-TRAITE. DONNEES ISSUES DE LA BASE NATIONALE HER-FRANCE DE L'AFQAP

**Auteurs :** M-P. CHENARD (1), E. ANGER (2), M-H. BIZOLLON (2), J. CHETRIT (2), J. KAPFER (2), M. LACROIX-TRIKI (2), C. LEFREBRE-LEROY (2), E. LEFORT-MOSSE (2), G. MAC GROGAN (2), J. PALASSE (2), T. PETIT (2), B. POULET (2), V. ROULEAU (2), E. WATKIN (2), C. EGELE (3), D. FETIQUE (3), J-P. BELLOCQ (1,2,3)

(1) Département de Pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg cedex, France  
(2) Groupe d'expertise HER-France, AFAQAP, France  
(3) AFAQAP, Hôpital de Hautepierre, 67098 Strasbourg cedex, France

### Contexte :

Les recommandations de l'ASCO/CAP de 2013 et du GEFPICS de 2014 ont redéfini les critères d'identification des cas HER2 équivoques dans le cancer du sein. Quel a été, en France, l'impact global de ces nouvelles recommandations sur le taux des cas HER2 équivoques et celui des cas HER positifs (scores 3+ et 2+ amplifiés) ?

### Objectif :

Utiliser les données colligées dans la base HER-France de l'AFQAP pour évaluer l'impact des nouvelles recommandations à l'échelle nationale.

### Méthodologie :

HER-France recueille les scores IHC de HER2 et le statut d'amplification ainsi que le type de prélèvement, le type tumoral, les scores de RO, RP et Ki67. Afin d'éviter tout biais lié aux conditions pré-analytiques potentiellement sub-optimales lors de la fixation des pièces opératoires, l'analyse a porté sur les microbiopsies, qui plus est de tumeurs primitives non-traitées. L'impact a été recherché en comparant deux périodes clairement séparées par rapport aux dates de publication des recommandations (périodes 2012-2013 et 2015-2016).

### Résultats :

Entre le 1er octobre 2011 et le 31 mars 2016, 125 structures publiques et privées ont participé sur un mode volontaire à l'enrichissement de la base et 127 204 examens ont été recensés. Parmi les 53 156 biopsies internes primitives sans traitement, la répartition des types canalaux, lobulaires, mucineux et tubuleux était respectivement de 81,7%, 13,5%, 1,6% et 0,72%. La répartition des scores HER2 0, 1+, 2+ et 3+ était respectivement de 50,4%, 24,9%, 14,5% et 10,2%. Le taux de cas HER2 positifs (3+ et 2+ amplifiés) était de 12,11% (IC95% [11.84-12.40]). Parmi les cas de score 2+, et pour les deux périodes séparées distinctement par la publication des recommandations, le taux de cas équivoques en HIS est passé de 2,27% à 10,67% (p<0,001). Pour ces mêmes périodes, le taux d'HER2 positifs (3+ et 2+ amplifiés) restait comparable, respectivement 12,30% et 11,77% (p=0,478).

### Discussion :

L'impact a été diversement rapporté dans la littérature, avec une réduction des cas équivoques (1, 2) ou une augmentation (3, 4, 5, 6), suivant des méthodes d'analyse, des conditions pré-analytiques et des tailles de séries différentes, souvent faibles.

### Conclusion :

Suite à la publication des recommandations ASCO/CAP et GEFPICS de 2013/2014, il a été constaté une augmentation du taux des cas HER2 équivoques en France. Le taux des cas HER2 positifs s'est en revanche maintenu.

### Références :

- (1) A Polonia et al. Virchows Arch 2016
- (2) R Fulton et al. Abstract USCAP 2016 n° 157, Mod Pathol 29
- (3) TH Long et al. Am J Clin Pathol 2015
- (4) KE Muller et al. Am J Clin Pathol 2015
- (5) MV Estrada et al. Abstract USCAP 2016 n° 155, Mod Pathol 29
- (6) W Hanna et al. Abstract USCAP 2016 n° 167, Mod Pathol 29

MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Pathologie mammaire

## CO51. PREMIERS RESULTATS DU PONDIX, PROGRAMME D'ACCES AU TEST ONCOTYPE DX EN PRATIQUE CLINIQUE COURANTE ET DANS DES CONDITIONS DE « VIE REELLE »

**Auteurs :** E. RUSS (1), J. KAPFER (2), A. COULON (3), L. TIXIER (4), F. MISHELLANY (4), G. FOUILHOX (4), F. PENNAULT-LLOORCA (4)

(1) Centre de Pathologie, Passy 19 rue de Passy, 75016, Paris, France  
(2) Maison Asclépios, 551 Avenue Jacqueline Auriol, 45770 Saran, France  
(3) 114 Avenue Léon Blum, 33110 Le Bouscat, France  
(4) Centre Jean Perrin, 58 Rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand cedex, France

### Objectif :

Oncotype DX® (ODX) est une signature génomique permettant de personnaliser la décision thérapeutique (DT) dans le cancer du sein RH+, HER2-. Nombreuses études cliniques ont validé son intérêt prédictif (PF) et pronostic (PC). Il est intégré dans toutes les recommandations internationales avec une différenciation forte pour sa valeur PF. Pondix a été développé pour décrire les modalités d'utilisation du test en pratique clinique, en simulant les conditions de remboursement. Il avait également pour but de décrire la population de patientes (Pt) pour laquelle ODX est prescrit et d'évaluer son impact sur les DT.

### Méthode :

Pondix a été mis en place pour une durée de 6 mois renouvelable une fois. Il permettait le recueil de données sur l'utilisation du test. Les données Pt collectées sont : âge, statut ménopausique (M) et ganglionnaire (N), les critères anatomopathologiques de la tumeur (T): Type histologique, Grade SBR (G), Taille tumorale (TT), RH, Her2, Ki67, ainsi la DT avant et après test. C'est un recueil prospectif et anonyme via une plateforme en ligne dédiée, avec un accès personnel et sécurisé.

### Résultats :

Les données analysables concernent 335 Pt, issues 40 centres actifs, ayant eu un accès ODX. Les 1er résultats montrent une utilisation du test chez des Pt M dans 66% (26% pré et 8% péri-M); 59 % sont âgées de 51-70 ans (25% : 35-50 ans, 14% > 70 ans). Les T sont de type CCI dans 85%, Grade I 16%, G II 70% et G III 14%. Les TT : <1cm 10%, 1-2 cm 56% et 2-5cm 30% ; N0 dans 70% des cas et 22% N+ (1-3). Les T sont 100% RE+; 95 % Her2-. La distribution du Ki67 est : < 10 (21%), de 10 et 20 (40%), de 21-30 (23%) et >30 (12%). En pré-test, 60% des Pt avaient une recommandation de chimio-hormonothérapie (CHT) et 40%, une hormonothérapie (HT) seule. En post test, un changement de DT est observé dans 74% des cas. La CHT est passée de 60% à 27%. Chez les Pt qui avaient DT d'HT seule en pré-test, 12% ont eu une DT CHT en post test.

### Conclusion :

ODX est souvent utilisé chez la Pt M, de 50-70 ans, N0, avec un CCI de G II et Ki67 de 10-30%. Le test est plus utilisé chez les Pt candidates à une CH, indiquant plus une visée de désescalade de CH (PF) qu'une mesure du risque (PC). La réduction de CH observée est supérieure celles déjà publiées, certainement liée à une sélection optimale des T (100% RE+ et 95% HER2-) par les Pathologistes Français. ODX est un outil efficace, il devrait être intégré, en routine, dans l'arsenal d'analyses afin d'affiner les DT.

MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Pathologie mammaire

## CO52. ANALYSE DE LYMPHOCYTES INFILTRANT LA TUMEUR REVELE DES SOUS-GROUPES DE CARCINOME CANALAIRE IN SITU DU SEIN BIOLOGIQUEMENT DIFFERENTS

**Auteurs :** M. BEGUINOT (1,4), M-M. DAUPLAT (2,4), F. KWIATKOWSKI (4), G. LEBOUDEC (1), L. TIXIER (2), C. POMEL (1), F. PENAULT-LLORCA (2,4), N. RADOSEVIC-ROBIN (2,4)

(1) Département de la chirurgie oncologique, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France

(2) Département d'anatomie et de cytologie pathologiques, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France

(3) Master 2 Biologie-Santé : Biothérapies tissulaires, cellulaires et géniques, Université Paris-Est Créteil, Faculté de médecine, 8 rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France

(4) ERTiCa, EA4677 de l'Université d'Auvergne, Faculté de médecine, 28 place Henri Dunant, 63001 Clermont-Ferrand, France

### Introduction :

Le Carcinome canalaire in situ (CCIS) du sein est une maladie hétérogène. Néanmoins sa prise en charge manque d'approche personnalisée. Les études récentes ont démontré l'influence significative des lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) sur le pronostic des cancers mammaires infiltrants. Sur cette base, nous avons étudié la densité et le phénotype des TILs dans les CCIS, en vue de la reconnaissance de sous-groupes des CCIS à biologie et à pronostic différents.

### Méthodes :

L'étude a rétrospectivement inclus 134 patientes traitées pour un CCIS au Centre Jean Perrin entre 2001 et 2005. La densité des TILs (TIL-HES) a été évaluée sur coupes entières (coloration HES) des biopsies mammaires réalisées avant tout traitement, tandis que leur phénotype a été analysé par l'immunohistochimie (pour CD8, CD4, FoxP3, CD20 et CD38) sur les puces tissulaires (TMA) construites à partir de mêmes tissus. TIL-HES a été gradée en 4 grades (0 : minimale, 1 : faible, 2 : modérée, 3 : forte) et le nombre/mm<sup>2</sup> de TILs exprimant chaque antigène déterminé par comptage. Les caractéristiques patho-biologiques des CCIS ont été également analysées : taille, architecture, grade, prolifération, nécrose, récepteurs hormonaux et le statut de HER2.

### Résultats :

La cohorte contenait 97 CCIS sans microinvasion (non-miCCIS) et 37 CCIS microinvasifs (miCCIS). La TIL-HES de grades 2+3 était plus fréquente dans les miCCIS que dans les non-miCCIS (51.5% vs. 39.0%, respectivement,  $p=0.036$ ), ainsi que la densité de tous les phénotypes des TILs sauf des CD20+ ( $0.0016 < p < 0.05$ ). Le risque de microinvasion était significativement plus élevé dans les lésions présentant un rapport entre l'ensemble des TILs CD8+ et CD4+ sur l'ensemble des CD20+ et CD38+ supérieur à 1 qu'ailleurs [OR 3.47 (1.26-9.57),  $p=0.029$ ]. Ce rapport a été significativement plus haut ( $p=0.012$ ) dans les miCCIS versus les non-miCCIS à TIL-HES de grades 2/3 (imCCIS,  $n=38$ ). Au niveau de caractéristiques pathobiologiques, il n'y avait pas de différence significative entre les miCCIS et les non-miCCIS. L'analyse de type « cluster » a confirmé les similarités significatives entre les miCCIS et les non-miCCIS, en les séparant du sous-groupe des non-miCCIS à TIL-HES de grade 0/1. Le taux de rechute en 10 ans était 13% (18/134 patientes). Aucun paramètre analysé n'a pas pu prédire la rechute. Néanmoins, les miCCIS ont reçu significativement plus de traitement initial (curage ganglionnaire, traitement adjuvant chimio- et/ou endocrine).

### Conclusion :

Ces résultats indiquent que les CCIS à dense infiltration lymphocytaire semblent être biologiquement similaires aux CCIS microinvasifs. Les TILs dans les CCIS doivent être étudiés dans les cohortes plus larges, car ils pourraient se révéler être un biomarqueur d'invasion et ainsi servir d'outil pour la personnalisation de la prise en charge de cette maladie.

MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Pathologie mammaire

## CO53. LES CARCINOMES NEUROENDOCRINES DU SEIN: ETUDE CLINIQUE, MORPHOLOGIQUE, IMMUNOHISTOCHEMIE ET MOLECULAIRE D'UNE SERIE RETROSPECTIVE DE 47 CAS

**Auteurs :** M. LAVIGNE (1), E. MENET (2), J-C. TILLE (3), M. LAE (1), L. FURHMAN (1) C. BONNEAU (2), G. DENIZIAUT (1), S. MELABI (1), R. ROUZIER (2,4) I. BIECHE (1), A. VINCENT-SALOMON (1,5)

(1) Département de pathologie, Institut Curie, Paris, France

(2) Département de pathologie, Institut Curie, Saint-Cloud, France

(3) Département de pathologie, Hôpital Universitaire de Genève, Genève, France

(4) Département de Chirurgie, Institut Curie, Université Versailles Saint Quentin, Saint-Cloud, France

(5) Institut Curie, Université de recherche PSL, INSERM U934, Paris, France

Les carcinomes neuroendocrines du sein (NEBC), constituent un sous-type rare de cancer dont la définition, la prévalence et le pronostic sont controversés dans la littérature. La classification OMS de 2012 individualise trois sous-types morphologiquement distincts: les tumeurs neuroendocrines bien différenciées, les carcinomes neuroendocrines peu différenciés et les carcinomes à différenciation neuroendocrine. L'objectif de ce travail était de préciser les caractéristiques cliniques, morphologiques, phénotypiques et moléculaires d'une série de 47 NEBC et de dégager les enjeux thérapeutiques de ce sous-type rare.

Nous avons testé un large panel immunohistochimique sur cette série de NEBC (Récepteur aux œstrogènes, à la progestérone, aux androgènes, HER2, Ki67, Chromogranine A, Synaptophysine GATA3, FOXA1, CK8/18, TTF1, CDX2, CK14, EGFR). Les données de survie ont été comparées à celles de témoins atteints de carcinome de type non spécifique, appariés sur l'âge, le grade tumoral, le statut hormonal et le statut ganglionnaire. Un séquençage parallèle massif avec l'ion PGM® (Life Technologies) a été réalisé (44 cas). La classe moléculaire et le risque de récurrence a été déterminée par le test PAM50 (Prosigna® Nanostring Technologies) (35 cas).

L'âge moyen au diagnostic était de 68,7 ans. La majorité des tumeurs exprimaient les RO, RP, GATA3, FOXA1 et CK8/18. Il existait une répartition égale de luminaux A et B en immunohistochimie comme avec le test moléculaire PAM50. L'analyse des courbes de survie montrait une survie sans récurrence significativement plus courte pour les NEBC comparée au groupe apparié de carcinomes non spécifiques mais il n'y avait pas de différence sur la survie globale ni entre les trois sous-types de NEBC. Trois mutations de PIK3CA et de TP53 ont respectivement été identifiées. Il n'y avait pas de mutation retrouvée sur les autres gènes testés. 17 NEBC (48,5%) présentaient un haut risque de récurrence avec le test PAM50. Cette étude montre que les NEBC correspondent à une entité particulière parmi les carcinomes luminaux avec un faible taux de mutation de PIK3CA. A stade égal, le risque de récurrence est plus grand que celui des carcinomes non spécifiques. Leur identification est donc nécessaire afin de mieux adapter la prise en charge thérapeutique des patientes au quotidien.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Pathologie mammaire**

**CO54. ANALYSE GLOBALE  
 DE L'ENVIRONNEMENT IMMUNITAIRE  
 DES CANCERS DU SEIN TRIPLE NEGATIF  
 DE L'ESSAI MULTICENTRIQUE  
 UNICANCER-PACS08**

**Auteurs :** E. LARDENOIS (1,2), I. TREILLEUX (2), M. CAMPONE (3), M. LACROIX-TRIKI (4), A. COLOMBE (2), L. ODEYER (2), C. CAUX (1), C. COUILLAULT (1), B. DUBOIS (1), J. MUSSARD (1), J. VALLADEAU-GUILEMOND (1), M-C. MICHALLET (1), S. CHABAUD (5), E. LAVERGNE (5), A. LARDY-CLEAUD (5), F. ANDRE (3), J. LEMONNIER (6), N. BENDRISS-VERMARE (1), C. CAUX (1)

- (1) Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Département Immunité, Virus, Inflammation, Lyon, France  
 (2) Plateforme de Recherche translationnelle d'histologie, Département de Biopathologie, Centre Léon Bérard, Lyon, France  
 (3) Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes Saint-Herblain, France  
 (4) Institut Gustave Roussy, Villejuif, France  
 (5) Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Pôle Biostatistiques, Centre Léon Bérard, Lyon, France  
 (6) UCBG, D UNICANCER, Paris, France

**Introduction :**

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) représente 15% des cancers du sein, et est de mauvais pronostic avec un risque élevé de rechute précoce et de métastases. Le traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie, mais la réponse histologique complète n'est obtenue que dans 25% des TNBC. Des études d'expression génique ont montré que la réponse immunitaire est corrélée positivement à la survie et à la réponse à la chimiothérapie dans les TNBC. Par ailleurs, un nombre élevé de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) est associé à une augmentation de la survie et une diminution des rechutes à distance dans les TNBC, indépendamment des autres facteurs pronostiques. Toutefois, une analyse approfondie de l'infiltrat immunitaire dans les TNBC n'a jamais été réalisée à ce jour.

**Objectif :**

L'objectif de cette étude était de réaliser une analyse globale de l'environnement immunitaire des TNBC afin d'identifier i) les paramètres immunitaires critiques liés à l'évolution clinique des TNBC et ii) de nouvelles cibles thérapeutiques ou stratégies pour augmenter la réponse immunitaire anti-tumorale dans les TNBC.

**Méthode :**

Une analyse rétrospective du microenvironnement immunitaire des TNBC a été réalisée par immunohistochimie sur la cohorte Unicancer PACS 08 regroupant sur tissu micro-array 500 cas de TNBC (N+/N-) et 161 cas de tumeur du sein ER+ PR- Her2- (N+). Différentes populations immunitaires infiltrantes ont été analysées grâce aux marqueurs CD3/CD8 pour les lymphocytes T (LT), FoxP3 pour les LT régulateurs, NKp46 pour les cellules NK, CD20 pour les lymphocytes B, DC-LAMP pour les cellules dendritiques (CD) matures, BDCA2 pour les CD plasmocytoides, CD163 pour les macrophages et MPO pour les polynucléaires neutrophiles. L'évaluation de l'expression de points de contrôle immunitaire (PDL1, ICOS) a également été réalisée.

**Résultats :**

Les analyses statistiques de cette étude sont en cours afin de corrélérer i) les paramètres immunitaires entre eux et ii) les paramètres immunitaires aux données cliniques (médiane de suivi de 5.5ans) comme la survie des patientes, la progression tumorale et à la réponse thérapeutique.

**Discussion et conclusion :**

Cette étude permettra l'identification de nouveaux biomarqueurs pronostiques des TNBC et pourraient avoir des implications thérapeutiques futures pour ce sous-type de cancer du sein agressif.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
**Endocrinologie / Tumeurs cérébrales**

**CO55. ETUDE COMPARATIVE DE L'INDICE  
 MITOTIQUE ET DE L'INDICE DE PROLIFERATION  
 PAR LE KI67 DANS LA DETERMINATION  
 DU GRADE DES TUMEURS/CARCINOMES  
 NEUROENDOCRINES DU PANCREAS :  
 CONCORDANCE ET REPRODUCTIBILITE INTER-  
 OBSERVATEUR**

**Auteurs :** L. SCHERMAN (1), L. DIBOMBE (2), B. CARNAILLE (3), C. DOCAO (4), S. AUBERT (5), F. RENAUD (6), E. LETEURTRE (7)

- (1) Pôle de Biologie Pathologie Génétique du CHU de Lille, Bd du Professeur J. Leclercq, 59037 Lille, France  
 (2) Pôle de Biologie Pathologie Génétique du CHU de Lille, Bd du Professeur J. Leclercq, 59037 Lille, France  
 (3) Service de chirurgie endocrinologique, 2 Avenue Oscar Lambret, 59000 Lille, France  
 (4) Service d'endocrinologie, 2 Avenue Oscar Lambret, 59000 Lille, France  
 (5) Pôle de Biologie Pathologie Génétique du CHU de Lille, Bd du Professeur J. Leclercq, 59037 Lille, France  
 (6) Pôle de Biologie Pathologie Génétique du CHU de Lille, Bd du Professeur J. Leclercq, 59037 Lille, France  
 (7) Pôle de Biologie Pathologie Génétique du CHU de Lille, Bd du Professeur J. Leclercq, 59037 Lille, France

**Introduction :**

Les tumeurs/carcinomes neuroendocrine du pancréas (TNE/CNEp) présentent un potentiel de malignité variable. Le grade tumoral est défini par l'indice mitotique (IM) et/ou l'indice de prolifération (IP). Nous avons comparé différentes méthodes d'évaluation de ces indices en évaluant leur reproductibilité inter-observateur et leur concordance afin de définir la méthode la plus adaptée en pratique courante.

**Matériel :**

42 TNE/CNEp ont été analysées. L'IM était évalué par compte de mitoses sur 50 champs au fort grossissement (HPF). L'IP était évalué par l'analyse du Ki67 sur au moins 2000 cellules au microscope. La reproductibilité inter-observateur, la concordance entre ces deux méthodes et leur concordance avec la méthode d'évaluation de l'IP sur image imprimée étaient évaluées. Chaque méthode était chronométrée.

**Résultats :**

L'IM et l'IP évalués au microscope étaient concordants (Rho = 0.76). La reproductibilité inter-observateur était excellente pour ces deux méthodes (respectivement kappa=0.83, kappa=0.90). Ces deux méthodes étaient concordantes avec la méthode d'évaluation de l'IP sur image imprimée (respectivement : Rho = 0.72 and Rho = 0.90). Le compte mitotique, l'évaluation de l'IP par compte au microscope et compte sur photo imprimée nécessitaient un temps d'analyse respectif de 15, 11 et 45 minutes.

**Conclusion :**

L'IP évalué au microscope montrait sur notre série une excellente reproductibilité inter-observateur, une excellente concordance avec la méthode d'analyse de l'IP sur photo imprimée et était une méthode plus rapide à effectuer que l'IM. Lorsqu'une étude immunohistochimique est réalisable avec un anticorps anti-Ki67, elle permet à elle seule l'évaluation du grade des tumeurs/carcinomes neuroendocrines du pancréas sans nécessiter l'évaluation systématique conjointe de l'indice mitotique.

MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Endocrinologie / Tumeurs cérébrales

**CO56. CARACTERISTIQUES CLINICOPATHOLOGIQUES ET MOLECULAIRES DES MICROCARCINOMES PAPILLAIRES DE LA THYROÏDE AVEC EXTENSION EXTRATHYROÏDIENNE**

**Auteurs :** M. NOURIEH (1), A. PUJALS (1), S. HELBERT-DAVIDSON (2), M. OLLIER (1), Y. ALLORY (1), P. GAULARD (1)

(1) Département de Pathologie, CHU Henri Mondor, 51 Avenue de Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010, Créteil, France  
(2) Service de médecine nucléaire, CHU Henri Mondor, 51 Avenue de Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010, Créteil, France

**Introduction :**

Le terme microcarcinome papillaire de la thyroïde définit les carcinomes mesurant moins de 10 mm de grand axe. Ils sont classés pT1a selon la classification TNM (UICC/AJCC 7ème édition) en l'absence d'une extension extrathyroïdienne. Le stade devient pT3 s'il y a une extension au tissu adipeux ou musculaire périthyroïdien. La plupart de ces carcinomes papillaires sont de bon pronostic. Les facteurs de mauvais pronostic sont liés à l'âge (>45 ans), la taille tumorale, l'extension extrathyroïdienne, la qualité de l'exérèse chirurgicale et la présence de métastase.

**Objectif :**

Le but de cette étude est de décrire les caractéristiques anatomocliniques et moléculaires d'une série de microcarcinomes papillaires avec extension extrathyroïdienne.

**Méthodes :**

Une analyse morphologique a été réalisée pour tous les microcarcinomes papillaires avec extension extrathyroïdienne, opérés à l'hôpital Henri Mondor, entre janvier 2005 et Décembre 2015. Les microfoyers de carcinome papillaire associé à un autre carcinome papillaire de plus de 10 mm ou un autre cancer thyroïdien ont été exclus de cette étude. Les données cliniques ont été recueillies pour toutes ces tumeurs. Une extraction d'ADN tumoral a été réalisée pour 7 cas afin d'étudier les mutations du gène BRAF en utilisant la technique de PCR-HRM et de PCR spécifique d'allèle.

**Résultats :**

Vingt-neuf microcarcinomes papillaires avec extension extrathyroïdienne ont été identifiés parmi 392 carcinomes papillaires. Cette série comportait 21 femmes et 8 hommes. L'âge moyen des patients était de 54 ans (35-76 ans). Deux patients avaient une histoire familiale de cancer thyroïdien. Quatre patients avaient un antécédent d'un autre cancer lors du diagnostic (côlon, sein, prostate et lymphome). Les tumeurs mesuraient entre 3 et 10 mm (moyenne=7.5 mm, médiane=8 mm). Tous ces carcinomes étaient au stade pT3a. Neuf des 29 patients (31%) avaient une tumeur bilatérale. Quinze des 29 patients avaient une tumeur multifocale (52%). Quatre tumeurs sur les 29 étaient encapsulées (14%). Des embolies tumorales et des métastases ganglionnaires ont été observés dans 2 et 9 cas respectivement. Le nombre de ganglions métastatique variait de 1N+ à 11N+. Une architecture vésiculaire a été observée dans 20 cas. Les cellules tumorales présentaient un aspect oncocytaires dans 9 cas. Des lésions de thyroïdite lymphocytaire ont été observées dans 13 cas. La mutation V600E du gène BRAF a été identifiée dans toutes les tumeurs testées (7 cas sur 7).

Une récurrence ganglionnaire a été observée chez un seul patient dix mois après la chirurgie initiale. Tous les patients sont vivants sans évidence de cancer.

**Conclusion :**

Les microcarcinomes papillaires de la thyroïde avec extension extrathyroïdienne représentent une entité rare (7% des carcinomes papillaires dans notre série). Ils sont rarement encapsulés et peuvent présenter des embolies tumorales et des métastases ganglionnaires. La mutation V600E est fréquente. Néanmoins, leur pronostic semble excellent.

MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Endocrinologie / Tumeurs cérébrales

**CO57. ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE FRANÇAISE PORTANT SUR L'EVALUATION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DE 33 TUMEURS CORTICO-SURRENALIENNES A CELLULES ONCOCYTAIRES OPEREES ENTRE 2000 ET 2014 (SOUS L'EGIDE DU RESEAU COMETE)**

**Auteurs :** K. RENAUDIN (1), S. SMATI-GRANGEON (2), A. ALGHUZLAN (3), S. AUBERT (4), E. LETEURTRE (4), M. PATEY (5), M. SIBONY (6), N. STURM (7), F. ISSIER (8), R. LIBE (6), E. BAUDIN (3), J. BERTHERAT (6), E. MIRALLIE (1), D. DRUI (2)

(1) CHU Hôtel Dieu, 9 quai Moncoussu, 44093 Nantes, France  
(2) CHU Hôpital Laennec, bd Jacques Monod, 44093 Nantes, France  
(3) IGR, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, France  
(4) CHU, ave Oscar Lambret, 59037 Lille, France  
(5) CHU Robert Debré, Avenue du Général Koenig, 51092 Reims, France  
(6) Hôpital Cochin, 27 rue du faubourg Saint Jacques, 75679 Paris, France  
(7) Hôpital Albert Michallon, BP217, 38043 Grenoble, France  
(8) Hôpital Pitié Salpêtrière, 83 bd de l'Hôpital, 75651 Paris, France

Les tumeurs corticosurrénales à cellules oncocytaires (TCS-O) représentent un sous-groupe rare de tumeurs surrénales dont le potentiel de malignité est surestimé par le score de Weiss. Des scores alternatifs existent, qui s'affranchissent des critères cytologiques inhérents au caractère oncocytaires des cellules tumorales, tels que le score LWB (Lin-Weiss-Bisceglia) actuellement conseillé (Bisceglia M. 2004) ou l'algorithme réticuline (AR) (Volante M. 2009).

Etude rétrospective, multicentrique, de 33 TCS-O [12 « mixtes » (50 à 90% de cellules oncocytaires et 21 « pures » (>90% de cellules oncocytaires)], sélectionnées après relecture centralisée par les référents du réseau COMETE, avec comparaison de 3 scores histopronostiques (LWB, Weiss et AR) et recueil des données cliniques. Les tumeurs ont été classées selon LWB en : bénignes (n=7), borderline (n=5) et malignes (n=21) ; selon Weiss en : bénignes (n=3) et malignes (n=30) et selon l'AR en : bénignes (n=10) et malignes (n=20). Les critères de malignité les plus fréquents étaient : l'index mitotique >5/50 HPF (54%), les mitoses atypiques (57%), la nécrose (39%), le poids >200 g (38%) et plus rarement le caractère invasif (invasion veineuse 15% et/ou capsulaire 24%) et la taille >10 cm (21%). Toutes les tumeurs bénignes ou borderline, quel que soit le score, avaient un Ki67 <5%. 55% des tumeurs malignes avaient un Ki67 ≥5%. Les 5 tumeurs présentant un Ki67 ≥10% étaient considérées malignes avec tous les scores.

Cinq cas présentaient des discordances majeures entre les scores :  
- 2 cas considérés malins selon LWB et bénins avec l'AR, avec comme unique critère majeur de malignité l'existence d'une mitose atypique isolée.

- 3 cas considérés comme borderline selon LWB et bénin avec l'AR, avec comme critères mineurs de malignité le poids et/ou la taille et pour l'un d'entre eux la nécrose focale associée.

Le suivi médian a été de 36 mois. Un patient est décédé de sa maladie après 23 mois et un autre est vivant avec une maladie résiduelle, à 24 mois de suivi après avoir tout deux bénéficié d'une chirurgie et d'un traitement adjuvant par mitotane et radiothérapie. Ces deux patients présentaient des tumeurs malignes selon tous les scores avec les Ki67 les plus élevés de la série (respectivement 20 et 15%).

Cette étude rétrospective confirme l'évolution plutôt indolente des TCS-O. Leur potentiel de malignité semble surestimé par les scores histopronostiques existant en particulier quand les critères péjoratifs sont isolés comme les mitoses atypiques ou un poids >200 g. L'AR est une alternative intéressante au score LWB. Le Ki67 apparaît discriminant pour le pronostic.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
 Endocrinologie / Tumeurs cérébrales

**CO58. ANALYSE HISTOLOGIQUE DE 190 CAS DE CANCERS DE LA THYROÏDE METASTATIQUES A DISTANCE A LA RECHERCHE DE NIFTP**

**Auteurs :** M. KOSSAI (1), M. KORDAHI (1), A. BERDELOU (2), D. DEANDREIS (2), D. HARTL (2), S. LEBoulLEUX (2), M. SCHLUMBERGER (2), J-Y. SCOAZEC (1), A. ALGHUZLAN (1)

(1) Service d'anatomie pathologique, Gustave Roussy, 114 rue Edouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

(2) Service de médecine nucléaire et de cancérologie endocrinienne, Gustave Roussy et Université Paris Saclay, 114 Rue Edouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

**Introduction :**

Le cancer papillaire de la thyroïde, de variant folliculaire, encapsulé (CPTVFE) représente une entité indolente lorsque la lésion est non invasive et vient récemment d'être renommé « néoplasme thyroïdien folliculaire non invasif avec caractéristiques nucléaires de type papillaire » ("non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features" (NIFTP)).

**Objectif :**

Le but de cette étude est d'analyser une cohorte de carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire métastatiques à distance afin d'identifier d'éventuels cas de NIFTP.

**Méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des cancers thyroïdiens de souche folliculaire différenciés métastatiques à distance vus à Gustave Roussy. Les documents histologiques ont été revus par deux pathologistes. Les critères suivants ont été reportés : type et sous-type histologiques, présence d'une capsule tumorale, invasion de la capsule, extension extra-thyroïdienne, invasion vasculaire, présence de nécrose et index mitotique sur 2mm<sup>2</sup>.

**Résultats :**

Cent quatre-vingt-trois patients atteints de carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire métastatiques à distance avaient un prélèvement archivé dans le département. La tumeur primitive était disponible dans 52,4% des cas (96 patients). 54 cas (56%) ont été classés en carcinome papillaire, 18 cas (18,7%) en carcinome folliculaire bien différencié ou polymorphe et 24 cas (25%) en carcinome peu différencié. Dix cas de carcinomes papillaires (18,5%) étaient de variant folliculaire ; 3 de ces cas étaient encapsulés, et tous les trois présentaient une invasion capsulaire et vasculaire. Aucun cas de CPTVFE sans invasion (NIFTP) n'a été retrouvé.

**Discussion :**

Le carcinome papillaire représente le type de cancer thyroïdien le plus fréquent dans cette série de cas métastatiques à distance. Près de 6% d'entre eux étaient de variant folliculaire encapsulés et tous étaient avec invasion. Il est donc indispensable de réaliser un examen microscopique attentif et complet de la capsule tumorale afin de déterminer le caractère invasif ou non d'une lésion encapsulée.

**Conclusion :**

Aucun cas de CPTVFE non invasif (renommé NIFTP) n'a été retrouvé dans cette série de cancers thyroïdiens métastatiques à distance, en accord avec de récents travaux portant sur la nature indolente de ce type de carcinome.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFP**  
 Endocrinologie / Tumeurs cérébrales

**CO59. TUMEURS NEUROENDOCRINES DU PANCREAS : ÉVALUATION DE L'INDEX DE PROLIFERATION KI-67 SUR LAMES NUMERISEES A L'AIDE D'UN COMPTE SUR TABLETTE**

**Auteurs :** S. GARDRAT (1), A. BARDIER (1), E. DA-MAIA (1), A. GLOAGEN (2), V. LOOTEN (1), G. LE NAOUR (2), F. CAPRON (1,2), F. TISSIER (1,2)

(1) Service d'anatomie pathologique 1, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière Charles Foix, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

(2) UIMAP, Université Pierre et Marie Curie, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France

**Introduction :**

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEPs) sont rares et parfois métastatiques d'emblée. L'index de prolifération Ki-67 est un élément intervenant dans la décision thérapeutique en association avec la pente évolutive tumorale. Il a été défini en trois grades : G1 (faibles capacités prolifératives, index Ki67  $\leq$ 2%), G2 (capacités prolifératives intermédiaires, index Ki67 compris entre 3% et 20%) et G3 (capacités prolifératives élevées, index Ki67  $>$ 20%). L'ENETS recommande de compter 2000 noyaux, l'OMS 500 à 2000, dans les zones de plus forte densité de cellules marquées, « hot-spots».

**Objectifs :**

Évaluer deux techniques de comptage de l'index Ki-67 : au microscope optique conventionnel (MO) versus support numérique (NUM) sur tablette, et déterminer la reproductibilité intra-observateur et inter-observateur.

**Méthodes :**

Notre étude a porté sur 34 cas de TNEPs. Deux observateurs (senior1 et junior) ont estimé l'index Ki-67 au microscope optique conventionnel et trois observateurs (senior1, senior2, junior) sur tablette numérique. La reproductibilité de ces deux techniques a été évaluée selon 2 approches : la corrélation de Pearson (Ki67) et le Kappa pour la concordance (Grades).

**Résultats :**

Les corrélations intra-observateur NUM évaluées sur 10 des cas sont élevées (senior1 : 0,9966 ; senior2 : 0,9994 ; junior : 0,9997). Les corrélations de Pearson inter-observateurs NUM sur tablette (junior/senior1 : 0,997 ; junior/senior2 : 0,996 ; senior1/senior2 : 0,995) sont plus élevées qu'en microscopie optique (junior/senior1 : 0,903). La concordance inter-observateur en NUM est presque parfaite avec un Kappa à 0,933 tous grades confondus : pour le grade 1, Kappa à 0,92 ; pour le grade 2, Kappa à 0,888 ; pour le grade 3, Kappa à 1. Au MO, la concordance inter-observateur est presque parfaite avec un Kappa à 0,848, tous grades confondus, légèrement plus bas que celui obtenu sur support NUM.

**Discussion et conclusion :**

Dans les TNEPs, la reproductibilité inter-observateur du comptage numérique du Ki-67 effectué sur tablette est élevée, quelque soit l'expérience du lecteur. L'utilisation d'une tablette, malgré son coût et la durée du comptage, pourrait être une alternative très intéressante. Elle permet également une traçabilité des résultats. L'utilisation de cet outil entraîne une réévaluation des seuils notamment avec les nombres à virgule, plus adaptée au support numérique. Le défi, dans le futur, sera d'automatiser le comptage avec des algorithmes performants.

MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFP  
Endocrinologie / Tumeurs cérébrales

### CO60. ÉTUDE DE FAISABILITE DE LA QUANTIFICATION PAR ANALYSE D'IMAGES DES MARQUEURS D'HYPOXIE HIF-1, HIF-2, HIF-3 DANS LES GLIOBLASTOMES

**Auteurs :** D. PHO (1), N. ELIE (2), G. LEVALLET (1), S. VALABLE (3), K. BORDJI (3), D. DIVOUX (3), V. RIGAU (4), B. PLANCOULAIN (2), M. BERNAUDIN (3), E. LECHAPT (1,3)

(1) CHU de Caen Service d'Anatomie et Cytologie Pathologique avenue de la côte de Nacre, 14033 Caen, France  
(2) Normandie Université UNICAEN SRF ICORE Plateau CMABIO-HIQ Esplanade de la Paix, 14032 Caen, France  
(3) CNRS UNICAEN CEA UMR6301-ISTCT équipe CERVOxy GIP CYCERON, 14074 Caen, France  
(4) CHU Gui de Chauliac, Département of Pathologie, 80 Avenue Augustin Fliche, 34 295 Montpellier cedex 5, France

#### Introduction :

Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes. Leur progression est associée à des phénomènes d'angiogenèse, d'hypoxie et d'invasion. La famille des facteurs de transcription HIF pour Hypoxia Inducible Factor comprend 3 membres (HIF-1, HIF-2 and HIF- 3). HIF-1 est le facteur majeur dans la réponse cellulaire à l'hypoxie, de par sa capacité à réguler l'expression de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme cellulaire, la survie, la migration et l'angiogenèse. HIF-1 est surexprimé dans les glioblastomes. Les rôles biologiques de HIF2 et HIF 3 semblent distincts de ceux de HIF1, voire divergents et leur niveau d'expression dans les gliomes reste peu connu.

#### Objectif :

Évaluer par analyse d'image (AI) les niveaux d'expression des facteurs HIF dans des gliomes.

#### Matériel et méthodes :

L'expression des facteurs HIF et  $\beta$ III-tubuline a été étudiée par immunohistochimie dans 29 gliomes de grade II à IV, recueillis entre octobre 2010 et octobre 2011. Les tissus tumoraux proviennent de patients participant à une étude prospective, monocentrique, visant à évaluer un traceur d'hypoxie – [(18)F]FMISO – en imagerie TEP. Les immunomarquages ont été numérisés en lame virtuelle, au moyen d'un scanner Aperio CS® équipé d'un objectif x20. Une estimation d'un H-score sur dix hot-spots a été effectuée par AI à l'aide d'algorithmes détectant les noyaux et le cytoplasme. L'étape de validation a consisté à comparer le pointage par un pathologiste des cellules marquées ou non avec le résultat d'AI sur un territoire défini par une grille de stéréologie pour 5 patients.

#### Résultats :

L'expression de HIF-1 and HIF-2 est nucléaire, cytoplasmique et nucléaire pour HIF-3. HIF-1 n'est détecté que dans les glioblastomes, notamment dans les zones de nécrose palissadique. L'expression de HIF-2 est observée dans tous les gliomes indépendamment du grade. L'expression de HIF-3 est plus élevée dans les glioblastomes. Les résultats préliminaires montrent une bonne corrélation ( $R^2=0,87$ ) pour les événements comptabilisés par l'AI et le pathologiste. Cependant, des événements sont discordants, tels que les débris comptabilisés par l'AI ou des oublis du pathologiste.

#### Conclusion :

L'analyse d'image pourrait constituer une méthode d'évaluation pour des biomarqueurs nucléaires mais également cytoplasmiques dans les gliomes. Ces résultats préliminaires montrent que le profil d'expression des facteurs HIF1 et HIF-3 varie selon le grade des gliomes.

MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFCC  
Cytopathologie

### CO61. PREVALENCES ELEVEES D'HPV ET D'ANOMALIES CYTOLOGIQUES CHEZ DES FEMMES DE PLUS DE 65 ANS N'AYANT PAS ADHERE AU DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

**Auteurs :** A. LUQUAIN (1,3), E. BELGLAIAA (2,3,4), D. GUENAT (1,3), S.VRECKO (3), D. RIETHMULLER (1,3,4), S. VALMARY-DEGANO (1,3,4), I. BEDGEDJIAN (1), S. CHOUHAM (2), J.L. PRETET (1,3,4), C. MOUGIN (1,3,4)

(1) Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon, 3 Bd A. Fleming, F-25000, Besançon, France  
(2) Laboratoire de Biologie Cellulaire et Génétique Moléculaire, Université Ibn Zohr, Agadir, Maroc  
(3) COMUE UBFC, 19 Rue Ambroise Paré, F-25000 Besançon, France  
(4) EA 3181, 19 Rue Ambroise Paré, F-25000 Besançon, France

#### Introduction et objectif :

Il est clairement établi que l'infection persistante à papillomavirus humains (HPV) est responsable de l'apparition d'anomalies cytologiques et histologiques du col de l'utérus, cependant le test HPV n'est pas, actuellement, recommandé dans le programme de dépistage. Peu d'études ont été menées chez les femmes âgées et l'objectif de ce travail a été de déterminer la prévalence des anomalies cytologiques et des HPV haut risque (HPVhr) dans les frottis cervico-utérins (FCU) de femmes françaises âgées de plus de 65 ans n'ayant pas suivi les recommandations du dépistage.

#### Méthodes :

Entre 2002 et 2012, 796 femmes françaises âgées de 66 à 99 ans, de recrutement hospitalier, ont été co-testées en cytologie et HPVhr par Hybrid Capture 2 (hc2). Un génotypage spécifique des HPV 16/18/45 par PCR temps réel a été réalisé sur les cas hc2 positifs. Le suivi des femmes avec FCU normal a été conduit sur une période moyenne de 29 mois.

#### Résultats :

La très grande majorité des femmes (87%) n'avait jamais été dépistée et 13% avaient eu un FCU au cours de leur vie. Des anomalies cytologiques ont été détectées dans plus de 30 % des cas; les cancers du col de l'utérus (CCU) représentaient 2,9 % des cas. Les lésions bénignes étaient plus fréquentes chez les femmes âgées de 66 à 75 ans alors que les lésions de haut grade et les cancers ont été diagnostiqués préférentiellement chez les femmes de plus de 76 ans ( $p=0,02$ ). La prévalence des HPVhr était de 22,7%. L'HPV 16 était le génotype le plus fréquent (23,8 %), suivi par l'HPV 45 (7,7 %) et l'HPV 18 (3,9 %). Le taux d'HPVhr augmentait avec la gravité de la lésion ( $p < 0,001$ ) et l'HPV 16 a été identifié dans 50 % des cancers. Les femmes avec un frottis normal qui ont développé une CIN3 étaient HPV16 positives à l'entrée dans l'étude ; aucune femme HPVhr négative n'a présenté de lésion de haut grade.

#### Conclusion :

Cette étude rapporte des taux élevés d'anomalies cytologiques et d'infections à HPVhr, dans une population française hospitalière âgée de plus de 65 ans et sous-dépistée. Les résultats reflètent les conséquences d'un dépistage opportuniste et d'une faible couverture de la population. Enfin, un frottis et un test HPV devraient être proposés à ces patientes à risque de CCU.

Luquain A. et al. High prevalence of abnormal cervical smears in a hospital cohort of French women beyond the upper age limit screening program. Preventive Medicine 2015; 81:157-162

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFCC**  
**Cytopathologie**

**CO62. EVALUATION DE LA SENSIBILITE DE LA CYTOLOGIE BILIAIRE A PARTIR D'UNE COHORTE DE TUMEURS MALIGNES BILIAIRES HISTOLOGIQUEMENT Prouvees**

**Auteurs :** A. LAURENT-BELLUE (1), F. BEUVON (1), A. ROUQUETTE (1), S. LEBLANC (2), F. PRAT (2), B. TERRIS (1)

(1) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux universitaires Paris centre, site Cochin, Faculté de médecine Paris Descartes, Service de pathologie, 27 rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France  
 (2) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux universitaires Paris centre, site Cochin, Faculté de médecine Paris Descartes, Service de Gastroentérologie, 27 rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

**Introduction :**

Les sténoses biliaires, en particulier supra-pancréatiques, posent fréquemment des problèmes diagnostiques concernant leurs natures bénignes (inflammatoire, ischémique, traumatique, ...) ou malignes. Sur le plan digestif, elles représentent les dernières lésions d'accès difficile pour le diagnostic cyto-histologique. La cytologie biliaire effectuée à partir de la bile ou d'un brossage endo-biliaire est fréquemment utilisée mais la sensibilité diagnostique demeure imparfaite, oscillant entre 43 et 89%. Des prélèvements histologiques sont ainsi de plus en plus souvent effectués. Ils consistent à réaliser des biopsies endo-biliaires sous CPRE ou sous cholangioscopie (spyglass) ou des ponction sous échocodocopie (PEE) au niveau du site de la sténose ou sur des ganglions péri-choledociens. La plupart des études antérieures ont évalué la sensibilité diagnostique de la cytologie biliaire par rapport à des données d'imagerie ou d'évolution clinique péjorative.

**Objectifs :**

Nous avons souhaité déterminer dans une étude unicentrique la sensibilité de la cytologie biliaire dans une large série où des prélèvements histologiques positifs étaient obtenus de chez les mêmes malades. L'objectif secondaire était d'évaluer la difficulté du diagnostic histologique à partir des biopsies.

**Méthodes :**

Parmi les 703 prélèvements biliaires réalisés sur une période de 10 années, 160 tumeurs malignes des voies biliaires non ampullaires ont été diagnostiquées à partir de biopsies endo-biliaires (106 prélèvements) et/ou de ponctions sous échocodocopie (60 prélèvements). Au sein de cette cohorte, 40 cytologies à partir de bile et/ou 77 brossages biliaires ont été effectués au sein de cette cohorte. Les cytologies de catégories V (suspectes de malignité) et VI (malignes) étaient considérées comme positives. Nous avons parallèlement évalué la qualité des biopsies endo-biliaires.

**Résultats :**

La sensibilité de l'analyse cytopathologique de la bile et du brossage biliaire était respectivement de 38% et 53%. La sensibilité atteignait 63% pour les prélèvements associant bile et brossage. Les biopsies endo-biliaires étaient souvent d'interprétation difficile en raison de la paucicellularité du matériel tumoral analysable.

**Conclusion :**

Bien qu'une analyse couplée de la bile et d'un brossage biliaire améliore la sensibilité du diagnostic cytopathologique des sténoses tumorales biliaires, la performance de ces techniques demeure imparfaite justifiant en cas de résultats négatifs la réalisation de biopsies endo-biliaires.

**MARDI 8 NOVEMBRE**  
**COMMUNICATIONS ORALES SFCC**  
**Cytopathologie**

**CO63. COMPARAISON ENTRE LE FROTTIS ANAL ET LE TEST HPV POUR LE DEPISTAGE DES LESIONS PRECANCEREUSES DE LA MARGE ANALE DANS UNE POPULATION A RISQUE**

**Auteurs :** J. MEILLEROUX (1), G. DANIEL (1), S. EVRARD (1), M. MULARCZYK (2), C. BASSET (1), C. PASQUIER (3), M. COURTADE-SAÏDI (1)

(1) Service d' Anatomie et Cytopathologie Pathologiques, Pôle IUC Oncopole CHU, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France  
 (2) Service de Dermatologie et médecine sociale, Pôle santé publique et médecine sociale, Hôpital La Grave, Place Lange TSA 60033, 31059 Toulouse cedex 9, France  
 (3) Service de Virologie, Pôle biologie, Institut Fédératif de Biologie (IFB), 330 avenue de Grande-Bretagne - TSA 40031 , 31059 Toulouse cedex 9, France

**Introduction :**

L'incidence du cancer du canal anal a significativement augmenté ces dernières années en particulier dans les populations à risque comme les homosexuels et les immunodéprimés. Les lésions précancéreuses ou néoplasies intra-épithéliales précèdent souvent l'apparition du cancer et sont très souvent liées à l'infection par l'HPV (Human Papilloma Virus). De plus en plus, la cytologie anale prend une place importante comme outil de dépistage de ces lésions HPV induites, mais également comme méthode peu invasive de suivi de ces patients.

L'objectif de notre étude était d'analyser dans une population à risque quelle était la proportion de lésions découvertes sur les frottis anaux et dans combien de cas ces dernières étaient associées à un test HPV positif.

**Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique réalisée au CHU de Toulouse entre 2007 et 2015, portant sur des patients à risque élevé de lésions anales. Pour chaque patient, nous disposions d'un ou plusieurs frottis anaux et des tests HPV correspondants réalisés selon une technique PCR multiplex. Nous avons classé ces frottis en cinq catégories selon la classification Bethesda 2014 : absence de lésion (RAS) ; ASC-US (atypical squamous cells-undetermined significance), ASC-H (atypical squamous cells-cannot be excluded a high-grade squamous intraepithelial lesion), LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) et HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion). Pour chaque catégorie, nous avons analysé la proportion de tests HPV positifs.

**Résultats :**

601 patients dont l'âge moyen était de 54 ans ont été inclus. Pour 219 d'entre eux plus d'un frottis avait été réalisé dans la période d'inclusion (entre 2 et 11, avec des intervalles de 6 mois à un an). Nous disposions de 819 frottis, dont 264 classés RAS (32%), 111 classés ASC-US (13.5%), 52 ASC-H (6.3%), 332 LSIL (40.5%) et 16 HSIL (2%). Nous disposions de 771 tests HPV contributifs. Parmi les RAS, 136/250 (54.4%) étaient négatifs, 106/250 (42.4%) étaient positifs pour du haut risque (HR). Parmi les ASC-US, 49/108 (45.4%) étaient négatifs, 51/108 (47.2%) étaient positifs pour du HR. Parmi les ASC-H, tous étaient associés à de l'HPV HR 48/48 (100%). Parmi les LSIL, 48/311 (15.4%) étaient négatifs, 234/311 (75.2%) étaient positifs pour du HR. Enfin parmi les HSIL, 14/15 (93.3%) étaient positifs pour du HR. La corrélation histo-cytologique est en cours.

**Conclusion :**

Dans cette population, le test HPV n'est pas spécifique pour le triage et la détection de lésions intra-épithéliales de haut grade. Compte tenu de la fréquence des lésions malpighiennes observées, la poursuite de la surveillance par le frottis anal est justifiée.

MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFCC  
Cytopathologie

**C064. CYTOPONCTION A L'AIGUILLE FINE D'UN NODULE THYROÏDIEN : CARCINOME MEDULLAIRE ET FAUX SEMBLANT**

**Auteurs :** M. TALAGAS (1), S. ANDRIEU (1), S. COSTA (1), F. BAREL (1), V. CONAN-CHARLET (1)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHRU Brest, France

**Introduction :**

Le carcinome médullaire de la thyroïde est une tumeur peu fréquente, de diagnostic cytologique difficile, notamment en cytologie conventionnelle. Il est volontiers sous-diagnostiqué, mais a contrario certains de ses diagnostics différentiels peuvent être source de faux positifs.

**Objectif :**

Le cas présent illustre un diagnostic différentiel cytologique trompeur de carcinome médullaire de la thyroïde.

**Méthodes :**

Une femme de 48 ans a bénéficié, dans le cadre du diagnostic de la thyroïde en un jour, d'une cytoponction échoguidée d'un nodule thyroïdien médio-lobaire. Ce nodule était bien limité, d'échostructure mixte, très hypoéchogène et très vascularisé. Les lames d'étalement ont été colorées au May-Grundwald Giemsa.

**Résultats :**

Les étalements, pauvres en colloïde, étaient modérément cellulaires, comportant des cellules isolées pour la plupart plasmocytoides avec un ou deux noyaux déjetés en périphérie. Ces noyaux étaient ronds, discrètement augmentés de volume, avec une chromatine fine, sans nucléole ni inclusion intranucléaire. L'anisonucléose était peu marquée. Les cytoplasmes étaient assez abondants, légèrement basophiles ou grisâtres, dépourvus de granulations. Quelques cellules de grande taille étaient également retrouvées, avec des noyaux très volumineux, à la chromatine fine et aux contours irréguliers.

Le diagnostic retenu selon le Système Bethesda 2010 a été celui de Suspect de malignité (carcinome médullaire), invitant à proposer une exérèse chirurgicale et à confronter ce résultat au dosage sérique de la calcitonine qui s'est avéré normal.

Une lobo-isthmectomie droite avec curage récurrentiel droit et trachéal a été réalisée permettant de poser le diagnostic histologique d'adénome trabéculaire à cellules oncocytaires avec nombreux foyers de dystrophies nucléaires. Les cellules exprimaient le TTF1 mais pas la calcitonine.

**Conclusion :**

Les lésions folliculaires à cellules oncocytaires, qui sont également des indications chirurgicales, se distinguent classiquement du carcinome médullaire par la présence de noyaux nucléolés. Dans le cas décrit, la présence inhabituelle de cellules de grande taille avec atypies marquées conférait par ailleurs à la population cellulaire un certain polymorphisme. L'immunocytochimie, plus facilement réalisable en cytologie en milieu liquide, permet de faire le diagnostic différentiel entre ces deux entités. Un profil calcitonine + / thyroglobuline - oriente vers un carcinome médullaire, alors qu'un profil calcitonine - / thyroglobuline est en faveur d'une prolifération folliculaire. Cependant ces techniques ancillaires ne peuvent être envisagées dans le cadre d'un diagnostic en un jour, soulignant l'importance d'une confrontation cyto-clinique, alors que le taux sérique de la calcitonine n'est pas toujours connu.

MARDI 8 NOVEMBRE  
COMMUNICATIONS ORALES SFCC  
Cytopathologie

**C065. ETUDE DU PROFIL MOLECULAIRE DE BRAF, RAS ET TERT SUR CYTOLOGIE THYROÏDIENNE EN PHASE LIQUIDE : FAISABILITE ET INTERET DIAGNOSTIQUE EN ROUTINE**

**Auteurs :** M. DECAUSSIN-PETRUCCI (1,6), F. DESCOTES (2), L. DEPAEPE (1), V. LAPRAS (3), M-L. DENIER (3), F. BORSON-CHAZOT (4), J-C. LIFANTE (5), J. LOPEZ (2,6)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie pathologique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France

(2) Service de Biochimie et Biologie moléculaire, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France

(3) Service de Radiologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France

(4) Fédération d'endocrinologie, Groupement hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

(5) Service de Chirurgie endocrinienne, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France

(6) Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, INSERM1052 CNRS5286, Université de Lyon, France

La cytologie thyroïdienne est reconnue comme la méthode de choix pour l'évaluation des nodules thyroïdiens. Néanmoins, environ 30% des cas correspondent à une cytologie indéterminée, et l'utilisation de biomarqueurs moléculaires a été proposée pour améliorer la sensibilité. Cependant l'utilisation de ces tests en routine est souvent difficile et nécessite souvent un prélèvement dédié. Par ailleurs, la découverte récente de mutations du promoteur de TERT s'est révélé un marqueur pronostique prometteur dans les cancers thyroïdiens.

Nous avons évalué la faisabilité et les performances de l'étude des mutations de BRAF, NRAS, HRAS et TERT en routine sur le matériel résiduel de cytoponctions thyroïdiennes en phase liquide.

Notre série comportait 327 cas de cytologies thyroïdiennes, avec 62 atypies de signification indéterminée (AUS), 124 cas de néoplasmes folliculaires (FN), 72 cas suspects de malignité (SM) et 69 cas malins. Pour tous les patients, le diagnostic final chirurgical était connu. Au total 116 cas étaient mutés (35.5%), incluant 74 mutations de BRAF, 41 de NRAS/HRAS, et 9 de TERT. Les proportions de cas malins étaient respectivement : AUS : 20/62 (32.2%), FN : 15/124 (13.3%), SM : 61/72 (84.7%), M : 69/69 (100%). Dans toutes les catégories, la présence de mutations était significativement associée avec la malignité. Les mutations de TERT étaient présentes dans 9 cas (5.4%) (3FN, 1SM, 5M), tous malins (p=0.008). En conclusion, une étude moléculaire peut être réalisée en routine sur le matériel résiduel de cytoponctions en phase liquide. Les mutations du promoteur de TERT sont rares mais spécifiques de la malignité. Un panel mutationnel des gènes BRAF, RAS et TERT pourrait être utilisé en routine pour améliorer la sensibilité de la cytologie thyroïdienne, notamment pour les catégories indéterminées.



## Assurance qualité / Informatique

## CA01. INDICATEURS QUALITE ET EXAMENS EXTEMPORANES : EXPERIENCE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU CH DE VERSAILLES SUR 230 EXAMENS REALISES EN 2015

**Auteurs :** C. BOUTOUX (1), Y. DENOUX (1), S. HOULLE-CREPIN (1), C. GLASER (1), V. BARON-JOUSSELIN (1)

(1) Centre Hospitalier de Versailles, 177 Rue de Versailles, 78150 Le Chesnay, France

### Introduction :

La démarche qualité est de plus en plus importante au sein des services hospitaliers et sera indispensable pour l'accréditation en anatomie et cytologie pathologiques (ACP). Il n'existe cependant pas de référentiel pour les examens extemporanés dans la norme ISO 15189, seulement des recommandations AFAQAP.

### Objectif :

L'objectif de cette étude est de proposer différents indicateurs qualité concernant les examens extemporanés dans un service d'ACP et d'évaluer leurs modalités de mise en place afin d'envisager leur utilisation en routine.

### Matériel et méthode :

Cette étude descriptive observationnelle rétrospective monocentrique concerne 230 examens extemporanés réalisés entre le 01/01/2015 et le 31/12/2015 dans le service d'ACP du centre hospitalier de Versailles. Les informations suivantes ont été recueillies via une fiche papier standardisée de traçabilité: date, heure de réception, identification du pathologiste, identification du technicien, heure de rendu de résultat, identification de l'interlocuteur et résultat. Ces informations sont enregistrées sur une base de données informatisée et permettent d'étudier les indicateurs qualité suivants : le temps d'ischémie froide (différentiel entre l'heure de dévascularisation et l'heure de fixation), les délais de réponse du pathologiste (différentiel entre l'heure de réception et l'heure de rendu téléphonique du diagnostic), et l'existence ou non de discordances diagnostiques lors de l'analyse finale sur bloc de paraffine. Les résultats sont représentés sous forme de graphiques grâce aux logiciels Excel, Word et Powerpoint de Microsoft Office. Le temps nécessaire pour la saisie et l'enregistrement des données est estimé afin de juger la possibilité de relever ces indicateurs en routine et de les analyser annuellement.

### Résultats :

Le temps d'ischémie froide a pu être calculé sur 85 (37%) examens extemporanés. Il est de 45 minutes ou moins pour 68.2% (58/85) des examens avec une moyenne de 41 minutes. Concernant le délai de réponse, 87.4 % (201/230) des résultats sont donnés en 30 minutes ou moins (6.9% de données manquantes) avec une moyenne de 17 minutes. Pour le diagnostic, il y a 8% (18/230) de discordance diagnostique (1.3% de données manquantes) avec comme cause principale la difficulté de repérer macroscopiquement les lésions (66.6% des cas de discordance). La saisie papier et l'enregistrement des données nécessitent entre 2 et 4 minutes par examen, soit entre 8 et 16h en 2015 dans notre cas. L'analyse annuelle de ces données via les logiciels de Microsoft Office nécessite environ 4h et est peu dépendante du nombre d'examens extemporanés.

### Conclusion :

Notre étude montre que des indicateurs qualité simples et objectifs concernant les examens extemporanés peuvent être mis en place et reproduits facilement afin d'assurer une démarche qualité sur le long terme, à condition que le recueil de l'information en amont soit standardisé et informatisé.

## Assurance qualité / Informatique

## CA02. QUELLES EXIGENCES NORMATIVES POUR LE PROCESSUS RESSOURCES HUMAINES SELON LA NORME NF EN ISO 15189 ET LE SH REF 02 ?

**Auteurs :** A. LUQUAIN (1), S-R. SUN (1), J. RAFFOUL (1), B. GODINAT (1), S. PARGUER (1), C. LASSABE (1), C. MONNIN DEVALLAND (1)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Nord Franche Comté, 14 rue de Mulhouse, 90016 Belfort, France

### Introduction :

La volonté d'accréditation d'un service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) lui rend opposable des exigences techniques et managériales selon la norme NF EN ISO 15189. Ces exigences sont développées dans le SH REF 02. Une cartographie des processus structure l'activité du service et les différentes interactions nécessaires à son fonctionnement. Au sein du processus «Ressources Humaines» (RH), un des points clés est de s'assurer de la compétence du personnel, en différenciant la qualification et l'habilitation.

### Objectif :

Mettre en place une démarche d'assurance qualité dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'Hôpital Nord Franche Comté, au travers du processus RH.

### Méthodes :

Le projet est construit sur le mode de la roue de Deming (PDCA : planifier, do/faire, check/vérifier, act/agir) et un état des lieux initial. Après avoir défini le processus RH et réalisé une analyse des risques et des causes au travers d'un diagramme d'Ishikawa, les documents nécessaires à ce processus sont élaborés en prenant l'exemple de la technique Hybrid Capture 2 (HC2).

### Résultats :

Le processus est défini avec un élément d'entrée «personnel recruté» et un élément de sortie «personnel qualifié et habilité». Les étapes pour y parvenir sont l'accueil, les formations, l'habilitation, le maintien des compétences et la formation continue. Le diagramme liste les incidents prévisionnels liés au 7M (main d'œuvre, méthode, matériel, matière, milieu, management, monnaie). L'analyse des causes permet d'y associer des moyens de maîtrise. Une procédure organisant le processus puis des modes opératoires sont rédigées. Ces derniers mettent en évidence les qualifications attendues retrouvées dans les «grilles d'habilitation». Il en découle les formulaires et fiches d'instructions associés. La technique HC2 étant déjà mise en place dans le service, une habilitation de facto est acceptée par la norme. Cependant, il faut organiser l'évaluation du maintien de compétences.

### Discussion :

Il s'agit d'un exemple de démarche qualité concernant le processus RH. Une autre méthode peut être choisie si elle répond aux exigences de la norme. En effet, l'AMDEC est un autre outil qualité permettant d'analyser les risques en ajoutant la criticité tout en proposant des moyens de maîtrise. A noter que le recrutement fait partie du processus RH dans une structure privée et qu'il est géré par la Direction des Ressources Humaines dans un centre hospitalier. Par ailleurs, il existe une réelle dynamique autour des compétences, elles s'acquièrent, se développent, s'entretiennent, peuvent se perdre, se réduire ou devenir obsolètes d'où l'importance de les évaluer régulièrement.

### Conclusion :

La mise en place d'une démarche d'habilitation du personnel permet d'une part de répondre à la norme, d'autre part de fournir une garantie de prestations de qualité, mais aussi de permettre une meilleure organisation de la gestion du personnel au travers de la matrice des compétences.

## Assurance qualité / Informatique

### CA03. ANALYSE DES NON-CONFORMITES ET MAITRISE DE RISQUE EN IMMUNOHISTOCHEMIE POUR UNE ACCREDITATION : APPLICATION A L'ANTICORPS ANTI-CHROMOGRANINE

**Auteurs :** C. MONNIN-DEVALLAND (1), J. RAFFOUL (1), S-R. SUN (1), M. ABAD (1), J. CLERC (1), C. LASSABE (1), A. LUQUAIN (1)

(1) Anatomie et Cytologie Pathologique, Hôpital Nord Franche-Comté, 14 rue de Mulhouse, 90016 Belfort, France

#### Introduction :

La technique d'immunohistochimie (IHC) est un des processus analytiques majeurs des services d'anatomie et cytologie pathologiques (SACP). Le contrôle de la qualité de cette technique est indispensable. Selon la norme ISO1589 et le guide technique d'accréditation en anatomie pathologique SHGTA03, il convient d'assurer l'identification et le traitement des non-conformités (NC) et de mettre en place des mesures correctives nécessaires. Dans notre étude, cette démarche analytique est appliquée à l'anticorps (AC) anti-chromogranine (CGA).

#### Objectifs :

Déterminer les étapes nécessaires à la mise en place d'une analyse des NC dans le processus d'IHC. Réaliser une évaluation et une maîtrise des risques.

#### Méthodes :

La méthode dite de roue de deming : P (Plan/planifier) D (Do/faire) C (Check/contrôler) A (Act/améliorer) est utilisée. Après un état des lieux, le processus est intégré à la cartographie, puis une analyse des causes avec diagramme d'Ishikawa 5M (Matière, Méthode, Milieu, Main d'œuvre, Matériel) est réalisée. La criticité est quantifiée par un AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effets, et Criticité). Une étude rétrospective de 50 tumeurs neuro-endocrines marquées en IHC avec un AC anti-CGA est effectuée, avec actions correctives.

#### Résultats :

Une procédure de NC technique définit la démarche d'analyse des causes, le traitement de la NC et la personne responsable des mesures correctives. Un formulaire de NC pour l'IHC signalant tout événement indésirable dans ce secteur est créé. Au sein de l'AMDEC, chaque étape du processus technique (phase pré-analytique, analytique et post-analytique) est étudiée avec les points critiques à maîtriser, les modalités de maîtrise et la criticité. L'étude rétrospective de 50 tumeurs neuro-endocrine avec l'AC anti-CGA montre de bons résultats, avec 4% de lame refaites pour décollement ou absence de témoin. Les carcinomes à petites cellules (CPC) sont marqués avec CGA dans 60% des cas avec un protocole sans blocage des biotines, et dans 80% des cas avec un protocole avec blocage. CGA est présente dans 100% des tumeurs neuro-endocrines bien différenciées.

#### Discussion :

L'analyse de risque en IHC permet de mettre en place des éléments de maîtrise nécessaires à chaque étape. Les points critiques sont la durée et le délai de fixation, l'enrobage, les caractéristiques des protocoles techniques d'IHC, le démasquage, le type d'AC et la révélation. L'AC anti-CGA est un marqueur neuro-endocrine spécifique et peu sensible. La présence de biotine doit faire choisir un protocole avec blocage des biotines, une lecture au fort grandissement et la présence focale de grains cytoplasmiques dans les CPC.

#### Conclusion :

La démarche d'assurance qualité, appliquée en IHC, permet de contrôler les différentes étapes de cette technique, outil majeur du diagnostic en SACP, et garantit une fiabilité des résultats.

## Assurance qualité / Informatique

### CA04. QUALITE ET SECURITE : LA DEMARCHE DU SERVICE D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES (ACP) DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE D'AMIENS-PICARDIE

**Auteurs :** R. TEBBAKHA (1), A. RENARD (1), J-C. CARON (1), H. SEVESTRE (1)

(1) CHU Amiens-Picardie, service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Tumorothèque de Picardie, place Victor Pauchet, 80054, Amiens, France

#### Introduction :

La structure d'Anatomie et Cytologie Pathologiques est appelée à mettre en place une démarche qualité sur le mode du volontariat. Le service ACP du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens-Picardie est dans cette perspective, appliquer la norme NF EN ISO 15189 :2012 en s'appuyant sur le guide technique d'accréditation en ACP (SH-GTA 03). Le but recherché de l'accréditation est d'assurer aux patients une fiabilité des résultats et leur interprétation, donc un diagnostic de qualité maîtrisé. Il s'agit de prendre en charge des prélèvements de qualité et de les manipuler dans de conditions garantissant à la fois la sécurité du patient mais aussi celle du personnel. Ce dernier point, en ce qui concerne l'aspect de l'hygiène et la sécurité, est hors champ d'accréditation. Dans notre démarche, par souci d'harmoniser nos procédures, aussi pour ne pas compromettre la sécurité du patient et celle du personnel nous avons considéré l'hygiène et la sécurité ainsi que la sécurité environnementale. Néanmoins, il nous a paru essentiel d'avoir aussi un retour sur les attentes du personnel concernant sa propre sécurité au travail.

#### Méthodes :

Une enquête de terrain élaborée par la Cellule Qualité du Service d'ACP a été réalisée auprès de l'ensemble du personnel non médical. La gestion du projet a été faite selon la méthode PDCA Plan/Do/Check/Act.

#### Résultats :

Les points soulevés sont décrits par processus. En pré-analytique : la réception et le tri de prélèvements nécessiteraient plus d'espace. En analytique : pour l'activité macroscopique, il a été suggéré de disposer d'avantage de petits matériels et de consommables jetables. Le risque d'exposition chronique au toluène lors du nettoyage des moules métalliques d'inclusion a été relevé. Le risque de chute en poste de coupe en particulier mais aussi dans l'ensemble du Service dû à la présence de débris de paraffine au sol est permanent. Le point retenu dans le secteur de l'Immuno-Histo-chimie est la pénibilité de l'évacuation des bidons lourds de déchets. En post-analytique : le point souligné concerne la disposition des blocs dans les étagères en hauteur et le poids conséquent des plateaux de rangements.

#### Discussion et conclusion :

Le résultat du travail fournis par le personnel doit satisfaire à la fois les besoins des patients et des cliniciens, dans des conditions assurant la sécurité du personnel. Pour atteindre ce but, des moyens innovants ont été déployés : acquisition d'une machine à vapeur pour le nettoyage du sol évitant ainsi le risque de chute et remplacement des moules métalliques d'inclusion par des moules en plastique jetables. Notre plan d'action reste limité par l'incompatibilité de l'infrastructure (déménagement prévu dans deux ans). L'accent est donc mis sur l'information, la prévention et surtout un travail organisé en équipe.

## Assurance qualité / Informatique

**CA05. LE GROUPE DES TECHNICIENS EN ANATOMO-CYTOPATHOLOGIE DE MIDI-PYRENEES**

**Auteurs :** C. SILVAGNI (1), S. GIACOMIN (2), M. CANDOTTI (1), M. CESCA (3), T. CAMPSE (1), K. GORDIEN (4), G. CARUANA (5)

(1) Département de Pathologie-IUCT-O, Av Irène Joliot Curie, 31059 Toulouse, France  
 (2) Laboratoire de Pathologie, Rue Viscose, 31100 Toulouse, France  
 (3) ACP Drs Despax et Rolland, Boulevard des Récollets, 31400 Toulouse, France  
 (4) ONCOMIP, Av Irène Joliot Curie, 31059 Toulouse, France  
 (5) Laboratoire des Feuillants, Route d'Espagne, 31100 Toulouse, France

**Introduction :**

En mettant en œuvre l'ensemble des techniques de préparation du prélèvement tout en garantissant une qualité irréprochable, le technicien en l'anatomo-cytopathologie (ACP) a un rôle central dans le processus d'établissement d'un diagnostic. La spécialité évolue et se structure depuis plusieurs années, entraînant un changement du rôle et des missions du technicien. Pour anticiper et accompagner ces évolutions, un groupe de techniciens s'est mis en place en Midi-Pyrénées sous l'égide du réseau régional de cancérologie, Oncomip.

**Objectif :**

L'objectif est de présenter le fonctionnement, les documents produits par le groupe et l'importance de ces travaux dans l'évolution de la profession notamment dans le cadre de la démarche qualité.

**Méthode :**

En 2013, un groupe de travail, composé de techniciens volontaires issus des laboratoires ACP publics et privés de la région, a été mis en place. Ses objectifs sont :

- l'élaboration d'un référentiel de bonnes pratiques sous forme de fiches techniques
- l'amélioration et la réactualisation des pratiques professionnelles
- le renforcement des échanges et de la communication entre pairs

Le groupe fonctionne par des séances de travail et des échanges par mail. Plusieurs techniciens assurent, en particulier, l'animation du groupe. La coordination opérationnelle est effectuée par Oncomip et l'ensemble des travaux du groupe sont validés par le réseau des pathologistes de Midi-Pyrénées.

**Résultats :**

La mise en place du groupe, avec notamment son fonctionnement, le choix des thèmes techniques ainsi que les premiers objectifs ont nécessité plusieurs réunions. En trois ans, le groupe s'est réuni lors de 13 séances de travail en présence de 10 techniciens en moyenne. La conception des premières fiches a nécessité plus d'une année de travail, plusieurs réunions et de nombreux échanges. Plusieurs fiches sont actuellement disponibles : inclusion en paraffine, coupe (en cours de rédaction), coloration Hémalun Eosine.

La méthodologie standardisée des documents de référence d'Oncomip a été utilisée pour les élaborer. Elles sont constituées par des éléments communs comme l'identification du type de fiche, la frise de positionnement de la technique dans le circuit global de prise en charge du prélèvement, un cartouche qualité, puis par un plan commun comprenant le principe, le protocole, les résultats et les points de vigilance spécifiques. Elles sont accessibles et téléchargeables librement sur le site internet d'Oncomip. Leur téléchargement est suivi afin de connaître leur utilisation.

**Conclusion :**

Ce groupe permet de faciliter les échanges entre les techniciens de la région, quelle que soit leur structure d'exercice. Il est aussi un véritable support de partage d'expérience, de valorisation et d'amélioration des pratiques. Les fiches techniques pourront servir de base dans le cadre du processus qualité de chaque structure et de support pour les techniciens. De plus, il permet d'accompagner et de renforcer la structuration de l'activité d'anatomo-cytopathologie à l'échelle régionale.

## Assurance qualité / Informatique

**CA06. L'IMMUNOMARQUAGE ALK DANS LE CANCER DU POU MON - RESULTATS DES DEUX 1ERS TESTS NATIONAUX D'EEQ 2014 ET 2015 DE L'AFAQAP- IMPACT DES EEQ SUR L'AMELIORATION DES PRATIQUES**

**Auteurs :** N. WEINGERTNER (1), C. EGELE (2), F. FASQUELLE (1), M. ANTOINE (3), J-P. BELLOCQ (1-2), M-P. CHENARD (1)

(1) Département de Pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg cedex, France  
 (2) AFAQAP, Hôpital de Haute-pierre, 67098 Strasbourg cedex, France  
 (3) Service d'ACP, Hôpital Tenon, 75970 Paris, France

**Introduction :**

Des réarrangements du gène ALK sont présents dans environ 5% des carcinomes pulmonaires non à petites cellules (CPNPC). La détermination du statut ALK est primordiale pour prédire la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase de ALK. Cette détermination se fait par immunohistochimie ou par FISH (« gold-standard ») et plusieurs études ont montré une bonne concordance entre ces deux tests. L'immunohistochimie peut donc être utilisée en pré-screening, voire seule comme biomarqueur compagnon à condition d'être standardisée.

**Objectifs :**

L'AFAQAP a organisé en 2014 et 2015 deux tests nationaux d'évaluation externe de la qualité (EEQ) visant à apprécier la qualité technique des marquages immunohistochimiques pour ALK dans les CPNPC et à identifier les protocoles optimaux.

**Méthodes :**

Le bloc en paraffine fabriqué pour le test contenait 5 échantillons tissulaires dont 2 témoins positifs (1 lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ et un appendice) et 3 CPNPC (1 négatif, 1 positif fort et 1 positif faible). Deux lames blanches étaient adressées à chaque structure d'ACP participante.

**Résultats :**

Le nombre de participants était de 36 en 2014 et 34 en 2015 (65% des inscrits en 2015 l'étaient déjà en 2014). Deux clones d'anticorps ont été utilisés, 5A4 et D5F3, ce dernier étant également disponible sous forme de kit D5F3-Optiview (Ventana).

91% des participants ont obtenu un marquage adéquat (notes A/B) sur les 2 CPNPC (ALK+ fort / ALK-) en 2015 contre 53% en 2014. Le taux de marquage adéquat sur les 3 CPNPC (ALK+ fort / ALK+ faible / ALK-) est passé de 31% en 2014 à 62% en 2015. 82% des cas de CPNPC ont été correctement classés (en ALK positif ou négatif) en 2014 et 94% en 2015. Le pourcentage de cas ALK+ faibles bien classés est passé de 56 à 88%.

En fonction des clones, les pourcentages de cas bien classés sur les 3 CPNPC étaient de 76%, 81% et 96% respectivement pour le 5A4, le D5F3 hors kit et le kit D5F3-Optiview en 2014 vs 90%, 100% et 97% en 2015. Pour le cas ALK+ faible, ces valeurs étaient de 43%, 57% et 88% en 2014 et 82%, 100% et 92% en 2015.

**Discussion :**

Aucun participant n'a utilisé le clone ALK1, adéquat dans le lymphome anaplasique mais non adapté aux CPNPC où le taux d'expression protéique est faible. L'amélioration significative des résultats entre 2014 et 2015 pourrait s'expliquer par l'utilisation des protocoles optimaux identifiés lors du test 2014 et diffusés à son issue.

**Conclusion :**

Les 2 clones utilisés sont valables pour la détermination du statut ALK des CPNPC, avec une légère supériorité du D5F3. Le pourcentage de résultats adéquats et de cas bien classés est nettement supérieur en 2015 comparé à 2014. L'utilisation en routine de témoins est indispensable.

## Assurance qualité / Informatique

**CA07. LA TUMOROTHEQUE REGIONALE DE MIDI-PYRENEES : BILAN A 10 ANS**

**Auteurs :** K. GORDIEN (1), P. ROCHAIX (2), J. REYRE (3), S. ARDOUIN (2), P. WUITHIER (4), J. PALASSE (5), H. HOUNIEU (6), V. MARSON (7), V. SIANI (8), B. ANZIEU (9), M. JAMME (10), P. FAURE (11), A. BROUCHET (2) J. SELVES (2), E. BAUVIN (1), P. BROUSSET (2)

- (1) ONCOMIP, Av J.Curie, 31059 Toulouse, France  
 (2) IUCT-O, Av J.Curie, 31059 Toulouse, France  
 (3) ACP Feuillants, Route Espagne, 31100 Toulouse, France  
 (4) ACP, Rue Carnot, 65000 Tarbes, France  
 (5) ACP, Rue Viscose, 31100 Toulouse, France  
 (6) CHG Montauban, Rue Léon Claudel, 82000 Montauban, France  
 (7) CHG Rodez, Avenue de l'Hôpital, 12000 Rodez, France  
 (8) CHG Tarbes, Bd de Lattre de Tassigny, 65000 Tarbes, France  
 (9) Occitanie Pathologie, Av de l'Yser, 32000 Auch, France  
 (10) Clinique C. Bernard, Rue Père Colombier, 81000 Albi, France  
 (11) Laboratoire de Pathologie, Rue Périé, 81100 Castres, France

**Introduction :**

La tumorothèque régionale de Midi-Pyrénées, coordonnée par le réseau de cancérologie Oncomip, fonctionne depuis novembre 2006 dans le cadre de l'appel à projet INCa de 2005. L'organisation mise en place permet l'acheminement, le stockage et la mise à disposition pour des examens complémentaires, des échantillons biologiques prélevés dans les établissements de soins privés et publics de la région vers les tumorothèques labélisées. La liste des tumeurs concernées par la cryoconservation est établie par le groupe de pilotage selon les recommandations de l'INCa. Elle concerne les tumeurs nécessitant des études en biologie moléculaire à visée sanitaire.

**Objectif :**

L'objectif de ce travail était de décrire l'évolution de l'activité de la tumorothèque et de montrer comment ce projet a permis la création d'un véritable réseau de pathologistes à l'heure où le financement est remis en question.

**Méthode :**

Le groupe de travail, composé d'une vingtaine de pathologistes issus des établissements publics et privés de Midi-Pyrénées, a été mis en place en 2007. Il est animé par la chargée de coordination de la tumorothèque régionale dont le financement « pérenne » provient de l'appel à projet DHOS/INCa de 2005. Les champs d'intervention du groupe sont :

- L'élaboration et la diffusion de documents de référence
  - Le pilotage de la Tumorothèque Régionale sanitaire de Midi-Pyrénées
- Le nombre et le type de prélèvements congelés, les centres participants ainsi que la proportion d'échantillons utilisés pour des examens de biologie moléculaire, ont été relevés depuis la mise en place jusqu'au 31 décembre 2015.

**Résultats :**

En 10 ans, la tumorothèque contenait plus de 7500 tumeurs, les plus représentées étant les tumeurs colorectales (53%), lymphomes (15%), tumeurs cérébrales (8%), sarcomes (3%) et autres tumeurs malignes (21%). Elles proviennent de 30 établissements de la région (19 privés, 11 publics), en lien avec 18 laboratoires d'Anatomocytopathologiques. La proportion des prélèvements utilisés en biologie moléculaire est constante (10%). Depuis 2011, la tumorothèque régionale participe à des projets de recherche.

**Discussion et conclusion :**

Après dix ans d'activité, la tumorothèque régionale est, pour la région Midi-Pyrénées, une vraie réussite avec une mise en réseau de tous les établissements de la région autour des tumorothèques existantes. Ce projet a largement facilité et dynamisé les échanges entre les pathologistes de la région, quelle que soit leur structure d'exercice. La coopération ainsi induite s'est traduite par la mise en place de nombreux outils d'amélioration des pratiques: référentiel et structuration du circuit des examens de biologie moléculaire, groupes de relecture de cas difficiles en sénologie, urologie et neurologie. Cette dynamique pourrait être remise en question par l'arrêt du projet. En 2015, les crédits fléchés, alloués depuis 10 ans, ont été supprimés: l'activité a donc du être stoppée en attendant de trouver une issue favorable.

## Assurance qualité / Informatique

**CA08. RISQUES DE L'EXPOSITION RESPIRATOIRE AU FORMOL DANS LE LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'HOPITAL MILITAIRE DE TUNIS**

**Auteurs :** M-A. BANI (1), A. GUESMI (2), I. MSAKNI (1)

- (1) Laboratoire de cytologie et d'anatomie pathologique Hôpital Militaire de Tunis, 1089, Tunis, Tunisie  
 (2) service des urgences, Hôpital Charles Nicole, Tunis, 1089, Tunisie

**Introduction :**

Le risque chimique constitue l'un des risques les plus redoutables dans les établissements de santé et son évaluation reste souvent largement sous-estimée. Le formaldéhyde est largement utilisé dans les laboratoires d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) puisqu'il demeure un fixateur de référence international. La principale voie d'exposition du formaldéhyde est respiratoire car c'est une substance très volatile. De ce fait, Le personnel est confronté quotidiennement aux effets respiratoires de ce produit.

**Objectif :**

Dresser un état des lieux des risques respiratoires dans notre laboratoire et d'élaborer un programme d'action.

**Méthode :**

Il s'agit d'une enquête menée au niveau du laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'Hôpital Militaire de Tunis. L'étude a comporté un questionnaire, un examen clinique du personnel médical et paramédical de ce service et une étude environnementale au niveau du laboratoire.

**Résultats :**

Notre enquête a concerné 21 travailleurs appartenant à trois catégories professionnelles : 3 médecins, 4 administratifs (3 secrétaires et le surveillant) et 14 techniciens de laboratoire. L'âge moyen de notre population était de 41,3 ans. Une légère prédominance féminine était notée avec un sexe ratio de 0,7. L'ancienneté professionnelle moyenne était de 13 ans.

Une rhinite allergique était retrouvée chez 12 personnes, une toux était retrouvée chez 10 personnes et 6 personnes avaient développé un asthme allergique. Les techniciens de laboratoire étaient la catégorie la plus touchée suivie par les médecins.

**Discussion :**

Les effets irritants des vapeurs de formol sur les voies aériennes supérieures sont susceptibles de favoriser le développement d'asthme. Dans notre étude 33.3% du personnel présentent un asthme (3 techniciens, 2 aides laboratoires et 1 secrétaire). Cette fréquence très supérieure à celle de l'asthme au niveau de la population générale suggère une relation avec l'exposition au formol. La symptomatologie diffère selon le caractère aiguë ou chronique de l'exposition. Une exposition aiguë à une concentration de 4 à 5 ppm est intolérable en quelques minutes. Des signes d'irritation sévère des voies respiratoires apparaissent dès 10 ppm, un bronchospasme et un risque d'œdème aigu du poumon dès 50 ppm. Ce bronchospasme peut être sans lendemain mais un authentique asthme peut se développer dans les suites de l'inhalation aiguë et persister à distance de l'exposition accidentelle. L'asthme relève alors de mécanismes non immunologiques et s'intègre dans le cadre du Reactive Airways Dysfunction Syndrome. Les expositions chroniques répétées aux vapeurs de formaldéhyde provoquent une irritation chronique des tissus au site de contact : lésions des muqueuses nasales (diminution de la clairance muco-ciliaire nasale et de l'olfaction), altérations de la fonction respiratoire.

**Conclusion :**

Ces résultats peuvent être utiles en pratique courante pour mieux sensibiliser le personnel de l'ACP à mieux respecter les règles générales d'utilisation des toxiques en laboratoire.

## Assurance qualité / Informatique

## CA09. EXPOSITION CUTANÉE AU FORMOL DANS LE LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'HÔPITAL MILITAIRE DE TUNIS : RISQUES ET MODALITÉS DE PROTECTION

**Auteurs :** M-A. BANI (1), A. GUESMI (2), I. MSAKNI (1)

(1) Laboratoire de cytologie et d'anatomie pathologique Hôpital Militaire de Tunis, 1089, Tunis, Tunisie

(2) Service des urgences, Hôpital Charles Nicole, Tunis 1089, Tunisie

### Introduction :

Les allergies professionnelles en milieu hospitalier liées à la manipulation du formol dans les laboratoires d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) touchent le personnel de ces laboratoires. L'exposition au formaldéhyde se fait surtout par voie respiratoire, mais également par voie cutanée en solution aqueuse. De ce fait, le personnel est confronté quotidiennement aux effets respiratoires de ce produit.

### Objectif :

Évaluer le niveau de risque cutané lié à l'utilisation du formol et rechercher un éventuel retentissement de ces risques sur l'état de santé du personnel, afin de dégager certaines recommandations nécessaires aux préventions des risques encourus par le personnel du laboratoire.

### Méthode :

Il s'agit d'une enquête qui a concerné le laboratoire d'ACP de l'hôpital militaire de Tunis et l'ensemble du personnel médical et paramédical. L'étude a comporté un questionnaire, un examen clinique et une visite du laboratoire.

### Résultats :

Notre enquête a concerné 21 travailleurs appartenant à trois catégories professionnelles : 3 médecins, 4 administratifs (3 secrétaires et le surveillant) et 14 techniciens de laboratoire. L'âge moyen de notre population était de 41,3 ans. Une légère prédominance féminine était notée avec un sexe ratio de 0,7. L'ancienneté professionnelle moyenne était de 13 ans.

Une irritation cutanée était retrouvée chez 5 de nos sujets avec une prédominance chez les techniciens (n=3) suivi par les médecins et les aides laboratoires (n=1).

### Discussion :

Le formaldéhyde a des propriétés irritantes. Il peut entraîner des lésions telles que des irritations cutanées et des dermatites irritatives ou allergiques. Les symptômes se traduisent par des démangeaisons, des picotements et des rougeurs. Il peut aussi induire des sensibilisations cutanées. Dans notre étude, il est à l'origine de nombreux cas de dermatite de contact, allergique ou d'irritation (27.7% du personnel). La prévalence de la sensibilisation au formaldéhyde dans des populations suspectes de dermatite allergique, explorées par des tests épicutanés, a été étudiée dans différents pays. Une étude multicentrique allemande a montré un taux de sensibilisation au formaldéhyde significativement augmenté chez les travailleurs de santé, comparativement aux autres catégories professionnelles.

### Conclusion :

Ces résultats peuvent être utiles en pratique courante pour mieux sensibiliser le personnel de l'ACP à mieux respecter les règles générales d'utilisation des toxiques en laboratoire.

## Assurance qualité / Informatique

## CA10. ACCREDITATION ET DIAG-INTER : DEUX DEMARCHES COMPLEMENTAIRES POUR ORGANISER ET SECURISER L'ACTIVITE EN ACP

**Auteurs :** J-F. MICHIELS (1,4), B. LHERMITTE (2), S. LEBLANC (2), M. JOST (2), A. GRESSEL (2), M-P. CHENARD (2), P. MICHENET (3,4), J-P. BELLOCOQ (2,4)

(1) Laboratoire central d'anatomie-pathologique, CHU de Nice, 30 av de la Voie Romaine, BP 69, 06002 Nice cedex 1, France

(2) Département de pathologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1 av Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

(3) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHR La Source, 14 av de l'Hôpital, BP 86709, 45067 Orléans cedex 2, France

(4) AFAQAP, 1 av Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

### Contexte :

« L'accréditation selon la norme ISO 15189 porte sur les modalités techniques et managériales de la structure d'ACP permettant l'établissement du compte-rendu diagnostique, et non sur le diagnostic ACP en tant que jugement professionnel médical » (SH GTA 03 ACP). Dans ce contexte, comment organiser et sécuriser le diagnostic ACP, notre cœur de métier ?

### Matériel et méthode :

L'AFAQAP a lancé Diag-Inter, un outil web permettant aux structures d'ACP de suivre leurs demandes d'avis extérieurs. Les informations disponibles dans cette base de données, outre le nombre et le motif des demandes, portent sur le délai de retour du diagnostic émis par le second lecteur, le degré de certitude sur le diagnostic initial, l'écart diagnostique avec son impact potentiel pour le patient, le type de technique l'ayant mis en évidence. En avril 2016, 362 demandes d'avis émanant de 24 structures ont été colligées. La moitié des demandes (54%) était faite à la seule initiative du pathologiste, 25% étaient dans le cadre de protocoles INCa, 11% de protocoles nationaux hors INCa ou internationaux, 9% concernaient des sollicitations par un tiers et 0,3% des travaux scientifiques.

### Résultats :

Un écart était constaté dans 20% des demandes, l'impact de l'écart étant toutefois à moduler en fonction du degré de certitude sur le diagnostic initial. Celui-ci était jugé, par le pathologiste demandeur, certain (26%), très probable (28%), probable (17%) ou incertain (12%), non renseigné dans 17% des demandes.

Dans les cas de diagnostics certains, il n'a pas été constaté d'écart avec impact majeur (0%). Pour les diagnostics très probables, l'impact était rarement majeur (5%). L'impact était majeur pour 20% et 30% des diagnostics respectivement probables et incertains. Ces chiffres émanant d'une petite série, ils ne permettent pas, à ce stade, d'en tirer des conclusions statistiques.

### Discussion :

Le recours au second avis diagnostique est un gage de qualité du diagnostic ACP. Diag-Inter représente un outil de structuration de cette activité courante et fondamentale. Il permet à la fois de gagner en efficacité en disposant d'une base centralisée des demandes de la structure et de prouver la qualité des diagnostics ACP, notamment par l'analyse objective et neutre des écarts. C'est également un outil efficace de CQI au sein de la structure et plus globalement de valorisation de la profession.

Les premiers résultats confirment que l'analyse des écarts diagnostiques en ACP doit tenir compte de différents paramètres pour refléter la réalité des pratiques. L'enrichissement de la base de données au fil du temps permettra de renforcer et compléter ces analyses, notamment en tenant compte des types de pathologies, d'organes et de techniques.

### Conclusion :

Diag-Inter est l'outil orienté « diagnostic » de la démarche qualité organisée en ACP. Son utilisation large montrera la détermination des pathologistes à sécuriser leurs pratiques.

## Assurance qualité / Informatique

### CA11. FIABILISER LES RESULTATS DE LA CELLULARITE TUMORALE DES ECHANTILLONS TISSULAIRES POUR EXAMENS GENOMIQUES - RESULTATS DES 2 PROGRAMMES D'EVALUATION MULTICENTRIQUES DE L'AFAQAP ET DE GEN&TISS (2012-2014)

**Auteurs :** B. LHERMITTE (1), C. EGELE (2), B. DADONE (3), V. KUBINIEK (4), F. VANDENBOS (3), J-F. MICHIELS (3), M-P. CHENARD (1), E. ROULEAU (5,6), J-C. SABOURIN (2,7), J-P. BELLOCQ (1,2)

- (1) Département de Pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 avenue Molière, 67098 Strasbourg, France  
 (2) AFAQAP, 1 avenue Molière, 67098 Strasbourg, France  
 (3) Laboratoire Central d'Anatomie Pathologique, Hôpital Pasteur. CHU, 30 Avenue de la Voie Romaine, 06002 Nice, France  
 (4) Laboratoire de Génétique des Tumeurs, Hôpital Pasteur. CHU, 30 Avenue de la Voie Romaine, 06002 Nice, France  
 (5) GFCO, Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 98805 Villejuif, France  
 (6) Unité de Génétique Constitutionnelle et Somatique, Département de Génétique, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France  
 (7) Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital Charles Nicolle CHU, 1 rue de Germon, 76031 Rouen, France

**Contexte :**

La prise en charge de nombreux cancers solides tient compte du statut mutationnel de différents gènes. Les mutations sont recherchées à partir d'échantillons tissulaires contenant constamment des cellules tumorales et des cellules non-tumorales. Quand ces dernières sont nombreuses, dépassant les cellules tumorales, en particulier en cas d'infiltrat lymphocytaire marqué, leur ADN peut être dilué au point de rendre la mutation indétectable ou de fausser l'interprétation du résultat. La détermination qualitative de la cellularité tumorale (CT) dans l'échantillon destiné aux examens génomiques est désormais entrée dans le quotidien du pathologiste mais elle est critiquée en raison d'importantes variations inter-observateurs.

**Objectif :**

Il était triple : identifier les raisons de ces variations inter-observateurs, proposer des recommandations pour standardiser les procédures, évaluer les effets de ces recommandations.

**Matériel et méthodes :**

Deux études nationales ont été menées en parallèle de 2012 à 2014, l'une sous la responsabilité exclusive de l'AFAQAP, l'autre en partenariat avec le Groupe Français de Cytogénomique Oncologique (GFCO) dans le cadre du programme Gen&Tiss. Ces deux études se focalisaient sur l'estimation de la CT sur des échantillons de cancer du côlon et du poumon (10 lames HE virtuelles pour l'étude AFAQAP, 20 lames HE conventionnelles pour l'étude Gen&Tiss). De 40 à 50 pathologistes ont participé chaque année à chaque étude. La définition de la CT était rappelée : rapport en % du nombre total de cellules tumorales sur le nombre total de cellules, tous types confondus, dans la zone tissulaire soumise à l'examen moléculaire. Le cadre standardisé de la formulation des réponses, proposé en concertation avec les biologistes, a été le suivant : <1%, 1-4%, 5-9%, 10-14%, 15-19%, 20-24%, 25-29%, puis 30%, 50%, 80%.

**Résultats :**

L'intervalle moyen entre le pourcentage le plus faible et le plus élevé pour l'ensemble des cas était de 66 points. La cause majeure de cet écart était l'utilisation d'une définition non adéquate de la CT, certains participants confondant la CT avec le pourcentage de surface occupée par la tumeur sur la préparation. Les plus grandes variations correspondaient à des cas avec un intense infiltrat lymphocytaire ou un stroma mucineux. Les variations étaient moindres pour les cas avec faible pourcentage de CT. L'utilisation de la macrodissection se focalisant sur les zones les plus cellulaires et les plus homogènes permettait de réduire les variations. Une notation tenant compte de l'impact clinique des variations a permis de mettre en évidence une amélioration des performances des pathologistes, la moyenne passant de 7,84 à 9,34/10 de 2012 à 2014.

**Conclusion :**

La part de subjectivité dans la détermination de la CT peut être minimisée quand des règles simples sont observées : utiliser la définition adéquate, favoriser la macrodissection de l'échantillon tissulaire et suivre une formulation standardisée des résultats.

## Assurance qualité / Informatique

### CA12. DONNEES MINIMALES A RENSEIGNER POUR UNE TUMEUR PRIMITIVE. BILAN AFAQAP DES EVALUATIONS NATIONALES PORTANT SUR 9079 COMPTES-RENDUS ACP RELATIFS A 15 ORGANES (2009 - 2015)

**Auteurs :** M. JOST (1), C. EGELE (2), D. AMBROSETTI (3), J-F. MICHIELS (2,3), J-P. BELLOCQ (1,2)

- (1) Département de pathologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1 av Molière, 67098 Strasbourg, France  
 (2) AFAQAP, 1 av Molière, 67098 Strasbourg, France  
 (3) Laboratoire central d'anatomie-pathologique, CHU de Nice, 30 av de la Voie Romaine, BP 69 - 06002 Nice, France

**Contexte :**

En 2009 puis 2011, la SFP a défini, à la demande de l'INCa, les données minimales administratives et diagnostiques/pronostiques à renseigner dans les comptes-rendus (CR) ACP pour tumeurs primitives. Sur cette base, l'AFAQAP a organisé des campagnes nationales d'auto-évaluation permettant aux structures d'ACP d'identifier les points faibles de leurs CR et les améliorations à apporter.

**Objectif :**

Dresser un bilan des évaluations, spécifiquement sur les données diagnostiques/pronostiques avant une mise à jour des items minimaux.

**Matériel et méthode :**

De 2009 à 2015, l'AFAQAP a organisé 33 tests d'auto-évaluation. Ils ont concerné 9079 CR portant sur 15 organes. Cela a permis d'évaluer par 2 fois les CR des tumeurs du col utérin, du côlon, de l'endomètre, de l'estomac, du larynx, des ovaires, du poumon, de la prostate, du rein, du testicule, de la thyroïde, de la vessie et par 3 fois ceux du mélanome, du sein et des tissus mous.

**Résultats :**

Globalement, les résultats étaient conformes aux attentes dans 77% des CR (dans 79% en ôtant l'item sur la mention de l'année de la classification UICC). Tous organes confondus, un taux de non-conformité (NC) >10% est apparu de manière récurrente pour 5 paramètres : localisation tumorale (col utérin, estomac, larynx, rein, sein et vessie) avec des taux de NC allant de 11 à 19% selon le test; état des sections chirurgicales (col utérin, endomètre, estomac, larynx, tissus mous et vessie) - NC de 13 à 38%; présence ou absence d'embolies vasculaires (col utérin, estomac, larynx, ovaire, rein, sein, thyroïde et vessie) - NC de 11 à 40%; présence ou absence d'infiltration péri-nerveuse (estomac, côlon et larynx) - NC de 12 à 39% et stade pTpN (col utérin, corps utérin, larynx, ovaire, poumon, sein, testicule et thyroïde) - NC de 13 à 57%. En pathologie gynécologique, le stade FIGO était peu mentionné (NC de 48 à 75%). Il en était de même de la distance tumeur-section chirurgicale dans le poumon (NC de 19% à 34%). Concernant les tumeurs des tissus mous, la classification FNCLCC était de mieux en mieux renseignée (22% de NC en 2009 vs 10% en 2015), contrairement à la mention de tissu congelé (26% de NC en 2009 vs 53% en 2015).

**Discussion et conclusion :**

Les NC reflètent l'absence d'un paramètre dans un CR et ne constituent pas des erreurs diagnostiques. Certains chiffres sont à relativiser dans la mesure où beaucoup de pathologistes ont l'habitude de ne mentionner un paramètre que lorsqu'il est présent. Des efforts d'intégration sont à faire concernant les marges et le stade. La poursuite du travail de formalisation des CR nécessitera une mise à jour des données minimales ainsi qu'une évolution des SGL en termes d'implémentation des CR structurés et d'ergonomie.

## Assurance qualité / Informatique

**CA13. STANDARDISATION DE L'ÉVALUATION DE L'INDEX DE PROLIFÉRATION SELON LE KI67 DANS LE PRONOSTIC DES CARCINOMES CORTICOSURRENALIENS**

**Auteurs :** M. DIBOMBE (1), L. SCHERMAN (1), N. RAMDANE (2), C. DOCAO (3), B. CARNAILLE (4), E. LETEURTRE (1), M-C. VANTYGHEM (3), F. PATTOU (4), S. AUBERT (1)

(1) Institut de Pathologie, CHRU Lille, Boulevard du Professeur J. Leclercq, 59037 Lille, France

(2) Maison Régionale de la Recherche Clinique, CHRU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille, France

(3) Service d'Endocrinologie, CHRU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille, France

(4) Service de Chirurgie Endocrinienne Adulte Est, CHRU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille, France

**Contexte :**

Le carcinome corticosurrénalien (CCS) est une tumeur rare avec un pronostic sombre. L'index de prolifération selon le Ki67 (Ki67IP) est un paramètre important dont l'implication pronostique a émergé ces dernières années. Il a récemment été proposé que le Ki67IP intervienne dans le choix du traitement du CCS. Dans cette optique, une standardisation de l'évaluation du Ki67IP est nécessaire.

**Méthode :**

Le Ki67IP de 63 CCS a été évalué sur « hot spots » et sur zones au hasard, selon trois modalités : comptage visuel au microscope (CV), comptage manuel sur image imprimée (CM) et comptage automatisé (CA). Nous avons étudié la reproductibilité de ces méthodes ainsi que leur capacité à modéliser le pronostic sur la récurrence et le décès. Parallèlement, nous avons tenté de déterminer un seuil optimal de Ki67IP, pronostique pour la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) dans notre population. Nous avons également évalué la valeur pronostique du Ki67IP, de l'index mitotique, du score de Weiss, du stade ENSAT, du statut de résection, de la présence ou non de symptômes hormonaux et de l'âge, sur la SSR et la SG.

**Résultats :**

Les taux de concordance inter-observateurs et inter-méthodes étaient meilleurs quand le Ki67IP était évalué sur « hot spots » (R=0,86 et R=0,89 respectivement) que sur zones au hasard (R=0,78 et R=0,73 respectivement). L'évaluation du Ki67IP par CM permettait une meilleure modélisation du pronostic sur la récurrence (AIC=97,613) et le décès (AIC=139,926) que par CA (AIC=105,603 et 145,461 respectivement) et par CV (AIC=103,590 et 143,958 respectivement). Le seuil de Ki67IP à 15% permettait de séparer significativement deux populations de pronostic différent pour la SSR (p<0,0001) et la SG (p=0,0009). Le Ki67IP était le seul facteur pronostique indépendant de la SSR (p=0,0002) et constituait un des facteurs pronostiques indépendants de la SG (p=0,0008) avec le statut de résection (p=0,0102).

**Discussion et conclusion :**

L'évaluation de l'index de prolifération selon le Ki67 sur « hot spots » par comptage manuel sur image imprimée apparaît dans notre étude comme la méthode la plus reproductible et celle qui modélisait le mieux le pronostic sur la récurrence et le décès. L'index de prolifération selon le Ki67 est un facteur pronostique important de la survie sans récurrence et de la survie globale.

## Assurance qualité / Informatique

**CA14. ARIANE SX : UN NOUVEAU SYSTEME DE GESTION INFORMATIQUE DES LABORATOIRES INTEGRANT LES DONNEES DE L'ANATOMO-CYTOPATHOLOGIE, DU CRB, DE GENETIQUE TUMORALE ET DE GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE**

**Auteurs :** G. MAC GROGAN (1), J-M. COINDRE (1), I. SOUBEYRAN (1), M. LONGY (1), F. DUBOE (1), C. PRIMOIS (1), E. JOLLY (1), S. CASSAUBA (1), C. REICHLIN (1), N. KIHIL (1), S. DUPOUEY (1), A. VINCENT-SALOMON (2), J. GUERIN (2), A. LIVARTOWSKI (2), A. LAUGE(2), P. RIZAND (2), D. STOPPA-LYONNET (2), C. MATTLER (2), E. MENET (2), G. BATAILLON (2), X. SASTRE (2), C. CHASSAGNE-CLEMENT (3), J-P. MICHOT (3), V. HADDAD (3), S. LANTUEJOUL (3), J. ROUSSEL (3), M. BOURJADE (3), T. DURAND (3), A-V. DECOUVELAERE (3), J. ROUSSET (4), N. ROUSSET (4), L. SZYMANSKI (4), T. MALLET (4), S. PATONNIER (4)

(1) Institut Bergonié, 229 Cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France

(2) Institut Curie, 26 Rue d'Ulm, 75005 Paris, France

(3) Centre Léon Bérard, 28 Promenade Léa et Napoléon Bullukian, 69008 Lyon, France

(4) Infologic-Santé, 24 Rue Brillat Savarin, 26300 Châteauneuf-sur-Isère, France

La gestion informatique des laboratoires de pathologie doit s'adapter aux profonds changements du métier de pathologiste en ce début de XXIème siècle. Les innovations technologiques, la multiplication des techniques d'analyse autour d'un même prélèvement tissulaire, le partage des données tissulaires et moléculaires, l'intégration des données de génétique constitutionnelle, la sécurisation des prélèvements et de la chaîne de production des compte rendus, la standardisation des compte rendus rendent une adaptation de l'outil informatique nécessaire.

Pour répondre à ce défi, les laboratoires de pathologie, de génétique tumorale et constitutionnelle et les services informatiques de l'Institut Bergonié, du Centre Léon Bérard et de l'Institut Curie se sont unis pour constituer un consortium appelé Ariane et se sont alliés à un industriel, Infologic-Santé, pour créer l'outil Ariane SX.

Le système Ariane est un système modulaire et transversal regroupant un module de pathologie, un module de génétique et un module de stockage. Ces modules sont à la fois indépendants, si utilisés séparément, et complètement interconnectés en s'appuyant sur la même base de production, si utilisés ensemble.

Un système basé sur le code à barres permet de tracer le prélèvement, dès son arrivée dans le laboratoire jusqu'à la production du compte rendu, ainsi que son stockage et celui de ses produits dérivés. Dès l'enregistrement, les différentes actions techniques que va subir le prélèvement peuvent être programmées et l'interfaçage avec les imprimantes à étiquettes, cassettes, lames et les automates de coloration, d'IHC, de FISH et de numérisation de lames, va permettre de suivre et d'agir sur ce prélèvement à tous les étapes du workflow technique.

Le pathologiste et le biologiste moléculaire peuvent gérer, de manière transversale, à partir d'une même interface, un prélèvement sanguin, tissulaire ou cytogénétique, leurs produits dérivés (blocs de paraffine, culots cellulaires, lames histologiques, ADN, ARN, protéines) et les techniques d'analyse afférentes. La prescription des examens complémentaires en IHC, cytogénétique, biologie moléculaire se fait à partir du même panneau de contrôle et entraîne une série d'actions automatisées en aval de la chaîne technique.

Côté génétique constitutionnelle, le même outil informatique permet de gérer la clinique (consultations patients mutés et apparentés, arbres généalogiques) et le laboratoire (recherche de mutations).

La production des compte rendus d'ACP, de cytogénétique, de biologie moléculaire et d'oncogénétique peut être réalisée à partir de textes libres, codes bibles, formulaires structurés. L'utilisation de zones requêttables dans ces différents environnements permet la création de bases de données intégrant des données histo-cytopathologiques et moléculaires, en particulier de génomique, transcriptomique, séquençage Sanger et NGS, centrées sur les prélèvements ou les patients.

Ariane sx, fruit d'un travail d'équipe, est un outil puissant à la disposition du pathologiste, du biologiste moléculaire et du généticien pour répondre aux défis médicaux en ce début de XXIème siècle.

## Assurance qualité / Informatique

### CA15. TELEDIAGNOSTIC EXTEMPORANE : L'EXPERIENCE D'UN SERVICE D'ANATOMOPATHOLOGIE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE BI-SITE

**Auteurs :** A. LAURENT-BELLUE (1), M. PRSLE (1), M-J. REDON (1), E. POUILLIER (2), E. ADNET (3), C. GUETTIER (1,4)

(1) Service d'Anatomie Pathologique Hôpital Bicêtre/Paul Brousse HUPS - APHP, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

(2) Centre de Compétences et de Services SI Patient Hôpital Rothschild, 5 rue Santerre, 75012 Paris, France

(3) DSI Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

(4) INSERM U1193 Centre Hépatobilaire, 12 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif, France

#### Introduction :

Ce travail rapporte une expérience de 2 ans 1/2 d'examens extemporanés par télépathologie entre deux sites d'un même service hospitalo-universitaire. L'augmentation d'activité du service et le besoin d'une optimisation du temps de travail médical ont rendu nécessaire l'implémentation de cette procédure.

#### Objectifs :

Démontrer la non-infériorité de l'examen extemporané par télépathologie par rapport à l'examen extemporané standard.

#### Méthodes :

Un technicien spécifiquement formé est seul présent sur le site d'examen. Il effectue le prélèvement destiné à l'examen extemporané, si nécessaire guidé par le médecin via la vidéomacroscopie, coupe, colore le prélèvement congelé puis numérise la lame. Les deux sites, appartenant au même service sont reliés par un Intranet. Les lames virtuelles sont donc directement téléchargées sur un serveur local en lien avec le dossier SGL/SGI du patient. Après lecture de la lame numérique sur le site d'analyse, le pathologiste transmet le résultat par téléphone au chirurgien. Tous les pathologistes du service participent à ces examens extemporanés.

Pour 69 examens extemporanés réalisés de façon standard entre décembre 2012 et juillet 2013 et 496 examens extemporanés réalisés par télépathologie entre juillet 2013 et janvier 2016, nous disposons du délai d'examen, du résultat de l'examen extemporané et du résultat histologique définitif.

#### Résultats :

Des problèmes techniques liés à la numérisation des lames ou au réseau ont été observés pour 33 des 496 examens extemporanés par télépathologie (6,7% des cas) et pour la plupart résolus par le déplacement sur le site du pathologiste. Le délai moyen d'examen extemporané était de 19,1( $\sigma$ 8,1) minutes pour un examen extemporané standard contre 37,7( $\sigma$ 17,0) minutes pour un examen extemporané par télépathologie. Le délai moyen pour les extemporanés multiples (n=242) était de 44,2 versus 31,5 minutes pour les extemporanés simples (n=254). La concordance diagnostique complète et partielle du diagnostic extemporané avec le résultat définitif était de 95,7% pour les examens extemporanés standards et de 93,3% pour les examens extemporanés par télépathologie (NS).

#### Discussion :

L'examen extemporané par télépathologie facilite le regroupement des plateaux techniques d'anatomopathologie en limitant la perte de temps médical. Il existe néanmoins des obligations de résultats et des contraintes de délai. Le délai d'examen extemporané, encore supérieur au délai couramment admis de 30 minutes, est lié en partie aux nombreux examens extemporanés simultanés multiples au regard de la capacité monolame du scanner. Dans le contexte rapporté, l'adaptation à la lecture des lames numériques et l'acquisition progressive de compétences dans le domaine spécialisé de ces examens extemporanés de l'ensemble des pathologistes devraient permettre une amélioration de la qualité diagnostique et du délai d'examen.

#### Conclusion :

La mise en place d'un système d'extemporané par télépathologie est un défi pour les équipes médicales et techniques. Cette pratique permet d'optimiser le temps médical et facilitera l'accès à l'examen extemporané pour des structures de chirurgie isolées.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA16. LE CANCER DU SEIN METAPLASIQUE, A PROPOS D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE DE 15 CAS

**Auteurs :** Z.MERAD (1), D.BOUSMAHA (1), A.TOU (1)

(1) Service de pathologie, CHU de Sidi Bel Abbès, Algérie

#### Introduction :

Les carcinomes métaplasiques du sein représentent moins de 1% du carcinome du sein et forment un groupe hétérogène de tumeurs définies par la présence de différenciation épidermoïde ou sarcomatoïde.

#### Objectif :

Rapporter la rareté de ce type de cancer et étudier ses caractéristiques histopathologiques

#### Matériels et méthodes :

Nous rapportons un travail rétrospectif de 15 cas de carcinome métaplasique du sein colligés au service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU de Sidi Bel Abbès entre 2008 et 2014.

#### Résultat :

La moyenne d'âge de notre série est de 50 ans avec des extrêmes allant de 30 ans à 75 ans et plus de 32% des patients étaient âgés entre 56 et 70 ans, le type histologique le plus fréquent était le carcinome métaplasique avec différenciation épidermoïde dans 65% des cas.. Un haut grade histologique était présent dans 80% des cas (sbr III).

une moyenne de 3.33 cm pour la taille tumorale, 52% des patients ont bénéficié d'une mastectomie totale avec 28% de curage ganglionnaire associé. L'étude immunohistochimique était effectuée dans 80 % des cas montrant une absence d'expression des récepteurs hormonaux et de l'her2.

#### Discussion :

Le carcinome métaplasique est une tumeur rare, posant un diagnostic différentiel avec les sarcomes surtout sarcome phyllode d'où l'intérêt et l'importance de l'étude immunohistochimique afin d'assoier le diagnostic.

#### Conclusion :

Les carcinomes métaplasiques sont des tumeurs agressives ayant pour la plupart des cas en commun un mauvais pronostic et l'absence d'expression des récepteurs hormonaux.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA17. CARACTERISTIQUES CLINICOPATHOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES DU CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME : A PROPOS DE 130 CAS

**Auteurs :** S. ABDELJAOUED (1), I. BETTAIEB (1), O. ADOUNI (1), A. GOUCHA (1), R. GHOZI (1), F. BENABDALLAH (1), O. ELAMINE (1), K. RAHAL (2), A. GAMOUDI (1)

(1) Service d'Immuno-Histo-Cytologie, Institut Salah Azaïz, 1006 Bab Saadoun, Tunisie

(2) Service de Chirurgie Carcinologique, Institut Salah Azaïz, 1006 Bab Saadoun, Tunisie

#### Introduction :

Le cancer du sein chez l'homme est rare (CSH), il représente 1% des cancers mammaires. La classification moléculaire a été largement utilisée pour le cancer du sein féminin et elle a prouvé une valeur pronostique importante.

#### Objectifs :

Le but de notre étude est de déterminer les paramètres clinicopathologiques ainsi que le profil immunohistochimique du CSH et de les corréler avec les paramètres anatomocliniques.

#### Méthodes :

Notre étude a porté sur 130 cas de cancer du sein chez l'homme



colligés à l'institut Salah Azaïz de Tunis, sur une période de 10 ans (de Janvier 2004 à Décembre 2014). Une étude immunohistochimique (IHC) de l'expression des RE (Récepteurs aux œstrogènes), RP (Récepteurs à la progestérone), Her2 (human epidermal growth factor receptor 2), Ki-67 (indice de prolifération) et CK 5/6 (cytokeratine 5/6), était réalisée. Pour les cas Her2 douteux en IHC, on a complété par une hybridation chromogénique in situ (CISH).

#### Résultats :

L'âge moyen des patients était de 66 ans. La taille moyenne de la tumeur était de 2cm. Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent, représentant 93.8 % des cas (n=126). Les tumeurs de grade II étaient majoritaires, représentant 63.8% des cas (n=83). 58.5% des patients (n=76) présentaient un envahissement des ganglions axillaires et 46.2% (n=60) des métastases à distance. Dans notre série, 90.8% des tumeurs exprimaient les RE (n=118), 83% exprimaient les RP (n=108). Seulement 7.7% des tumeurs surexprimaient l'oncoprotéine Her2 (n=10). Plus que la moitié des tumeurs de notre série avaient un index de prolifération Ki67 élevé ( $\geq 14\%$ ) (54.6% des cas ; n=71). 45.4% des cas (n=59) étaient de type Luminal A, 44.6% des cas (n=58) étaient de type Luminal B, 1.5% des cas (n=2) étaient de type HER2 et 8.5% des cas (n=11) étaient de type triple négatif. L'étude statistique a montré une différence significative entre les sous types moléculaires selon l'envahissement ganglionnaire ( $p=0.016$ ) et la survie globale ( $p=0.019$ ). Le sous type Luminal A avait le meilleur pronostic. La médiane de survie était de 35 mois pour le sous type Luminal A, 24 mois pour le sous type Luminal B, 3 mois pour le sous type HER2 et 2 mois pour le sous type non basal-like.

#### Discussion :

Notre travail constitue la première étude menée sur la classification moléculaire du CSH en Tunisie. On a démontré que le sous type luminal représente la grande majorité des CSH avec une légère prédominance du sous type luminal A. Le sous type HER2(+), les triple négatifs basal-like et non basal-like sont rares chez l'homme.

#### Conclusion :

La distribution des sous types moléculaires du CSH est différente de celle chez la femme, ceci est peut-être dû à une différence de la carcinogénèse.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA18. EVALUATION DE L'INDEX DE PROLIFERATION KI 67 DANS LE CANCER DU SEIN INVASIF : ETUDE COMPARATIVE ENTRE LES RESULTATS DE L'EVALUATION MANUELLE ET CEUX DE L'EVALUATION AUTOMATISEE A PROPOS DE 100 CAS

**Auteurs :** A. BENSALÉM (1), S. ELIA (1), A. SOLIMAN (1), E. AYAD (1)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologique, hôpital kasr al ain, rue kas al ainin, 11562 Le Caire, Egypte

#### Introduction :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes. Contrairement aux récepteurs hormonaux et au Her 2 neu, l'utilisation de l'index de prolifération ki 67 en routine est encore controversée à cause de l'absence de standardisation des méthodes d'interprétation et d'évaluation de cet index malgré les nombreuses études en faveur de son rôle important pour l'établissement du pronostic et la prise en charge thérapeutique dans les cancers du sein. Récemment, l'estimation automatisée de ki 67 a été proposée comme une solution potentielle aux problèmes d'évaluation de l'index de prolifération.

#### Objectif :

Valider une méthode précise et reproductible pour l'évaluation de ki 67.

#### Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétro et prospective portant sur 100 cas de cancer de sein invasif. Une estimation de l'index de prolifération ki 67 pour chacun des 100 cas en utilisant les lames sur microscope optique puis les lames scannées sur l'écran d'ordinateur a été réalisée, en aveugle, par 3 anatomopathologistes, suivie d'une évaluation automatisée

de ki 67 pour les 100 cas. Les résultats ont été fournis sous forme d'un score de 0 à 100% puis la valeur de ki 67 a été classée en 2 catégories (ki 67 bas ou élevé) en utilisant 2 valeurs seuils (14% et 20%). Finalement, une étude de la reproductibilité inter et intra-observateur ainsi qu'une comparaison des résultats de l'évaluation manuelle à ceux de l'évaluation automatisée ont été réalisées.

#### Résultats :

Une bonne concordance inter-observateurs a été retrouvée lors de l'évaluation de ki 67 en utilisant les lames sur microscope optique ainsi que les lames virtuelles avec une légère meilleure concordance avec les lames ordinaires ( $\kappa: 0.717-0.882$  contre  $0.847-0.937$ ). Les valeurs de ki 67 fournies par chaque observateur en utilisant les 2 techniques (microscope optique et lames virtuelles) étaient lignairement corrélées à celles obtenues par l'étude automatisée de ki 67 (Coefficient de corrélation variant de 0.662 à 0.792; avec  $p < 0.01$ ). La concordance entre les résultats fournis par les 3 observateurs en utilisant tantôt 14% tantôt 20% comme valeur seuil indicative du status "ki 67 élevé" et ceux obtenues par l'évaluation automatisée était modérée à bonne avec des valeurs de Kappa légèrement supérieures quand 14% était utilisé comme valeur seuil. La reproductibilité intra-observateur était très bonne tant en fournissant un score en pourcentage qu'en classant le cas en 2 catégories (ki 67 bas ou élevé) ( $\kappa$  variant de 0.702 à 0.903).

#### Discussion et conclusion :

Les résultats de l'évaluation automatisée de ki 67 semblent être comparables à ceux de l'évaluation manuelle tant en microscopie optique que sur lames virtuelles. Les résultats de cette étude pourraient aider à renforcer l'idée actuelle que la telepathologie peut être un outil facile à utiliser, standard et précis pour une évaluation automatisée de ki 67 remplaçant l'évaluation manuelle largement critiquée.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA19. LE CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME : A PROPOS DE 36 CAS

**Auteurs :** M. GUERFALA (1), B. SRIHA (1), N. ABDESSAYED (1), S. CHAIEB (1), Y. SGHAIER (1), S. MESTIRI (1), M. MOKNI (1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Farhat Hached, Avenue Mohamed Karoui, 4000 Sousse, Tunisie

#### Introduction :

Le cancer du sein chez l'homme est une maladie rare, il représente moins de 1% des cancers survenant chez le sexe masculin, il est le plus souvent de mauvais pronostic.

#### Objectif :

Le but de notre étude est de préciser les facteurs de risque, les aspects cliniques et radiologiques, le type histologique le plus fréquent, le grading histopronostique de Scarf Bloom et Richardson (SBR), ainsi que l'expression des récepteurs hormonaux et le statut HER2neu de ces tumeurs.

#### Méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective basée sur la revue de dossiers de 36 patients de sexe masculin traités et suivis dans le service de carcinologie du CHU Farhat Hached de Sousse entre janvier 1996 et décembre 2010, opérés au service de gynécologie du CHU Farhat Hached de Sousse et colligés au service d'anatomie et cytologie pathologiques.

#### Résultats :

L'âge moyen de survenue est de 64 ans, 4 de ces patients ont des antécédents de mastopathie fibrokystique, et l'un des patients a un antécédent de papillomatose intragalactophorique. La circonstance de découverte la plus fréquente est un nodule mammaire. La mammographie a révélé une opacité nodulaire dans 52,8% des cas. Le type histologique le plus fréquent était un carcinome canalaire infiltrant dans 97% des cas. Le grade SBR a été évalué chez 35 patients : 67% des cas ont un grade SBR II. L'étude de l'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogène et au progestérone par ces tumeurs était positive dans 62% des cas. Le statut Her2-neu n'a été étudié que dans trente cas ; il était négatif dans 90%. Le curage ganglionnaire effectué chez la totalité de ces patients a révélé des ganglions métastatiques dans 55,6% des cas.

## Discussion :

Une revue de littérature a montré que les facteurs de risque du cancer du sein chez l'homme sont essentiellement génétiques (la mutation du gène BRCA2 et à moindre degré la mutation du gène BRCA1) et secondairement des facteurs endocriniens tel que l'hyperœstrogénie. La présentation clinique la plus fréquente est une masse mammaire. Le type histologique prédominant est le carcinome canalaire infiltrant avec une plus grande fréquence de la positivité des récepteurs hormonaux aux œstrogène, progestérone de ces tumeurs que dans les carcinomes mammaires chez la femme, alors que le statut HER2neu est souvent négatif.

## Conclusion :

Le cancer du sein chez l'homme est une pathologie rare mais grave car souvent découverte à un stade très tardif et avancé ce qui lui confère un pronostic péjoratif.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA20. PERTINENCE DE L'EXAMEN EXTEMPORANÉ DANS L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ D'EXERCISE CHIRURGICALE EN PATHOLOGIE TUMORALE MAMMAIRE

**Auteurs :** N. ABID (1), M. MELLOULI (1), W. GHRIBI (1), M. KSENTINI (1), M. TRIKI (1), O. BOUDAWARA (1), R. KALLEL (1), T. BOUDAWARA (1)

(1) Département d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie

#### But :

Évaluer l'efficacité de l'examen extemporané dans l'appréciation de la qualité d'exercise chirurgicale des pièces de tumorectomies mammaires réalisées à titre curatif pour carcinome et son rôle dans la réduction du nombre de réinterventions chirurgicales.

#### Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective étendue sur 4 ans (janvier 2012-décembre 2015). Au cours de cette période, nous avons eu à examiner à l'état frais 105 pièces de tumorectomie réalisées à titre curatif pour des carcinomes mammaires. Pour ces pièces, un total de 630 limites histologiques a été évalué initialement en coupes fraîches congelées et réévalué secondairement sur coupes fixées et incluses en paraffine (6 limites par pièce opératoire). Dans tous les cas le diagnostic de carcinome était préalablement fait sur biopsie.

#### Résultats :

À l'examen définitif, 46 pièces avaient au moins une limite chirurgicale tumorale dont 39 étaient préalablement découverts en extemporané (7 faux négatifs, sensibilité= 85%, valeur prédictive négative VPN= 90%). Pour ces 46 cas correspondent 68 limites tumorales dont 56 étaient découverts à l'examen extemporané (12 faux négatifs, sensibilité= 82%, VPN= 98%). La spécificité et la valeur prédictive positive sont de 100% dans les deux situations puisqu'il n'y avait en aucun cas de faux positifs. Sur le plan histologique les 7 cas faux négatifs se répartissaient en 3 carcinomes in situ et 4 invasifs. De même, 5 limites étiquetées carcinome in situ en extemporané cachait une invasion à l'examen définitif. Parmi les 39 patientes avec des limites pathologiques en extemporané, 34 avaient bénéficié de recoupes immédiates adressées pour examen extemporané jusqu'à obtention de marges saines (24 cas) ou complétées par une mammectomie totale (10 cas). Dans cette série, 15 mammectomies totales étaient réalisées dans le même temps opératoire que la tumorectomie dont 5 avaient des marges saines à l'examen extemporané. D'après ces résultats l'examen extemporané avait épargné un deuxième temps opératoire pour 39 patientes (34 avec marges positives et 5 avec marges négatives).

#### Discussion :

L'exercise tumorale complète en matière de carcinome mammaire est le principal facteur pronostique du risque de récurrence locale. Dans ce contexte, l'intérêt de l'examen extemporané concernant la qualité des berges d'exercise est essentiel, une mauvaise évaluation per-opératoire conduira systématiquement à une reprise opératoire, toujours préjudiciable pour les patientes. La pertinence de l'examen extemporané varie entre autre en fonction des techniques utilisées. Les techniques microscopiques ont

montré leur supériorité sur la macroscopie qui seule est insuffisante, particulièrement en présence de carcinome intra-canaire. Notre équipe adapte la technique des « marges rasées » qui a l'avantage de laisser intacte la tumeur pour l'analyse histologique définitive. Selon les séries, la sensibilité et la spécificité de cette technique sont de 91 % et 100 % respectivement, ces valeurs sont concordantes avec notre expérience.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA21. CARCINOME MAMMAIRE DE TYPE SPECIAL MUCINEUX, ETUDE DES FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES : A PROPOS DE HUIT OBSERVATIONS AVEC REVUE DE LITTÉRATURE

**Auteurs :** F. ABBAD (1), S. AMOUZOUNE (1), N. CHERIFIDRISSI (2), L. BOUKHANI (3), J. IDRISSE (4), M. KOUCHANI (4), H. RAIS (1)

(1) Service d'anatomie pathologique, Hôpital Ar-Razi, CHU Mohammed VI, 53, Assif, 40000 Marrakech, Maroc

(2) Service de radiologie, Hôpital Ar-Razi, CHU Mohammed VI, 53, Assif 40 000

Marrakech, Maroc

(3) Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Ar-Razi, CHU Mohammed VI, 53, Assif, 40000 Marrakech, Maroc

(4) Service d'oncologie radiothérapie, Centre d'once-hématologie, CHU Mohammed VI, 53, Assif, 40000 Marrakech, Maroc

Le carcinome mucineux mammaire (CMM) est défini par l'OMS 2012 comme étant caractérisé par des amas, fait de cellules généralement petites et uniformes flottant dans de larges flaques de mucines. C'est une entité rare dont la fréquence est estimée à 2,5% des carcinomes mammaires. Il se caractérise par une croissance lente et par un risque faible d'envahissement ganglionnaire.

Nous rapportons sept observations de CMM. L'âge moyen de nos patientes était de 58.7ans avec des extrêmes allant de 30 à 86 ans. Elles ont présenté un nodule mammaire d'installation progressive avec une taille allant de 5 à 14cm. Le bilan radiologique a trouvé des lésions classées ACR 3 pour deux patientes, ACR 4 pour deux patientes et ACR 5 pour quatre autres. L'examen histopathologique de la biopsie, trouve une prolifération tumorale maligne faite des flaques de mucus renfermant des tubes et des îlots tumoraux d'allure neuro-endocrinioïde. Ce contingent colloïde représentait plus de 60% de la prolifération tumorale chez toutes nos patientes. Nous avons eu recours aux colorations histo-chimiques dans deux cas. Le traitement chirurgical a consisté en une mastectomie avec curage ganglionnaire axillaire dans 6 cas et en une tumorectomie. Le curage ganglionnaire était négatif dans les sept observations. Toutes ces tumeurs exprimaient des récepteurs hormonaux est retrouvée chez toutes nos patientes. L'HER2 est positif chez une seule de nos patientes. L'index de prolifération était estimé entre 10 et 15% chez toutes nos patientes.

Le CMM est une tumeur maligne rare de bon pronostic. Nous rapportons les aspects morpho-phénotypiques et évolutifs de ce type spécial particulier.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA22. COMPARAISON DES FACTEURS PRONOSTIQUES ET DES TAUX DE SURVIE DES SARCOMES PRIMITIFS DU SEIN ET DES SARCOMES PHYLLODES

**Auteurs :** O. ELAMINE (1), S. THABET (1), W. REKIK (1), A. GOUCHA (1), J. BENHASSOUNA (2), I. BETTAIEB (1), O. ADOUNI (1), K. RAHAL (2), A. GAMOUDI (1)

(1) Laboratoire d'immuno-histo-cytologie, Institut carcinologique Salah Azaïz, 1006 Tunis, Tunisie

(2) Service de chirurgie carcinologique, Institut carcinologique Salah Azaïz, 1006 Tunis, Tunisie

#### Introduction :

Les sarcomes phyllodes (SP) représentent 0,3 à 1% des néoplasies mammaires. Les sarcomes primitifs mammaires non phyllodes (SNP) sont encore plus rares.

**Objectif :**

L'objectif de cette étude est de comparer les facteurs pronostics ainsi que la survie sans récurrence SSR et la survie globale SG entre SNP et SP.

**Méthodes :**

Une étude rétrospective menée à l'ISA entre 2004 et 2013 nous a permis de colliger 18 SP et 12 SNP. Nous avons étudié la corrélation entre le sous-type histologique (SP vs. SNP) et les critères anatomocliniques.

**Résultats :**

L'âge moyen au diagnostic était 49 ans pour SNP et SP. Parmi les SP 9 patientes étaient métastatiques d'emblée contre 5 dans les SNP (41%) sans différence significative ( $p=0.72$ ).

Une étude analytique des paramètres Age, taille tumorale, aspect mammographique, présence ou non de métastases et récurrence locorégionale montre l'absence de corrélation avec le type histologique ( $p>0.05$ ).

En analyse univariée, la médiane de SG était de 10 mois en cas de SP alors qu'elle était de 60 mois en cas de SNP. L'influence du type histologique n'était pas significative ( $p = 0,08$ ).

La SSR était de 7 mois pour les SP et de 23 mois pour les SNP. L'influence du type histologique n'était pas significative ( $p=0,081$ ).

En analyse multivariée, les facteurs pronostiques indépendants de la SG retenus sont l'âge ( $p = 0,06$ ) et la nécrose tumorale ( $p = 0,02$ ).

**Conclusion :**

Les mêmes stratégies thérapeutiques doivent être indiquées pour les SP et les SNP. Cependant, le schéma thérapeutique optimal devrait être mieux adapté. Le traitement chirurgical est le plus important. Le rôle de la radiothérapie et la chimiothérapie sont discutées.

**Sein / Gynécologie / Foetopathologie****CA23. ÉTUDE DES MUTATIONS BRCA1 /BRCA2 CHEZ 48 CAS DE CANCERS DU SEIN FAMILIAUX TUNISIENS**

**Auteurs :** O. ELAMINE (1), A. GOUCHA (1), M. RIAHI (1), W. REKIK (1), J. BENHASSOUNA (1), O. ADOUNI (1) I. BETTAIEB (1), K. RAHAL (2), A. GAMOUDI (1)

(1) Service d'immuno-histo-cytologie, institut Salah Azaiez, 1006 Tunis, Tunisie  
(2) Service de chirurgie carcinologique, institut Salah Azaiez, 1006 Tunis, Tunisie

**Introduction :**

La susceptibilité d'un individu à développer un cancer du sein est due à une interaction complexe entre des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques reliés essentiellement à la transmission des gènes majeurs de susceptibilité. Les gènes les plus impliqués dans la cancérogenèse mammaire sont les gènes BRCA1/BRCA2. Le risque encouru par les individus porteurs de mutations dans ces gènes est majeur, il est estimé à 55 à 65% pour BRCA1 et 45% à 47% pour BCRA2.

**Objectifs :**

Dans le but de développer des outils qui permettront une prise en charge appropriée des sujets porteurs de ces mutations et étant donné la particularité de la population tunisienne, nous proposons d'étudier le profil du cancer du sein dans notre population.

**Méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 48 cas de carcinomes mammaires familiaux et 44 cas sporadiques. L'estimation de la contribution des gènes BRCA, parmi les cas familiaux, a été réalisée grâce aux techniques de séquençages pour les spots, la HRM (High Resolution Melt) pour le criblage du reste des exons et la MLPA pour les grands réarrangements. On a mis en évidence un effet fondateur grâce à l'analyse haplotypique des porteurs. Une caractérisation des profils épidémiologiques et une comparaison entre les tumeurs familiales et sporadiques ont été réalisées.

**Résultats :**

Parmi les 48 cas familiaux analysés, nous avons mis en évidence une mutation des gènes BRCA dans 14 cas, soit une fréquence de 29%. L'analyse haplotypique a révélé deux mutations fondatrices : la c.211dupA et la c.5266dupC. Les régressions logistiques ont montré des profils particuliers des tumeurs liées aux gènes BRCA ainsi qu'un modèle distinctif performant propre à notre population.

**Conclusion :**

Le spectre de mutation des gènes BRCA en Tunisie semble homogène avec des mutations récurrentes et fondatrices, représentant plus que 50% des mutations détectées et montrant distinctement des signes de régionalisation. L'élaboration d'une stratégie de criblage des gènes BRCA et d'un modèle propre à la population tunisienne permettra une discussion profonde sur la faisabilité d'un dépistage spécifique chez les femmes à haut risque.

**Sein / Gynécologie / Foetopathologie****CA24. SARCOMES MAMMAIRES PRIMITIFS : ETUDE RETROSPECTIVE DE 30 CAS COLLIGES A L'INSTITUT SALAH AZAIEZ DE TUNIS**

**Auteurs :** O. ELAMINE (1), S. THABET (1), A. GOUCHA (1), W. REKIK (1), J. BENHASSOUNA (1), O. ADOUNI (1), I. BETTAIEB (1), K. RAHAL (2), A. GAMOUDI (1)

(1) Service d'immuno-histo-cytologie, institut Salah Azaiez, 1006 Tunis, Tunisie  
(2) Service de chirurgie carcinologique, institut Salah Azaiez, 1006 Tunis, Tunisie

Les sarcomes mammaires primitifs (SMP) représentent 1% de tous les cancers du sein. Ils sont caractérisés par une grande diversité histologique. La difficulté de leur diagnostic histologique a rendu le recours à l'immunohistochimie indispensable.

**Objectif de l'étude :**

Déterminer rétrospectivement les facteurs pronostics des sarcomes mammaires primitifs (SMP) et mettre le point sur ses modalités thérapeutiques.

**Matériel et méthodes :**

Il s'agissait d'une étude rétrospective intéressant 30 cas de SMP. Nous avons corrélé, en analyse univariée et multivariée, les paramètres cliniques, pathologiques et thérapeutiques à la survie sans récurrence (SSR) et à la survie globale (SG).

**Résultats :**

L'âge moyen était de 46,8 ans. La taille tumorale moyenne était de 10 cm. Les 30 cas étaient répartis en 18 sarcomes phyllodes, 8 angiosarcomes, 3 liposarcomes et un sarcome granulocyttaire. 16 patientes ont eu une radiothérapie adjuvante et 7 une chimiothérapie adjuvante. Le suivi moyen était de 64 mois. Les taux de SG à 3 et 5 ans étaient de 49,1% et 33,7%. Les taux de SSR à 3 et 5 ans étaient de 22,8% et 15,2%. L'étude analytique des paramètres âge, taille tumorale, développement ou non de métastases ganglionnaire ou à distance et récurrence locorégionale montrait l'absence de corrélation avec le sous-type histologique ( $p>0,05$ ). En analyse univariée, les facteurs pronostics de la SG étaient les marges d'exérèse  $> 1$  cm ( $p=0,005$ ) et la nécrose tumorale ( $p=0,028$ ). Aucun facteur pronostic indépendant de la SG n'a été retenu en analyse multi variée.

**Conclusion :**

Il ressort de cette étude que le pronostic des SMP dépend essentiellement d'une exérèse chirurgicale satisfaisante (marges  $> 1$ cm). Le seul paramètre histologique corrélié au pronostic est la présence de nécrose tumorale. Le sous type histologique n'a pas d'influence sur le pronostic.

**Sein / Gynécologie / Foetopathologie****CA25. EFFICACITE DIAGNOSTIQUE DE L' EXAMEN EXTEMPORANE DANS LES TUMEURS OVARIENNES : A PROPOS DE 201 CAS**

**Auteurs :** M. GUERFALA (1), A. BDIQUI (1) ,S .CHAIEB (1), Y. SGHAIER (1), S. BENABDELEKRIM (1), M. MOKNI (1)

(1) Service d'anatomie et de cytologie pathologique Farhat Hached, Avenue Mohamed Karoui, 4000 Sousse, Tunisie

**Introduction :**

l'examen extemporané est d'une importance capitale en pathologie ovarienne. il permet un diagnostic peropératoire permettant ainsi un traitement en un seul temps.

## Objectif :

le but de ce travail est d'apprécier la valeur de l'examen extemporané en pathologie ovarienne et d'analyser ses limites et ses principaux pièges diagnostiques.

## Méthodes :

Entre le 1er Janvier 2009 et le 31 décembre 2014, nous avons inclus toutes les patientes opérées pour masse(s) ovarienne(s) au service de gynécologie de l'hôpital farhat hached de sousse et colligées au service d'anatomie et de cytologie pathologiques du même hôpital, dans une étude rétrospective. ainsi, 201 patientes ont bénéficié d'un examen extemporané. nous avons procédé à la comparaison des résultats de l'examen extemporané et de l'examen histologique définitif et nous avons calculé l'efficacité diagnostique globale de l'examen extemporané, sa performance diagnostique pour les différentes catégories de lésions (bénignes, borderline et maligne)

## Résultats :

Dans 6 cas parmi les 201 cas, soit 3% des cas, la réponse de l'examen extemporané était différée. l'efficacité diagnostique globale de l'examen extemporané dans les 195 cas restants était de 89,7 %. les valeurs de la sensibilité de l'examen extemporané étaient respectivement de 99% ,75% et 80,6 % pour les lésions bénignes, borderline et maligne. les valeurs de la spécificité étaient respectivement de 87,8% ,94 ,6%et 100% pour les lésions bénignes, borderline et malignes.les cas discordants étaient au nombre de 20 soit 10% des cas, dont la majorité sont dues à des erreurs d'échantillonnage.

## Discussion :

Nos résultats sont comparables aux données de la littérature qui montrent que les valeurs de l'efficacité diagnostique de l'examen extemporané dans les tumeurs ovariennes varient entre 84,2 % et 98,7% .la sensibilité de cet examen est élevée pour les lésions bénignes, sa spécificité est élevée pour les lésions malignes. Cependant, il est moins performant dans le diagnostic des tumeurs borderline.

## Conclusion :

L'examen extemporané est un examen performant dans le diagnostic des lésions ovariennes et représente une aide majeure au chirurgien lui permettant de prendre la meilleure décision thérapeutique en peropératoire.

et la survie. L'expression de MCM6 a été comparée au marqueur de prolifération Ki-67.

## Méthodes :

Le niveau d'expression de Ki-67 et de MCM6 a été évalué en immunohistochimie dans une cohorte de 89 cas d'adénocarcinomes endométrioïdes utérins, recueillis rétrospectivement entre janvier 2000 et décembre 2008. Le taux de cellules marquées a été étudié en comptant 500 cellules dans les zones les plus marquées.

## Résultats :

Il existait une corrélation significative entre le grade histologique et le taux de cellules marquées pour MCM6 (moyenne, grade I : 62%, grade II : 73%, grade III : 83% ;  $p < 0,0001$ ), et pour Ki-67 (moyenne, grade I : 12%, grade II : 20%, grade III : 24% ;  $p < 0,0001$ ). Il n'y avait pas de corrélation significative avec la survie globale (MCM6 :  $p = 0,82$ ; Ki-67 :  $p = 0,43$ , log rank) ni sans récurrence (MCM6 :  $p = 0,89$  ; Ki-67 :  $p = 0,88$  ; log rank).

Les expressions de MCM6 et Ki-67 étaient significativement corrélées ( $\rho = 0,55$  ;  $p < 0,0001$ ).

## Discussion :

Notre étude est, à notre connaissance, la première étude évaluant l'expression de MCM6 dans les cancers de l'endomètre. Nous mettons en évidence l'existence d'une forte corrélation entre MCM6 et le grade histologique.

Le taux de cellules marquées pour Ki-67 est globalement plus bas que pour MCM6. Ceci pourrait s'expliquer par son expression plus tardive en G1 dans le cycle cellulaire.

Il n'a pas été mis en évidence de relation entre l'expression de MCM6 ou de Ki-67 et la survie, peut être en lien avec un manque de puissance, compte tenu du faible nombre d'événements dans l'ensemble de la cohorte.

## Conclusion et perspectives :

Il s'agit de la première étude évaluant MCM6 dans les carcinomes utérins. Dans cette étude préliminaire, la corrélation très significative de MCM6 avec le grade histologique suggère que MCM6 pourrait être un marqueur de mauvais pronostic dans ces tumeurs. La validation de ces résultats dans une seconde cohorte de carcinomes endométrioïdes et l'étude de la reproductibilité inter-observateur de ce marqueur sont actuellement en cours.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA26. LA SUREXPRESSON DE MCM6 EST FORTEMENT CORRELEE AU GRADE HISTOLOGIQUE DANS LE CARCINOME ENDOMETRIOÏDE DE L'ENDOMETRE

**Auteurs :** J. HOTTON (1,5), M. AGOPIANTZ (2,5), C. CHARRA-BRUNAUD (3), B. MARIE (4), J-L. GUEANT (5), J-M. VIGNAUD (4,5), G. GAUCHOTTE (4,5)

- (1) Service de Chirurgie Gynécologique, CHU de Nancy, 54000 Nancy, France
- (2) Service d'Endocrinologie et de Gynécologie Médicale, CHU de Nancy, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France
- (3) Service de Radiothérapie, Institut de Cancérologie de Lorraine, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France
- (4) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Nancy, 54000 Nancy, France
- (5) Unité INSERM 954, Faculté de Médecine, Université de Lorraine, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

#### Introduction :

MCM6 est une protéine appartenant à un complexe impliqué dans l'initiation de la synthèse de l'ADN et sa réplication. Son expression au cours de la phase G1 du cycle est plus précoce que celle de Ki-67, permettant un marquage en plus grand nombre des cellules en prolifération. Son impact pronostique en fonction du grade histologique a été prouvé dans divers tissus tumoraux, tels le méningiome, ou le cancer du poumon.

Aucune d'étude n'a à ce jour évaluée MCM6 en tant que marqueur pronostique dans le carcinome endométrioïde de l'endomètre.

#### Objectif :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'expression de MCM6 dans les cancers de l'endomètre et sa corrélation avec le grade histologique

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA27. TUMEURS ANNEXIELLES CUTANÉES DE LOCALISATION VULVAIRE : A PROPOS D'UNE SERIE DE 10 CAS CONSECUTIFS

**Auteurs :** M. MEDJAMIA (1), N. KACI (2), M. HACHEM (3), F. HACEN (3), Z-C. AMIR (4)

- (1) Service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire d'Oran, Algérie
- (2) Service de gynécologie de l'EHS Nouar Fadela, ORAN, Algérie
- (3) Service d'anatomie pathologique de l'EHU 1er Novembre d'Oran, Algérie
- (4) Service d'anatomie pathologique du CHU Mustapha d'Alger, Algérie

#### Introduction :

Les tumeurs annexielles cutanées tumeurs rares, de localisation vulvaire exceptionnelle.

#### Objectifs :

Estimer la fréquence des tumeurs annexielles cutanées de localisation vulvaire, décrire leur aspects cliniques et préciser les principales caractéristiques histologiques permettant leur diagnostic.

#### Matériel et méthodes :

Il s'agit des tumeurs annexielles cutanées de localisation vulvaire observés lors de notre étude descriptive multicentrique qui a porté sur l'ensemble des tumeurs annexielles cutanées.

Notre étude comporte un recueil rétrospectif des données de trois ans de janvier 2008 à décembre 2010 et une étape prospective de cinq ans, de janvier 2011 à décembre 2015.

#### Résultats :

notre série globale comporte 350 tumeurs annexielles dont 10 cas de localisation vulvaire (2.9%) chez 10 patientes différentes. La moyenne d'âge de nos patientes est de  $38.33 \pm 13.08$  ans, avec des extrêmes allant de 22 ans à 56 ans. Dans la plupart des cas il s'agissait de lésions qui se présentaient sous forme de lésions kystiques (04 cas), de

papules (03 cas), de nodules (02 cas) ou de lésion polypoïde (01 cas). La taille moyenne de ces lésions est de  $1.32 \pm 1.08$  cm.

Toutes les tumeurs observées sont bénignes, la différenciation sudorale est largement prédominante (09 cas soit 90% des cas), et une seule tumeur à différenciation sébacée.

Le type histologique le plus fréquent est l'hydradénome papillifère (6 cas, 60%), les autres aspects histologiques sont le syringocystadénome papillifère, le syringome, l'hydrocystome et l'hyperplasie sébacée.

#### Discussion :

Les aspects cliniques observés ne sont pas spécifiques et ne permettent pas de suspecter une tumeur annexe cutanée, seul l'examen histopathologique permet de les reconnaître. Le type histologique fréquemment rencontré dans notre série est l'hydradénome papillifère ce qui est concordant avec la littérature, en effet cette tumeur annexe siège presque exclusivement au niveau de la région vulvaire et périnéale, touchant pratiquement que des femmes, un seul cas seulement a été publié chez l'homme.

Le syringocystadénome, le syringome, l'hydrocystome, et l'hyperplasie sébacée de siège vulvaire sont exceptionnels, de rares cas seulement ont été décrits dans la littérature.

#### Conclusion :

Cette étude nous a permis de mieux reconnaître ces tumeurs qui sont rares, de diagnostic histologique, car l'aspect clinique est non spécifique, et sont représentés essentiellement par l'hydradénome papillifère tumeur annexe cutanée de localisation vulvaire la plus fréquente.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA28. SATB2 MARQUEUR COLIQUE N'EST PAS EXPRIME PAR LES CYSTADENOCARCINOMES DE L'OVAIRE

**Auteurs :** E. TREDEZ (1), C. ATTENCOURT (1), H. SEVESTRE (1)

(1) CHU Amiens-Picardie, Place Victor Pauchet, 80054 Amiens Cedex 1, France

#### Introduction :

L'origine des tumeurs ovariennes mucineuses peut être difficile à déterminer. Les métastases peuvent avoir des caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques semblables aux tumeurs ovariennes primitives. Récemment, il a été démontré que l'expression de SATB2 est très sensible de l'épithélium colorectal normal et de l'adénocarcinome colorectal, avec une absence d'expression par l'épithélium normal de l'ovaire.

#### Objectif :

Notre étude a pour but de rechercher l'expression de SATB2 pour les cystadénocarcinomes mucineux de l'ovaire afin d'en définir leur origine.

#### Matériel et méthodes :

L'anticorps SATB2 utilisé est de la marque Diagomic, du clone SATBA4B10 avec une dilution au un cinquantième et un prétraitement par CC1. La technique est réalisée par l'automate Benchmark ultra de Roche sur coupe entière.

9 patients codés «cystadénocarcinome mucineux» dans Diamic (Infologic) entre 2010 et 2016, 1 patient codé «cystadénome mucineux»: témoin des tumeurs primitives, 6 patients codés «adénocarcinome mucineux du colon» en 2016 et 2015 : témoins.

#### Résultats :

La population des cystadénocarcinomes mucineux comporte : 2 cas de type endocervical, 2 cas de type intestinal expansif, 1 cas infiltrant de type infiltratif (avec nodule mural de type carcinome anaplasique infiltrant), 2 cas infiltrant de type expansif, 1 cas d'adénocarcinome mucineux infiltrant dont le sous type n'a pas été précisé mis à part l'origine colique, 1 cas de carcinome infiltrant bilatéral avec des caractéristiques morphologiques mucineuses et immunohistologiques séreuses. L'ensemble de ces cas montrent une absence de marquage de l'anticorps SATB2.

L'étude immunohistologique par SATB2 se révèle également négative pour le cystadénome mucineux.

Parmi les 6 cas d'adénocarcinome mucineux du colon, un possède un contingent de cellule en bague à chaton et un autre est un adénocarcinome tubuleux liberkuhnien avec contingent mucineux. L'ensemble de ces cas sont marqués par l'anticorps SATB2 avec un

marquage nucléaire de la tumeur et de l'épithélium normal.

#### Discussion :

Ces résultats s'ils sont confirmés aideront à affirmer le caractère primitif d'un carcinome mucineux de l'ovaire en écartant l'hypothèse d'une métastase. Par contre ils tendraient à remettre en cause le dogme de l'origine appendiculaire des tumeurs mucineuses de l'ovaire.

#### Références :

1. Moh M et al. SATB2 Expression Distinguishes Ovarian Metastases of Colorectal and Appendiceal Origin From Primary Ovarian Tumors of Mucinous or Endometrioid Type. American Journal of Surgical Pathology. 2016 March.
2. Strickland S et al. Immunohistochemistry in the Diagnosis of Mucinous Neoplasms Involving the Ovary: The Added Value of SATB2 and Biomarker Discovery Through Protein Expression Database Mining. International Journal of Gynecological Pathology. 2016 May.
3. Perez Montiel D et al. The value of SATB2 in the differential diagnosis of intestinal-type mucinous tumors of the ovary: primary vs metastatic. Annals of Diagnostic Pathology. 2015 August.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA29. CORRELATION RADIO-ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS BENIGNES ET FRONTIÈRES DU SEIN

**Auteurs :** G. ATSAMEEBANG (1), A-S. DIARRA(2), B. EFARED(1), I. SORY(1), L. TAHIRIELOUSROUTI (1), HAMMAS (1), M. BOUBOU (3), A. BANANI (4), A. MELHOUF (4), T. HARMOUCH (1), L. CHBANI (1), H. EIFATEMI (1)

(1) Service d'Anatomie Pathologique, CHU Hassan II de Fès, Maroc

(2) Service d'Epidémiologie, CHU Hassan II de Fès, Maroc

(3) Service de Radiologie, CHU Hassan II de Fès, Maroc

(4) Service de Gynécologie, CHU Hassan II de Fès, Maroc

#### Introduction :

Actuellement, le dépistage du cancer du sein par imagerie est de plus en plus utilisé. Ce qui représente un impact important dans la prise en charge des patientes. Le but de ce travail est de corréler l'aspect anatomo-pathologique des lésions mammaires bénignes et frontières avec l'imagerie. Les lésions frontières prises en compte sont : Tumeur phyllode de bas grade, papillome, mastopathie fibro-kystique proliférante, adénose sclérosante, hyperplasie canalaire atypique. Les tumeurs bénignes prises en compte sont : Adénofibrome, hyperplasie canalaire simple, métaplasie cylindrique simple, métaplasie apocrine simple, adénose, mastopathie fibro-kystique non proliférante.

#### Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus 80 patientes qui ont eu 86 repérages au CHU Hassan II de Fès sur une période de deux ans (Janvier 2013 à Décembre 2014). Ont été exclues les patientes avec des dossiers incomplets.

#### Résultats :

L'âge moyen était de 36.43 ans (14-75). 51 lésions étaient bénignes (60%), 34 lésions étaient frontières (40%). Pour les lésions classées ACR2/ACR3, 13 étaient bénignes (61.9%) et 8 étaient frontières (38.1%). Pour les lésions classées ACR4, 35 étaient bénignes (63.6%) et 8 étaient frontières (36.4%). Pour les lésions classées ACR5, 3 étaient bénignes (33.3%) et 6 étaient frontières (66.7%). Aucune lésion maligne n'a été retrouvée sur le plan histologique.

#### Discussion :

Nos résultats montrent que toutes les lésions radiologiques ne correspondent pas toujours à la description histologique attendue.

#### Conclusion :

Cette étude confirme l'importance de la mammographie dans le dépistage des lésions mammaires puisqu'elles ont une explication histologique. En revanche, elle note une discordance entre l'imagerie et l'histologie.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

**CA30. INTERET D'UN PANEL IMMUNOHISTOCHIMIQUE DANS LES TUMEURS MUCINEUSES DE L'OVAIRE - A PROPOS DE 29 CAS**

**Auteurs :** H. PLOUHINEC (1), A. AUGUSTE (2), I. VILLA (3), E. BENTIVEGNA (4), J-Y. SCOAZEC (3), C. GENESTIE (3)

(1) CHU d'Angers, Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, Angers, France  
(2) Institut Gustave Roussy, U981 INSERM, Villejuif, France  
(3) Institut Gustave Roussy, Département de Pathologie Médicale, Villejuif, France  
(4) Institut Gustave Roussy, Département de Chirurgie Générale, Villejuif, France

**Introduction :**

Les tumeurs mucineuses ovariennes posent deux types de problèmes au pathologiste : déterminer le sous-type histologique des tumeurs primitives (TMOP) et exclure les métastases, éléments indispensables à une prise en charge optimale. Les 3 types de TMOP sont : le cystadénome mucineux, la tumeur mucineuse borderline et l'adénocarcinome mucineux, de type infiltratif ou expansif. Leur aspect morphologique et leur présentation clinique ne permettent pas toujours de les distinguer des métastases. Différents marqueurs immunohistochimiques ont montré un intérêt dans ce contexte, comme les cytokératines CK7 et CK20, les mucines, des facteurs de transcription (CDX2 et PAX8), sans qu'aucun d'eux, seul ou en association, n'apparaisse complètement spécifique des TMOP ou des métastases. Cependant, aucune étude ne les a analysés tous ensemble dans ce contexte.

**Objectifs :**

L'objectif de ce travail était la caractérisation immunohistochimique de 29 tumeurs mucineuses de l'ovaire.

**Méthodes.** Nous avons étudié 12 métastases et 17 TMOP, dont 7 cystadénomes, 6 tumeurs borderline and 4 carcinomes, diagnostiquées après bilan clinique complet, à l'aide du panel immunohistochimique (IHC) suivant : CK7, CK20, CDX2, PAX-8, MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC.

**Résultats :**

L'étude immunohistochimique des TMOP, par rapport aux métastases, donnait les résultats suivants : CK7 100% vs 50%, CK20 59% vs 92%, CDX2 18% vs 83%, PAX8 35% vs 0%, MUC2 17% vs 42%. Au sein des TMOP, les 7 cystadénomes, les 6 tumeurs borderline et les 4 carcinomes exprimaient respectivement PAX8 dans 57%, 17% et 25% des cas; MUC4 dans 42%, 33% et 25% des cas; CK20 dans 29%, 83% et 75% des cas et MUC5AC dans 29%, 83% et 50% des cas.

**Discussion :**

Dans notre étude, si comme attendu, aucun marqueur à lui seul n'est suffisamment spécifique pour porter le diagnostic de TMOP ou de métastase, un panel IHC simple (CK7, CK20, CDX2, PAX8), associé aux données cliniques de taille et de localisation de la tumeur, permet de classer correctement 93% de nos tumeurs. Le profil CK7+/CK20-/CDX2- regroupe uniquement des TMOP. Toutes les tumeurs exprimant PAX8 sont primitives, soit 35% de nos TMOP. Le profil CK7-/CK20+/CDX2+/PAX8- concerne 50% des métastases, essentiellement les tumeurs du tractus digestif bas. Les métastases du tractus digestif haut et de l'appareil pancréato-biliaire présentent un profil souvent plus difficile à distinguer des TMOP : CK7+/PAX8-/CK20+/-/CDX2+/-/. Dans les TMOP, l'expression de PAX8 et MUC4 semble décroître en fonction du grade, à l'inverse de l'expression de CK20 et MUC5AC.

**Conclusion :**

Dans la majorité des cas, le panel CK7, CK20, CDX2 et PAX8, associé à l'histoire clinique, est suffisant pour distinguer TMOP et métastases. Dans les TMOP, PAX8 et MUC4 semblent plus souvent exprimés dans les tumeurs de bas grade, à l'inverse de CK20 et MUC5AC. Nous projetons d'élargir notre cohorte afin de valider nos résultats sur une population plus importante.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

**CA31. PREVALENCE DES INFECTIONS A HPV DANS LES LESIONS PRECANCEREUSES ET CANCEREUSES DU COL UTERIN AU CENTRE TUNISIEN**

**Auteurs :** N. ABDESSAYED (1), S. HMISSA (1), M. GUERFELA (1), S. CHAIEB (1), Y. SGHAIER (1), A. BDIQUI (1), M. MOKNI (1)

(1) Service d'anatomie et de cytologie pathologique, 4000 Sousse, Tunisie

**Introduction :**

En Tunisie, le cancer du col utérin est le troisième cancer de la femme. Il constitue un véritable problème de santé publique puisque seulement 15 % des cas sont diagnostiqués à un stade pré-invasif.

**Objectifs :**

Le but de ce travail est d'étudier la prévalence des hpv parmi les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dans le but d'estimer l'efficacité des programmes de dépistage cytologique combiné aux tests hpv et de vaccination hpv parmi les femmes tunisiennes.

**Méthodes :**

Etude rétrospective de 146 cas de lésions du col utérin diagnostiquées au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du chu farhet hached de sousse (Tunisie) sur une période de 3 ans. Le matériel a concerné des biopsies du col utérin, des curetages endocervicaux, des pièces de conisation, des résections et des pièces opératoires obtenus à partir de 146 femmes ayant eu des frottis cervico-vaginaux pathologiques. Toutes les lames ont fait l'objet d'une double lecture par deux pathologistes avec détection et typage des hpv par pcr.

**Résultats :**

Les résultats étaient contributifs dans 82,9 % des cas étudiés (121 cas) répartis en 22 lésions bénignes, 69 lésions précancéreuses du col de l'utérus (30 cin1, 15 cin2 et 23 cin3), 24 carcinomes épidermoïdes invasifs et 7 adénocarcinomes. La prévalence globale de l'infection à hpv était de 73,6 % parmi les échantillons contributifs ( $p = 0,0001$ ). Globalement, l'infection par hpv16 et/ou 18 était associée à 74,3 % des cin2/3 (26/35 cas) ( $p = 0,002$ ). Les cancers du col utérin étaient associés aux hpv à haut risque dans 73,1 % des cas (100 % des adénocarcinomes (5) et 67,7 % des carcinomes épidermoïdes invasifs (14 cas) ( $p = 0,001$ ). Le type 16 était le plus fréquent parmi les carcinomes épidermoïdes (47,6 %) ( $p = 0,001$ ) et les adénocarcinomes (80 %) ( $p < 0,001$ ), suivi par l'hpv18 (19 % des carcinomes épidermoïdes invasifs et 20 % des adénocarcinomes) et par les hpv31 et 33 (respectivement 9,5 % et 4,8 % des carcinomes épidermoïdes invasifs).

**Discussion :**

La différence de la prévalence de l'infection à hpv et de la distribution de ces génotypes pourrait être expliquée en partie par des variations géographiques et ethniques. Cependant, la sensibilité de la méthode de détection d'hpv ainsi que le type de matériel biologique utilisé pourraient être à l'origine de ces variations.

**Conclusion :**

Compte tenu de nos résultats, les vaccins hpv actuellement disponibles permettraient de prévenir potentiellement plus de deux tiers des lésions précancéreuses de haut grade et des cancers invasifs du col de l'utérus dans la région du centre tunisien.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

**CA32. INTERET PRONOSTIQUE DE LA PROFONDEUR D'INVASION DANS LES CARCINOMES EPIDERMOÏDES DE LA VULVE**

**Auteurs :** G. SAHRAOUI (1), L. CHARFI (1), R. DOGHRI (1), N. BOUJELBENE (1), M. DRISS (1), I. ABBES (1), R. SELLEMI (1), K. MRAD (1)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques institut Salah Azaiz, boulevard beb saadoun, 1007 Tunis, Tunisie

**Introduction :**

Les cancers de la vulve sont rares. Ils sont dominés par les carcinomes épidermoïdes. Le pronostic demeure réservé. L'évolution

reste longtemps loco-régionale et les métastases ganglionnaires sont précoces.

#### Objectif :

Évaluer la valeur pronostique de la profondeur d'invasion dans les carcinomes épidermoïdes vulvaires.

#### Matériel et méthodes :

74 pièces de vulvectomy pour carcinome épidermoïde de la vulve ont été colligées. La profondeur d'invasion (PI) a été évaluée en mesurant l'épaisseur tumorale depuis le niveau de la jonction derme-épiderme de la papille dermique adjacente la plus superficielle jusqu'au niveau d'invasion le plus profond.

#### Résultats :

La PI médiane était de 6 mm (1-30 mm). La majorité des cas (79,73%) présentait une PI comprise entre 1 et 15 mm. Le pronostic était significativement corrélé à la PI avec une valeur seuil de 6 mm. La survie globale (SG) à 5 ans était de 79% pour une PI  $\leq$  6 mm et de 41% pour une PI  $>$  6 mm ( $P=0,017$ ). Le taux de survie sans événement (SSE) à 5 ans était de 69% pour PI  $\leq$  6 mm alors qu'elle était de 42% quand la PI  $>$  6 mm ( $P=0,027$ ). De plus, la PI était un facteur prédictif de métastases ganglionnaires. Parmi les patientes qui présentaient des métastases ganglionnaires (10 cas), la PI dépassait 4 mm dans 80% des cas.

#### Discussion :

Nos résultats étaient concordants avec ceux de la littérature. La PI constitue un facteur indépendant corrélé à la SG et la SSE. De plus, la PI est également considérée comme le meilleur facteur prédictif de survie de métastases ganglionnaires. Toutefois, sa valeur seuil est encore non consensuelle, variable selon les études (1, 4, 5 ou 7 mm).

#### Conclusion :

Notre travail montre que la profondeur d'invasion ( $\leq$  ou  $>$  6mm) est un important paramètre histopronostique. Il s'agit d'un paramètre à évaluer systématiquement et de façon rigoureuse sur les toutes les pièces de vulvectomy.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA33. MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE VII : DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE A PROPOS D'UNE OBSERVATION

**Auteurs :** S. DAROUICH (1), N. BOUJELBENE (2), S. BOUZGUENDA (3), M. KEHILA (4), M-B. CHENNOUFI (4), S. GAIGI (3), A. MASMOUDI (3)

(1) Unité de Foetopathologie, Hôpital Universitaire Habib Bougatfa, 7000 Bizerte, Tunisie

(2) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Institut Salah Azaiez, 1006 Tunis, Tunisie

(3) Service d'Embryo-Foetopathologie, Centre de Maternité et de Néonatalogie, 1007 Tunis, Tunisie

(4) Service C de gynécologie et obstétrique, Centre de Maternité et de Néonatalogie, 1007 Tunis, Tunisie

La mucopolysaccharidose (MPS) de type VII ou maladie de Sly est due au déficit en  $\beta$ -D-glucuronidase responsable de l'accumulation dans les lysosomes des différents tissus de glycosaminoglycanes type dermatane, héparane et chondroïtine sulfate A et C. Elle est le plus souvent létale in utero, révélée par une anasarque fœto-placentaire sévère. Le diagnostic biochimique repose sur la mesure de l'activité de la  $\beta$ -D-glucuronidase dans les amniocytes cultivés.

Nous rapportons le cas d'un fœtus évacué à 20 semaines d'aménorrhée pour anasarque fœto-placentaire sévère avec une ascite et des œdèmes à prédominance céphalique. Il s'agit de la deuxième gestité et deuxième récurrence dans la fratrie. Les parents sont consanguins. L'examen macroscopique n'a pas objectivé de malformations, mais uniquement une hépatomégalie et une splénomégalie. L'examen histologique du placenta a montré une microvacuolisation diffuse des cellules de Hofbauer et focale du trophoblaste. Au niveau du fœtus, la surcharge est essentiellement située dans les cellules histiocytaires (cellules de Kupffer du foie, macrophages spléniques) et endothéliales. Le diagnostic de MPS type VII, évoqué devant la répartition des cellules de surcharge, a été étayé par le dosage des mucopolysaccharides dans le liquide d'épanchement, qui étaient élevés.

La MPS de type VII est la plus fréquente des MPS fœtales. Elle est évoquée devant une anasarque fœto-placentaire sévère avec une ascite et des œdèmes à prédominance céphalique, et une surcharge histiocytaire et endothéliale. Le diagnostic biochimique est de préférence établi en anténatal sur biopsie de trophoblaste ou liquide amniotique. Mais, à défaut, il est possible après interruption médicale de la grossesse (comme dans notre cas), par dosage de métabolites dans le liquide d'ascite ou pleural et la mesure de l'activité enzymatique dans des fibroblastes mises en culture à partir des tissus fœtaux congelés à  $-80^{\circ}\text{C}$  dans l'azote liquide.

## Sein / Gynécologie / Foetopathologie

### CA34. VACUOLISATION PLACENTAIRE COMME SIGNE D'APPEL D'UNE GANGLIOSIDOSE A GM1

**Auteurs :** A-S. BORNAND (1), A-L. ROUGEMONT (1)

(1) Service de Pathologie Clinique, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève, Suisse

#### Introduction :

La découverte d'un hydrops fœtal et d'une ascite périhépatique à 32 semaines d'aménorrhée (SA) chez une patiente primigeste de 29 ans, a motivé la réalisation d'une césarienne à 34 5/7ème SA, avec naissance d'une fille de 2700g. Le placenta est adressé pour évaluation histologique.

#### Objectifs :

Décrire les aspects histologiques observés, à savoir une vacuolisation cytoplasmique diffuse du cytotrophoblaste, du syncytiotrophoblaste, des cellules de Hofbauer et des amniocytes, et discuter le diagnostic différentiel.

#### Méthodes :

A la suite de l'examen histologique standard du placenta (HE), une analyse de microscopie électronique a été réalisée.

#### Résultats :

Le placenta était hydropique, pesant 782 g (norme pour l'âge gestationnel 411 g ; 90ème percentile 491 g). Tant en coloration standard qu'en microscopie électronique, une vacuolisation cytoplasmique diffuse du cytotrophoblaste, du syncytiotrophoblaste, des cellules de Hofbauer et des amniocytes était observée dans l'ensemble du parenchyme placentaire. La communication de ces résultats a motivé la réalisation d'analyses métaboliques ciblées. Un test biochimique a montré une absence complète de l'activité de la  $\beta$ -galactosidase. Ces résultats ont permis de retenir le diagnostic d'une gangliosidose à GM1.

#### Discussion :

Les maladies de surcharge de diagnostic anténatal correspondent le plus souvent à des maladies de surcharge lysosomale (MSL), qui peuvent se révéler par une anasarque fœtoplacentaire. La présence d'une ascite plutôt que d'épanchements intéressant l'ensemble des cavités est particulièrement évocatrice.

Au plan histologique, la vacuolisation diffuse du syncytiotrophoblaste est pathognomonique d'une MSL. L'atteinte du trophoblaste et des cellules de Hofbauer évoque en premier lieu les pathologies de l'acide sialique (surcharge en acide sialique libre, galactosialidose, sialidose 2) et la gangliosidose à GM1. La mucopolysaccharidose de type II et la mucopolysaccharidose de type IV ne peuvent être formellement exclues. Le diagnostic repose sur des tests biochimiques et/ou une analyse moléculaire.

La gangliosidose à GM1 est une maladie autosomique récessive, causée par une mutation du gène GLB1 (3p22.3) codant pour la  $\beta$ -galactosidase. Sa prévalence est estimée à 1/100 000 à 1/200 000 naissances. Le spectre clinique est large, avec trois types déterminés par l'âge d'apparition des symptômes : une forme infantile grave d'évolution rapide débutant avant 6 mois (gangliosidose à GM1 type 1), une forme apparaissant dans l'enfance, entre 7 mois et 3 ans (gangliosidose à GM1 type 2) et une forme chronique de l'adulte, diagnostiquée plus tardivement, entre 3 et 30 ans (gangliosidose à GM1 type 3). La gravité de la maladie est liée au taux d'activité de la  $\beta$ -galactosidase. Une absence totale de  $\beta$ -galactosidase résulte en un développement précoce des symptômes, habituellement dès 3-4 mois, avec déficit neurologique sévère et décès avant l'âge de 4 ans.

## Conclusion :

La découverte au cours de l'examen placentaire d'une maladie métabolique de surcharge est une éventualité rare. Le diagnostic définitif nécessite une étroite collaboration entre les équipes de pathologie, d'obstétrique, de pédiatrie et les métaboliciens.

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA35. SOX-10, MARQUEUR DES DERIVES DE LA CRETE NEURALE : APPORT EN IMMUNOHISTOCHEMIE

**Auteurs :** G. TOUBEAU (1), C. ATTENCOURT (1), S. ZEGGAI (1,2), H. SEVESTRE(1)

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Amiens-Picardie, 80054 Amiens Cedex 1, France

(2) Faculté des Sciences, Université, Sisi bel Abbès, Algérie

## Introduction :

SOX-10 est un facteur de transcription exprimé au niveau nucléaire par des cellules dérivées des crêtes neurales. Nous avons recherché son expression dans différents tissus normaux et tumoraux censés contenir des cellules issues de la crête neurale pour tester son utilité en histogénèse et diagnostic.

## Matériel et méthodes :

L'anticorps monoclonal de lapin anti SOX-10 (clone EP268) de Clinisciences (Nanterre, France) a été utilisé dilué sur instrument Roche Ventana Benchmark Ultra, prétraitement CC1, coupes en paraffine de 4µm d'épaisseur montées à l'eau distillée sur lames Tomo (Ventana Roche, France).

Nous avons comparé sur des coupes de mélanome en paraffine 2 dilutions différentes, à 1/50e et à 1/100e et choisi une dilution à 1/50e. SOX-10 a été testé sur des échantillons tissulaires inclus en paraffine (coupe entière) : trois estomacs, trois côlons et trois poumons normaux, trois carcinomes bronchiques à petites cellules, trois surrenales normales, deux phéochromocytomes, trois schwannomes, trois peaux normales, dix mélanomes (deux desmoplastiques, un lentiginieux acral, cinq nodulaires, deux SSM), cinq naevus mixtes, un naevus à cellules ballonisantes, trois glioblastomes.

## Résultats :

Les filets nerveux de tous les tissus étaient marqués, au niveau du noyau des cellules de Schwann (cSchwann).

Aucun marquage dans les poumons normaux et les carcinomes à petites cellules.

Dans les côlons et estomacs, marquage de cellules dispersées du chorion, des cSchwann des plexus, de cellules disséminées dans la musculature.

Dans les schwannomes, marquage intense.

Dans les peaux normales, marquage focal et faible des glandes sudoripares eccrines.

Dans les naevus et mélanomes, marquage des noyaux tumoraux.

Dans les glioblastomes, marquage intense mais absent dans un cas.

Dans les surrenales, marquage peu abondant de cellules interstitielles de la médullaire (cellules sustentaculaires ?), marquage focal douteux de cellules corticales. Pas de marquage des cellules des phéochromocytomes.

## Discussion :

Cet anti-SOX10 est facile à mettre au point. Sa positivité franche dans les schwannomes et cSchwann contraste avec le caractère variable de notre immunomarquage anti-PS100. Il est adapté à l'étude des tumeurs mélaniques, en raison de sa positivité nucléaire, qui évite les difficultés d'interprétation des autres marqueurs mélanocytaires en présence de mélanine.

Nous n'avons pas pu démontrer sa présence dans des cellules réputées originaires de la crête neurale, cellules « neuro-endocrines » de l'estomac, du colon, du poumon, pas plus que dans trois carcinomes pulmonaires à petites cellules. Cette perte n'a pas d'explication satisfaisante. Son expression nette dans les plexus myentériques pourrait suppléer à la recherche de calrétinine, au résultat souvent variable. L'expression hétérogène dans les glioblastomes pourrait être un argument en faveur de l'hétérogénéité de ces tumeurs.

## Conclusion :

Anticorps facile à mettre en œuvre, résultat clair, aidera au diagnostic des mélanomes, au repérage des filets nerveux. Son expression variable au cours des glioblastomes doit être vérifiée.

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA36. DIAGNOSTIC DES TUMEURS DE SPITZ A L'AIDE D'UN RESEAU DE NEURONES ARTIFICIELS

**Auteurs :** J. HENRIET (1), C. MONNIN-DEVALLAND (2), J. CLERC (2), B. CHEBEL-MORELLO (1), N.ZERHOUNI (1)

(1) Laboratoire FEMTO-ST, UMR 6174 CNRS, 16 route de Gray, 25030 Besançon Cedex, France

(2) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CH Belfort, 14, rue de Mulhouse, 90016 Belfort, France

## Introduction :

Les tumeurs de Spitz (TS) sont des tumeurs mélanocytaires rares. On distingue naevus spitz typique(NS)et tumeur de spitz atypique (TSA). L'utilisation d'immunomarqueurs peut aider à cette classification. Un réseau de Neurones Artificiels (RNA) est composé d'entités élémentaires, appelées neurones, qui s'activent en parallèle [1]. Cette modélisation informatique s'inspire de la structure biologique des neurones .

## Objectifs :

Déterminer l'intérêt de l'utilisation d'un RNA dans l'aide à la distinction entre naevus de Spitz (NS) et tumeur de Spitz atypique (TSA).

## Matériel et méthode :

Nous avons analysé en histologie 40 TS dont 33 NS et 7 TSA avec 4 immunomarqueurs : Melan-A et HMB-45 étudiés qualitativement, et BRAF V600E et ALK positifs ou négatifs ; rapportés aux critères des NS classiques et TSA.

Le réseau de neurones comporte quatre entrées correspondant aux valeurs normalisées des quatre immunomarqueurs dont nous étudions l'influence et une sortie, le caractère typique ou atypique de la tumeur. Les neurones sont organisés en couches et reliés par un arc pondéré aux neurones de la couche supérieure. Il existe deux grandes phases :

- La phase d'apprentissage durant laquelle les poids des arcs sont calculés à l'aide d'un jeu de données dont les entrées et sorties correspondantes sont connues,
- La phase d'utilisation durant laquelle le réseau est capable de déduire des résultats avec de nouvelles données en entrée sans connaître les valeurs de sortie.

Le jeu de données a été décomposé aléatoirement en 5 sous-ensembles de 8 patients pour réaliser une validation croisée. Chaque test crée un réseau de neurones artificiels différent mais basé sur les mêmes nombres de neurones et de couches intermédiaires. A chaque test, 4 sous-ensembles étaient utilisés pour l'apprentissage, et un sous-ensemble pour l'utilisation. L'objectif étant d'entraîner les RNA à distinguer les tumeurs typiques et atypiques.

## Résultats :

Le pourcentage d'interpolations correctes est toujours supérieur à 75 % quel que soit le jeu de données utilisé. Il dépasse même les 87 % dans 3 des 5 tests réalisés.

## Discussion :

Un RNA est un interpolateur universel se comportant comme une boîte noire. Il est difficile de déterminer avec certitude la prépondérance d'un immunomarqueur plutôt qu'un autre.

Le jeu de données utilisé pour ces tests présentait un déséquilibre de sujets atteints de tumeurs typiques. Les RNA entraînés étaient donc plus enclins à interpoler une tumeur typique qu'atypique.

## Conclusion :

Cette étude concerne l'utilisation de l'intelligence artificielle dans l'aide à la classification de tumeurs. Elle ne permet pas sur cette cohorte limitée de distinguer avec certitude les NS des TSA à partir des immunomarqueurs. Ces résultats préliminaires sont encourageants et peuvent se poursuivre par une étude sur une



cohorte plus importante afin de déterminer la pertinence et la prépondérance d'un immunomarqueur.

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA37. RÉCIDIVE D'UNE TUMEUR DE SPITZ ALK POSITIVE CHEZ UN ENFANT DE 9 ANS. REVUE DE LA LITTÉRATURE ET APPORT DES NOUVEAUX IMMUNO-MARQUEURS

**Auteurs :** J. CLERC (1), A. DELAFOUCHARDIERE (2), A-S. DUPOND (3), J. RAFFOUL (1), S-R. SUN (1), A. LUQUAIN(1), C. LASSABE (1), C. MONNIN-DEVALLAND (1)

(1) Service d'anatomie pathologique, Hôpital Nord Franche-Comté, 90016 Belfort, France  
(2) Service d'anatomie pathologique, Centre Léon Bérard, 69008 Lyon, France  
(3) Service de dermatologie, Hôpital Nord Franche-Comté, 25200 Montbéliard, France

#### Introduction :

Les récidives intra-cicatricielles de tumeurs de Spitz sont rares et d'interprétation histologique difficile. La recherche d'aberrations génomiques par immunohistochimie, peut être une aide au diagnostic de ces tumeurs, en particulier la fusion ALK qui est une kinase impliquée dans plusieurs voies de signalisation cellulaire.

#### Objectif :

- Rappeler les différents modèles pathologiques de récurrence des tumeurs mélanocytaires,
- Définir l'utilité de la recherche d'une fusion ALK pour le diagnostic et le pronostic des tumeurs de Spitz.

#### Méthodes :

Nous avons analysé en histologie et immunohistochimie, un cas de récurrence de nævus de Spitz (NS) composé de la cheville sous forme d'une tumeur dermo-hypodermique.

#### Résultats :

La lésion initiale correspondait à un nodule non ulcéré de 0,8 cm de diamètre. L'histologie concluait à un NS composé atteignant le derme réticulaire, avec une cytologie épithélioïde et fusiforme, organisées en thèques superficielles et larges nappes profondes, sans mitose. L'exérèse était incomplète en profondeur, sans reprise chirurgicale.

Quatre mois plus tard, le patient présentait une récurrence de 1,2 cm de diamètre. L'histologie révélait une tumeur dermo-hypodermique hyper-cellulaire de 3,8 mm d'épaisseur, au patron infiltratif, faite de grandes cellules fusiformes disposées en thèques compactes et entrecroisées, avec des atypies cyto-nucléaires et des mitoses profondes.

Le score de Spatz et Barnhill progressait de 0 à 3, classant l'enfant en risque métastatique intermédiaire. Le diagnostic de tumeur de Spitz atypique (TSA) était posé, avec indication d'exérèse élargie sans ganglion sentinelle. Le patient n'a pas présenté d'évolution péjorative avec un recul de 10 ans.

En immunohistochimie, Ki-67 était à 18%, la recherche de fusion ALK positive. Il n'y avait pas de mutation BRAF V600E ni de perte d'expression BAP-1.

#### Discussion :

La reprise chirurgicale d'une exérèse initiale incomplète de NS n'est pas obligatoire pour certains auteurs. Cependant, cela expose au risque de récurrence intra-cicatricielle, pouvant survenir 3 mois à 5 ans après. Bien que rares, elles présentent souvent plus d'atypies cyto-nucléaires et architecturales et sont de plus grande taille. Cette récurrence correspondait à une forme nodulaire infiltrante simulant un mélanome invasif. Il s'agit de l'un des patterns de récurrence possibles, avec la récurrence intra-épidermique, dermo-épidermique et desmoplastique.

Cette tumeur présentait des critères cytologiques et histologiques particuliers, décrits dans les TSA ALK(+), correspondant à un pattern infiltratif avec atteinte fréquente de l'hypoderme, des cellules fusiformes organisées en thèques allongées et des mitoses profondes. Ces critères histologiques inquiétants contrastent avec l'absence d'évolution métastatique rapportée dans la littérature. La fusion ALK et la mutation BRAF V600E sont exclusives.

#### Conclusion :

L'utilisation des nouveaux immunomarqueurs tel que ALK dans l'étude des tumeurs de Spitz semble un outil complémentaire prometteur pour déterminer leur potentiel métastatique et améliorer leur classification.

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA38. PILOMATRICOMES : A PROPOS D'UNE SERIE DE 87 CAS

**Auteurs :** M. MEDJAMIA (1), N. KACI (2), M-O. AIT SI ALI (3), B. BOUACHA (4), A. ABDELOUAHAB (5), M. HACHEM (6), F. HACEN (6), Z-C. AMIR (7)

(1) Service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire d'Oran, Algérie  
(2) Service de gynécologie de l'EHS Nouar Fadela, Oran, Algérie  
(3) Service de dermatologie de l'hôpital central de l'armée, Alger, Algérie  
(4) Service de dermatologie de l'EHU, 1er novembre d'Oran, Algérie  
(5) Service de Biostatistique de la faculté de médecine d'Oran, Algérie  
(6) Service d'anatomie pathologique de l'EHU, 1er novembre d'Oran, Algérie  
(7) Service d'anatomie pathologique, CHU Mustapha d'Alger, Algérie

#### Introduction :

Les pilomatricomes sont tumeurs annexielles cutanées assez rares, à différenciation pileaire.

#### Objectif :

Estimer la fréquence des pilomatricomes et décrire leurs aspects clinico-pathologiques.

#### Matériel et méthodes :

Nous avons réalisé une étude descriptive multicentrique, qui a porté sur l'ensemble des pilomatricomes sur une période de 08 ans avec un recueil rétrospectif de 03 ans de janvier 2008 à décembre 2010 et une étape prospective de 05 ans, de janvier 2011 à décembre 2015.

#### Résultats :

Notre série globale de tumeurs annexielles cutanées est de 350 cas avec 87 pilomatricomes (24.9 %). Une prédominance féminine a été retrouvée avec un sex ratio de 0.52. La moyenne d'âge est de 25.18 ± 18.19 ans. La plupart des cas (60.91% des cas) siégeaient au niveau de la région cervico-faciale, les membres viennent en 2e position (27.58% des cas). Les aspects cliniques sont ceux d'une lésion nodulaire non spécifique (63.21 %) ou d'une lésion kystique (27.58%) avec une taille moyenne de 1.40 ± 0.72 cm. Le diagnostic de tumeur annexielle n'a été évoqué cliniquement que dans cinq cas (5.74%). Il s'agissait de tumeurs dermiques, composées de différents types de cellules, ayant une différenciation matricielle ou supra-matricielle et comportant au moins focalement des cellules fantômes. Un seul cas de récurrence a été constaté dans notre série.

#### Discussion :

Les pilomatricomes sont les tumeurs annexielles cutanées les plus fréquentes, survenant avec prédilection chez les femmes jeunes au niveau de la région cervico-faciale, ce qui est en accord avec la littérature. Leurs aspects cliniques sont non spécifiques d'où l'importance de l'examen histologique qui permet de confirmer le diagnostic.

#### Conclusion :

Cette étude nous a permis de mieux connaître ces tumeurs qui sont relativement rares, de diagnostic histologique dont l'exérèse complète est curatrice.

Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

**CA39. LES TUMEURS ANNEXIELLES CUTANÉES : ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE A PROPOS DE 120 CAS**

**Auteurs :** L. TAHIRI ELOUSROUTI (1), F-Z. ERREGGAD (1), A. KELATI (2), G. ATSAME (1), B. EFFARED (1), I. SORY (1), N. HAMMAS(1), H. ELFATEMI (1), L. CHBANI (1), F-Z. ELMERNISSI (2), T. HARMOUCH (1)

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique, CHU Hassan II, Fes, Maroc  
(2) Service de Dermatologie, CHU Hassan II, Fes, Maroc

**Introduction :**

Les tumeurs annexielles cutanées sont des tumeurs primitives cutanées à la fois rares et hétérogènes. Elles sont le plus souvent bénignes et rarement malignes. Elles sont dominées du point de vu morphologique par leur polymorphisme lésionnel.

**Objectif :**

Le but de notre étude est de préciser le profil épidémiologique et les différents aspects anatomopathologiques de ces tumeurs dans notre région et de les comparer avec les données de la littérature.

**Matériel et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective de 120 cas de tumeurs annexielles cutanées colligées au service d'anatomie et de cytologie pathologique CHU Hassan II de Fès, durant une période de 10 ans, de Janvier 2006 à Décembre 2015.

**Résultats :**

Le pic de fréquence est situé entre 31 et 40 ans. L'âge moyen est de 46 ans avec une égalité de sexe (sex ratio=1). Le siège de prédilection est la région de la tête et cou (47%). L'aspect clinique est celui d'un nodule non spécifique dans la majorité des cas. Les tumeurs bénignes (88%) sont plus fréquentes que les tumeurs malignes. La différenciation est folliculaire dans 55% des cas, ecchrine dans 22% des cas, apocrine dans 12% des cas et sébacée dans 11% des cas. Le type histologique le plus fréquent est le pilomatricome (30%) suivi par le trichoblastome(15%), et le porome ecchrine (8%). Les carcinomes représentent 12% des cas, ils sont dominés par le carcinome trichilemmal (3,5%).

**Discussion :**

Les tumeurs annexielles cutanées sont rares et très variées. Le profil épidémiologique et les aspects anatomopathologiques qui ressortent sont globalement superposables à ceux rapportés dans la littérature. Elles sont majoritairement bénignes, sans prédominance du sexe et dominées par le pilomatricome et le trichoblastome. Les tumeurs malignes sont rares, agressives et surviennent à un âge plus avancé.

**Conclusion :**

Ce travail permet de rapporter le profil épidémiologique et les différents aspects anatomopathologiques des tumeurs annexielles cutanées diagnostiquées dans notre laboratoire. Les tumeurs bénignes sont beaucoup plus fréquentes que les tumeurs malignes et elles surviennent à un âge plus jeune que ces dernières. La région de la tête et du cou est le siège de prédilection. Les types histologiques les plus couramment rencontrés sont le pilomatricome et le trichoblastome.

Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

**CA40. INTERET DE LA MISE EN EVIDENCE DE LA MUTATION MYD88 DANS LE DIAGNOSTIC DES LYMPHOMES B PRIMITIFS CUTANÉS A GRANDES CELLULES**

**Auteurs :** S. MENGUY (1), A. GROS (2), A. PHAM-LEDARD (3), M. BATTITELLA (4), N. ORTONNE (5), F. COMOZ (6), B. BALME (7), V. SZABLEWSKI (8), L. LAMANT (9), A. CARLOTTI (10), D. CAPPELLEN (2), M. BEYLOT-BARRY (3), J-P. MERLIO (2), B. VERGIER (1)

(1) Pathologie, Hôpital Haut-Lévêque, 33604 Pessac, France  
(2) Biologie des tumeurs, Hôpital Haut-Lévêque, 33604 Pessac, France  
(3) Dermatologie, Hôpital Saint André, 33000 Bordeaux, France  
(4) Pathologie, Hôpital Saint Louis, 75010 Paris, France  
(5) Pathologie, Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil, France  
(6) Pathologie, CHU Caen, 14033 Caen cedex 8, France  
(7) Pathologie, CHU Lyon Sud, 69494 Pierre-Benite, France  
(8) Pathologie, CHU Montpellier, 34295 Montpellier 5, France  
(9) Pathologie, Oncopôle, 31059 Toulouse 9, France  
(10) Pathologie, Hôpital Cochin, 75014 Paris, France

**Introduction :**

Les lymphomes B primitifs cutanés sont divisés en 3 entités principales: les lymphomes B de la zone marginale, les lymphomes B centro-folliculaires (LBCF) et les lymphomes B à grandes cellules de type jambe (LBTJ). Les LBCF peuvent être à petites cellules, à grandes cellules ou mixte. Quand ils sont à prédominance de grandes cellules, il est parfois difficile de les différencier des LBTJ sur des critères cytologiques et/ou phénotypiques (en utilisant l'algorithme de Hans). Or le traitement et la prise en charge de ces 2 types de lymphomes sont très différents d'où l'importance de les différencier. Les LBTJ sont des lymphomes agressifs, nécessitant un traitement par immuno-chimiothérapie, alors que les LBCF sont des lymphomes plus indolents, traités le plus souvent par radiothérapie. Récemment, Pham-Ledard et al ont montré la présence de la mutation activatrice MYD88L265P dans 69% des LBTJ. Elle était associée à une survie plus courte. MYD88 est un gène qui code pour une protéine adaptatrice impliquée dans l'immunité innée via la voie de signalisation des Toll-like receptors. Cette mutation avait également été recherchée dans 3 cas de LBCF cutanés à grandes cellules (LBCFCG), elle était absente.

**Objectif :**

L'objectif de notre travail était de rechercher la mutation MYD88 dans une série rétrospective de lymphomes B primitifs cutanés à grandes cellules (LBTJ et LBCFCG).

**Méthode :**

Nous avons étudié 21 cas de LBCFCG et 25 cas de LBTJ, issus de la base de données du groupe français d'étude des lymphomes cutanés prélevés entre 2004 et 2015. Tous les patients avaient bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien afin d'éliminer une origine primitive ganglionnaire. Sur tous les prélèvements cutanés fixés au formol et inclus en paraffine, nous avons réalisé un séquençage par PCR Taqman pour mettre en évidence la mutation MYD88L265P.

**Résultats :**

Sur les 21 cas de LBCFCG, aucune mutation MYD88 n'a été retrouvée. Parmi les 25 cas de LBTJ, 19 (76%) présentaient la mutation. Les patients avec un LBTJ étaient plus âgés que ceux avec un LBCFCG. Les lésions étaient situées au niveau des membres inférieurs dans 80% des LBTJ et 9,5% des LBCFCG. Concernant le phénotype, 19% des LBCFCG exprimaient le BCL2 contre 100% des LBTJ. 80% des LBTJ exprimaient le MUM1 sur plus de 80% des cellules tumorales contre 0% dans les LBCFCG. Sur 33% des LBCFCG, 10 à 40% des cellules tumorales étaient MUM1 positives.

**Conclusion :**

Au total, nous avons confirmé la forte prévalence de la mutation MYD88 dans les LBTJ et sa spécificité. La recherche de la mutation MYD88 dans les lymphomes cutanés B à grandes cellules a donc un intérêt diagnostique pour différencier les LBTJ et les LBCFCG, deux lymphomes au pronostic et au traitement différents.

Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

**CA41. LESIONS CUTANÉES A DIFFÉRENCIATION SÉBACÉES : ETUDE CLINICO-PATHOLOGIQUE D'UNE SÉRIE TUNISIENNE DE 67 CAS**

**Auteurs :** N. GOUIAA (1), M. BOUHAMED (1), R. KALLEL (1), I. SAGUEM (1), O. BOUDAWARA (1), W. GHRIBI (1), T. BOUDAWARA (1), L. AYADI (1)

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba route El Ain, 3029 Sfax, Tunisie

**Introduction :**

Les lésions cutanées à différenciation sébacées sont rares. Elles se répartissent en hyperplasies sébacées, adénomes sébacés, hamartomes sébacés de Jadassohn, sébacéomes, tumeurs sébacées kystiques et en carcinomes sébacés.

**Objectifs :**

Estimer la fréquence des lésions cutanées à différenciation sébacées, décrire leurs aspects cliniques et histologiques, ainsi que les particularités de chaque lésion.

**Méthodes :**

Notre étude rétrospective a porté sur 67 cas de patients porteurs de lésions cutanées à différenciation sébacées colligés dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Habib Bourguiba de Sfax pendant une période de 13 ans (2003-2015). Un complément d'étude immunohistochimique (IHC) a été réalisé dans 5 cas à base d'EMA et de Ber Ep4 à fin de prouver la différenciation sébacée dans les cas peu différenciés.

**Résultats :**

L'âge moyen de nos patients était de 48,63 ans (avec des extrêmes allant de 2 à 90 ans). Le sex-ratio était de 1,57 (41 hommes et 26 femmes). Le siège le plus fréquent était la face (54,5%). L'aspect clinique était celui d'une lésion nodulaire jaunâtre luisante dans 72% des cas. Pour les lésions bénignes, qui étaient dominantes (83,58 %), le sex ratio était égal à 1,54 et l'âge moyen était de 44,61 ans ; ces lésions étaient un hamartome sébacé dans 60,71 % des cas, une hyperplasie sébacée dans 19,64 % des cas, un adénome sébacé dans 16,07 % des cas et un sébacéome dans 2 cas. 11 cas de carcinomes sébacés ont été colligés ; pour lesquels, le sex ratio était de 1,75 ; la moyenne d'âge était de 65,54 ans et le profil immunohistochimique était commun, caractérisé par la positivité de l'EMA et la négativité du Ber Ep4.

**Discussion :**

Les lésions cutanées à différenciation sébacées sont variées, et n'ont pas un aspect clinique caractéristique, d'où l'importance de l'examen anatomopathologique pour leur diagnostic. Elles sont isolées, ou s'intégrant dans des syndromes familiaux de prédisposition au cancer. Le profil épidémiologique et les aspects anatomopathologiques qui ressortent dans notre série sont globalement superposables à ceux publiés dans la littérature. Elles sont majoritairement bénignes, à prédominance masculine. Les tumeurs malignes sont plus rares survenant chez des sujets plus âgés. Le carcinome sébacé peu différencié pose un problème de diagnostic différentiel avec le carcinome basocellulaire.

**Conclusion :**

Les lésions cutanées à différenciation sébacées sont rares, variées, souvent bénignes. Le carcinome sébacé touche surtout le sujet âgé de sexe masculin. Un complément d'étude IHC pourrait être utile pour prouver la nature sébacée d'un carcinome morphologiquement peu différencié.

Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

**CA42. CARACTERISATION PHÉNOTYPIQUE ET CYTOGÉNÉTIQUE D'UNE SÉRIE DE 7 CAS DE LYMPHOME DU MANTEAU INDOLENT**

**Auteurs :** M. GALLO (1), V. CACHEUX (1), A. TEMPIER (1), N. LEVENTOUX (1), L. VINCENT (1), V. COSTES (1), V. SZABLEWSKI (1)

(1) CHU de Montpellier, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier, France

Le lymphome du manteau (LM) est associé à un pronostic péjoratif. On distingue la forme classique (LMc) et des formes plus agressives (LMa). Plus récemment il a été individualisé le LM indolent (LMi) caractérisé par une présentation leucémique, avec envahissement médullaire et splénomégalie sans atteinte ganglionnaire, et une stabilité évolutive. Toutefois des progressions de LMi justifiant l'initiation d'un traitement ont été décrites. La reconnaissance de cette variante est majeure. Cependant en dehors du tableau clinique il n'existe pas de critères pathologiques spécifiques, utilisables en routine, pour affirmer le diagnostic et apporter des éléments prédictifs d'une possible progression. Afin de mieux caractériser les LMi sur le plan pathologique et cytogénétique nous avons étudié une série de 7 cas en utilisant un panel d'immunohistochimie (CD20, BCL2, Cycline D1, SOX11, cMYC, ATM, p53, AID, PARP1, Ki-67) et de sondes FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) (TP53(17p13.1), ATM (11q22.3), del13q, Bcl2 (18q21.33), Bcl6 (3q27), cMYC (8q24), t(11;14)(q13;q32)). Quinze LMc et 10 LMa ont été inclus pour comparaison. Deux cas de LMi et de LMa ont été étudiés par CHG-array. Le phénotype des LMi était le suivant : CD20+, CD5+, Cycline D1+, SOX11-, ATM+, P53-, avec une expression variable de PARP1 (50%) et AID (20%). Comparativement tous les LMc et LMa exprimés SOX11 (différence d'expression significative par rapport aux LMi : p=0,001 LMc et p=0,005 LMa), PARP1 (tendance à la différence sans atteindre la significativité, p=0,09 LMc et p=0,1 LMa) et étaient négatifs pour AID. Le Ki67 était bas (2%) pour les LMi et élevé pour les LMc et LMa (40%, 76%). En plus de la t(11;14) présentent dans tous les cas de LMi, 2 patients (2/5, 40%) avaient une délétion 13q14 (del13q), observée en proportion similaire dans les LMc et LMa (23%, 57%). Il n'existait pas d'autre anomalie cytogénétique détectable par FISH pour les LMi alors que les LMc et LMa présentaient des délétions impliquant TP53 (16%, 43%) et ATM (23%, 29%). Par CGHarray les LMi avaient une moyenne d'anomalie inférieure aux LMa (3,5 versus 44). Une de ces anomalies impliquait le gène d'intérêt PARP1 délété chez un des patients porteurs de la del13q. Ce patient est en vie avec une maladie stable alors que le second cas de LMi porteur de la del13q est décédé par progression de sa maladie. Bien que ce travail soit limité par le nombre de patients nous avons démontré que les LMi se caractérisaient par un phénotype différent des autres formes de LM (SOX11-, ATM+, PARP1+/-, AID+/-, Ki67 faible) et peu d'anomalies cytogénétiques. Sur le plan pronostique des LMi la del13q semble montrer un impact péjoratif alors que la délétion de PARP1 semble avoir un impact favorable.

Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

**CA43. EVALUATION DE L'EXPRESSION DU WT1 EN IMMUNOHISTOCHIMIE SUR BIOPSIE DE LA MOELLE OSSEUSE DANS LES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES ET LES LEUCEMIES MYELOÏDES AIGÜES**

**Auteurs :** G. SAHRAOUI (1), R. DOGHRI (1), N. BOUJELBEN (1), M. DRISS (1), I. ABBES (1), L. CHARFI (1), R. SELLAMI (2), O. HAMROUNI (1), K. MRAD (1)

(1) Service de pathologie, institut Salah Azaiez, Beb sâadoun, 1029 Tunis, Tunisie  
(2) Service de pathologie, hôpital régional de Zaghuan, 1100 Zaghuan, Tunisie

**Introduction :**

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) représentent un groupe de néoplasies hématologiques associées à une hématopoïèse inefficace et caractérisées par une évolution potentielle vers une leucémie

myéloïde aigüe. Des études moléculaires récentes ont montré que la surexpression du gène WT1 mise en évidence par PCR serait corrélée à une transformation plus imminente.

## Objectif :

Evaluer l'expression du WT1 par immunohistochimie dans les syndromes myélodysplasiques et les leucémies myéloïdes aigües.

## Matériel et méthodes :

Nous avons étudié une série de 46 cas de biopsie de la moelle osseuse, préalablement décalcifiée, chez des patients porteurs de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aigüe. Nous avons pratiqué un examen immunohistochimique en utilisant l'anticorps monoclonal WT1 (Ventana, clone H2-F6), à l'aide de l'automate Benchmark®.

Une analyse du profil d'expression était ensuite réalisée.

Les cellules endothéliales ont servi de témoin interne (marquage cytoplasmique).

Tous les marquages cytoplasmiques ou péri-nucléaires en dot étaient considérés positifs.

Nous avons rapporté le marquage en pourcentage avec les seuils suivants: 0 = score 0, ]0 - 10%] = score1, ]10 - 50%] = score2, >50% = score 3.

## Résultats :

Notre série était composée de 25 hommes et 21 femmes, soit un sex ratio H/F égal à 1,2. L'âge moyen des patients était de 59 ans. Les résultats se répartissaient comme suit :

- SMD avec présence d'ALIP et CD34 positive: score 0 = 1 cas et score 1 = 1 cas

- SMD avec présence d'ALIP et CD34 négative: score 0 = 3 cas, score 1 = 7 cas, score 2 = 3 cas et score 3 = 2 cas.

- SMD sans ALIP et CD34 négative : score 0 = 4 cas, score 1 = 4 cas et score 2 = 9 cas.

- LAM : score 0 = 3 cas, score 1 = 6 cas, score 2 = 2 cas et score 3 = 1 cas.

## Discussion et conclusion :

Le WT1 peut être évalué par immunohistochimie dans les SMD mais sa valeur pronostique et les seuils de positivité restent à déterminer sur des séries plus larges.

CD123APC-CD25AA700-CD19AA750-CD20PB-CD45KO ; tubeSLPB3 : CD180PE-CD5PC5.5-CD19AA750-CD45KO ; tubeSLPB4 : CD15FITC-cBcl2PE-cBcl6PECF594-CD5PC5.5-cKi67PeCy7-cMUM1APC-CD30AA700-CD19AA750-CD10BV421-CD45KO) et 2 tubes à la recherche d'un lymphome T (SLPT1 : HLADR FITC-CD10PE-CD4ECD-CD5PC5.5-CD8PC7-CD2APC-CD7AA700-CD25AA750-CD3PB-CD45KO ; SLPT2 : TCRγδFITC-TCRαβPE-CD4ECD-CD5PC5.5-CD8PC7-CD2APC-CD56AA700-CD16AA750-CD57PB-CD45KO). Le diagnostic histopathologique conventionnel a été réalisé par ailleurs.

## Résultats :

Sur les 38 échantillons analysés, le diagnostic de lymphome a été porté dans 24 cas (63%). Il s'agissait de lymphomes B dans 22 cas (lymphome lymphocytaire n=2 ; lymphome folliculaire n=9 ; lymphome à cellules du manteau n=2 ; lymphome de la zone marginale splénique n=2 ; lymphome lympho-plasmocytaire n=1 ; lymphome à grandes cellules B n=3 et lymphome B primitif du médiastin n=2) et de lymphomes T dans 2 cas (lymphome T anaplasique n=1 ; lymphome T périphérique NOS n=1). Pour les 14 cas restant, il n'y avait pas d'argument en faveur d'un lymphome (lymphadénite, lymphome de Hodgkin ou autre tumeur solide). Le diagnostic proposé par l'immunophénotypage en CMF était bien corrélé au diagnostic histopathologique (89%).

## Discussion :

Le diagnostic de lymphomes fait appel aux données morphologiques et phénotypiques sur coupes tissulaires. La CMF, dans cette séquence diagnostique, permet d'obtenir un phénotype fiable et rapide. L'association du phénotype en CMF (3h environ) et de l'analyse morphologique sur coupe (HES) permet de proposer dans les cas courants un diagnostic rapide et de mettre en place sans délai, une thérapeutique appropriée lors d'urgence clinique (chimiothérapie pour un lymphome B primitif du médiastin avec syndrome cave) dans l'attente du diagnostic histopathologique définitif. Par ailleurs, l'utilisation systématique de la CMF et la corrélation avec les données histopathologiques donne des informations intéressantes (expression de marqueurs d'activation, de molécules de co-stimulation) dont la pertinence reste à évaluer. L'insuffisance de la méthode réside essentiellement dans la capacité d'obtenir une suspension cellulaire représentative de l'échantillon.

## Conclusion :

Au total, il s'agit d'une méthode fiable dont la valeur prédictive positive et la spécificité pour les lymphomes B non hodgkinien et les lymphomes T est bonne. Elle montre cependant ses limites lorsque les cellules tumorales sont rares et le microenvironnement prédominant (lymphome de Hodgkin).

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA44. APPORT DE L'IMMUNOPHENOTYPAGE PAR CYTOMETRIE EN FLUX DES BIOPSIES TISSULAIRES DISSOCIEES DANS LE DIAGNOSTIC DES LYMPHOMES

**Auteurs :** S. RAMLA (1), J. GUY (2), J. RACINE (2), D. MOLLY (1), F. PESCE (1), B. BURLET (2), F. BAILLY (2), F. GIRODON (2), M. MAYNADIE (2), L. MARTIN (1)

(1) Service de Pathologie PTB, CHU, 21070 Dijon, France

(2) Laboratoire d'Hématologie Biologique PTB, CHU, 20170 Dijon, France

#### Objet :

Le diagnostic de lymphome repose sur l'analyse morphologique et le phénotype de prélèvements tissulaires. Nous avons évalué, dans ce travail, l'apport de l'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) de biopsies tissulaires dissociées, dans le diagnostic des lymphomes.

#### Matériel et méthodes :

38 biopsies tissulaires reçues à l'état frais de décembre 2015 à avril 2016 ont fait l'objet d'une dissociation mécanique par injection de PBS afin d'obtenir une suspension cellulaire. Après marquage, les analyses ont été réalisées sur un cytomètre 10 couleurs (Navios Beckman Coulter®). Les 2 tubes d'orientation permettaient d'identifier soit une population B monotypique (kappaFITC-lambdaPE-CD4ECD-CD5PC5.5-CD8PC7-CD3APC-CD19AA750-CD16V450-CD45KO), soit une lympho-prolifération T (CD15FITC-PDL1PE-CD4PECF594-CD8PC7-CD3APC-CD30AA700-CD19AA750-PDL2BV421-CD45KO). En cas de suspicion de syndrome lymphoprolifératif (SLP), 4 tubes étaient réalisées à la recherche d'un lymphome B (tubeSLPB1 : CD81FITC-CD43PE-CD38ECD-CD5PC5.5-CD23PC7-CD79bAPC-CD22AA700-CD19AA750-FMC7PB-CD45KO ; tubeSLPB2 : CD103FITC-CD10PE-CD13PECF594-CD5PC5.5-CD11cPC7.7-

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA45. TUBERCULOSE ET CANCER

**Auteurs :** S. ZEGGAI (1), N. HARIR (1), D. CHATELAIN (1), H. SEVESTRE (1)

(1) Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU, pl V Pauchet, 80000 Amiens, France

Décrire l'association tuberculose et cancer de diagnostic simultané en anatomie pathologique de mai 2000 à avril 2016, préciser le stade de la tuberculose et le type de cancer.

Extraction informatique des codes diagnostiques « tuberculose (B200) » et « cancer (X7A0) » du logiciel Diamic en service au CHU d'Amiens depuis mai 2000. Vérification des examens précédents et suivants pour chaque patient identifié. Examen des colorations de Ziehl et immunomarquage anti-mycobactéries effectués au diagnostic.

L'association tuberculose et cancer a été codée chez huit patients pendant cette période.

Homme de 71 ans, dont le liquide péricardique contenait des cellules d'un lymphome lymphoblastique et des cellules épithélioïdes d'une tuberculose, confirmée par la bactériologie.

Dans deux cas l'autopsie de patient admis en très mauvais état général a fait découvrir une tuberculose évolutive ganglionnaire et miliaire pulmonaire chez un homme cirrhotique de 61 ans, porteur d'un carcinome hépato-cellulaire et chez une femme de 59 ans, porteuse d'un lymphome hodgkinien classique, sclérosant nodulaire.

Coloration de Ziehl, immunomarquage anti MB et culture négatives dans les deux cas.

Femme de 36 ans porteuse du VIH découverte sur biopsies gastriques d'un lymphome du MALT et d'une tuberculose ganglionnaire et cutanée; évolution favorable à neuf ans après traitement antituberculeux, disparition du lymphome du MALT.

Homme de 57 ans, découverte fortuite d'une tuberculose infiltrative et nécrosante en amont d'un carcinome épidermoïde bronchique.

Homme de 79 ans, découverte d'une carcinose péritonéale attribuée à un adénocarcinome « CK7 positif, digestif haut » et d'un nodule hépatique de tuberculose fibrocaséuse (coloration et immunomarquage négatifs).

Femme de 72 ans, exérèse ganglionnaire pour suspicion de lymphome : lymphome B à petites cellules lymphocytaire et tuberculose caséofolliculaire.

Femme de 25 ans, exérèse ganglionnaire pour suspicion de lymphome hodgkinien récidivant : lymphome hodgkinien et tuberculose caséofolliculaire co-existants.

Cette courte série (seize ans) soulève plusieurs réflexions : la tuberculose persiste en région « semi-rurale ». Sept cas ont été observés avant 2012. Le diagnostic de tuberculose était soupçonné dans un seul cas. La déclaration obligatoire des tuberculoses devrait permettre d'identifier les cas « traceurs » pour apprécier la fréquence réelle de l'association. Les deux autopsies avaient été demandées devant une altération rapide et grave de l'état général sans cause identifiée. Le diagnostic était conforté par la positivité de la coloration de Ziehl dans un cas, en accord avec la littérature.

L'association tuberculose/lymphome représente cinq des huit cas, sous forme d'une tuberculose « aigue », active, bacillifère dans un cas. Cette association complique singulièrement le plan de traitement et aggrave le pronostic. S'il est classique de souligner les réactions granulomateuses, tuberculoïdes au cours des lymphomes, hodgkiniens en particulier, l'association à une authentique tuberculose paraît rare. Un désordre immunitaire congénital ou secondaire à une des affections, pourrait favoriser cette funeste association.

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA46. EXPRESSION DE ALK DANS LES LYMPHOMES ANAPLASIQUES GANGLIONNAIRES DANS UNE SERIE TUNISIENNE

**Auteurs :** L. BELHADJKACEM (1), R. DOGHRI (1), L. CHARFI (1), N. BOUJELBENE (1), M. DRISS (1), I. ABBES (1), D. KACEM (1), N. BENHMIDA (1), K. MRAD (1)

(1) Institut Salah Azaiez, Boulevard du 9-Avril 1938, 1006 Tunis, Tunisie

#### Introduction :

Les lymphomes anaplasiques primitifs ganglionnaires (LAPG), sont caractérisés par l'expression inconstante de la protéine ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), qui permet de distinguer deux groupes ayant des caractéristiques morphologiques et évolutives différentes.

#### Objectifs :

Comparer le profil anatomo-clinique, immuno-histochimique et évolutif des LAPG ALK+/ALK- dans une population tunisienne.

#### Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une série colligée à l'Institut Salah Azaiez de Tunis. Nous avons étudié les paramètres suivants: âge, sexe, stade, évolution selon l'expression de ALK évaluée par immunohistochimie (Clone CD246, Dako ou clone 5A4, Leica)

#### Résultats :

Notre série inclut 39 cas de LAPG représentant 13% des lymphomes dans notre institution. Ils regroupent 24 hommes et 15 femmes, dont l'âge variait de 9 à 79 ans avec un âge moyen de 39 ans. Ces adénopathies étaient de siège périphérique dans 28 cas, périphérique et profond dans 11 cas. L'étude immuno-histochimique montrait l'expression du CD30 dans tous les cas. Ils étaient réparties en deux groupes: 14 cas ALK+ (16 hommes/ 9 femmes, âge moyen: 30ans (9-68)) et 25 cas ALK- (8 hommes/ 6 femmes, âge moyen: 46 ans (12-80)). Dans le groupe des patients ALK+, le marquage de l'ALK était

nucléaire dans 1/9 cas, cytoplasmique dans 2/9 cas, cytoplasmique et membranaire dans 1/9 cas, cytoplasmique et nucléaire dans 5/9 cas, l'EMA était exprimé dans 9/9 cas, de phénotype T dans 5/10cas et nul dans 5/10cas. Dans le groupe des patients ALK-, l'EMA a été exprimé dans 13/22cas, 11/22 cas étaient de phénotype T et 11/22 cas étaient de phénotype nul.

Selon l'expression de ALK, ces lymphomes étaient de stade IV dans (4/7cas) / (8/10cas), stade III dans (1/7cas) / (1/10cas) et de stade I dans (1/7cas) / (1/10cas) respectivement dans chacun des groupes ALK+ et ALK-. Tous ces patients ont été traités par chimiothérapie. Dans le groupe des patients ALK-, l'évolution était défavorable 12/14 cas (décès 3cas, récurrence 3cas, complications liées au traitement 6 cas) et favorable dans 2/14 cas. Dans le groupe des patients ALK+ l'évolution était bonne dans 3/8 cas et associée à des récurrences dans 5 cas.

#### Discussion :

L'expression de ALK est moins fréquente dans les lymphomes anaplasiques en Tunisie par contre la répartition selon l'âge est superposable à celle des données de la littérature mondiale avec une tendance à observer le sous-type ALK négatif plus souvent chez les patients plus âgés. Nous n'avons pas observé un meilleur pronostic pour les cas ALK+ comme décrit dans la littérature probablement en rapport avec le stade clinique avancé plus fréquent dans notre série.

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA47. LE MICROENVIRONNEMENT IMMUNITAIRE DIFFERE DANS LES LYMPHOMES DE HODGKIN REFRACTAIRES AU BEACOPP ESCALADE : ETUDE PRELIMINAIRE DE 20 PATIENTS

**Auteurs :** B. BURRONI (1), J. DUCROOQC (2), C. LAURENT (3), M. ALIFANO (4), C. BOREL (5), B. DEAU-FISHER (2), D. DAMOTTE (1)

(1) Service de Pathologie, Hôpital Cochin, 27 rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

(2) Hématologie Clinique, Hôpital Cochin, 27 rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

(3) Anatomie et cytologie pathologiques, CHU Toulouse, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

(4) Chirurgie Thoracique, Hôpital Cochin, 27 rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

(5) Hématologie Clinique, CHU Toulouse, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

#### Introduction :

Le lymphome de Hodgkin classique est une tumeur associant des cellules tumorales parfois peu abondantes dans un microenvironnement immunitaire qui peut être prédominant, polymorphe associant des lymphocytes, des plasmocytes, des macrophages, des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles. Les caractéristiques de l'environnement immunitaire représentent un marqueur pronostique dans de nombreuses tumeurs solides et représente une cible thérapeutique avec des résultats encourageant avec les inhibiteurs des immunecheckpoints. L'implication de cet environnement immunitaire dans la réponse aux thérapies conventionnelles est peu connue mais permettrait d'adapter les stratégies de traitement.

#### Objectifs :

Analyser le rôle du microenvironnement immunitaire, sa valeur prédictive de la résistance tumorale aux thérapies agressives de type BEACOPP escaladé dans un groupe de patients souffrant de lymphome de Hodgkin agressif. Les sous populations immunitaires de l'immunité innée (macrophages, mastocytes) et adaptative (lymphocytes B, lymphocytes T CD8, cellules dendritiques matures), ont été quantifiées dans des lymphomes de Hodgkin de patients réfractaires puis comparés aux patients sensibles à cette thérapie.

#### Méthodes :

Nous avons rétrospectivement analysé 20 patients avec un diagnostic de Lymphome de Hodgkin classique (CHU de Toulouse et hôpital Cochin de Paris) qui ont été traité par BEACOPP escaladé (10 répondeurs et 10 réfractaires). Nous avons étudié les marqueurs suivants : CD163 et CD68 pour les macrophages, tryptase pour les mastocytes, DC-Lamp pour les cellules dendritiques matures (mDC), CD3, CD8 et Foxp3 pour les lymphocytes T, PD1 et PDL1 pour les

cellules tumorales et immunitaires. Les résultats ont été comparés aux données cliniques et notamment de survie.

## Résultats :

Le pourcentage de cellules de Hodgkin exprimant PDL1 est plus élevé (médiane 92,73 +/- 12,86) dans les tumeurs des patients sensibles à la thérapie comparé aux patients réfractaires (médiane 62,8 +/- 35,2) (p 0,02). L'expression de PD1 par les lymphocytes du microenvironnement tumorale est associée à un taux de lymphocytes circulants conservé (p = 0,05) dans le groupe des sensibles. Le nombre de mDC est plus élevé dans les tumeurs des patients sensibles à la thérapie et on observe une association entre l'infiltrat mDC et le pourcentage de cellules PD1 dans le microenvironnement immunitaire chez les patients répondeurs contrairement à ce qui est observé dans les réfractaires.

## Discussion et conclusion :

Les résultats de notre étude indiquent, malgré un effectif limité, un lien significatif entre les caractéristiques de l'environnement immunitaire adaptatif (mDC, PD1 et PDL1) et la réponse thérapeutique dans le lymphome de Hodgkin agressif et réfractaire aux thérapies conventionnelles. Ces résultats doivent être confirmés sur une large cohorte de patients d'un protocole du LYSA et cette étude à plus large échelle permettra de déterminer les mécanismes immunitaires mis en jeu par des analyses phénotypique, d'expression de gènes et une corrélation clinique plus exhaustive, l'objectif étant d'adapter la thérapie.

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA48. PLACE DE L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DANS LE DIAGNOSTIC POSITIF ET L'ÉVALUATION PRONOSTIQUE DU MYÉLOME MULTIPLE : A PROPOS DE 170 CAS

Auteurs : N. ABDESSAYED (1), S. HMISSA (1), M. GUERFELA (1), S. CHAIEB (1), Y. SGHAIER (1), A. BENABDELKADER (1), M. MOKNI (1)

(1) Service d'anatomie et de cytologie pathologique, 4000 Sousse, Tunisie

#### Introduction :

L'étude anatomopathologique ne fait pas partie à nos jours des analyses de pratique courante dans le myélome multiple (mm) comparé au myélogramme. néanmoins ces dernières années les données de la littérature montrent l'intérêt croissant de l'examen histologique dans la prise en charge des mm.

#### Objectifs :

Étudier les particularités du myélome et évaluer la place de l'examen anatomopathologique dans le diagnostic et pronostic de la maladie.

#### Résultats :

Le sex-ratio était de 1,07. des antécédents familiaux de néoplasie ont été notés chez 5 patients (2,9%). Les douleurs osseuses constituent le motif de consultation le plus fréquent (69%). Le recours à l'examen anatomo-pathologique était nécessaire chez 66 patients, soit 38,8%. Il s'agissait de 58 biom et 8 biopsies viscérales. Les biom ont été indiquées pour compression médullaire (31%), fracture pathologique (17,4%), lésions ostéolytiques (20,6%), tumeurs osseuses (6,8%) et pour pancytopenie (5,2%). Le myélogramme montrait chez 42 patients une plasmocytose comprise entre 10% et 30% de la cellularité médullaire (72,4% des biom). L'infiltration plasmocytaire était de densité moyenne (richesse cellulaire = 3-4) dans la majorité des cas (65,6%). l'infiltration était focale dans 18 cas soit 27,3% et diffuse chez 40 patients, soit 60,6%. Chez 27 patients la population cellulaire était monomorphe comportant des plasmocytes matures (46,5%). Un seul cas de transformation blastique a été noté (0,01%). des corps de russel étaient observés dans 5 cas, soit 8,6%. La fibrose a été notée chez 15 patients, soit 22,7%. L'amylose était moins fréquente (4 cas, soit 6,1%). une étude immuno-histochimique a été effectuée dans 20 cas, permettant de confirmer le diagnostic de mm et d'éliminer des diagnostics différentiels ou de rechercher des facteurs pronostiques. Le cd 138 était positif dans 65 % des cas. Les cd 20 et le lca étaient positifs dans respectivement dans 20 % et 25 % des cas. Selon la classification de durie et salmon, 157 patients étaient classés au stade iii, soit 82,3%. La médiane de survie était estimée à 17 mois avec une moyenne de 27 mois.

## Discussion :

L'infiltration, l'étendue, le mode massif d'infiltration, les cellules blastiques, la fibrose et l'amylose étaient des facteurs défavorables influençant de manière significative la survie globale de nos patients. Dans notre série, on a noté une médiane de survie de 64 mois pour les patients lca positif contre 17 mois pour les malades lca négatif avec une différence statistiquement significative (p < 0,0001).

## Conclusion :

L'analyse de nos résultats combinée à celle des études publiées dans la littérature ces dernières années nous a permis de conclure que l'étude anatomopathologique représente une étape décisive dans la démarche aussi bien diagnostique que pronostique du myélome multiple.

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA49. LA CONTRIBUTION DU TOLL LIKE RECEPTOR 9 DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DU LUPUS ERYTHEMATEUX

Auteurs : N. ELLOUMI (1), R. FAKHFAKH (1), L. AYADI (3), K. SALLEMI (5), S. MARZOUK (4), H. HACHICHA (1), O. ABIDA (1), Z. BAHLOUL (4), H. TURKI (5), K. KAMMOUN (2), H. MASMOUDI (1)

(1) Laboratoire d'immunologie, Hôpital Habib Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie  
 (2) Service de néphrologie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie  
 (3) Laboratoire d'anatomopathologie, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie  
 (4) Service de médecine interne, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie  
 (5) Service de dermatologie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

#### Introduction :

Le lupus érythémateux (LE) est une maladie auto-immune dont l'aspect clinique est très polymorphe et dont l'origine multi génique laisse la place à des facteurs environnementaux. L'évolution de cette maladie est assombrie par la survenue d'une atteinte rénale : la néphropathie lupique (NL). Plusieurs types de manifestations cutanées sont aussi observés au cours du LE, dont le lupus érythémateux chronique (LEC). Les Toll like receptors (TLR) sont d'excellents gènes candidats pour LE. La variation de la fonction de ces TLR peut affecter la réponse immunitaire innée et adaptative. Le TLR9, un des 11 TLRs décrits chez l'homme, reconnaît les motifs ADN comme ligand. Il est principalement exprimé par les cellules immunitaires. Une plus faible expression est observée dans les cellules non-immunes comme; les cellules mésangiales et épithéliales du rein et les keratinocytes de l'épiderme humain.

#### Objectif :

L'objectif de cette étude est d'étudier deux polymorphismes du gène TLR9 comme marqueurs de susceptibilité au LE et d'évaluer l'expression et la distribution de ce TLR dans les biopsies rénales et cutanées des patients atteints respectivement de NL et de LEC.

#### Matériel et méthodes :

Pour l'étude génétique, notre population d'étude comporte 108 patients atteints du LE (parmi eux 39 patients développant la NL) et 208 témoins indemnes de toutes pathologies auto-immunes et inflammatoires. Les polymorphismes des deux SNP au niveau du gène TLR9 [rs187084, rs352140] ont été génotypés en utilisant la technique PCR-RFLP et les résultats ont été analysés statistiquement en utilisant le logiciel Shesis. Une étude immunohistochimique a été réalisée pour le TLR9 sur des biopsies rénales et cutanées. 30 biopsies rénales de patients atteints de NL sont comparées à 6 tissus rénaux, obtenus du parenchyme sain de pièces de néphrectomies rénales (réalisée pour carcinome rénal) et à 5 autopsies rénales provenant de sujets sans maladie rénale. Les biopsies cutanées ont été obtenues à partir de 30 patients atteints de LEC comparées à celles de 15 sujets normaux subissant une chirurgie plastique.

#### Résultats :

Seul le rs352140 du gène TLR9 est associé significativement avec LE et l'atteinte NL (p < 0,05). L'expression TLR9 est significativement plus élevée dans les tubules des biopsies rénales des malades ayant une NL par rapport aux témoins. Les glomérules des patients NL expriment ce récepteur contrairement à celles des témoins. Pour les biopsies cutanées, l'expression du TLR9 a été significativement plus diffuse et plus intense au niveau de l'épiderme des malades ayant un LEC par rapport aux témoins.

**Conclusion :**

Nos résultats montrent que le gène TLR 9 est associé à un risque de développer LE avec une atteinte rénale et qu'il est surexprimé dans les biopsies rénales et cutanées des patients atteints du NL et LEC respectivement. Cette corrélation génotype-phénotype suggère l'implication de ce TLR dans physiopathologie du LE.

.....

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA50. LA CYTOPONCTION A L'AIGUILLE FINE DANS LE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE

**Auteurs :** S. MAKNI (1), M. NJIMA (1), I. HADDAD (1), N. MHAMMEDI (1), S. CHOUCHENE (1), R. HADHRI (1), L. LAAGAB (1), A. ZAKHAMA (1), A. MOUSSA (1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Fattouma Bourguiba, 5000 Monastir, Tunisie

**Introduction :**

La tuberculose est endémique en Tunisie et l'atteinte ganglionnaire en représente la localisation extra-pulmonaire la plus fréquente. Contrairement à la localisation pleuro-pulmonaire dont le diagnostic positif pourrait être fait par un examen bactériologique des crachats en ambulatoire, le diagnostic positif de la localisation ganglionnaire isolée nécessite une hospitalisation pour biopsie et examen histologique. Celui-ci pourrait être remplacé par une cytoponction à l'aiguille fine.

**Objectifs :**

Evaluer la performance de la cytoponction et de la valider, dans notre pratique, comme moyen diagnostique de première ligne dans la tuberculose ganglionnaire.

**Méthodes :**

Notre étude est rétrospective descriptive portant sur 199 cas de tuberculose ganglionnaire diagnostiqués au service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de Monastir sur une période de 8 ans (2005-2012). Les données de l'examen cytopathologique sont analysés en fonction des données des examens clinique, histologique et de l'évolution des patients.

**Résultats :**

Notre étude est rétrospective descriptive portant sur 199 cas de tuberculose ganglionnaire diagnostiqués au service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de Monastir sur une période de 8 ans (2005-2012). Les données de l'examen cytopathologique sont analysés en fonction des données des examens clinique, histologique et de l'évolution des patients.

Les résultats des cytoponctions étaient répartis comme suit : 3 cas (1,5%) cytologies non contributives, 1 cas (0,5%) cytologie tumorale, 11 cas (5,5%) cytologies réactionnelles et 184 cas (92%) cytologies évocatrices ou affirmatives de tuberculose. L'examen cytopathologique était affirmatif de tuberculose dans 90 cas, en présence de nécrose caséuse typique associée à des granulomes épithélioïdes. Les 94 autres cas comportaient de la nécrose sans granulomes ou des granulomes sans nécrose, le diagnostic dans ces cas était présomptif. Le diagnostic de tuberculose après confrontation des résultats cytologiques aux données cliniques, histologiques (dans 82 cas) et évolutives avait été retenu dans 191 cas. Notre série comportait 8 faux négatifs et 8 faux positifs. Dans ces cas, le diagnostic cytologique n'était pas affirmatif. La sensibilité de la cytoponction dans le diagnostic de tuberculose était de 89%.

**Discussion :**

Nos résultats étaient satisfaisants en terme de sensibilité, en effet le chiffre retrouvé était proche de celui de la littérature (68 à 98%). Néanmoins, cette technique reste limitée par le taux assez élevé de résultats non contributifs ; ce taux variait dans la littérature de 2 à 48%. Le renouvellement de la cytoponction faisait diminuer ce taux de 8 à 20%. Dans notre série le taux des résultats non contributifs était fonction de la taille et de l'accessibilité du ganglion ponctionné. En effet, après la répétition des cytoponctions ce taux a diminué de 35% à 1.5%.

**Conclusion :**

La cytoponction dans la tuberculose ganglionnaire est un examen non invasif, rapide, fiable et peu coûteux, la rendant un moyen de diagnostic de choix dans un pays à ressources économiques limitées comme le nôtre.

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA51. BILHARZIOSE ET CANCER : UNE CAUSALITE OU UNE COÏNCIDENCE

**Auteurs :** I. THIAM (1), K. DOH (1), A-M. GAYE (1), G. WOTO-GAYE (1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de Dakar

**Introduction :**

La bilharziose est une maladie parasitaire entraînant une inflammation chronique persistante et produit une enzyme carcinogène : la bêta-glucuronidase. L'objectif de cette étude était de recenser les cas de cancers associés à la bilharziose afin d'évaluer si cette association était une causalité ou une coïncidence.

**Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive sur 5 ans dans tous les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques des hôpitaux publics du Sénégal. Seuls les cas de cancers confirmés histologiquement associés à une bilharziose étaient inclus.

**Résultats :**

Au cours de notre étude, Sur 6845 cas de cancers, 43 cas étaient associés à une infestation bilharzienne soit 6,3%. Cinq organes étaient concernés, la vessie (72%), le rein (9,3%), l'utérus (9,3%), le colorectum (4,7%) et la prostate (4,7%). Sur le plan histopathologique, sept formes étaient décrites. Le carcinome épidermoïde était le plus retrouvé, rapporté dans 20 cas (46,5%) suivi du carcinome urothélial dans 11 cas (25,6%) et de l'adénocarcinome dans 8 cas (18,7%). Les œufs de bilharzie étaient retrouvés en pleine tumeur dans tous les cas (100%). L'épéron était terminal dans 15 cas (34,9%) et non identifié dans 28 cas (65,1%). Le cancer bilharzien représentait 29,5% des cancers vésicaux, 4,5% des cancers rénaux, 0,2% des cancers cervico-utérins et 1,1% des cancers corporeo-utérins, 0,9% des cancers colorectaux et 0,3% des cancers prostatiques.

**Conclusion :**

Les taux d'association retrouvés dans cette série nous paraissent trop bas (sauf pour le cas de cancer de la vessie) pour retenir une certaine causalité entre la bilharziose et le cancer.

.....

## Dermatologie / Hématologie / Immunologie / Infectieux

### CA52. LES AMIBIASES DE LOCALISATIONS INHABITUELLES : ETUDE DE 18 CAS

**Auteurs :** M-A. BANI (1), H. AZZOUEZ (1), N. KCHIR (1)

(1) Laboratoire de cytologie et d'anatomie pathologique, hôpital La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie

**Introduction :**

L'amibiase est une protozoose invasive, due à *Entamoeba histolytica* qui siège dans le gros intestin mais montre une certaine propension à s'étendre à d'autres viscères. La localisation tissulaire la plus fréquente est hépatique néanmoins d'autres localisations plus rares sont possibles. Le diagnostic est difficile et souvent retardé du fait de l'évolution insidieuse, il est souvent confirmé par l'examen anatomopathologique.

**But de l'étude :**

Etudier les aspects cliniques, épidémiologiques et anatomopathologiques des localisations rares d'amibiase.

**Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 18 cas d'amibiase tissulaire colligés au service d'anatomie pathologique de l'hôpital La Rabta entre 2007 et 2015.

**Résultat :**

Notre série était constituée de 7 hommes et de 11 femmes avec un sex-ratio (H/F = 0,63). L'âge moyen de nos patients était de 36.6 ans avec des extrêmes allant de 17 à 68 ans. La localisation de l'amibiase était cutanée dans huit cas, cérébrale dans trois cas, péritonéale dans trois cas, pulmonaire dans un cas, rénale dans un cas, épидидymaire

dans un cas et auriculaire dans un cas. Les amibiases cutanées siégeaient au niveau du périnée pour 5 cas, un cas au niveau du creux axillaire, un cas au niveau du cou et un cas au niveau de la région péri-ombilicale. L'aspect histologique était celui d'un granulome polymorphe constitué d'un infiltrat inflammatoire dense et polymorphe comportant des lymphocytes, plasmocytes histiocytes et polynucléaires neutrophiles. Il renfermait des cellules ovalaires à cytoplasme clarifié floconneux fortement positif au PAS et à noyau unique excentré renfermant parfois des hématies évoquant fortement des amibes. Les 18 patients ont été mis sous amœbicides tissulaires et de contact avec une bonne évolution.

## Discussion :

Dans notre série la localisation cutanée était plus prédominante. Les voies de contaminations répondent à plusieurs mécanismes : L'atteinte à distance par voie hématogène ou lymphatique, est exceptionnelle on la retrouve pour le cerveau, le poumon et le rein dans notre série. L'atteinte est souvent par inoculation de proximité comme dans le cas de l'atteinte du péritoine ou du périnée. Des lésions plus à distance comme le cas des localisations auriculaires axillaire et cervicale dans notre série, suite à des lésions de grattage inoculant les trophozoïtes provenant de l'anus. La contamination peut être sexuelle comme le cas de la localisation épидидymaire, après intervention chirurgicale sur un foyer amibien, reconnu ou non. Le traitement repose sur les amœbicides tissulaires et de contact.

## Conclusion :

L'amibiase pose un réel problème de santé dans notre pays. Ses présentations cliniques varient en fonction de l'implication de l'organe. Son diagnostic est souvent difficile vu la multiplicité des diagnostics différentiels. Ainsi la connaissance de ses critères cliniques et anatomopathologiques paraît essentielle pour une prise en charge adéquate.

## Os / Articulations / Tissus mous

### CA53. TUMEURS ET PSEUDOTUMEURS A CELLULES GEANTES DE L'OS : ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DE 188 CAS

**Auteurs :** N. ECHCHAOUI-HADJI (1), F. YASSI (1), A. LANKAR (1)

(1) Laboratoire Central d'Anatomie pathologique, CHU Annaba, 23000 Annaba, Algérie

#### Introduction :

Les tumeurs et pseudo-tumeurs à cellules géantes de l'os constituent un groupe hétérogène de lésions bénignes et malignes d'évolution et de pronostic très variables d'où la nécessité d'un diagnostic précis. Celui-ci repose non seulement sur l'histologie mais également sur l'ensemble des données cliniques et radiologiques.

#### Objectifs :

Répertorier toutes les lésions à cellules géantes, préciser les caractéristiques cliniques, radiologiques et morphologiques propres à chacune d'elles.

#### Matériel et méthodes :

Nous avons réalisé une étude multicentrique qui a porté sur 188 tumeurs et pseudo-tumeurs à cellules géantes des os provenant des services d'Orthopédie des CHU d'Annaba, de Constantine, de Batna, de Bejaia et des structures privées de voisinage. Il s'agit d'une étude descriptive s'étalant sur une période de 7 ans avec une étape rétrospective de 5 ans (2009-2013) et une étape prospective de 2 ans (2014-2015).

#### Résultats :

Notre série comporte 96 femmes et 92 hommes avec sex-ratio de 0,96. L'âge moyen de nos malades est de 23 ans avec des extrêmes allant de 4 mois à 75 ans. Le siège le plus commun est le membre inférieur (59% des cas) suivi par le membre supérieur. La douleur et la tuméfaction sont les signes révélateurs, rarement une fracture pathologique.

Les examens d'imagerie basés sur la radiographie standard couplée à la tomodynamométrie ou à l'IRM ont été réalisés chez 100% de nos malades et dans tous les cas ont montré une image lytique avec ou sans fracture.

Nos tumeurs sont bénignes dans les deux tiers des cas (67%) et malignes dans le tiers restant (33%).

Les tumeurs bénignes sont dominées par la TCG qui représente 24% des cas, suivie par le kyste osseux anévrysmal, le fibrome non ossifiant, le kyste osseux essentiel, la dysplasie fibreuse, le chondroblastome, l'ostéome ostéoclastique et l'ostéoblastome.

Les tumeurs malignes sont presque toutes des ostéosarcomes (60 cas soit 97% des cas).

#### Conclusion :

Les tumeurs et pseudotumeurs à cellules géantes de l'os sont très hétérogènes, souvent bénignes. Leur diagnostic repose sur une bonne connaissance du dossier clinique et radiologique. D'où la nécessité d'une étroite collaboration entre les différents acteurs, le chirurgien orthopédiste, le radiologue et le pathologiste.

## Os / Articulations / Tissus mous

### CA54. RECOMMANDATIONS FRANÇAISES (GFPO/RESOS) ET DEFINITIONS DES MARGES CHIRURGICALES : COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE STANDARDISE DES PIECES DE RESECTIONS CHIRURGICALES OBTENUES APRES CHIMIOETHERAPIE DANS LES SARCOMES OSSEUX

**Auteurs :** A. GOMEZ-BROUCHET (1)

(1) Service de pathologie, Institut Universitaire Cancer, 31059 Toulouse, France

#### Introduction :

Parmi les équipes qui traitent les sarcomes osseux, l'interprétation des marges chirurgicales, qui conditionne le risque de récurrence locale, n'est pas univoque. L'évaluation des marges chirurgicales dans les pièces de résection des sarcomes osseux traités par chimiothérapie néoadjuvante est complexifiée par l'interprétation de l'effet de la chimiothérapie sur les cellules tumorales (cicatrice) et la définition des marges par rapport à la cicatrice.

Pour optimiser la prise en charge thérapeutique des patients, il est indispensable d'établir des définitions communes, applicables par tous.

#### Objectifs :

Dans ce but, les membres du GFPO et du RESOS ont élaboré un CR standardisé de la pièce de résection chirurgicale obtenue après chimiothérapie et ont défini les marges microscopiques par rapport à la cicatrice et les cellules tumorales résiduelles.

#### Méthodes :

La classification de Enneking et le système TNM (AJCC/UICC) ont servi de référence. Un seuil de plus de 2 mm a été choisi comme distance acceptable entre la tumeur et le plan de dissection pour définir une marge saine (R0). Les status R0 (résection in sano) et R1 (possible résidus microscopiques) sont définis par le pathologiste et le status R2 (résidus macroscopiques) par le chirurgien.

#### Résultats :

Le CR standardisé doit être fait par un pathologiste expert en tumeur osseuse. Les marges chirurgicales par rapport à la cicatrice ont été définies collectivement:

- R0 : résection > 2mm de la tumeur ou < 2 mm avec barrière anatomique naturelle
- R1 ; R1a: résection dans une zone cicatricielle = fibrose ou œdème et/ou macrophages spumeux/inflammation ; R1b: résection < 2 mm de la cicatrice et/ou des cellules viables résiduelles sans barrière anatomique naturelle ; R1c: résection intralésionnelle microscopique ou dans des territoires de nécrose de coagulation.
- R2 ; Résection intra-lésionnelle macroscopique.

Les données cliniques du patient et de la tumeur seront renseignées. L'examen macroscopique précisera la taille de la pièce de résection, de la tumeur et la méthodologie de coupe, photographies à l'appui.

L'examen microscopique notera le pourcentage moyen de cellules résiduelles après chimiothérapie (> 10 % de cellules viables correspond à un patient mauvais répondeur selon le grading de HUVOS et ROSEN) et les blocs où le pourcentage de cellules tumorales viables est le plus élevé. Le pourcentage des cellules viables sera reporté sur un schéma de la pièce opératoire quadrillée en différents territoires, et inclus dans le CR définitif. La présence d'embol sera notée.



**Conclusion :**

Le compte rendu standardisé a pour vocation d'établir un langage unique pour améliorer la prise en charge des sarcomes osseux dans les centres spécialisés. Ce document devrait permettre d'établir des données fiables enregistrées dans la base (NETSARC, RESOS). Les études comparatives et les collaborations nationales et internationales seront ainsi plus pertinentes.

.....

## Os / Articulations / Tissus mous

### CA55. LE TRANSCRIT DE FUSION EWS-FLI-1 EST UN FACTEUR DETERMINANT DANS LE PRONOSTIC DU SARCOME D'EWING

**Auteurs :** S. LOUATI (1), N. SENHAJI (1), M. AZEGRAR (2), S. ARIFI (2), K. AMRANI (1), L. CHBANI (3), S. BENNIS (3,4)

(1) Laboratoire des molécules bioactives, structure et fonction, Faculté des Sciences et Techniques de Fès, Maroc

(2) Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II de Fès, Maroc

(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 :**

Plus de 90% des sarcomes d'Ewing contiennent une fusion des gènes EWS et FLI-1 résultant de la translocation t(11; 22)(q24; q12). Au niveau moléculaire, les réarrangements EWS-FLI-1 montrent une grande diversité. Plus précisément, différentes combinaisons d'exons d'EWS et FLI-1 codent en cadre de transcrits de fusion et se traduisent par des différences dans la longueur et la composition de la protéine chimère, qui fonctionne comme un facteur de transcription oncogénique. Dans le type de fusion le plus commun (type 1), l'exon 7 du gène EWS est lié dans le cadre avec l'exon 6 du gène FLI-1. Comme la lésion pathogénique fondamentale dans le sarcome d'Ewing, l'hétérogénéité moléculaire de ces transcrits de fusion peut avoir une signification fonctionnelle et clinique.

**Objectif :**

L'objectif de ce travail est de chercher les transcrits de fusion EWS-FLI-1 des patients atteints de sarcome d'Ewing et de corréler les résultats de recherche avec le pronostic de ces patients.

**Matériel et méthodes :**

Une analyse clinique et pathologique a été réalisée sur 20 patients atteints de sarcome d'Ewing. Le réarrangement chromosomique du gène EWS a été recherché par la technique d'hybridation in situ fluorescente (FISH). Ensuite, les transcrits de fusion EWS-FLI-1 ont été identifiés par la RT-PCR (Reverse transcriptase polymerase chain reaction).

**Résultats :**

L'âge moyen des patients est de 17 ans avec des extrêmes allant de 3 à 40 ans et une prédominance masculine. Tous les cas sont de grade III selon la FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) avec une localisation fréquente au niveau des membres inférieurs.

Les sarcomes d'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 du gène EWS a été noté dans tous les cas confirmant ainsi le diagnostic. Une mise au point de la technique RT-PCR a été effectuée et le complément de l'étude est en cours de réalisation permettant ainsi de corréler les résultats de l'étude avec le pronostic des patients.

**Conclusion :**

La RT-PCR est actuellement la base de définition du sarcome d'Ewing. L'étude des effets de la protéine chimérique au sein de la cellule ouvre beaucoup d'espoirs quant à une thérapie ciblée. De même, la détection du transcrit de fusion ouvre la voie à une nouvelle ère moléculaire tant dans le diagnostic et le pronostic que dans la surveillance de ces cancers.

.....

## Os / Articulations / Tissus mous

### CA56. LES TUMEURS STROMALES EXTRADIGESTIVES : A PROPOS DE 12 CAS

**Auteurs :** S. CHARFI (1), M. TRIKI (1), L. AYADI (1), R. KALLEL (1), M. MELLOULI (1), O. BOUDAWARA (1), W. GHRIBI (1), T. BOUDAWARA (1), H. MNIF (1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital Habib Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie

**Introduction :**

Les tumeurs stromales extradigestives (EGIST) sont les tumeurs stromales développées à partir des tissus mous abdominaux. Elles sont beaucoup plus rares que les tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) (moins de 10 %), cependant elles ont une morphologie et un phénotype similaire.

**Objectif :**

Préciser les particularités cliniques et histopronostiques de ce type rare de tumeur stromale.

**Matériel et méthodes :**

Nous rapportons 12 cas de EGIST colligés au service d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'hôpital Habib Bourguiba de Sfax durant une période de 13 ans de 2003 à 2015.

**Résultat :**

Il s'agit de 9 hommes et de 3 femmes avec un âge moyen de 66,6 ans et des extrêmes variant de 44 à 84 ans. Onze tumeurs étaient localisées au niveau du mésentère et un dans le petit épiploon. La taille tumorale variait de 10 à 33 cm avec une moyenne de 17,7 cm. Le diagnostic était réalisé sur une pièce opératoire dans 50% des cas. Les cellules tumorales étaient fusiformes dans huit cas, épithélioïdes dans un cas et mixte dans 3 cas. Les mitoses variaient entre 1 et 10 mitoses /50 CFG ( $\leq 5$  dans 9 cas et  $> 5$  dans 3 cas). La nécrose tumorale était présente dans la moitié des cas. L'étude immunohistochimique retrouvait une positivité du C-kit (n=12) et du Dog-1 (n=2) dans 100% des cas. L'AML était positif dans 41,7 % des cas (n=12) ; la PS100 était positive dans 66,7% (n=12) et le CD34 était positif dans 63,6% des cas (n=11). L'exérèse était complète dans 5 cas uniquement. Des métastases ganglionnaire synchrones étaient présentes dans un cas et pulmonaires dans un autre cas.

**Discussion :**

L'histogénèse des EGIST est mal élucidée. Le système de grading histopronostique utilisé pour les GIST combinant index mitotique et taille tumorale n'est pas extrapolable pour les EGIST, ces dernières étant le plus souvent de grande taille au moment du diagnostic. Trois grades pronostiques ont été définis par Yamamoto sur la base de l'index mitotique avec un seuil de 5/50CGF et de l'indice de prolifération tumorale Ki67 avec un seuil de 10%, séparant ainsi les tumeurs à haut potentiel de malignité des tumeurs à faible potentiel de malignité. L'exérèse chirurgicale complète de la tumeur avec des marges saines est le traitement de première intention des EGIST localisés ; l'imatinib est indiqué dans les formes localement avancées ou métastatiques.

**Conclusion :**

Les EGIST sont des tumeurs mésenchymateuses rares dont le potentiel évolutif ainsi que les possibilités thérapeutiques ne sont pas bien codifiés par insuffisance du matériel d'étude.

.....

## Os / Articulations / Tissus mous

### CA57. EXPRESSION DE LA P16 DANS LES LIPOMES REMANIÉS : UN PIEGE DIAGNOSTIQUE

**Auteurs :** A. AYARI (1), D. BENGHACHEM (1), A. DHAOUI (1), R. BENROMDHANE (1), M. KRAIEM (2), K. BELLIL (1)

(1) Service d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital des forces de sécurité intérieure de la Marsa, Rue Taher Ben Achour La Marsa, 2070 Tunis, Tunisie  
(2) Service d'orthopédie, Hôpital des forces de sécurité intérieure de la Marsa, Rue Taher Ben Achour La Marsa, 2070 Tunis, Tunisie

#### Introduction :

Les liposarcomes bien différenciés (liposarcomes atypiques) peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec les lipomes surtout remaniés, essentiellement sur matériel biopsique. La prise en charge thérapeutique et l'impact pronostique de ces deux tumeurs adipeuses sont différents. Actuellement, le gold standard diagnostique est de pratiquer l'amplification du MDM2 par la technique de FISH. Des séries récentes ont mis en évidence l'intérêt de la p16 en immunohistochimie pour établir le diagnostic de malignité. Toutefois, il a été rapporté dans la littérature un cas de lipome remanié exprimant la p16.

#### Objectifs :

Nous nous proposons d'étudier l'expression de la p16 dans les lipomes remaniés, et d'établir son utilité et ses limites dans le diagnostic différentiel avec les liposarcomes bien différenciés.

#### Matériel et méthodes :

20 cas de lipomes remaniés ont été étudiés. L'étude immunohistochimique avec la p16 a été réalisée et son expression a été évaluée au niveau des adipocytes et des lipophages. L'immunomarquage au niveau des adipocytes a été considéré positif si plus de 10% de positivité nucléaire était présente. Le marquage nucléaire inférieur à 10% ou le marquage cytoplasmique seul ont été considérés comme négatifs. La positivité des lipophages a été évaluée au niveau du cytoplasme et du noyau.

#### Résultats :

60% de ces lipomes remaniés étaient négatifs tant au niveau des adipocytes que des macrophages spumeux. 40% des cas montraient une positivité isolée au niveau des lipophages, avec négativité au niveau des adipocytes (marquage inférieur à 10%). La positivité au niveau des lipophages était cytoplasmique et nucléaire dans 87.5% des cas et nucléaire seule dans 12.5% des cas. Aucune expression cytoplasmique isolée n'était notée.

#### Discussion :

Notre étude a montré au niveau des lipomes remaniés la possible présence d'un marquage nucléaire de la p16 au niveau des macrophages spumeux pouvant ainsi être pris pour des lipoblastes marqués. Un diagnostic erroné de liposarcome bien différencié peut être posé surtout sur biopsie. L'interprétation doit ainsi être minutieuse, en prenant en considération ce piège diagnostique.

#### Conclusion :

L'interprétation de l'immunomarquage à la p16 au niveau des tumeurs adipeuses bien différenciées surtout dans les zones de remaniement est délicate, nécessitant une interprétation rigoureuse en raison du possible marquage des lipophages.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA58. APPORT DU LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE DANS LE DIAGNOSTIC DES ALVEOLITES LYMPHOCYTAIRES

**Auteurs :** M. MLIKA (1), I. HLEL (1), E. BRAHAM (1), N. KRIAA (1), C. CHEBBI (1), F. MEZNI (1)

(1) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital A Mami, Ariana, Tunisie

#### Problématique :

Une concertation multidisciplinaire entre pneumologues, radiologues et pathologistes est à la base de la démarche diagnostique face à une PID. Le LBA permet d'orienter ce diagnostic en distinguant le type cellulaire prédominant. Dans les alvéolites lymphocytaires,

un marquage immunocytochimique ou par cytométrie en flux est nécessaire pour évaluer les sous populations lymphocytaires dans le but d'orienter le diagnostic étiologique.

#### But du travail :

Etudier le profil de 31 alvéolites lymphocytaires en immunocytochimie et en cytométrie en flux et évaluer la fiabilité de chacune des techniques en comparant les résultats au diagnostic final retenu.

#### Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 31 observations de patients hospitalisés aux divers services de pneumologie du mois de janvier au mois de Juillet 2014 pour pneumopathie interstitielle et qui ont eu une endoscopie bronchique avec un lavage broncho-alvéolaire concluant à une alvéolite lymphocytaire.

#### Résultats :

Tous les patients de notre série d'étude ont eu une fibroscopie bronchique, ce qui a permis par la suite d'étudier le profil du LBA avec les techniques d'immunocytochimie et de cytométrie en flux. En effet, cette dernière avait une meilleure sensibilité (53%) mais une faible spécificité estimée à 33%. Par ailleurs, l'immunocytochimie sur étalement avait une meilleure spécificité estimée à 42.8% et une sensibilité de 42.8%.

Les diagnostics finaux retenus aux termes d'une confrontation anatomo-radio-clinique étaient : 12 cas de sarcoïdose, 10 cas de PID infectieuses, 3 cas de PHS, 3 cas de COP, 2 cas de FPI et 1 cas d'ADK pulmonaire.

#### Conclusion :

La fiabilité de ces deux techniques du LBA dépend de plusieurs facteurs. Elles nécessitent d'une part un matériel de très bonne qualité avec une préservation cellulaire optimale et d'autre part des techniciens expérimentés afin d'analyser les résultats.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA59. LA NOUVELLE CLASSIFICATION 2015 DES ADENOCARCINOMES PULMONAIRES : REPRODUCTIBILITE AU SEIN D'UN SERVICE SPECIALISE EN PATHOLOGIE THORACIQUE

**Auteurs :** M. MLIKA (1), I. HLEL (1), E. BRAHAM (1), A. AYADI (1), F. MEZNI (1)

(1) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital A Mami, Ariana, Tunisie  
(2) Département d'épidémiologie, Faculté de Médecine, Tunis, Tunisie

#### Introduction :

La nouvelle classification des cancers du poumon a porté de réelles modifications sur la terminologie et la subdivision de ces tumeurs ; les modifications les plus importantes ayant porté sur les adénocarcinomes. Ces derniers sont en augmentation croissante et représentent désormais le type histologique le plus fréquent. Notre objectif était d'étudier la reproductibilité de cette classification à travers l'expérience d'un service de pathologie spécialisé en pathologie thoracique.

#### Matériel et méthodes :

Une lecture des 106 cas a été réalisée par deux pathologistes ayant une expérience d'environ 5 ans en pathologie pulmonaire. Les 2 pathologistes ont noté pour chaque cas le sous-type histologique d'adénocarcinome pulmonaire selon la nouvelle classification. Par ailleurs, tous les cas ont été relus par un pathologiste référent désigné comme tel vu son expérience d'environ 15 ans en pathologie thoracique. Le même nombre de lames/cas ont été relues par les pathologistes individuellement sans aucune limite de temps. Les sous types retenus par le pathologiste référent ont été considérés comme étant la référence. L'étude statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS pour évaluer la concordance inter observateurs. Le coefficient Kappa a été calculé. Ce coefficient calcule la proportion d'éléments qui ont été classés de la même manière par les deux observateurs en excluant l'accord dû au hasard. Pour être calculable, Kappa requiert que le nombre de catégories à comparer soit le même pour chacun des deux examinateurs. Un deuxième coefficient a été utilisé, le coefficient Rhô de Spearman qui calcule le degré de concordance entre deux observateurs en tenant compte de l'accord dû au hasard.

**Résultats :**

Parmi les 101 cas étudiés, une concordance totale pour l'identification du sous-type histologique était notée dans 82 cas (81,2%), une discordance était notée dans 19 cas (18,8%). Le degré d'accord était bon avec un indice Kappa de 0.743 et Rhô de 0.763.

**Conclusion :**

Notre étude met l'accent sur la bonne reproductibilité de la nouvelle classification dans une équipe expérimentée en pathologie thoracique. Cependant, afin d'améliorer cette reproductibilité à plus large échelle, une formation des différents résidents est nécessaire afin de maintenir la fiabilité d'une telle classification et son apport pronostique.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA60. L'IMMUNOMARQUAGE HMGA2 EST UNE METHODE SIMPLE PERMETTANT DE DIAGNOSTIQUER SUR BIOPSIE UNE LESION TRACHEO-BRONCHIQUE BENIGNE FORMANT DU TISSU ADIPEUX ET ORIENTER VERS UN TRAITEMENT CONSERVATEUR

**Auteurs :** N. PITON (1), E. ANGOT (1), F. MARGUET (1), J.-C. SABOURIN (1)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Rouen, 1 rue de Germont, 76000 Rouen, France

Des adipocytes sont parfois observés au sein de biopsies bronchiques et soulèvent la question d'une lésion lipomateuse ou hamartomateuse. Ces deux entités présentent fréquemment des translocations géniques impliquant HMGA2, aboutissant à une surexpression de la protéine de fusion. Les données de la littérature indiquent que les lipomes trachéo-bronchiques ne sont correctement diagnostiqués sur biopsies que dans 31% des cas, entraînant parfois des traitements chirurgicaux agressifs. Nous avons étudié rétrospectivement les cas de biopsies trachéo-bronchiques comportant des adipocytes à l'aide de l'immunomarquage HMGA2 afin de préciser leur nature et d'évaluer l'utilité diagnostique de cet anticorps.

Au total, treize lésions trachéo-bronchiques biopsiées au CHU de Rouen entre 1990 et 2016 et contenant des adipocytes ont été immunomarquées pour HMGA2. Un marquage nucléaire était détecté dans 7 d'entre elles (54%), permettant de poser le diagnostic de lipome ou d'hamartome.

L'immunomarquage HMGA2 apparaît donc très utile pour préciser la nature de ces lésions trachéo-bronchiques comportant des adipocytes. Lorsque ce marquage est positif, un diagnostic de bénignité peut être posé avec confiance car les liposarcomes bien différenciés n'ont pas été rapportés dans cette localisation. Ce travail nous a permis de diagnostiquer une lésion bénigne adipocytaire dans 54% des cas, bien au delà du taux de 31% rapporté dans la littérature qui s'appuyait sur une étude morphologique seule. L'immunomarquage HMGA2 semble donc être très intéressant pour diagnostiquer sur biopsies des lésions bénignes et orienter vers un traitement conservateur.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA61. DETECTION DU REARRANGEMENT DU GENE ALK DANS LES ADENOCARCINOMES PULMONAIRES: L'EXPERIENCE D'UN CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE LIBANAIS SUR UNE PERIODE DE 2 ANS

**Auteurs :** S. ELNADERI (1), R. ABOU-JAOUDE (1), M. RASSY (1), H. NASSEREDDINE (1), J. KATTAN (2), F. HADDAD (2), C. GHORRA (1)

(1) Service d'anatomie pathologique, Hotel Dieu de France, 16-6830 Beyrouth, Liban  
(2) Service d'Hémato-oncologie, Hotel Dieu de France, 16-6830 Beyrouth, Liban

**Introduction :**

Le réarrangement du gène ALK dans les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) définit un sous-groupe moléculaire de

tumeurs caractérisées cliniquement par une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'ALK. Peu de données existent concernant la prévalence et le profil du réarrangement ALK au Moyen-Orient.

**Méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée sur une période de 2 ans (2014-2015), sur un total de 134 patients diagnostiqués d'un CPNPC à l'hôpital universitaire Hôtel-Dieu de France (HDF) à Beyrouth. La recherche du réarrangement du gène ALK a été réalisée par immunohistochimie (Anticorps anti-ALK D5F3 de Ventana®) pour les 134 patients, et par FISH (Fluorescence in situ hybridization) utilisant la sonde Vysis Break Apart (Abbott®) pour 81 patients.

**Résultats :**

La moyenne d'âge des patients était de 65.63 ans; 40.3% étaient des femmes (n=54). 21.6% (n=29) des patients étaient non tabagiques. 13.4% (n=18) des patients étaient à un stade localisé, 15.7% (n=21) à un stade localement avancé, et 70.9% (n=95) à un stade métastatique. La recherche du réarrangement ALK a été effectuée sur un matériel biopsique chez 72.4% des patients (n=97), et de façon majoritaire sur la tumeur pulmonaire primitive dans 79.1% (106) des cas. 68.6% (n=92) des prélèvements provenaient de l'HDF. Le type histologique prédominant était l'adénocarcinome: 94% (n=126). 81.3% des tumeurs exprimaient le TTF-1 et/ou la Napsine A. En immunohistochimie, les patients étaient répartis comme suit: score 0 et score 1: 89 et 24 patients respectivement, dont un présentait un réarrangement en FISH, score 2: 8 patients dont un était FISH positif, score 3: 8 patients. Parmi les patients ayant un score 3, 4 étaient FISH positifs, 3 étaient FISH négatifs, et un avait un résultat non contributif. Au total, 8.26% (10/121) patients avec des résultats contributifs étaient ALK+. Ces patients ayant une FISH positive (n=6), ou un score 3 en IHC avec une FISH négative ou non contributive (n= 4), avaient une moyenne d'âge de 64 ans, et étaient tous à un stade métastatique. 7 d'entre eux étaient de sexe féminin, 5 étaient non tabagiques. La majorité des patients ALK+ (9/10) était porteuse d'un adénocarcinome. 14% (7/50) des femmes étaient ALK+, contre 4.23% (3/71) des hommes. La proportion des patients ALK+ parmi les non tabagiques était de 19.23% (5/26), et parmi les tabagiques: 5.26% (5/95).

**Discussion :**

La proportion des sujets ALK+ observée dans la population libanaise (8.26%) se rapproche de celle rapportée dans la littérature. Le profil des patients libanais ALK+ est concordant avec celui décrit dans la littérature : sujet de sexe féminin, à un stade métastatique, porteur d'un CPNPC de type adénocarcinome.

**Conclusion :**

Les résultats obtenus soutiennent la nécessité d'instaurer la recherche du réarrangement ALK dans la pratique courante chez les patients atteints de CPNPC au Liban et au Moyen-Orient.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA62. ADENOCARCINOME HEPATOÏDE PULMONAIRE : UN DIAGNOSTIC A NE PAS MECONNAITRE

**Auteurs :** P. ALEMANY (1), S. ANDRIEU-KEY (1), I. QUINTIN-ROUE (1), V. BASSE (2), G. QUERE (2), P. MARCORELLES (1)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, 2 avenue Foch, 29609 Brest Cedex, France

(2) Service d'Oncologie-Hématologie - Unité d'Oncologie Médicale, 2 avenue Foch, 29609 Brest Cedex, France

**Introduction :**

L'adénocarcinome hépatoïde est une entité tumorale rare, de localisation extra-hépatique et de mauvais pronostic. Cette tumeur présente une différenciation proche du carcinome hépato-cellulaire. La localisation gastrique initialement décrite par Ishikura en 1985, reste la plus fréquente (63%) suivie de l'ovaire (10%). 5% des cas publiés sont de siège pulmonaire et posent un problème de diagnostic différentiel avec le carcinome hépatocellulaire.

**Objectifs :**

Illustre la difficulté du diagnostic du carcinome hépatoïde pulmonaire et souligner ses aspects morphologiques et immunohistochimiques.

**Méthodes :**

Etude morphologique et immunohistochimique de 2 cas de carcinome

hépatocite pulmonaire avec analyse des arguments envers une tumeur primitive pulmonaire ou primitive hépatique.

## Résultats :

Le premier patient présentait une tumeur pulmonaire avec métastases ganglionnaires, cérébrale et secondairement hépatiques. L'examen histologique de la métastase cérébrale puis de la lésion pulmonaire objectivait une prolifération carcinomateuse peu différenciée parfois d'allure hépatocytaire. Le diagnostic de métastase de carcinome hépatocellulaire était initialement évoqué, mais l'absence de lésion primitive hépatique à l'imagerie et le profil immunohistochimique particulier avaient permis de conclure à une métastase d'un adénocarcinome hépatocite d'origine pulmonaire.

Le second patient avait développé une tumeur médiastino-pulmonaire provoquant une dysphagie, associée à des métastases ganglionnaires, cérébrales, surrenaliennes et osseuses. L'examen histologique de la métastase ganglionnaire sus-claviculaire gauche montrait un carcinome peu différencié, avec d'importants remaniements nécrotiques.

L'étude immunohistochimique permettait d'affirmer le diagnostic dans les deux cas :

anticorps anti-hépatocyte positif, anti TTF1 positif avec un marquage de siège cytoplasmique granuleux dans les 2 cas et focalement une expression nucléaire chez le patient 1 et anti CK7 positif.

## Discussion :

L'adénocarcinome hépatocite pulmonaire est peu connu et peu décrit. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination après avoir écarté le carcinome hépatocellulaire primitif. Le diagnostic anatomopathologique repose sur la morphologie parfois d'allure hépatocytaire et surtout sur l'étude immunohistochimique, plus particulièrement sur l'expression de TTF1, cytoplasmique, granuleuse, évocatrice d'une tumeur hépatocytaire primitive. Ceci doit conduire à tester l'anticorps anti-hépatocyte, qui sera positif, associé à la présence de CK7, et parfois à l'expression nucléaire de TTF1, en faveur d'un primitif pulmonaire.

## Conclusion :

L'adénocarcinome hépatocite pulmonaire est une tumeur probablement sous-diagnostiquée du fait de la méconnaissance de ses caractéristiques. Le diagnostic repose sur l'étude immunohistochimique et doit être évoqué lors de l'examen initial d'une tumeur pulmonaire ou de métastases, devant l'aspect particulier de l'expression de TTF1. Il va permettre une prise en charge adaptée de cette tumeur dont le pronostic est sombre.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA63. LA DECLARATION OBLIGATOIRE DES MESOTHELIOMES, BILAN DU DISPOSITIF ET INTERET DES ENQUETES D'EXPOSITION

**Auteurs :** D. GRANGE (1), J. LE MOAL (1), S. AUDIGNON-DURAND (2,3), N. BONNET (1), A. RIGOU (1), J. GANE (1), P. DE CROUY-CHANEL (1), C. GALLOT (1), P. BROCHARD (2,3), J-C. PAIRON (4), F. GALATEAU-SALLE (5), F. MARTIN (6), A. SCHERPEREEL (7), L. CHERIE-CHALLINE (1)

- (1) Santé publique France, 12 rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice, France
- (2) EPICENE Centre INSERM U1219, 146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France
- (3) Université de Bordeaux, 146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France
- (4) Institut Santé-Travail Paris-Est, 40 av. de Verdun, 94010 Créteil, France
- (5) Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France
- (6) SPLF - Centre hospitalier intercommunal Compiègne-Noyon, 8 av. Henri Adnot, 60321 Compiègne, France
- (7) Centre hospitalier régional universitaire de Lille, 2 av. Oscar Lambret, 59037 Lille, France

#### Introduction et objectifs :

Depuis 2012, la déclaration obligatoire (DO) des mésothéliomes par les pathologistes et les cliniciens vise à renforcer la surveillance des mésothéliomes et à améliorer la connaissance des expositions, notamment environnementales à l'amiante. Pour cela, la DO est complétée depuis 2014 par des enquêtes d'exposition professionnelle et environnementale dans 9 régions pilotes. Après 4 ans de fonctionnement, Santé publique France fait un bilan du dispositif de DO et des enquêtes d'exposition.

#### Méthodes :

L'exhaustivité de la DO est estimée par comparaison avec les données du Programme national de surveillance des mésothéliomes (PNSM)

pour les mésothéliomes de la plèvre dans les départements concernés. Dans 9 régions pilotes, les cas de mésothéliomes de la plèvre chez les hommes de moins de 50 ans, les femmes et les cas de mésothéliomes hors plèvre font l'objet d'une enquête d'exposition réalisée par un enquêteur du PNSM ou de la Cellule d'intervention en région de Santé publique France. Le patient est informé par l'enquêteur des démarches de reconnaissance médico-sociale. Les expositions à l'amiante, aux autres fibres et aux rayonnements ionisants sont évaluées à partir du parcours professionnel, résidentiel, scolaire et des activités potentiellement exposantes. Le résultat de l'expertise sur l'exposition professionnelle à l'amiante est adressé au médecin traitant du patient.

#### Résultats :

Le nombre de cas de mésothéliomes diagnostiqués entre 2012 et 2014 et déclarés au niveau national entre janvier 2012 et juin 2015 est de 2 026. Notifiés par un pathologiste (75%) et/ou un clinicien (51%), ces cas sont principalement localisés à la plèvre (87%) ou au péritoine (10%). Le taux d'exhaustivité de la DO pour les mésothéliomes pleuraux est de l'ordre de 50%, avec des variations régionales importantes. Dans les 9 régions pilotes, 127 cas déclarés appartenaient aux populations cibles des enquêtes d'exposition. Sur ces 127 cas, 67 ont été enquêtés entre janvier 2014 et avril 2015. Pour les cas non enquêtés, le principal motif était le décès (50%). Pour 51 des 67 cas enquêtés (76%), l'expertise n'a pas identifié d'exposition professionnelle avérée à l'amiante (43 femmes, 8 hommes). Chez 27 cas, une exposition à un site industriel émetteur d'amiante dans l'environnement a été identifiée à moins de 2000 mètres d'un lieu de vie (domicile, établissement scolaire, emploi). D'autres expositions environnementales à l'amiante et/ou aux autres fibres ont été identifiées : bricolage (15 cas), para-professionnelle (14 cas), domestique (8 cas), intra-murale passive (4 cas). Une exposition aux rayonnements ionisants d'origine médicale a été identifiée dans 9 cas.

#### Conclusion :

Le dispositif est fonctionnel mais insuffisamment exhaustif. Les médecins, et en particulier les pathologistes, ont un rôle primordial pour améliorer l'exhaustivité et la réactivité du dispositif. Ces deux points sont essentiels pour une connaissance non biaisée des expositions, qui contribue à améliorer la prévention des risques associés aux sources d'exposition.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA64. LA PLACE DE L'HISTOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC MEDICO-LEGAL DE LA NOYADE - ETUDE AUTOPSIQUE A PROPOS DE 102 CAS

**Auteurs :** Y. CHKIRBENE (1,2), M. BENKHELIL (1), H. AZOUZ (2), M. ALLOUCHE (1), S. HAOUET (2), M. HAMDOUN (1)

- (1) Service de Médecine Légale, Hôpital Charles Nicolle, 1007 Tunis, Tunisie
- (2) Service d'anatomie pathologie, Hôpital la Rabta, 1007 Tunis, Tunisie

#### Objectifs :

Etudier les aspects anatomopathologiques de poumons de noyade et analyser la corrélation anatomo-histologique.

Essayer de dégager les particularités anatomo-histologique en fonction de la nature de milieu (eau douce Vs eau de mer)

#### Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les cas de noyade qui ont été autopsiés à l'hôpital Charles Nicolle entre 2010 et 2015 [6 ans] et dont une étude histologique des poumons a été réalisée au service d'anatomie pathologique de la Rabta durant la même période.

Plusieurs paramètres ont été recherchés tel que l'âge, le sexe, lieu de noyade, poids des poumons et du cœur, aspect macroscopique des poumons et bien évidemment leurs aspect anatomo-pathologiques. Durant la période d'étude nous avons colligé 102 cas de noyade.

L'âge moyen de la population d'étude est de 38 ans (+/-17 ans).

50 cas de noyades étaient en eau douce alors que le reste (52cas) était en eau de mer. L'aspect des poumons étaient oedématisés dans 90 cas, congestifs dans 95 cas et la consistance hydroaérique retrouvée dans uniquement dans 70 cas.

Le poids de bloc pulmonaire en fonction de l'âge mesure 601 chez les enfants (PD=326 Vs PG=275), 1239 chez les adultes (PD=640 Vs PG=598) et 1107 chez les sujets âgés (PD=588 Vs PG=519).

L'étude histologique a confirmé l'œdème pulmonaire dans 40 cas soit 39% des cas, elle a montré une inondation alvéolaire dans 27 cas (26%) et une rupture de septa inter-alvéolaires dans 20 cas presque 1/5 des cas. Dans 15 cas l'étude histologique a noté une simple congestion. La relation anatomo-histologique avec la nature de l'eau n'a pas été prouvée par le test de  $\chi^2$  de Pearson ( $p > 0,05$ ).

Aucune relation de corrélation entre l'aspect histologique et les données nécropsiques n'a été établie.

#### Conclusion :

L'étude histopathologique de poumons de noyade n'a pas montré des signes spécifiques ni de corrélation avec les données nécropsiques. Ceci fait de diagnostic de noyade un des diagnostics médico-légaux les plus difficiles. Il repose sur un faisceau d'arguments et jamais sur le seul examen anatomo-pathologique.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA65. INTERET DE LA CYTOPONCTION A L'AIGUILLE FINE DANS LE DIAGNOSTIC DES TUMEURS PAROTIDIENNES

**Auteurs :** E. CHOUAT (1), A. MOUSSA (1), I. HADDAD (1), M. NJIMA (1), S. MAKNI (1), R. BOUATAY (2), A. ZAKHAMA (1), L. NJIM (1)

(1) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Fattouma Bourguiba, Avenue du 1er Juin, 500 Monastir, Tunisie  
(2) Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, Hôpital Fattouma Bourguiba, Avenue du 1<sup>er</sup> Juin, 500 Monastir, Tunisie

#### Introduction :

La place de la cytoponction dans la prise en charge des nodules parotidiens suscite encore des controverses.

#### Objectif :

Le but de cette étude est d'évaluer la valeur de la cytoponction, dans notre expérience, dans la démarche diagnostique des tumeurs parotidiennes.

#### Méthodes :

Étude rétrospective portant sur 47 patients ayant eu une cytoponction préopératoire, et ayant ensuite été opérés entre 2005 et 2014. Les résultats de la cytoponction ont été comparés aux résultats histologiques définitifs sur pièces opératoires.

#### Résultats :

L'âge moyen de nos patients était de 43 ans [7- 73ans]. Il s'agissait de 25 hommes et 22 femmes. La taille moyenne des tumeurs étudiées était de 2,9 cm. Parmi les 47 patients inclus dans notre étude, 38 malades (81%) présentaient une tumeur bénigne et 9 malades (21%) avaient une tumeur maligne. La lésion parotidienne prédominante était l'adénome pléomorphe (40,4%). La sensibilité calculée pour le diagnostic de malignité était de 78% et la spécificité de 92%, avec une valeur prédictive positive de 70% et une valeur prédictive négative de 94,3%. Les types histologiques, responsables des 2 cas de faux négatif, étaient un adénocarcinome et un carcinome adénoïde kystique. La tumeur de Warthin était le type histologique responsable des faux positifs (3 cas). Dans 2 cas la cytoponction n'était pas contributive. Les taux de concordance pour les types histologiques étaient de 72% pour les tumeurs bénignes et 33% pour les tumeurs malignes. Les adénomes pléomorphes avaient le taux le plus élevé (95%).

#### Discussion :

La sensibilité de la cytoponction des tumeurs parotidiennes varie de 54 à 92% , alors que la spécificité varie de 86 à 100 % en fonction des séries. Dans notre étude, la sensibilité, et la spécificité étaient respectivement de 78 %, et 92 %, ce qui est en accord avec les données de la littérature. Seulement 4 % des cytoponctions de notre série étaient non contributives pour un taux moyen estimé à 8,6% dans la littérature. Le taux de concordance pour les adénomes pléomorphes (type histologique le plus fréquent) était de 95%, assez proches des meilleurs taux de la littérature (82 % à 94 %). Le taux faible de concordance dans le typage des tumeurs malignes peut être amélioré par l'expérience et par une présentation des conclusions des cas difficiles en tumeurs de bas ou de haut grade de malignité sans chercher à préciser le type histologique.

#### Conclusion :

Les tumeurs parotidiennes posent un problème diagnostique de part leur diversité histologique. La cytoponction, dans notre pratique,

s'avère un examen fiable donnant des renseignements précieux au chirurgien dans la démarche diagnostique préopératoire, et permettant de l'alerter sur la malignité de la tumeur.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA66. SARCOMES DE LA SPHERE ORL : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET APPORT DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE ET IMMUNOHISTOCHEMIE - A PROPOS DE 38 CAS

**Auteurs :** L. TAHIRI ELOUSROUTI (1), N. HAMMAS (1,6), F-Z. ERREGGAD (1), G. ATSAME (1), B. EFARED (1), I. SORY (1), N. BENMANSOUR (2), M. MAAROUFI (3), S. ARIFI (4), A. ELMAZGHI (5), T. HARMOUCH (1,6), H. ELFATEMI (1,6), L. CHBANI (1,6)

(1) Laboratoire d'Anatomie et cytologie pathologiques, CHU Hassan II, Fès, Maroc  
(2) Service d'ORL, CHU Hassan II, Fès, Maroc  
(3) Service de Radiologie, 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 de recherche biomédicale et translationnelle, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohammed Ben Abdellahde, Fès, Maroc

#### Introduction :

Les sarcomes de la tête et du cou sont des tumeurs malignes rares et très hétérogènes. Ils représentent 1% de tous les cancers de cette région.

#### Objectif :

Le but de notre travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, histologiques et évolutives de ce groupe de tumeur dans notre région.

#### Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 38 cas de sarcomes de la tête et du cou colligés au service d'anatomie et cytologie pathologique du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 9 ans (2007- 2015). Le diagnostic a été basé sur un examen anatomopathologique complété par une étude immunohistochimique en utilisant un large panel d'anticorps.

#### Résultats :

- Les sarcomes de la sphère ORL représente 11,4% de l'ensemble des sarcomes qu'on diagnostique dans notre laboratoire.
- L'âge de nos patients varie entre 1 et 82 ans (moyenne= 29ans ), avec une prédominance masculine (sexe ratio de 2,3).
- La localisation la plus fréquente est la face (34%), suivie par le cuir chevelu, les cavités nasosinusiennes, le larynx, le cavum, la mandibule, le globe oculaire, la parotide, la thyroïde et l'amygdale.
- L'examen histologique complété par l'étude immunohistochimique a permis de confirmer le plus souvent le diagnostic de rhabdomyosarcome embryonnaire suivi par les léiomyosarcomes, les sarcomes de kaposi, les ostéosarcomes, la dermatofibrosarcome de Darrier-ferrand, les chondrosarcomes, sarcomes d'Ewing, et sarcomes indifférenciés.
- Le traitement est essentiellement chirurgical (87,35%) parfois suivie d'une chimiothérapie et/ou radiothérapie selon les cas.
- Le suivi évolutif est disponible uniquement chez quinze patients dont onze ont présentés une rémission complète, un malade a présenté une poursuite évolutive et trois sont décédés par leurs métastases.

#### Discussion :

Les sarcomes de la tête et du cou représentent un groupe de tumeur rare mais histologiquement hétérogène. Ils constituent 15% de l'ensemble des sarcomes.

Toutes les tranches d'âge peuvent être touchées, et les deux sexes sont touchés de façon variable selon les séries.

Dans la plupart des séries comme dans la nôtre, les tissus mous de la face et du cuir chevelu sont les sites les plus fréquents de ce groupe de tumeur.

L'étude immunohistochimique reste indispensable pour poser le diagnostic anatomopathologique.

Dans la série de Rapidis et al, l'histiocytome fibreux malin était le type histologique le plus fréquent, alors dans la série de Hammami et al, comme dans notre série, le rhabdomyosarcome constitue le type

histologique le plus fréquent.

La survie à cinq ans varie dans les différentes séries entre 44 et 80 %.

## Conclusion :

Les sarcomes de la tête et du cou sont dominés, dans notre contexte, par les rhabdomyosarcomes chez l'enfant et le jeune adulte. Nos résultats épidémiologiques rejoignent ceux de la littérature. L'immunohistochimie garde une place majeure dans la démarche diagnostique.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA67. IMPORTANCE DE L'INFECTION PAR HPV DANS LES CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES A DAKAR, AU SUJET D'UNE SERIE MONOCENTRIQUE

**Auteurs :** M-J. DIEME (1,2), A. MBAYE (1), J. AUGUSTIN (2), C. BADOUAL (2)

(1) Centre Hospitalier Universitaire de Fann, Dakar, Sénégal

(2) Hôpital Européen Georges Pompidou, AHP, 20 rue Leblanc, 75908 Paris, France

#### Introduction :

Les principaux facteurs de risque des carcinomes épidermoïdes des voies aéro digestives (CEVADS) sont, avec l'alcool, le tabac, le Human Papilloma Virus (HPV). De nombreuses données sur les cancers HPV induits sont disponibles. En Afrique, au Sénégal peu de données le sont.

#### Objectif :

Etablir l'importance d'une infection par HPV dans les CEVADS toutes localisations anatomiques confondues dans une série monocentrique de Dakar.

#### Matériels et méthode :

Nous avons colligé au laboratoire ACP du CHNU Fann à Dakar entre novembre 2014 et mars 2015, 63 CEVADS dont le statut HIV était recherché. A celui de l'HEGP à Paris, après relecture de l'histologie standard (HES), nous avons systématiquement effectué une étude immuno-histochimique (anticorps anti p16) et une hybridation in situ (HIS, sonde ADN cocktail HPV haut risque).

#### Résultats :

Les 63 CEVADS concernaient 29 hommes (46,03 %) et 34 femmes (53,96 %), d'âge moyen de 47 ans, avec des extrêmes de 12 et 78 ans. Les localisations étaient 22 cas pour cavité buccale (34,92%), 12 à l'hypopharynx (19,04%), 10 dans l'oropharynx (15,87%), 4 au larynx (6,34%), 15 cas à au moins 2 compartiments (23,80%). Un patient était HIV+. Le carcinome épidermoïde différencié représentait 77,77% des cas (49 /63), peu différencié 22,22% (14/63) dont 6 variante basaloïde (9,52%), 1 épidermoïde à cellules claires.

L'expression de la p16 était négative pour 49 cas (77,77%), positive pour 6 (9,52%) et hétérogène, considérée comme négative, pour 8 cas (12,69%). L'HIS était négative pour 53/63 cas (84,12%) positive pour 2 (3,17%), douteuse dans 12, 69%.

Les deux cas HIS+ étaient p16 + (3,17%). L'HIS était douteuse pour un cas p16 +, 5 p16 -, et 2 p16 hétérogènes, négative pour les 3 autres p16-. Les CEVADS HPV+ étaient localisés dans l'hypopharynx avec extension laryngée et amygdalienne pour un cas, et oesophagienne pour l'autre. Le patient HIV+ était p16+, HIS-.

#### Discussion :

Cette étude, sur une jeune population sénégalaise (âge moyen= 47 ans), avec une immunosuppression à 1,75%, montre une incidence très faible (3,17%), toutes localisations confondues, d'une infection HPV dans les CEVADS. Dans l'oropharynx, l'incidence était de 0,06%. Une seule étude au Sénégal, portant sur 117 prélèvements où l'HPV était recherché par test immunologique d'ADN enzymatique, typage HPV par HIS et immunohistochimie anti p16 montrait une incidence de 3,4% et nulle dans l'oropharynx. Ngom et al. notaient au Cameroun une prévalence plus élevée (27%), après PCR. Ces données diffèrent de celles de l'Europe ou l'Amérique du Nord, où la prévalence est de 40 à 80% dans l'oropharynx, 10 à 25% dans les autres localisations.

#### Conclusion :

Nous rapportons, ici, l'importance de l'HPV dans les CEVADS à Dakar et montrons sa très faible implication dans la carcinogénèse. Ceci

amène, à discuter le rôle d'autres facteurs comme les pesticides ou la nitrosamine.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA68. FACTEURS PREDICTIFS DE METASTASES GANGLIONNAIRES DANS LES MICROCARCINOMES PAPILLAIRES DE LA THYROIDE

**Auteurs :** S. CHARFI (1), M. MELLOULI (1), R. KALLEL (1), M. BOUHAMED (1), O. BOUDAWARA (1), M. TRIKI (1), W. GHRIBI (1), T. BOUDAWARA (1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie

#### Introduction :

Le microcarcinome papillaire de la thyroïde (MCP) est défini selon l'OMS comme un carcinome papillaire de taille inférieure à 1 cm et de découverte fortuite. Sa prise en charge thérapeutique continue d'être un sujet de controverse. L'existence de métastases ganglionnaires augmente le risque de récurrence à distance. L'analyse des critères pronostiques prédictifs de métastases ganglionnaires est importante dans le but d'étayer les indications thérapeutiques.

#### Objectif :

Analyser les caractéristiques anatomopathologiques des MCP et identifier les facteurs histologiques prédictifs de métastases ganglionnaires en cas de MCP.

#### Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant porté sur les MCP colligés au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'EPS Habib Bourguiba de Sfax, sur une période de 24 ans allant de Janvier 1992 à Décembre 2015. Durant cette période, 97 MCP ont été diagnostiqués. Le curage ganglionnaire cervical était réalisé chez 51 patients uniquement. Ainsi, 51 patients traités pour un MCP ont été inclus dans notre étude.

#### Résultats :

L'âge moyen de nos malades était de 44 ans avec une sex-ratio de 0,14. La taille moyenne du MCP était de 0,51 cm (extrêmes de 0,1 à 1 cm). Vingt neuf tumeurs (56,9%) mesuraient de plus de 0,5 cm dans leur plus grand diamètre. Le MCP était multifocal dans 20 cas (39,2 %) et bilatéral dans 9 cas (17,6%). Une extension extra-thyroïdienne était retrouvée dans deux cas. Aucune embolie vasculaire n'était notée. Un envahissement ganglionnaire était observé chez 17 patients (33,3%). Le nombre moyen de ganglions lymphatiques envahis était de 1,29 (extrêmes allant de 1 à 4 ganglions). En analyse statistique, l'envahissement ganglionnaire était corrélé à la taille tumorale, la bilatéralité et la multifocalité de la tumeur et à l'extension extra-thyroïdienne ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,019$ ;  $p = 0,043$ ;  $p = 0,025$  et  $p = 0,041$ , respectivement). En analyse multivariée, la taille tumorale et la bilatéralité étaient des facteurs indépendants prédictifs de métastases ganglionnaires ( $p < 0,001$  et  $p = 0,004$ ; respectivement).

#### Discussion :

Dans les différentes séries, la taille moyenne des foyers tumoraux varie de 3 à 5mm, pour nos patients elle était de 5 mm. Le caractère multifocal est retrouvé selon la littérature dans 25 à 46% des cas. Les métastases ganglionnaires sont notées selon les séries dans 14 à 43% des cas. De nombreuses études ont confirmé l'impact pronostique indépendant de la taille tumorale dans l'atteinte ganglionnaire. Ce ci a été bien confirmé par notre étude. La multifocalité est également un facteur pronostique indépendant de métastases ganglionnaires.

#### Conclusion :

Les MCP sont de bon pronostic avec un faible potentiel évolutif. Certains facteurs prédictifs d'évolution agressive et d'envahissement ganglionnaire, telle que la taille tumorale et la bilatéralité, justifient une attitude thérapeutique maximaliste.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

**CA69. COMPARAISON DES RESULTATS DE LA CYTOPONCTION ET DE L'EXAMEN EXTEMPORANE EN PATHOLOGIE THYROÏDIENNE**

**Auteurs :** L. BELHADJKACEM (1), N. ZNAIDI (1), A. BLEL (1), Y. ZIDI (1), M. BENSALAH (1), S. RAMMEH (1)

(1) Hôpital Charles Nicolle, Boulevard du 9-Avril 1938, 1006 Tunis, Tunisie

**Introduction :**

Dans la pathologie thyroïdienne, l'intérêt de la cytoponction est de plus en plus reconnu. L'examen extemporané (EE) est, quant à lui, un maillon essentiel dans la stratégie thérapeutique et dont les résultats immédiats peuvent orienter les suites de cette intervention.

**Objectifs :**

Le but de cette étude rétrospective est de comparer les performances de la cytoponction et de l'EE en confrontation avec l'examen de référence à savoir l'examen histopathologique définitif.

**Patients et méthodes :**

Nous avons colligé, sur une période de 4 ans (2012-2015), 65 patients présentant des nodules thyroïdiens pour lesquels ils ont bénéficié d'un examen cytologique, d'un examen extemporané et d'un examen histopathologique définitif.

**Résultats :**

Notre série comporte 9 hommes et 56 femmes, d'âge moyen de 52 ans variant de 15 à 86 ans. L'examen définitif a conclu à la malignité dans 15 cas (23%) dont 4 cas chez des hommes. La cytoponction était non contributive (NC) dans 4 cas (6,15%), a conclu à la bénignité dans 33 cas (50,77%), à la malignité ou suspect de malignité dans 28 cas (43,1%) avec une spécificité de 66% et une sensibilité de 85,7%. La valeur prédictive positive (VPP) de la cytoponction était de 42,8% et la valeur prédictive négative (VPN) est de 93,9%.

Nous avons retrouvé 43 cas concordants entre cytoponction. Le résultat de l'EE était bénin dans 52 cas, malin ou suspect dans 13 cas, avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 86,7%. La VPP de l'EE est de 100% et la VPN est de 96,1%.

**Discussion :**

La cytologie thyroïdienne effectue un tri préopératoire. L'EE porte sur des nodules déjà sélectionnés. Lorsque le diagnostic cytologique et de l'EE sont concordants on peut espérer une efficacité diagnostique de 98 %. Quand la cytologie et l'EE sont discordants, le diagnostic de l'EE serait plus performant que celui de la cytoponction. Devant une cytologie douteuse ou maligne et un EE bénin, c'est en général l'EE qui redresse le diagnostic dans le sens de la bénignité et évite des chirurgies extensives inutiles. A l'inverse, quand la cytologie est bénigne et l'EE malin il est rare qu'il s'agisse d'un faux positif.

**Conclusion :**

La cytoponction thyroïdienne est un outil de tri performant mais l'examen extemporané reste indispensable pour guider le geste opératoire.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

**CA70. ANALYSE DES MUTATIONS DES GENES RAS PAR TECHNIQUE COBAS® DANS LE CANCER COLO-RECTAL AU SEIN D'UNE STRUCTURE DE PATHOLOGIE LIBERALE. ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE ET MOLECULAIRE COMPARATIVE AVEC UNE PLATEFORME LABELLISEE INCA**

**Auteurs :** A-F. ALBERTINI (1), D. RAOUX (1), F. NEUMANN (1), S. ROSSAT (1), F. TABELT (1), F. PEDEUTOUR (2), V. DURANTON-TANNEUR (2), V. KUBINIEK (2), O. VIRE (1), N. WEINBRECK (1)

(1) Laboratoire Medipath, Pôle d'Excellence Jean Louis, 263 Via Nova, 83600 Fréjus, France

(2) Laboratoire de Génétique Somatique des Tumeurs Solides, Faculté de Médecine, 28 avenue de Valombrose, 06107 Nice cedex 02, France

**Introduction :**

En France, les analyses moléculaires de détermination du statut mutationnel des gènes RAS à visée prédictive de réponse aux traitements ciblés anti-EGFR sont actuellement réalisées dans les plateformes hospitalières créées par l'Institut National du Cancer.

**Objectif :**

L'objectif de cette étude est de démontrer la faisabilité de la pathologie moléculaire au sein d'une structure de pathologie libérale dans des conditions d'accréditation.

**Matériel et méthodes :**

En collaboration avec une plateforme labellisée par l'Institut National du Cancer, nous avons étudié de façon rétrospective le statut mutationnel KRAS et NRAS de 166 cas de cancer colo-rectal métastatique déjà testés en prospectif sur la plateforme, selon une technique différente (Cobas® vs pyroséquençage et discrimination allélique Taqman RT-PCR). Nous avons analysé le coût de revient d'un test moléculaire RAS.

**Résultats :**

Nos résultats concordent. La comparaison des résultats rétrospectifs de Médipath vs les résultats prospectifs du Laboratoire de Génétique des Tumeurs Solides, montrait une corrélation positive de 98,5%, une corrélation négative de 93,7% et une corrélation globale de 95,7 % (Kappa= 0,91) pour le test KRAS et une corrélation positive de 98,9 %, une corrélation négative de 100 % et une corrélation globale de 98,9% (K= 0,94) pour le test NRAS.

**Discussion :**

Cette étude démontre la faisabilité des analyses de pathologie moléculaire dans une structure libérale. Cette pratique nécessitant un niveau élevé de garantie, l'accréditation est indissociable à sa mise en place. L'utilisation de kits CE-IVD (s'accompagnant d'un coût élevé des consommables) facilite toutefois la mise en place de ces techniques. Dans ce contexte, la réalisation d'analyses moléculaires au sein de la même structure présente l'avantage d'éviter les acheminements postaux du prélèvement, du laboratoire de pathologie vers le laboratoire de la plateforme, ce qui permet de réduire le délai global de rendu du résultat et de produire un compte rendu unique intégré. Le transfert d'activité des plateformes vers les structures de pathologie libérales, permettrait aux plateformes d'être déchargées d'une partie des analyses courantes et validées. Les plateformes pourraient ainsi consacrer leurs efforts à leur mission initiale de recherche et développement, concernant l'émergence de nouveaux marqueurs et la mise au point de nouvelles analyses moléculaires, dans le cadre de l'accès à la médecine personnalisée.

**Conclusion :**

Le transfert de certaines analyses accréditées, des plateformes vers des structures de pathologie libérales permettrait aux plateformes d'être déchargées d'une partie d'analyses courantes validées et de pouvoir consacrer leurs efforts à la mise au point de nouvelles analyses continuellement requises pour l'accès à la médecine personnalisée.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA71. IMPLEMENTATION DES TECHNIQUES DE SEQUENÇAGE AU DEBIT (NGS) EN PATHOLOGIE MOLECULAIRE : EXPERIENCE DU SITE DU CHU DE LA PLATEFORME DE GENETIQUE DE BOURGOGNE

**Auteurs :** C. CHAPUSOT (1,3), B. TOURNIER (1,3), B. ARAL (2,3), D. MOLLY (1,3), M. CHEVARIN (1,3), M. LETOURNEAUX (1,3), S. RAMLA (1), L.-M. DUBOIS (1,3), M.-H. AUBRIOT-LORTON (1,3), L. MARTIN (1,3)

(1) Service de Pathologie PTB, CHU, 21070 Dijon, France

(2) Laboratoire de Génétique Chromosomique et Moléculaire PTB, CHU, 21070 Dijon, France

(3) Plateforme de Génétique des Cancers, site CHU, 21070 Dijon, France

#### Introduction :

Entre 2010 et 2011, le nombre de tests théranostiques a presque doublé pour les tumeurs solides. En 2013, la modification de l'AMM des thérapies anti-EGFR pour les cancers métastatiques du colon (CCRM) a augmenté le nombre de gènes et d'exons à évaluer (mutants rares RAS). Les nouvelles techniques de séquençage (NGS) permettent d'analyser au cours d'un même « run », un grand nombre de gènes cibles et sont à même d'aider à gérer ce surcroît d'activité à moyens humains constants, à condition de bénéficier de compétences bio-informatiques encore peu répandues. Nous présentons dans ce travail, les avantages et les inconvénients de la solution mise en place sur le site du CHU de la plateforme de génétique des cancers de Bourgogne pour la recherche des mutations des gènes KRAS, NRAS et BRAF prescrits pour les CCRM.

#### Matériel et méthodes :

Nous avons recherché en 2014, avant la mise en place du NGS, 567 mutations KRAS et 384 mutations NRAS. Un grand nombre de tests (80%) ont été réalisés à partir d'échantillons de tissus fixés dans le formol. Pour le choix de la stratégie NGS, les contraintes liées aux conditions de fixation des tissus, à la technique (présence ou absence de mutation, partage du séquenceur MiSeq avec la Génétique constitutionnelle), à l'analyse bio-informatique et aux moyens humains disponibles ont été pris en compte.

#### Résultats :

Après avoir évalué différents kits commerciaux et à façon, nous avons retenu la solution proposée par la société Multiplicom. Elle propose, avec le panel qui comprend les cibles (KRAS, RAS et BRAF) pour les CCRM, une prestation bio-informatique (Sophia Genetics) associée au stockage des données pendant 3 ans. L'analyse en parallèle de 100 cas de CCRM en NGS et en technique ciblée (pyroséquencage) a permis de valider le pipeline technique et bioinformatique. Plus de 500 tests ont été réalisés en routine en NGS dont plus de 80% à partir de tissus fixés dans le formol. Les cas non éligibles pour le NGS ont été testés en pyro-séquencage. Les mutations identifiées en NGS sont vérifiées par technique ciblée de pyro-séquencage. Le NGS facilite la prise en charge technique au prix d'un léger allongement des délais de réponse. En l'absence de ressource interne, le choix d'un prestataire externe pour l'analyse bio-informatique a donné satisfaction.

#### Conclusion :

Le passage au NGS pour les tests moléculaires prescrit pour les CCRM a permis d'absorber le surcroît d'activité lié à la complexification des tests à moyens humains constants. Son extension à d'autres indications (EGFR pour les cancers métastatiques du poumon, BRAF pour les mélanomes malins métastatiques, c-KIT pour les GIST, IDH1, IDH2 pour les tumeurs cérébrales) est en cours de déploiement avec un panel explorant 26 gènes.

## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

### CA72. ORGANISATION DES PLATEFORMES DE GENETIQUE SOMATIQUE DES CANCERS : UN EXEMPLE D'INTEGRATION DE LA PATHOLOGIE MOLECULAIRE DANS UN SERVICE DE PATHOLOGIE

**Auteurs :** M.-H. AUBRIOT-LORTON (1,5), E. COURCET (1), B. ARAL (2,5), D. MOLLY (1), M. COURTOIS (3,5), A. DONZEL (2,5), S. LIZARD (4,5), H. ANDRIANAINA (1), I. CHOUX (1,5), P. CALLIER (2,5), N. ALSADOUN (1), J. MAGNE (2,5), M. FUNES-DE-LA-VEGA (1), F. GIRODON (3,5), M. AUBRY (1,5), N. NADAL (2,5), M. MAYNADIE (3,5), C. CHAPUSOT (1-5), L. MARTIN (1,5)

(1) Service de Pathologie PTB, CHU, 21070 Dijon, France

(2) Laboratoire de Génétique Chromosomique et Moléculaire PTB, CHU, 21070 Dijon, France

(3) Laboratoire d'Hématologie Biologique PTB, CHU, 21070 Dijon, France

(4) Département de Bio-pathologie des tumeurs, CGFL, 20170 Dijon, France

(5) Plateforme De Génétique des Cancers, CHU et CGFL, 21000 Dijon, France

#### Introduction :

En 2007, 28 plateformes de génétique somatique des cancers ont été mise en place pour réaliser les tests moléculaires, indispensables à la prescription de thérapies ciblées dans certaines tumeurs solides et hémopathies. L'organisation et l'intégration des pathologistes est variable d'une région à l'autre. Après 8 années de fonctionnement, nous rapportons notre expérience d'intégration de la pathologie moléculaire à l'activité d'un Service de Pathologie.

#### Matériel et méthodes :

En 2006, lorsque l'appel à projet structurant a été publié, le Service de Pathologie du CHU réalisait déjà, en routine et dans le cadre d'activités de recherche, des examens de biologie moléculaires sur tissus (clonalité B et mutations KRAS). Le laboratoire de Génétique moléculaire avait une activité de génétique constitutionnelle et d'onco-hématologie réalisée sur sang et moelle osseuse. Fort de cette expérience, le Service de Pathologie du CHU a pu coordonner la réponse à ce premier AAP. L'organisation du circuit des échantillons tissulaires s'appuie sur le réseau des pathologistes de Bourgogne.

#### Résultats :

Depuis sa création, la plateforme de Bourgogne est bi-sites (CHU et CLCC) et sa coordination est assurée par un pathologiste. Le site du CHU réalise les 2/3 de l'activité. Il comprend une filière « cellules » et une filière « tissus ». Certains tests ne sont réalisés qu'au CHU (hématologie, MSI) et d'autres qu'au CLCC (Her2). En 2015, l'activité de la filière hématologique/cellules a compris 741 caryotypes, 1335 FISH et 3336 analyses moléculaires : clonalités B et T, quantifications BCR-ABL (LMC) et mutation JAK2 (SMP). Pour la filière « tissus », 529 mutations (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, cKIT, PDGFR) actionnables (29%) ont été identifiées chez plus de 1800 patients atteints de cancers solides dont 34% grâce par des techniques de séquençage haut débit (NGS). Parallèlement, 3500 analyses bio-marqueurs ont été réalisées (mutations, FISH et IHC). Tous ces tests sont réalisés sur une plateforme commune élaborée ensemble lors la création du bâtiment où sont regroupés tous les laboratoires du CHU. Le secteur de Pathologie Moléculaire du Service de Pathologie compte 2 ingénieurs et 4,6 ETP techniciens. Les techniques et les comptes rendus du secteur « tissus » sont gérés dans le SIL du Service de Pathologie, dans un secteur dédié.

#### Conclusion :

La coordination de la plateforme par un pathologiste a permis d'intégrer la pathologie moléculaire dans l'activité du Service de Pathologie et d'associer les données moléculaires aux caractéristiques morphologiques et phénotypiques des tumeurs. Elle permet une gestion globale de la prescription moléculaire avec un accès ouvert aux données histopathologiques morphologiques tout au long du processus technique, sans rupture du flux et une gestion rationnelle des échantillons, notamment ceux de petite taille.



## Poumon / Tête et cou / Pathologie moléculaire

**CA73. TECHNIQUE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE DE PROXIMITE : EXPERIENCE D'UN HOPITAL GENERAL, LE CHIPS, DANS LE CADRE DU GHT YVELINES NORD**

**Auteurs :** A. REGNIER (1), G. LAMOUREUX (2), T. HOMSI (3), A. LOUBOUTIN (1), H. GUYOT (1), P. GUINEBRETIERE (3), B. MALKI (1), C. DUBOUCHER (1)

(1) Service de Pathologie, CHI de Poissy-Saint Germain en Laye (CHIPS), 10 rue du Champs Gaillard, 78303 Poissy, France  
(2) Service de Pathologie, CHI de Meulan-Les Mureaux, 1 rue du Fort, 78250 Meulan, France  
(3) Service de Pathologie, Hôpital de Mantes-la-Jolie, Boulevard Sully, 78200 Mantes La Jolie, France

**Introduction :**

Le développement des thérapies ciblées a largement modifié la prise en charge des tumeurs. L'identification d'altérations moléculaires est indispensable dans la stratégie thérapeutique ; elle permet également d'établir un pronostic.

Les analyses moléculaires sont donc en constante augmentation. Parallèlement, le délai de réponse doit être le plus court possible. L'utilisation d'une technique de biologie moléculaire de proximité, dans un Service de pathologie générale, répond à ces demandes.

**Objectif :**

Rapporter l'expérience, actuellement en cours, du Service de Pathologie du CHIPS, dans l'application d'une technique de biologie moléculaire de proximité avec participation de 2 autres hôpitaux généraux (GHT Yvelines Nord).

**Méthode :**

Depuis janvier 2016, les analyses moléculaires des tumeurs recto-coliques métastatiques et des mélanomes sont réalisées dans notre Service, à l'aide d'IDYLLA™, le système entièrement automatisé de PCR temps réel de BIOCARTIS.

Pour chaque cas, des coupes de tissu paraffiné sont directement introduites dans une cartouche contenant l'ensemble des éléments nécessaires à la dé-paraffinisation, l'extraction de l'ADN et l'amplification en temps réel des cibles recherchées.

Pour les mélanomes, la cartouche permet de rechercher 7 mutations les plus fréquentes de BRAF (durée d'analyse, 1H30).

Pour les tumeurs recto-coliques, 21 mutations essentielles de KRAS sont recherchées dans la première cartouche, puis 25 autres mutations (18 mutations NRAS, 5 mutations BRAF, 2 mutations EGFR) dans la deuxième cartouche (durée des analyses, 2H00 chacune).

**Résultats :**

Actuellement, 19 tumeurs ont été analysées (8 du CHIPS, 11 des 2 autres hôpitaux). Trois cas correspondaient à des résections de mélanome. Seize cas étaient des prélèvements de tumeurs recto-coliques (10 pièces opératoires, 1 polype et 5 biopsies) correspondant à 11 tumeurs primitives, 2 métastases péritonéales et 3 métastases hépatiques.

Il n'y a eu aucun échec de la technique pour matériel insuffisant ; dans un cas (1 mélanome), le système a fait remarquer qu'une mutation sur BRAF <5% risquait de ne pas être détectée.

Les 3 mélanomes étaient BRAF non mutés. Concernant les tumeurs recto-coliques, 9 cas étaient KRAS muté (7 sur le codon 12, 2 sur le codon 13), 1 cas était BRAF muté sur le codon V600, 1 cas était NRAS muté sur le codon Q61 ; dans 5 cas, aucune mutation n'était retrouvée. Le délai entre la demande et la signature du compte-rendu était, en moyenne, de 11 jours (avec, pour le CHIPS, une réponse souvent donnée d'une RCP hebdomadaire à l'autre).

**Discussion :**

Cette technique est rapide et facile à reproduire avec une quantité de matériel suffisante pour l'analyse. Le délai de réponse est plutôt court (surtout pour le CHIPS, pas d'envoi de matériel). Il s'agit d'une activité rémunérée par les RIHN.

**Conclusion :**

Cette étude confirme que la technique de biologie moléculaire peut être, comme l'immunohistochimie, une technique de proximité et de routine.

## Système nerveux / Néphrologie / Urologie

**CA74. PREVALENCE DE L'AMPLIFICATION DE L'EGFR ET DES MUTATIONS IDH1/2 CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE GLIOBLASTOMES DANS LA REGION NORD-EST DU MAROC**

**Auteurs :** N. SENHAJI (1), S. LOUATI (1), L. CHBANI (2,5), S. ELBARDAI (2), K. MIKOU (1), M. MAAROUFI (3), M. BENZAGMOUT(4), M. CHAOUIELFAIZ (4), S. BOUJRAF (6), A. AMARTI (2), S. BENNIS (2,5)

(1) Laboratoire des molécules bioactives structure et fonctions, Faculté des sciences et techniques de Fès, Maroc  
(2) Service d'anatomopathologie et de pathologie moléculaire, Centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, Maroc  
(3) Service de Radiologie. Centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, Maroc  
(4) Service de Neurochirurgie. Centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, Maroc  
(5) Laboratoire de recherche biomédicale et translationnelle. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Maroc  
(6) Département de Biophysique et méthodes d'IRM clinique, Laboratoire de Neurosciences cliniques. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Maroc

**Introduction et objectif :**

Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes et les plus agressives qui se caractérisent par une diversité d'évolution, d'agressivité et de pronostic. Ainsi, la classification de l'Organisation mondiale de la santé fondée exclusivement sur des critères histologiques n'est plus suffisante. Elle devrait obligatoirement être complétée par une étude moléculaire des principales altérations génétiques pour une véritable classification histo-moléculaire de ces tumeurs. Le but de cette étude est d'évaluer la présence et la fréquence de certains biomarqueurs génétiques (IDH1, EGFR) chez des patients marocains porteurs de glioblastomes dans la région nord-est du Maroc. L'intégration de ces marqueurs moléculaires est essentielle pour une meilleure classification et par conséquent une meilleure prise en charge des glioblastomes.

Matériel et méthodes: le codon 132 du gène IDH1 et le codon 172 du gène IDH2 ont été séquencés. L'amplification de l'exon 20 du gène EGFR a été identifiée par qPCR dans 65 cas de glioblastomes diagnostiqués au niveau du centre hospitalier universitaire de Fès entre 2010 et 2014.

**Résultats :**

La mutation R132H IDH1 a été observée dans 8 tumeurs parmi les 65 étudiées. Aucune mutation IDH2 n'a été détectée. L'amplification du gène EGFR a été mise en évidence dans 17 cas (26,15%).

**Conclusion :**

Les glioblastomes sont des tumeurs hétérogènes. Une recherche systématique de ces deux marqueurs devrait être imposée pour établir un bon diagnostic et pour une meilleure prise en charge des patients atteints de glioblastomes.

## Système nerveux / Néphrologie / Urologie

**CA75. LES INFECTIONS SPECIFIQUES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL : A PROPOS D'UNE SERIE TUNISIENNE DE 30 CAS**

**Auteurs :** A. SASSI (1), A. ZEHANI (1), I. CHELLY (1), B. CHELLY (1), H. AZZOUEZ (1), W. REKIK (1), H. JEMEL (2), S. HAOUET (1), N. KCHIR (1)

(1) Hôpital La Rabta, La Rabta Jebbari, 1007, Tunis, Tunisie  
(2) Institut Nationale de Neurologie, La Rabta Jebal Lakhthar, 1007, Tunis, Tunisie

**Introduction :**

Les infections spécifiques du système nerveux central (SNC) forment un large spectre lésionnel. Leur incidence dépend essentiellement de la variation géographique et du contexte endémique. Le rôle du pathologiste dans le diagnostic de ces infections est sollicité dans les formes graves engageant le pronostic fonctionnel ou vital nécessitant ainsi une prise en charge chirurgicale.

**Objectifs :**

Le but de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, anatomo-cliniques et évolutives des infections

spécifiques du SNC les plus fréquemment rencontrées sous nos cioux.

## Méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective de 30 cas d'infections spécifiques du SNC traités chirurgicalement et colligés sur une période de 10 ans entre 2005 et 2015.

## Résultats :

Notre série était constituée de 16 hommes et de 14 femmes avec un sex-ratio de 1,14. L'âge médian était de 15 ans (2 - 65 ans). Tous les patients étaient originaires de zones endémiques et vivaient en milieu rural. La présentation clinique était polymorphe, dominée par le syndrome d'hypertension intra crânienne et les crises convulsives généralisées. L'examen histologique concluait à 21 cas de kystes hydatiques (70%), 5 cas de tuberculose (16.6%) et 4 cas d'amibiase (13.3%).

Pour les kystes hydatiques, l'âge médian était de 11 ans avec une légère prédominance féminine (sex ratio=0.9). L'imagerie était typique dans tous les cas avec une lésion unique dans 90,5% des cas et des lésions multiples dans 9,5% des cas. Parmi les 21 kystes hydatiques, 19 étaient réséqués sans incidents et 2 étaient ouverts accidentellement nécessitant la mise sous Albendazole. Les patients porteurs de kystes hydatiques multiples présentaient une récurrence au bout de 2 et 4 ans de suivi.

Pour la tuberculose, l'âge médian était de 49 ans avec une prédominance masculine (sex ratio =1.5). L'imagerie était trompeuse avec un aspect pseudo-tumoral intraparenchymateux (3 cas), intraventriculaire (1 cas) ou intrasellaire (1 cas). L'exérèse chirurgicale était complète avec une bonne évolution clinique sous traitement anti-tuberculeux.

Pour l'amibiase, l'âge médian était de 36,5 ans avec une nette prédominance masculine (sex ratio=3). Deux patients avaient des antécédents de méningite purulente et de traumatisme crânien. L'imagerie montrait des aspects pseudo-tumoraux (2 cas) et des images d'abcès (2 cas). Une exérèse complète était réalisée avec évolution favorable sous antibiotiques.

## Discussion :

Dans notre étude, l'hydatidose du SNC a atteint avec prédilection les enfants. La tuberculose a plutôt touché des sujets adultes. L'amibiase a touché des adultes jeunes.

## Conclusion :

Les infections spécifiques du système nerveux central sont étroitement liées au contexte endémique faisant placer le kyste hydatique, la tuberculose et l'amibiase au premier rang sous nos contrées. Une prévention rigoureuse de ces maladies endémiques demeure la seule arme efficace pour lutter contre ces problèmes de santé publique.

## Système nerveux / Néphrologie / Urologie

### CA76. TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL A ANNABA. UNE EXPERIENCE ANATOMOPATHOLOGIQUE DE 944 CAS

**Auteurs :** O. LAOUAR (1), F. YASSI (1), S. AIT-CHAABANE (1), M. BENSALÉM (2), M. BOUJAZI (3), L. ARROUF (4), A. LANKAR (1)

- (1) Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, 01 Rue de Strasbourg Hôpital Ibn Rochd, CHU Annaba, Algérie
- (2) Institut Agro-Vétérinaire Taoura, Université Med Cherif Messaadia Souk Ahras, Algérie
- (3) Service de Neurochirurgie, Hôpital Ibn Rochd, CHU Annaba, Algérie
- (4) Service de Neurochirurgie, Hôpital Dr Ibn Badis, CHU Constantine, Algérie

#### Introduction :

De fréquence peu importante, les tumeurs du SNC sont d'une grande diversité histopathologique et pourvoyeuses mortalité et morbidité importantes.

#### Objectif :

Le but envisagé de cette étude est de parvenir à dresser un inventaire de ces tumeurs tant sur le plan clinique que paraclinique et pathologique.

#### Matériel et méthodes :

Nous avons enregistré 944 cas de tumeurs du SNC central durant les trois années de notre étude prospective (2013-2015) et notre étude rétrospective de 1997 à 2012 dans le laboratoire d'Anatomie

Pathologique du CHU Annaba parvenant de deux grands services de Neurochirurgie (Annaba et Constantine).

## Résultats :

Le nombre de cas recrutés chaque année est en constante augmentation. L'atteinte masculine est presque identique à la féminine (sex-ratio :1.1 F/H). Les tumeurs du SNC atteignent surtout l'adulte et les sujets âgés puisque dans plus de 60 % des cas ce sont les classes d'âge au-delà de 40 ans qui sont touchées, l'atteinte pédiatrique représente 12 %. L'étage sus-tentorial est la localisation la plus importante (plus de 2/3 des cas) viennent ensuite la FCP et la moelle épinière. Le tableau clinique dans plus de la moitié des cas est représenté par le syndrome d'HIC intracrânienne suivi par l'épilepsie, les syndromes déficitaires et les autres syndromes. Les examens d'imagerie TDM seule, IRM seule ou en couple TDM/IRM ont été réalisés chez 100 % de nos patients et dans tous les cas ont montré un processus expansif dans une forme mi-solide mi-kystique dans 78 % des cas avec une taille tumorale moyenne au moment du diagnostic estimée à 21.06 cm<sup>3</sup>. Les tumeurs du SNC sont primitives dans plus de 9 cas sur 10 et bénignes dans plus du tiers des cas, les deux tiers restants étant dominées par les tumeurs malignes et à un degré moindre par les tumeurs border-line. L'étude histopathologique de nos tumeurs a montré qu'elles étaient faites dans plus d'un tiers des cas de gliomes, dans un tiers des cas de méningiomes, le reste étant représenté par des tumeurs moins fréquentes dont les plus rencontrées sont les métastases, les tumeurs embryonnaires. Les tumeurs des nerfs crânio-spinaux, les tumeurs germinales, les tumeurs neuronales et les lymphomes malins sont plus rares. Le recours à l'examen extemporané a été de mise dans un tiers des cas et a été réalisé en employant la technique des «smears » revenant concordant avec l'étude histologique définitive dans plus de 87 % des cas, non concordant dans plus de 6% des cas et non concluant, souvent pour des raisons techniques, dans environ 7 % des cas. Le diagnostic histologique définitif a fait appel aux techniques immunohistochimiques dans près de 39 % des cas essentiellement pour les méningiomes, les gliomes et les tumeurs rares.

## Système nerveux / Néphrologie / Urologie

### CA77. ÉTUDE DE FAISABILITE DE LA QUANTIFICATION PAR ANALYSE D'IMAGES DES MARQUEURS D'HYPOXIE HIF-1, HIF-2, HIF-3 DANS LES GLIOBLASTOMES

**Auteurs :** D. PHO (1), N. ELIE (2), G. LEVALLET (1), S. VALABLE (3), K. BORDJI (3), D. DIVOUX (3), V. RIGAU (4), B. PLANCOULAIN (2), M. BERNAUDIN (3), E. LECHAPT (1,3)

- (1) CHU de Caen, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologique, avenue de la côte de Nacre, 14033 Caen, France
- (2) Normandie Université UNICAEN SRF ICORE, Plateau CMABIO-HIQ, Esplanade de la Paix, 14032 Caen, France
- (3) CNRS UNICAEN CEA UMR6301-ISTCT, équipe CERVOxy GIP CYCERON, 14074 Caen, France
- (4) CHU Gui de Chauliac, Département of Pathologie, 80 Avenue Augustin Fliche, 34 295 Montpellier cedex 5, France

#### Introduction :

Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes. Leur progression est associée à des phénomènes d'angiogenèse, d'hypoxie et d'invasion. La famille des facteurs de transcription HIF pour Hypoxia Inducible Factor comprend 3 membres (HIF-1, HIF-2 et HIF-3). HIF-1 est le facteur majeur dans la réponse cellulaire à l'hypoxie, de par sa capacité à réguler l'expression de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme cellulaire, la survie, la migration et l'angiogenèse. HIF-1 est surexprimé dans les glioblastomes. Les rôles biologiques de HIF2 et HIF 3 semblent distincts de ceux de HIF1, voire divergents et leur niveau d'expression dans les gliomes reste peu connu.

#### Objectif :

Évaluer par analyse d'image (AI) les niveaux d'expression des facteurs HIF dans des gliomes.

#### Matériel et méthodes :

L'expression des facteurs HIF et  $\beta$ III-tubuline a été étudiée par immunohistochimie dans 29 gliomes de grade II à IV, recueillis entre octobre 2010 et octobre 2011. Les tissus tumoraux proviennent

de patients participant à une étude prospective, monocentrique, visant à évaluer un traceur d'hypoxie – [(18)F]FMISO – en imagerie TEP. Les immunomarquages ont été numérisés en lame virtuelle, au moyen d'un scanner Aperio CS® équipé d'un objectif x20. Une estimation d'un H-score sur dix hot-spots a été effectuée par AI à l'aide d'algorithmes détectant les noyaux et le cytoplasme. L'étape de validation a consisté à comparer le pointage par un pathologiste des cellules marquées ou non avec le résultat d'AI sur un territoire défini par une grille de stéréologie pour 5 patients.

#### Résultats :

L'expression de HIF-1 and HIF-2 est nucléaire, cytoplasmique et nucléaire pour HIF-3. HIF-1 n'est détecté que dans les glioblastomes, notamment dans les zones de nécrose palissadique. L'expression de HIF-2 est observée dans tous les gliomes indépendamment du grade. L'expression de HIF-3 est plus élevée dans les glioblastomes. Les résultats préliminaires montrent une bonne corrélation ( $R2=0,87$ ) pour les événements comptabilisés par l'AI et le pathologiste. Cependant, des événements sont discordants, tels que les débris comptabilisés par l'AI ou des oublis du pathologiste.

#### Conclusion :

L'analyse d'image pourrait constituer une méthode d'évaluation pour des biomarqueurs nucléaires mais également cytoplasmiques dans les gliomes. Ces résultats préliminaires montrent que le profil d'expression des facteurs HIF1 et HIF-3 varie selon le grade des gliomes.

## Système nerveux / Néphrologie / Urologie

### CA78. METASTASE INTRAGLOMERULAIRE REVELATRICE D'UN MELANOME MALIN

**Auteurs :** M. GEORGES (1), C. KANDEL-AZNAR (1), C. GARANDEAU (2), G. QUEREUX (3), M. DENIS (4), K. RENAUDIN (1)

- (1) Service d'Anatomie Pathologique, CHU Hotel Dieu, 9 quai Moncoussu, 44093 Nantes cedex 1, France  
 (2) Service de Néphrologie, Hôpital Hôtel Dieu, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France  
 (3) Service de dermatologie, Hôpital Hôtel Dieu, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France  
 (4) Plateforme de génétique des cancers, Hôpital Hôtel Dieu, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France

Les métastases intraglomérulaires (IGM) sont exceptionnelles (10 % des métastases rénales), surviennent dans un contexte de cancer disséminé et sont assorties d'un pronostic sombre. Différentes tumeurs primitives sont incriminées (pancréas, poumon, sein, mélanome, thyroïde, pénis...), les plus fréquentes étant d'origine pulmonaire. Elles s'accompagnent d'un syndrome glomérulaire (hématurie et protéinurie) et rarement d'une insuffisance rénale.

Notre observation concerne un homme de 50 ans, sans antécédent, ayant consulté aux urgences pour céphalées et vomissements. Le scanner cérébral sans injection est normal. Le bilan biologique et immunologique est normal en dehors d'une insuffisance rénale (créatinine à 190  $\mu\text{mol/L}$ ) avec hématurie microscopique et protéinurie à 4 g/L.

La biopsie rénale montre un aspect très inhabituel de « prolifération endo-capillaire », segmentaire ou plus globale, avec dilatation pseudo-anévrysmale des anses capillaires glomérulaires qui sont comblées de cellules atypiques, nucléolées, non pigmentées. Ces cellules sont également présentes dans la chambre urinaire, sans véritable prolifération extra-capillaire et dans quelques sections tubulaires. En revanche il n'y a pas de cellules atypiques dans les capillaires péri-tubulaires ni au niveau de l'interstitium. L'étude immuno-histochimique révèle la nature mélanocytaires des cellules tumorales intra-capillaires. Pas de fixation glomérulaire significative d'immunoglobuline et de complément par immunofluorescence.

Dans les suites immédiates, le patient présente des complications thrombotiques multiples. Le PET TDM révèle des localisations tumorales méningées, cutanées, ganglionnaires médiastinales, sus et sous diaphragmatiques, hépatiques et cérébrales.

Compte tenu du très grand nombre de cellules tumorales circulantes, la mutation BRAF a pu être détectée à partir du sang circulant et un traitement par VEMURAFENIB est instauré en urgence permettant une diminution de 33 % des lésions. Cinq mois après le diagnostic, le patient est toujours vivant.

Les métastases intraglomérulaires sont le plus souvent décrites sur

des cas autopsiques de cancer multi-métastatique connu et il est exceptionnel qu'elles soient révélatrices du cancer à partir d'une biopsie rénale comme dans notre observation. Selon la littérature, 3 % des patients porteurs de cancers solides présenteraient des métastases intraglomérulaires, associées à un pronostic plus sombre (survie moyenne de 28 semaines après le diagnostic). Cette incidence est probablement sous-estimée du fait de l'absence de biopsie rénale systématique chez les patients atteints de cancer disséminé. Le mécanisme de survenue est encore peu connu, probablement favorisé par des facteurs mécaniques et immunologiques (facteurs d'adhésion des cellules tumorales aux cellules endothéliales). Selon certains auteurs, il s'agirait de la première étape du processus métastatique au niveau du rein mais il est surprenant de constater que les glomérules sont en général plutôt épargnés en cas de métastase intra-parenchymateuse.

La métastase intraglomérulaire est un diagnostic exceptionnel qu'il faut savoir évoquer devant une « prolifération » glomérulaire atypique, même chez un patient sans antécédent carcinomateux.

## Système nerveux / Néphrologie / Urologie

### CA79. INTERET PRONOSTIQUE DE LA SUREXPRESSION DE L'HER2 DANS LES CARCINOMES UROTHELIAUX DE LA VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE : A PROPOS DE 34 CAS

**Auteurs :** I. HADDAD (1), M. NJIMA (1), E. CHOUAT (1), M. MHIRI (1), S. BENKHLIFA (1), R. HADHRI (1), A. ZAKHAMA (1), A. MOUSSA (1), L. NJIM (1)

(1) Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Fattouma Bourguiba, 5000 Monastir, Tunisie

#### Introduction :

Le carcinome urothélial est la tumeur épithéliale maligne la plus fréquente de la vessie. Environ 25% de ces tumeurs sont invasives au moment du diagnostic. Des travaux récents ont étudié la surexpression de l'HER2 dans ce type de carcinome afin d'essayer une nouvelle thérapie ciblée qui pourrait améliorer le pronostic de ces tumeurs.

#### Objectifs :

Étudier le taux de la surexpression de l'anticorps anti HER 2 dans les carcinomes urothéliaux infiltrant le muscle et d'apprécier la corrélation entre cette surexpression et les facteurs histopronostiques.

#### Méthodes :

Notre étude est rétrospective portant sur les 34 cas de carcinomes urothéliaux infiltrant de la vessie, colligés au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU Fattouma Bourguiba de Monastir sur une période de 6 ans (2006-2013). Pour tous les cas nous avons précisé le sexe, l'âge, les antécédents, les facteurs de risque, les circonstances de découverte, le siège de la tumeur et les facteurs pronostiques histologiques (taille tumorale, le grade, le stade, le statut ganglionnaire, la présence d'embolies vasculaires et la présence d'engainement périnerveux). Le statut HER2 était évalué par étude immunohistochimique. Nous avons ensuite étudié la corrélation entre l'expression de l'HER2 et les facteurs pronostiques classiques (le grade, le stade, la présence de métastase ganglionnaire, la présence d'engainement périnerveux, la présence d'embolies vasculaires et les métastases à distance)

#### Résultats :

La surexpression de l'HER2 était présente dans 12 cas (35%). On n'a pas trouvé une corrélation significative entre la surexpression de l'HER2 et le stade TNM, le grade OMS (1973 et 2004), la présence de métastases ganglionnaires, la présence d'engainement périnerveux et la présence d'embolies vasculaires. La corrélation était significative entre la surexpression de l'HER2, la présence de métastases à distance ( $p=0,01$ ), et la probabilité cumulée de survenue de métastases à distance ( $p=0,04$ ). Le temps médian de survenue de métastases à distance était de 34 mois parmi les patients qui surexprimaient l'HER2.

#### Discussion :

Les articles publiés ont montré des résultats divergents concernant la

corrélation entre la surexpression de l'HER2, le stade, le grade, et les métastases ganglionnaires. Dans notre série, nous n'avons pas trouvé une corrélation significative entre la surexpression de l'HER2 et ces facteurs histopronostiques classiques. Cependant, cette corrélation était significative avec le développement de métastases à distance et la probabilité cumulée de survenue de métastases à distance. De rares travaux publiés sur des essais de la thérapie ciblée par le Trastuzumab associée à la chimiothérapie, ont trouvés des meilleurs résultats en comparaison à la chimiothérapie seule.

#### Conclusion :

L'utilisation de la thérapie ciblée en matière de carcinomes urothéliaux de la vessie mérite d'être validé par d'autres études afin d'améliorer le pronostic de ces tumeurs.

## Système nerveux / Néphrologie / Urologie

### CA80. PRIMO-DIAGNOSTIC DE CANCER DE VESSIE CHEZ LES PATIENTS AGES DE 80 ANS ET PLUS : UNE ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE DE 195 PATIENTS

**Auteurs :** A. FURUDOI (1), J. VARINOT (1), V. PHE (2), M. ROUPRET (2), M-O. BITKER (2), F. CAPRON (1), E. COMPERAT (1)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital pitié salpêtrière, 47-83, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France  
(2) Service d'urologie, hôpital pitié salpêtrière, 47-83, boulevard de l'hôpital, 75013, Paris, France

Cette étude monocentrique réalisée à la Pitié Salpêtrière sur des cas de cancer de vessie, primo-diagnostiqués sur un matériel de résection ou pièce opératoire chez des patients âgés de 80 ans et plus, enregistrés sur une période de 10 ans (2005-2015), décrit les caractéristiques histo-pathologiques de ces tumeurs dans cette population âgée particulière.

#### Introduction :

Le cancer de vessie est le 7ème cancer le plus fréquent au monde, lié étroitement aux expositions aux toxiques dont le tabac, présentant une incidence rare avant 40 ans. Un deuxième pic d'incidence a été décrit vers 85 ans, or, peu de données ont été publiées concernant les caractéristiques histologiques des cancers de vessie (CV) primo-diagnostiqués chez les patients âgés de 80 ans et plus. Compte tenu du vieillissement de la population mondiale, la prise en charge de ces patients devient un enjeu de santé publique. Ainsi, nous décrivons la plus grande série histologique portant sur ce groupe de patients.

#### Méthodes :

Cette étude rétrospective monocentrique a inclus les patients âgés de 80 ans et plus au moment de leur premier diagnostic de CV à la Pitié Salpêtrière entre 2005 et 2015. Le diagnostic était porté selon la classification OMS 2004, le grade pTNM selon la 7ème édition TNM 2009. Un uropathologiste expert était signataire de tous les compte rendus.

#### Résultats :

Nous avons examiné les prélèvements de 195 patients de 80 ans et plus au premier diagnostic de CV, avec un sexe ratio H/F=2,55/1. L'âge moyen était de 85 ans. Cent seize patients (63,0%) avaient un cancer de vessie non invasif du muscle détroisor (CVNIM). Un carcinome in situ était associé à un carcinome infiltrant dans près de 19% des cas. Un cancer de vessie infiltrant le muscle détroisor (CVIM) était détecté pour soixante-neuf patients (37,0%). Parmi ces CVIM, on observait 20 cas arborant des différenciations histologiques distinctes.

#### Conclusion :

Il existe des particularités, d'un point de vue anatomopathologique, pour les CV chez les patients de 80 ans et plus.

## Système nerveux / Néphrologie / Urologie

### CA81. COPEAUX DE RESECTION DE PROSTATE : INCLURE EN TOTALITE OU SE LIMITER A 8 BLOCS ?

**Auteurs :** K. MFARREJ (1), W. GATTOUFI (1), S. BOUSLEMA (1), N. ZNAIDI (1), Y. ZIDI (1), A. BLEL (1), M. CHABIL (2), S. RAMMEH (1)

(1) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Charles Nicolle, 1006 Tunis, Tunisie  
(2) Service d'urologie, CHU Charles Nicolle, 1006 Tunis, Tunisie

#### Introduction :

Le nombre de blocs inclus du matériel de résection endoscopique de la prostate reste encore un sujet de débat. Les protocoles diffèrent selon les équipes. Certains se limitent à 8 blocs et d'autres préconisent d'inclure le matériel en totalité. L'équation à résoudre entre la sensibilité du diagnostic du carcinome prostatique et l'économie de santé.

#### Objectifs :

Evaluer le risque de passer à côté d'un carcinome prostatique si l'on se limite 8 blocs comparativement à l'inclusion en totalité d'un matériel abondant de résection endoscopique de la prostate.

#### Matériel :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur tous les cas de résection prostatique, colligés au service d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Charles Nicolle sur une période de 6 ans (2008- 2016). Le matériel de résection a été inclus en totalité pour tous les cas. Une relecture de huit lames choisies au hasard a été réalisée pour les cas de carcinome prostatique dont le matériel de résection était abondant inclus en totalité pour l'examen de routine dans plus de 8 blocs.

#### Résultats :

Parmi les 1351 copeaux de résection prostatique colligés 20% (271 cas) étaient des adénocarcinomes. Parmi ces cas le matériel de résection était abondant inclus dans plus de 8 cassettes dans 10,7% des cas (29 cas). Les copeaux tumoraux étaient retrouvés sur les huit cassettes choisies au hasard dans 90% des cas (26 cas : dont 20 cas de stade pT1b et six cas de stade pT1a). Dans les 3 cas restants (10%), les copeaux tumoraux n'étaient pas retrouvés les huit cassettes choisies au hasard. Il s'agissait pour ces trois cas d'adénocarcinome bien différencié de score de Gleason 6 (3+3) et stade pT1a.

#### Discussion :

Certaines équipes recommandent soutiennent que l'examen de 5 à 8 cassettes permet de détecter 100% d'adénocarcinomes de stade pT1b et 90 % de stade pT1a. Nos résultats sont concordants avec ces données. Sur les 1351 cas de résection prostatique, seul trois cas d'adénocarcinome prostatique bien différencié de score de Gleason 6 (3+3) et stade pT1a n'auraient pas été détectés si nous avions inclus uniquement 8 blocs. Ces derniers étant de bon pronostic imposant uniquement une surveillance active.

#### Conclusion :

L'inclusion de 8 blocs uniquement du matériel de résection endoscopique de la prostate est suffisante pour le diagnostic de carcinome prostatique surtout de stade pT1b. Les cas suspects cliniquement ou biologiquement doivent bénéficier d'une biopsie prostatique.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA83. EVALUATION DES PRATIQUES POUR LA REALISATION DES TESTS MOLECULAIRES (KRAS, MSI) DANS LA PRISE EN CHARGE INITIALE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS COLORECTAUX : RESULTATS D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE DANS UN LARGE TERRITOIRE FRANÇAIS EN 2010

**Auteurs :** J. MEILLEROUX (1), K. GORDIN (2), E. OUM-SACK (2), M. AMARA-KPOGHOMOU (2), P. GROSCLAUDE (3), J. GODDARD (2), J-P. MERLIO (4), I. SOUBEYRAN (5), R. GUIMBAUD (6), J. SELVES (1)

(1) Service d'Anatomie Pathologique, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

(2) Réseau régional de Cancérologie Oncomp, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

(3) Registre des cancers du Tarn, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

(4) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Haut-Lévêque, Avenue Magellan, 33604 Pessac, France

(5) Service d'Anatomie Pathologique, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux, France

(6) Service de Cancérologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

#### Introduction :

Outre l'analyse des caractéristiques morphologiques nécessaires pour établir le stade pTN et des autres facteurs histo-pronostiques des cancers colo-rectaux (CCR), le pathologiste est également impliqué dans la recherche de biomarqueurs moléculaires : mutations du gène KRAS, facteur prédictif de réponse aux anti-EGFR pour les patients métastatiques et statut MSI (MicroSatellite Instability).

#### Objectif :

L'objectif de cette étude était d'évaluer les pratiques de réalisation de ces tests moléculaires et leurs implications thérapeutiques en population générale dans deux régions Midi-Pyrénées et Aquitaine.

#### Méthodes :

Cette étude a été réalisée à partir d'une enquête observationnelle menée par les réseaux de cancérologie d'Aquitaine (RCA) et Midi-Pyrénées (Oncomp) et portait sur un échantillon de 2067 patients présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire et pris en charge en 2010 pour un CCR. Les données moléculaires de ces patients ont été recueillies sur les trois plateformes de biologie moléculaire des deux régions. La réalisation des tests et leurs implications thérapeutiques ont été analysées dans cette population et comparées aux indications du référentiel de prise en charge des patients atteints de CCR applicable en 2010, à savoir la recherche de mutation KRAS (exon 2) pour les patients métastatiques et de MSI pour les patients de moins de 60 ans ou avec antécédents personnels et/ou familiaux de cancers pour le dépistage des syndromes de Lynch.

#### Résultats :

Parmi les 2067 patients, 553 étaient métastatiques au moment du diagnostic et 1421 non métastatiques. Pour 93 patients l'information n'a pu être retrouvée. La recherche de la mutation KRAS a été réalisée chez 376/553 (68%) patients métastatiques et 152/1421 (11%) patients non métastatiques. Chez ces derniers on retrouvait en analyse multivariée, des facteurs de mauvais pronostic anatomo-pathologiques (ganglions envahis ( $p=0.0001$ ), niveau d'infiltration tumorale élevé pT4 ( $p=0.003$ ) ou cliniques (traitement néo-adjuvant ( $p=0.011$ )). Parmi les patients métastatiques avec recherche de la mutation, 213/376 (57%) étaient non mutés KRAS et éligibles au traitement anti-EGFR. Seul 40% d'entre eux ont été traité par anti-EGFR dans un délai de 6 mois.

L'analyse du statut MSI a été réalisée chez 154/384 (40%) des patients de 60 ans et moins, mais était aussi réalisée chez 22/428 (5%) des patients de plus de 60 ans avec des antécédents familiaux de CCR et chez 22/428 (1.4%) des plus de 60 ans sans antécédent connu. Chez ces derniers, une analyse multivariée des caractéristiques histologiques est en cours.

#### Conclusion :

Ce travail montre, qu'en 2010, les indications des tests moléculaires étaient insuffisamment respectées. La recherche de la mutation KRAS était anticipée chez des patients non métastatiques ayant

des facteurs de mauvais pronostic. Chez les patients métastatiques, l'absence de mutation conduisait dans moins de la moitié des cas à un traitement par anti-EGFR.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA84. EXPRESSION DE TMEM16A (DOG1) PAR LES CARCINOMES MEDULLAIRES COLORECTAUX

**Auteurs :** D. DANSETTE (1), S. METAIRIE (1), S. BEZIEAU (1), C. TOQUET (1), C. BOSSARD (1), J-F. MOSNIER (1)

(1) Centre Hospitalier Universitaire, 1 place Alexis Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1, France

#### Introduction :

Les carcinomes colorectaux médullaires correspondent à un variant histopathologique rare de cancer colorectal de diagnostic difficile compte-tenu de leur morphologie solide, leur conférant un aspect indifférencié, et de l'absence de marqueurs immunohistochimiques spécifiques.

#### Objectifs :

En raison de l'expression de la calrétinine par les carcinomes médullaires colorectaux, nous avons recherché l'expression du canal chlore calcium-dépendant TMEM16A dans ces tumeurs.

#### Méthodes :

17 cancers médullaires colorectaux ont été inclus, pour lesquels il a été recherché le statut mutationnel de BRAF et de KRAS en biologie moléculaire, le statut microsatellitaire ainsi que l'expression de MGMT et de p16 en immunohistochimie. Un immunophénotypage a été réalisé à l'aide des anticorps suivants : cytokératine 7, cytokératine 18, cytokératine 20, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC6, EpCAM (BerEP4), chromogranine A, CD56, synaptophysine, CD15, calrétinine, et TMEM16A. L'expression de TMEM16A a également été étudiée dans 76 autres carcinomes colorectaux non médullaires. Le contrôle positif pour cet anticorps correspondait aux cellules interstitielles de Cajal présentes dans la paroi colique normale.

#### Résultats :

Toutes les tumeurs médullaires colorectales étaient caractérisées par un statut microsatellitaire instable MSI-H à l'exception d'un cas. Huit d'entre elles présentaient une mutation BRAFV600E, et neuf d'entre elles, une perte d'expression de la protéine p16. Le profil immunophénotypique retrouvé le plus fréquemment pour ces tumeurs médullaires colorectales, combinait l'expression de la cytokératine 18 (100%), d'EpCAM (100%), de TMEM16A (76%), de CD15 (76%) et de la calrétinine (70%). L'expression de TMEM16A était aussi observée dans 13 des 76 (17%) carcinomes colorectaux non médullaires. Cette expression était le plus souvent observée dans des adénocarcinomes MSI-H et/ou avec mutation de BRAF. Dans la muqueuse colique normale, TMEM16A était détecté dans les cellules épithéliales de la base des cryptes intestinales, notamment au niveau des cellules calciformes.

#### Discussion et conclusion :

L'expression de TMEM16A (DOG1) par les carcinomes médullaires colorectaux suggère que ces tumeurs d'aspect morphologiquement « indifférencié » arborent un état de différenciation mimant celui des cellules épithéliales de la base des cryptes intestinales, impliquées dans l'absorption hydrique et la sécrétion de mucus. L'expression de TMEM16A ne semble toutefois pas spécifique de ces tumeurs car les carcinomes colorectaux non médullaires associés au statut MSI-H peuvent aussi fréquemment l'exprimer.

Gastroentérologie / Foie / Pancréas /  
Voies biliaires**CA85. PARTICULARITES  
CLINICOPATHOLOGIQUES ET COMPARATIVES  
DES CARCINOMES GASTRIQUES AU NORD-EST  
MAROCAIN : A PROPOS DE 257 CAS**

**Auteurs :** B. EFARED (1), J-P. NSHIZIRUNGU (2), A. DIARRA (3),  
A. MAZTI (1), G. ATSAM (1), L. TAHIRI (1), N. HAMMAS (1),  
H. ELFATEMI (1), I. MELLOUKI (4), S. BENNIS (2), L. CHBANI (1)

(1) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Hassan II, Fès, Maroc  
(2) Service d'oncogénétique, CHU Hassan II, Fès, Maroc  
(3) Service d'épidémiologie, faculté de médecine et de pharmacie, Fès, Maroc  
(4) Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Hassan II, Fès, Maroc

**Introduction :**

Les cancers gastriques constituent la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde. Les carcinomes sont de loin la forme histologique la plus fréquente. Cette entité est représentée par les adénocarcinomes et le carcinome à cellules indépendantes (CCI). Il existe actuellement plusieurs controverses sur les aspects cliniques et pronostiques des adénocarcinomes et du CCI.

**Objectif :**

L'objectif de notre étude est d'analyser et comparer les aspects clinicopathologiques des adénocarcinomes et du CCI.

**Matériel et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 257 cas de carcinomes gastriques, diagnostiqués dans le service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU Hassan II de Fès, entre 2010-2016. Le diagnostic était posé soit sur des biopsies gastriques, soit sur pièce de gastrectomie. Les 257 cas ont été scindés en 2 groupes: les adénocarcinomes et le CCI, le diagnostic de ce dernier étant retenu lorsqu'on trouve plus de 50% de cellules indépendantes à mucine intracytoplasmique (en "bague à chaton") dans le contingent carcinomateux. Les données cliniques et histologiques de ces 2 groupes ont été analysées et comparées selon le logiciel SPSS 20.0 et une corrélation significative a été retenue si  $p < 0,05$ .

**Résultats :**

Il s'agissait de 147 cas d'adénocarcinomes (57,2%) et 110 cas de CCI (42,8%), diagnostiqués sur 90 pièces de gastrectomie et 167 biopsies gastriques. Les carcinomes gastriques représentent 29% des cancers digestifs.

On a noté une prédominance masculine, avec un sexe ratio de 1,6. L'âge moyen était de 55,64 avec un écart-type de 14,82.

Le CCI survient à un âge précoce par rapport à l'adénocarcinome (âges moyens respectif de 50,32 ans et 59,70 ans,  $p < 0,001$ ) et avec une préférence du sexe féminin (51,8% et 27,9% respectivement,  $p < 0,001$ ). On a également noté une tendance du CCI à se localiser au niveau du 1/3 inférieur de l'estomac (29,6% contre 26%).

Le CCI était corrélé à un stade tumoral avancé (T3-T4) et à la survenue des métastases ganglionnaires (94,9% contre 71,7%,  $p = 0,006$ ; 86,8% contre 63,5%,  $p = 0,016$ ). Les engainements périnerveux et les métastases à distance étaient également plus rencontrés au niveau du CCI par rapport à l'adénocarcinome mais sans différence significative (20,9% contre 11,3% et 18,2% contre 13,8%); l'inverse a été observé quant à la présence des embolus vasculaires (37,8% contre 41,5%).

**Discussion :**

Notre étude a montré, à l'instar de la plupart des études, que comparativement aux adénocarcinomes, le CCI est un carcinome du sujet jeune, de sexe féminin, avec une tendance à se localiser au niveau de la partie inférieure de l'estomac. Ce carcinome présente également un pronostic plus mauvais.

**Conclusion :**

Comparativement aux adénocarcinomes, le CCI présente des différences clinicopathologiques significatives avec un pronostic plus péjoratif.

Gastroentérologie / Foie / Pancréas /  
Voies biliaires**CA86. INTERET DE L'ETUDE DES PROTEINES  
P53,  $\beta$ -CATHENINE, E-CADHERINE ET RIP140  
DANS LES ADENOCARCINOMES COLORECTAUX**

**Auteurs :** I. SAGUEM (1), L. AYADI (1), M. TRIKI (2), V. CAVAILLES (3),  
A. KHABIR (4), R. GARGOURI (2), T. BOUDAWARA (1), H. MNIF (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, Medenine, Tunisie

**Introduction :**

L'adénocarcinome colorectal 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 éventuelles corrélations avec les différents paramètres clinicopathologiques.

**Méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective de 105 cas d'adénocarcinomes colorectaux. Une étude immunohistochimique était réalisée pour les anticorps P53,  $\beta$ -cathénine, E-cadhérine et Rip140. Le score de l'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 et la régression logistique binaire pour l'analyse univariée et multivariée respectivement.

**Résultats :**

Il s'agissait de 56 femmes et 49 hommes. L'âge moyen de nos patients était de 61,71 ans (extrêmes : 32 et 85 ans). La tumeur était de siège colique dans 64 cas et de siège rectal dans 41 cas. L'expression de l'E-cadhérine était plus élevée pour les tumeurs de localisation rectale ( $p=0,025$ ). Il existait une corrélation significative entre l'expression du Rip140 et l'envahissement ganglionnaire ( $p=0,007$ ) et la présence de métastases au moment du diagnostic ( $p=0,013$ ). L'expression de la  $\beta$ -cathénine était associée à la taille tumorale ( $p=0,018$ ), à la localisation ( $p=0,014$ ) et au degré de différenciation de la tumeur ( $p=0,008$ ). L'expression de P53 était corrélée avec la localisation ( $p=0,034$ ) et avec la présence de métastase au moment du diagnostic ( $p=0,005$ ). A l'étude multivariée, la  $\beta$ -Cathénine restait corrélée au degré de différenciation en ajoutant la taille et la localisation comme co-variables ( $p=0,006$ ). La corrélation entre P53 et la localisation persistait ( $p=0,047$ ) et l'expression de Rip140 restait associée à l'envahissement ganglionnaire ( $p=0,048$ ). La survie globale était plus prolongée en cas d'hyper-expression de P53 ( $p=0,045$ ).

**Discussion :**

Dans notre étude, nous avons montré que l'expression de P53 est associée à la localisation tumorale et à une meilleure survie. Mais la valeur pronostique de cette protéine dans le cancer colorectal est controversée dans la littérature. Aucune corrélation n'a été trouvée entre la  $\beta$ -Cathénine et la survie. La valeur pronostique de la  $\beta$ -Cathénine dans le cancer colorectal demeure actuellement un sujet de débat. Dans notre étude, l'expression du Rip140 était corrélée à l'envahissement ganglionnaire. Ces données sont contre l'hypothèse de certains auteurs qui suggèrent un rôle suppresseur tumoral du Rip140.

**Conclusion :**

Nos résultats suggèrent que l'expression de P53 dans les adénocarcinomes colorectaux est associée à un meilleur pronostic. L'expression du Rip140 serait corrélée à un mauvais pronostic. Des études à plus large spectre associant des techniques de biologie moléculaire sont nécessaires afin de valider nos résultats.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA87. TUMEURS NEUROENDOCRINES - DIAGNOSTIC PRATIQUE - BILAN D'UNE EVALUATION DE L'AFAQAP SUR 55 STRUCTURES EN 2014

**Auteurs :** A. BARDIER (1), E. DA-MAIA (1), S. GARDRAT (1),  
A. COUVELARD (2,3), J-Y. SCOAZEC (3,4,5), C. EGELE (5),  
J-P. BELLOCQ (5,6), F. TISSIER (1,5,7)

(1) Service d'Anatomie Pathologique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, 75013 Paris, France

(2) Département de Pathologie Beaujon - Bichat, Hôpital Bichat - Claude Bernard, Université Paris Diderot, 75877 Paris cedex 18, France

(3) Réseau TENpath, Gustave Roussy Cancer Campus, 94807 Villejuif cedex, France

(4) Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Gustave Roussy Cancer Campus, Université Paris Sud, 94807 Villejuif cedex, France

(5) AFAQAP, Hôpital de Hautepierre, 67098 Strasbourg cedex, France

(6) Département de Pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg cedex, France

(7) Université Pierre et Marie Curie, 4 Place Jussieu, 75005 Paris, France

#### Introduction :

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs rares, de distribution ubiquitaire, avec des terminologies particulières. Toutefois, leur prévalence est élevée en raison notamment de la survie prolongée de nombreux patients. En 2010, l'OMS a actualisé la classification des TNE gastro-entéro-pancréatiques et a introduit plusieurs changements. Il en ressort deux critères histologiques importants : la différenciation morphologique et le grade.

#### Objectifs :

Evaluer la capacité d'une structure de pathologie à diagnostiquer des TNE et à en caractériser la différenciation et le grade.

#### Méthodes :

L'évaluation réalisée en 2014 avec 55 structures participantes a été anonyme. Dix cas de pathologie neuroendocrine ont été proposés sous forme de lames virtuelles (1 lame HES + 1 lame immunohistochimique Ki67) réalisées à partir de préparations histologiques sélectionnées parmi des situations diagnostiques pratiques de plusieurs niveaux de difficulté.

#### Résultats :

Les résultats globaux sont bons avec une note moyenne de 16,19/20 et une note médiane similaire (16,20/20), les extrêmes étant 10 et 20/20. Il n'a pas été nécessaire d'être expérimenté en pathologie neuroendocrine pour obtenir de bons résultats. Les quatre cas de niveau de difficulté élémentaire ont obtenu 97% de réponses bonnes ou acceptables (TNE bien différenciée, carcinome neuroendocrine peu différencié, phéochromocytome, carcinome médullaire de la thyroïde) et les quatre cas de niveau de difficulté moyenne ont obtenu 90% de réponses bonnes ou acceptables (tumeur bien différenciée G1/carcinoïde, terminologie phéochromocytome/paragangliome malin). Les deux cas initialement jugés les plus difficiles (TNE digestives de grade G2) ont recueilli 61% de réponses bonnes ou acceptables en lien avec de mauvaises évaluations de l'index Ki67.

#### Discussion :

La classification des TNE digestives OMS 2010 utilise les grades G1 à G3, proposés initialement par l'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) en 2006. Le grade est basé sur l'index Ki67 avec des seuils à 3% et 20% pour le grade G2. Les cas ayant posé problème ont des index Ki67 proches de ces seuils. L'ENETS recommande de compter 2000 noyaux, l'OMS 500 à 2000, dans les zones de plus forte densité de cellules marquées (« hot-spots ») et d'exprimer l'index Ki67 en pourcentage.

#### Conclusion :

Les résultats montrent que le diagnostic des TNE est globalement bon. La difficulté dans la pathologie tumorale neuroendocrine digestive est l'évaluation de l'index Ki67 qui intervient dans la décision thérapeutique en association avec la différenciation et la pente évolutive tumorale. Des recommandations précises sur la méthode d'évaluation du grade sont nécessaires.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA88. EXPRESSION DE BAP1 ET DELETION DE P16 DANS LE MESOTHELIOME MALIN DIFFUS PERITONEAL ET LES CARCINOSES PERITONEALES : UNE ETUDE CYTOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE COMPARATIVE

**Auteurs :** S. GAZZO (1), M. BLANCHET (2), S. ISAAC (2,4),  
L. VILLENEUVE (4,5,6), O. GLEHEN (4,5,6), F-N. GILLY (4,5,6),  
M. BREVET (2,3)

(1) Service de cytogénétique, HCL Lyon, France, HCL Cancer Institute and Lyon1 University, Lyon, France

(2) Service d'anatomie pathologique multi-sites, Institut de cancérologie des HCL et Université Lyon 1, Lyon, France

(3) EMR 3738, Université Lyon 1, Faculty of Medicine, Oullins, France

(4) RENAPE, Institut de cancérologie des HCL et Université Lyon 1, Lyon, France

(5) HCL, Pôle IMER, Lyon, France

(6) Service de chirurgie générale, Institut de cancérologie des HCL et Université Lyon 1, Lyon, France

#### Introduction :

Les mésothéliomes malins diffus (MMD) de localisation péritonéale présentent des altérations de BAP1 similaires à leurs homologues de localisation pleurale. La perte d'expression de BAP1 par immunohistochimie constitue un marqueur de diagnostic du MMD pleural puisqu'elle n'est jamais observée dans l'hyperplasie mésothéliale réactionnelle. Peu de séries décrivent l'expression de BAP1 dans les MMD péritonéaux et les prélèvements de carcinose péritonéale.

#### Objectifs :

Déterminer le rôle de l'immunohistochimie BAP1 et de l'hybridation in situ (FISH) p16 dans le diagnostic des MMD péritonéaux.

#### Méthodes :

Notre travail porte d'une part sur 48 MMD péritonéaux pour lesquels un prélèvement tissulaire était disponible au CHU de Lyon, 16 d'entre eux étant associés à un prélèvement cytologique; d'autre part sur 72 prélèvements tumoraux tissulaires de carcinose péritonéale, dont 26 associés à un prélèvement cytologique. Enfin, 5 cyto blocs d'hyperplasie mésothéliale péritonéale réactionnelle ont été inclus dans l'étude. La technique d'immunohistochimie (IHC) a été réalisée pour rechercher une perte d'expression de BAP1. La technique d'hybridation in situ a permis de rechercher une délétion en 9p21.

#### Résultats :

Nos résultats ont retrouvé une perte d'expression de BAP1 dans 56% des MMD péritonéaux et dans aucun des prélèvements de carcinose péritonéale. La concordance entre les résultats histologiques et cytologiques est de 100%. Une délétion du gène CDKN2A a été observée dans 35% des prélèvements de MMD et aucun des prélèvements de carcinose péritonéale. Enfin, aucune perte d'expression de BAP1, ni délétion en 9p21 n'a été observé dans les cas d'hyperplasie mésothéliale péritonéale réactionnelle.

#### Discussion et conclusion :

Que ce soit sur prélèvements tissulaires ou cellulaires, la perte d'expression de BAP1 par IHC et/ou la mise en évidence d'une délétion en 9p21 pourraient apporter une aide au diagnostic pour affirmer le MMD en cas de diagnostic différentiel avec une carcinose péritonéale métastatique et/ou pour affirmer la malignité devant une hyperplasie mésothéliale péritonéale d'origine indéterminée.

Gastroentérologie / Foie / Pancréas /  
Voies biliaires**CA89. EVALUATION DE LA QUALITE  
DES CRITERES ANATOMOPATHOLOGIQUES  
INDISPENSABLES A LA PRISE EN CHARGE  
INITIALE DES PATIENTS ATTEINTS  
DE CANCERS COLORECTAUX : RESULTATS  
D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE  
DANS UN LARGE TERRITOIRE FRANÇAIS EN 2010**

**Auteurs :** J. MEILLEROUX (1), P. GROSCLAUDE (2),  
M. AMARA-KPOGHOMOU (3), K. GORDIEN (3), E. OUM-SACK (3),  
J. GODDARD (3), S. LAMY (3), E. BAUVIN (3), G. BELLEANNEE (4),  
V. BOUSSER (5), L. DIGUE (5), J. SELVES (1)

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

(2) Registre des cancers du Tarn, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

(3) Réseau régional de Cancérologie Oncomip, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

(4) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

(5) Réseau régional de cancérologie d'Aquitaine, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux, France

**Introduction :**

En 2009, l'Institut National du Cancer et la Société Française de Pathologie ont publié les recommandations concernant les données anatomopathologiques minimales à renseigner dans les comptes rendus des pièces d'exérèse de cancers colorectaux (CCR). Ces données peuvent être renseignées sous la forme d'un texte libre ou sous forme plus standardisée (grille ou texte structuré).

**Objectif :**

L'objectif de cette étude était d'évaluer dans deux territoires français la qualité du renseignement de ces critères et d'identifier les difficultés rencontrées par les pathologistes.

**Méthodes :**

Cette étude a été réalisée à partir d'une enquête observationnelle menée par les réseaux de cancérologie d'Aquitaine (RCA) et Midi-Pyrénées (Oncomip) et portait sur un échantillon de 2067 patients présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire et pris en charge en 2010 pour un CCR, avec recueil exhaustif de données (cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives). Nous avons recherché pour les 1593 patients opérés (résection colique ou rectale) si les onze données du référentiel étaient renseignées ou pas. La qualité de ces renseignements a été évaluée par des analyses uni et multivariées. Leur corrélation à l'utilisation d'un compte-rendu standardisé a été effectuée pour les 878 comptes rendus de Midi-Pyrénées qui ont pu être relus.

**Résultats :**

Il n'existe pas de différence de remplissage des onze critères entre les deux régions. Le type histologique (OMS 2010), le grade, l'infiltration, le nombre de ganglions analysés et envahis, et le stade pTN (UICC 7ème édition) étaient indiqués dans plus de 95 % des cas, que le compte-rendu soit standardisé ou non. Les embolies vasculaires étaient renseignées dans 81 % versus 93% si le compte-rendu était standardisé, l'état de la marge chirurgicale et les engainements péri-neurux dans 70% versus 85% et 92% respectivement si le compte-rendu était standardisé, la perforation dans 35% versus 65% et la valeur de la marge circonférentielle (mm) pour les tumeurs rectales dans 16% versus 24%. La relecture des comptes rendus et les études de corrélation ont mis en évidence une mauvaise application des définitions pour certains critères, comme le type histologique mucineux, défini par un contingent colloïde > 50% (OMS 2010) qui n'était pas correctement appliqué dans au moins 24% des cas. Pour les deux régions, nous avons également constaté que le grade de différenciation (normalement appliqué uniquement pour le type lieberkhuinien) l'était aussi pour 60% des autres types histologiques et qu'il existait des discordances entre le niveau d'infiltration indiqué et le renseignement du stade pTN, dans 3% des cas.

**Conclusion :**

La qualité globale des comptes rendus est conforme aux référentiels, malgré certains critères souvent mal remplis mais pouvant être améliorés par l'utilisation du compte-rendu standardisé. Nous avons

également mis en évidence dans cette étude la difficulté d'application de certains critères pronostiques pouvant influencer la prise en charge du patient.

Gastroentérologie / Foie / Pancréas /  
Voies biliaires**CA90. EVALUATION DE L'HOMOGENEITE  
DE LA REPOSE HISTOLOGIQUE  
DES METASTASES HEPATIQUES MULTIPLES  
D'ORIGINE COLORECTALE APRES TRAITEMENT  
NEOADJUVANT**

**Auteurs :** H. GIL (1), M-H. PISSAS (2), L. KHELLAF (1),  
F. BOISSIERE-MICHOT (3), M. YCHOU (4), F. QUENET (2),  
F. BIBEAU (1)

(1) Service de Pathologie, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France

(2) Département de Chirurgie, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France

(3) Unité de Recherche Translationnelle, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France

(4) Département d'Oncologie, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France

**Introduction :**

La réponse histologique des métastases hépatiques d'origine colorectale après traitement néoadjuvant a un impact pronostique bien établi. Son évaluation repose sur différentes classifications dont celle de Rubbia-Brandt (Tumor Regression Grade : TRG), de Rubbia-Brandt modifiée (mTRG) et de Blazer. Cependant le caractère homogène ou hétérogène de cette réponse histologique au sein de métastases multiples n'a été que peu étudié, notamment à l'ère des chimiothérapies intensifiées et des thérapeutiques ciblées. Cette analyse a fait l'objet de notre travail.

**Matériel et méthodes :**

Soixante-seize patients ayant eu une résection de métastases hépatiques ont été sélectionnés et répartis en 3 groupes suivant le traitement pré-opératoire instauré: chimiothérapie seule (CT, n= 29), chimiothérapie + anticorps ciblant le Vascular Endothelial Growth Factor (Bevacizumab) (CT+ anti-VEGF, n=27), chimiothérapie + anticorps ciblant l'Epidermal Growth Factor Receptor (Cetuximab ou Panitumumab, n=20). La réponse histologique a été évaluée de façon semi-quantitative pour chaque métastase selon les grades TRG (intégrant seulement la régression sous forme de fibrose), mTRG (intégrant en plus la nécrose infarctoïde) et de Blazer (prenant en considération uniquement le pourcentage de tumeur résiduelle quelle que soit le type de régression : fibrose, nécrose, plages colloïdes). Les patients ont été séparés en répondeurs (TRG 1-3, mTRG 1-3, Blazer 0-1) et non répondeurs (TRG 4-5, mTRG 4-5, Blazer 2). L'homogénéité était retenue lorsque les métastases multiples étaient uniquement répondeuses ou non répondeuses. L'hétérogénéité était retenue lorsqu'au moins une métastase différait des autres en termes de réponse.

**Résultats :**

Notre série était composée de résections uniques et multiples respectivement dans 59% et 41% des cas. Au sein des métastases multiples, la réponse histologique était homogène dans 72% des cas, quelle que soit la classification utilisée (TRG, mTRG et Blazer). En revanche le degré d'homogénéité de la réponse histologique variait selon la classification utilisée de façon statistiquement significative (p=0.035). La réponse histologique était ainsi plus fréquemment homogène avec le TRG (93%) qu'avec le mTRG (84%) (p=0,031) et le grade de Blazer (73%) (p=0.029). Le degré d'homogénéité de la réponse histologique ne variait pas significativement en fonction du traitement pré-opératoire instauré, et ce, quelle que soit la classification utilisée.

**Conclusion :**

La réponse histologique des métastases hépatiques d'origine colorectale après traitement néoadjuvant est homogène dans la majorité des cas quel que soit le type de traitement pré-opératoire. Cependant, le degré d'homogénéité objectivé varie en fonction la classification utilisée. Ce constat s'explique probablement par la répartition variable, au sein des métastases, du type de régression



tissulaire pris en compte dans chaque grade (fibrose, nécrose infarctoïde, régression colloïde). Ces éléments sont à prendre en considération, car la réponse histologique des métastases hépatiques est un paramètre car de plus en plus fréquemment utilisé dans les essais cliniques.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA91. ANALYSE DU MICROENVIRONNEMENT HYPOXIQUE ET DE LA REPONSE HISTOLOGIQUE DES METASTASES HEPATIQUES D'ORIGINE COLORECTALE APRES TRAITEMENT NEOADJUVANT : L'EXPRESSION DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE IX EST UN MARQUEUR SPECIFIQUE DE LA NECROSE INFARCTOÏDE

**Auteurs :** H. GIL (1), M-H. PISSAS (2), F. BOISSIERE-MICHOT (3), M. YCHOU (4), F. QUENET (2), F. BIBEAU (1)

- (1) Service de Pathologie, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France  
 (2) Département de Chirurgie, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France  
 (3) Unité de Recherche Translationnelle, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France  
 (4) Département d'Oncologie, Institut du Cancer de Montpellier, 34208 Montpellier Cedex 5, France

#### Introduction :

La réponse histologique des métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCCR) après traitement néoadjuvant a un impact pronostique bien établi. Elle peut s'accompagner de régressions tumorales particulières, telle que la nécrose infarctoïde, plus particulièrement associée aux traitements ciblant le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), tel que le Bevacizumab. La nécrose infarctoïde n'est jamais objectivée dans les MHCCR sans traitement pré-opératoire. L'hypoxie induit l'expression de l'anhydrase carbonique IX (AC IX) qui contribue à la néoangiogenèse. Peu de données sont actuellement disponibles sur ce marqueur et son expression dans les MHCCR après traitement néoadjuvant, à l'ère des chimiothérapies intensifiées et des thérapeutiques ciblées, notamment anti-angiogéniques. Cette analyse a fait l'objet de notre travail.

#### Matériel et méthodes :

Quatre-vingt-onze patients ayant eu une résection de MHCCR ont été sélectionnés sur une période s'étendant du 30/04/2002 au 05/03/2013, et répartis en 4 groupes suivant le traitement pré-opératoire instauré : chimiothérapie seule (CT, n= 23), chimiothérapie + anticorps ciblant le VEGF (CT+ anti-VEGF, n=21) (Bevacizumab), chimiothérapie + anticorps ciblant l'Epidermal Growth Factor Receptor (CT+ anti-EGFR, n=19) (Cetuximab ou Panitumumab), groupe contrôle sans traitement pré-opératoire (n= 28). L'AC IX a été utilisée comme marqueur hypoxique et son expression a été évaluée par immunohistochimie. Un marquage AC IX a été retenu positif lorsque >50% des cellules tumorales s'accompagnaient d'une expression intense.

#### Résultats :

Un marquage AC IX positif a été objectivé dans 15% des cas (n=14/91), uniquement dans les groupes ayant reçu un traitement pré-opératoire. Au sein des groupes traités par bevacizumab, anti-EGFR et chimiothérapie seule, ce marquage positif était respectivement objectivé dans 48% (n=10), 5% (n=1) et 13% (n=3) des cas. Aucun marquage n'était observé dans le groupe contrôle. Ces différences étaient statistiquement significatives (p=0.002). Un marquage positif était objectivé dans 52% (n=14) des cellules tumorales résiduelles en périphérie des foyers de nécrose infarctoïde (n=27) et jamais au sein des métastases sans nécrose infarctoïde ou non traitées, présentant des foyers de nécrose « sale » non ischémiques (p=0.002).

#### Conclusion :

Un marquage AC IX positif apparaît spécifique de la nécrose infarctoïde et significativement associé au traitement anti-angiogénique par bevacizumab. Il n'est jamais observé au sein des cellules tumorales

de MHCCR réséquées sans traitement préopératoire, soulignant le caractère induit de ce marqueur en situation néoadjuvante. Il reste à déterminer si ce marquage reflète l'efficacité du traitement néoadjuvant ou caractérise des cellules tumorales résiduelles hypoxiques résistantes, sources de récurrence potentielle.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA92. EFFET DU TRAITEMENT NEOADJUVANT SUR LA TAILLE, NOMBRE, DISTRIBUTION ET REPONSE HISTOLOGIQUE DES GANGLIONS DANS LES CANCERS LOCALEMENT AVANCES DU RECTUM : A PROPOS DE 140 CAS

**Auteurs :** I. ELOTMANI (1), F. ELAJI (1), M. ABKARI (2), S. LAALIM (3), I. TOUGHRAI (3), B. BENJELLOUN (3), A. OUSSADEN (3), F-Z. LAMRABET (4), N. MELLAS (4), K. MAAZAZ (3), K. OULDIM (5), S. BENNIS (5), L. CHBANI (6)

- (1) Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, laboratoire de Recherche Biomédicale et translationnelle, Maroc  
 (2) Service de gastroentérologie, CHU Hassan II, Fès, Maroc  
 (3) Service de chirurgie viscérale, CHU Hassan II, Fès, Maroc  
 (4) Service d'Oncologie, CHU Hassan II, Fès, Maroc  
 (5) Service de Génétique Médicale et d'Oncogénétique, CHU Hassan II, Fès, Maroc  
 (6) Service d'anatomie et de cytologie pathologique, CHU Hassan II, Fès, Maroc

#### Introduction :

L'adénocarcinome rectal localement avancé est défini comme étant une tumeur de stade T3-T4 avec ou sans ganglions lymphatiques régionaux métastatiques. La radio-chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'une résection méso-rectale totale constituent actuellement le traitement de choix. Cette stratégie permet de diminuer le taux de récurrence locale et de faciliter l'exérèse chirurgicale.

L'évaluation de la réponse histologique sur les ganglions ne fait pas objet de consensus actuellement.

#### Objectifs :

- Rechercher les facteurs prédictifs de bonne réponse histologique au traitement néoadjuvant.
- Evaluer l'effet du traitement néoadjuvant sur la taille, nombre, distribution et la réponse histologique des ganglions.

#### Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective réalisé dans le cadre d'un projet au sein du CHU HASSAN II de Fès, entamé en janvier 2010, et intéressant 140 patients présentant un adénocarcinome rectal réséqué après un traitement néoadjuvant.

Tous les paramètres cliniques et histologiques ont été analysés et la réponse histologique a été évaluée selon le grading de Dvorak.

Des corrélations seront réalisées entre le nombre des ganglions et la réponse histologique sur pièces opératoires.

Le nombre et la taille des ganglions disséqués en regard ou à distance de la tumeur ont été évalués ainsi que la réponse histologique.

Les taux de survie étaient calculés par la méthode de Kaplan-Meier et les courbes de survie étaient comparées selon le test du log-rank.

#### Résultats et discussion :

L'âge moyen des patients est de 51,9 ans, avec une légère prédominance féminine (57,3 ans). La localisation prédominante est le bas rectum, observée dans 57,3 % des cas. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant.

Une stérilisation complète est observée dans 11 % des cas, prédominant de façon significative dans les tumeurs du moyen rectum.

Un nombre diminué des ganglions a été noté dans plus de 50 % des cas en particulier pour ceux en regard de la tumeur.

La moyenne de survie sans maladie est estimée à 26,74 mois, significativement augmentée chez les patients de sexe féminin et chez les malades présentant un stade <ou=T2.

#### Conclusion :

Notre étude prospective suggère une bonne réponse à la radiothérapie +/- chimiothérapie néoadjuvantes et est cliniquement associée avec un faible taux de récurrence et de métastases à distance avec une survie plus prolongée.

La localisation au niveau du moyen rectum, une taille tumorale <5 cm,

le caractère bien différencié de la tumeur, et l'absence d'invasion vasculaire et périnerveuse et un stade pT<ou = 2 peuvent être des facteurs prédictifs d'une bonne réponse au traitement néoadjuvant. Le nombre et la taille des ganglions métastatiques ou non sont le plus souvent diminués après un traitement néoadjuvant mais sans retentissement sur la survie.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA93. COLORATION STANDARD, COLORATION SPECIALE OU IMMUNOHISTOCHIMIE POUR LE DIAGNOSTIC D'INFECTION A HELICOBACTER PYLORI SUR BIOPSIES GASTRIQUES ?

**Auteurs :** A. DZIEGIELEWSKI (1), N. HOYEAU (1), J-F. FLEJOU (1)

(1) Hôpital Saint-Antoine, Hôpitaux universitaires de l'est parisien, AP-HP, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

#### Introduction :

L'examen anatomo-pathologique des biopsies gastriques est la méthode la plus employée pour diagnostiquer une infection à *Helicobacter pylori* (HP). Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt de réaliser une coloration spéciale ou une immunohistochimie (IHC) anti-HP systématique pour faire ce diagnostic. Dans notre laboratoire, une coloration par le crésyl violet (CV) était réalisée systématiquement jusqu'en Juillet 2014 ; depuis cette date, un CV ou une IHC n'est fait(e) qu'à la demande.

#### Objectif :

Evaluer l'intérêt de la coloration par le CV des biopsies gastriques pour diagnostiquer une infection à HP, en comparant une période où cette coloration était systématique à une période où elle était faite à la demande.

#### Méthodes :

Etude rétrospective de 1646 biopsies gastriques consécutives d'Avril à Novembre 2014, prélevées en l'absence de lésion endoscopique focale. Pendant la 1ère période (744 biopsies), une hématoxyline-éosine (HE) et un CV étaient réalisés sur toutes les biopsies. Pendant la 2ème période (902 biopsies), un HE était réalisé, puis au besoin un CV ou une IHC. Toutes les lames colorées par l'HE ont été revues pour classer la gastrite et identifier HP. Nous avons réalisé une IHC dans les cas de gastrite active sans HP identifié sur l'HE ou le CV.

#### Résultats :

Pendant la 1ère période, il y avait 185 gastrites chroniques actives et 452 muqueuses normales. Une infection à HP était présente dans 175 cas (23,5%), toujours associée à des signes d'activité. Pendant la 2ème période, il y avait 241 gastrites chroniques actives et 530 muqueuses normales. Une infection à HP était présente dans 235 cas (26%), toujours associée à des signes d'activité. Cette infection avait été vue sur l'HE dans 174 cas, et sur CV ou IHC dans 61 cas ; à la relecture, HP était en fait visible sur l'HE dans 65% de ces 61 cas. L'IHC faite dans les 15 cas de gastrite active sans HP sur l'HE et le CV pendant les 2 périodes montrait une infection dans 4 cas, avec de très rares bactéries.

#### Discussion :

Notre étude montre que les biopsies gastriques faites en l'absence de lésion muqueuse focale sont normales dans la majorité des cas (60%), et qu'il n'est alors pas nécessaire de réaliser une technique complémentaire pour rechercher une infection à HP. En cas de gastrite active, une infection à HP est très fréquente. Dans la majorité des cas, elle est visible sur l'HE. En présence de signes d'activité sans HP visible sur l'HE, le CV ou l'IHC peuvent être employés, l'IHC semblant plus sensible lorsque les bactéries sont peu nombreuses.

#### Conclusion :

Il n'est pas nécessaire de réaliser systématiquement une coloration spéciale ou une IHC pour rechercher une infection à HP sur des biopsies gastriques.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA94. PETITES TUMEURS A DIFFERENCIATION BILIAIRE SUR FOIE CIRRHOTIQUE

**Auteurs :** M. DUPEUX (1), E. DEMARTIN (2), E. VIBERT (2), C. GUETTIER-BOUETTIER (1,2)

(1) Service de Pathologie, CHU Bicêtre Paul Brousse, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

(2) Centre Hépato-Biliaire, 12-14 avenue Paul Vaillant Couturier, Villejuif, France

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) reste la principale tumeur hépatique sur foie cirrhotique. Cependant, les tumeurs à différenciation biliaire, cholangiocarcinome intrahépatique (CC) ou tumeur combinée hépatocholangiocarcinome (HCCCC) sont de plus en plus fréquentes dans ce contexte, posant un problème de diagnostic pré-opératoire avec le CHC. La classification histologique de ces tumeurs est complexe et d'application pratique difficile. Les critères pronostiques ne sont pas validés.

L'objectif de l'étude était la relecture histologique et immunohistochimique d'une série de 30 tumeurs à différenciation biliaire (CC et HCCCC) de moins de 5 cm sur foie cirrhotique.

Entre 2003 et 2016, l'analyse morphologique des pièces opératoires (23 foies natifs après transplantation et 7 résections chirurgicales) avec tumeurs sur foie cirrhotique de notre centre a permis de mettre en évidence 30 tumeurs de moins de 5 cm à différenciation biliaire.

Les tumeurs ont été relues sur colorations standards (HES et Bleu Alcian) et avec l'aide de marqueurs immunohistochimiques : marqueurs de différenciation biliaire (CK7, CK19), marqueurs hépatocytaires Hep1,  $\beta$  foetoprotéine, glypican, marqueurs des cellules progénitrices cKit, NCAM, EpCAM et Ki67.

En appliquant la classification OMS 2010 des tumeurs épithéliales malignes primitives des voies biliaires intra-hépatiques et les classifications récentes de Komuta et al (1) et celle d'Aishima et al (2), nous avons identifié 12 CC non mucosécrétants, 7 carcinomes cholangiocellulaires purs et 11 tumeurs combinées hépatocholangiocellulaires (8 de sous type « typique », 2 de sous-type « intermédiaire », 1 de sous type « cholangiocellulaire »).

Néanmoins, les tumeurs combinées sont souvent difficiles à classer, des aspects morphologiques identiques pouvant avoir des profils phénotypiques différents. L'absence de seuil de positivité défini en immunohistochimie représente également une difficulté pour la reproductibilité.

Les progrès médicaux dans la prise en charge des patients cirrhotiques conduisent à la découverte de petits nodules atypiques en imagerie. Une classification simple et reproductible semble nécessaire pour ces petites tumeurs à différenciation biliaire afin d'en étudier le pronostic et de revoir les indications de transplantation hépatique pour cholangiocarcinome.

#### Références :

(1) Komuta M1, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenberghe W, Verslype C, Laleman W, Pirenne J, Aerts R, Yano H, Nevens F, Topal B, Roskams T. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):1876-88.

(2) Aishima S, Oda Y. Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Feb;22(2):94-100.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA95. L'ETUDE HISTOLOGIQUE DE PANCREAS LORS D'UNE AUTOPSIE MEDICOLEGALE EST-ELLE VRAIMENT SYSTEMATIQUE ? UNE SERIE AUTOPSIQUE DE 860 CAS

**Auteurs :** H. AZOUZ (2), Y. CHKIRBENE (1,2), M. BENKHELIL (1),  
M. ALLOUCHE (1), S. HAOUET (2), M. HAMDOUN (1)

(1) Service de Médecine Légale, Hôpital Charles Nicolle, 1007 Tunis, Tunisie  
(2) Service d'anatomie pathologie, Hôpital la Rabta, 1007 Tunis, Tunisie

#### But de l'étude :

Vérifier l'utilité de prélèvement systématique de pancréas lors d'une autopsie médico-légale.

#### Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant toutes les études microscopiques des prélèvements de pancréas des cadavres médico-légaux autopsiés entre 2007 et 2014 [8 ans].

#### Résultats :

Durant la période d'étude le pancréas a été prélevé dans 80% des cas (860/1070). Il a intéressé dans le ¼ des cas les adultes avec un sexe ratio de 2.

Les études nécropsiques révèlent des anomalies pancréatiques dans uniquement 7% des cas (pancréatite hémorragique (1,2%), nécrotique (0,2%), autres (tumorale, kystiques, nodulaire) (3%) et aspect autolysé dans 1,7%)

Les études microscopiques montrent un aspect pathologique dans 4,1% des cas repartit comme suit ; pancréatite hémorragique dans 0,6%, nécrotique (0,1%), autres dans 1% des cas et autolysé dans 2,2% des cas.

Ainsi parmi les 38 cas des lésions pancréatiques proprement dites uniquement 15 cas ont été confirmés microscopiquement dont la moitié a été considéré comme cause de la mort soit 8 cas. Ainsi, cet organe aboutit seulement dans 0,9% des cas au diagnostic.

Par ailleurs, dans presque 99% des cas l'aspect macroscopiquement sain de pancréas est confirmé par l'histologie et dans un seul cas ou une pancréatite hémorragique a été noté microscopiquement soit 0,1% (0,9 % des cas des cas d'autolyse).

#### Conclusion :

Le prélèvement systématique des pancréas n'a pas de place dans le protocole de prélèvement autopsiques. Il n'est indiqué qu'en cas d'anomalie macroscopique décelable à l'autopsie.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA96. LE CARCINOME INTRADUCTAL DE TYPE TUBULAIRE : UNE NOUVELLE ENTITE COMMUNE AUX VOIES BILIAIRES ET AU PANCREAS

**Auteurs :** C. JACQUES (1), C. DELTEIL (1), L. MARTIN (2),  
V. SECQ (1,3), K. CHAUMOITRE (2), S. GARCIA (1,3)

(1) Département d'Anatomie et cytologie pathologiques Hopital Nord, Chemin des Bourrelly, 13015 Marseille, France  
(2) Département de radiologie Hopital Nord, Chemin des Bourrelly, 13015 Marseille, France  
(3) INSERN U1068 CRCM, Bd de Ste Marguerite, 13009 Marseille, France

Nous rapportons le cas d'un patient de 66 ans opéré d'une lésion comblant les voies biliaires pour laquelle l'hypothèse diagnostique pré-opératoire était cholangiocarcinome.

A l'examen macroscopique de la pièce d'hépatectomie, il existait une distension majeure de l'ensemble des voies biliaires qui apparaissaient comblées par un processus tumoral. On observait également une zone sous capsulaire blanchâtre mal limitée d'allure infiltrante.

L'examen microscopique mettait en évidence un comblement des voies biliaires par une prolifération tumorale adénocarcinomeuse d'aspect tubulaire, bien différenciée. Le stroma était très grêle et l'inflammation polynucléée. A ce niveau, le caractère strictement

intra-biliaire était confirmé.

La zone parenchymateuse sous capsulaire repérée macroscopiquement correspondait à un foyer d'infiltration du parenchyme hépatique par un adénocarcinome tubulaire bien différencié.

Le carcinome intraductal de type tubulaire vient d'être individualisé dans l'édition de 2015 de l'AFIP. Il s'agit d'une prolifération endo-biliaire polypoïde tubulaire ou papillaire. Dans 2/3 des cas, il est retrouvé une composante infiltrante associée. Cette dernière est responsable de métastases mais le pronostic reste meilleur que celui du cholangiocarcinome.

Cette entité a également été décrite récemment au niveau des canaux pancréatiques. La classification des lésions intra-canaux biliaires et pancréatiques vient d'être homogénéisée. Cette présentation est l'occasion d'en refaire le point.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA97. TUMEUR A CELLULES GEANTES DU CHOLEDOQUE : ABSENCE DE MUTATION DU GENE H3F3A RETROUVEE

**Auteurs :** A. BEAUFRERE (1), F. LAROUSSERIE (2), S. DOKMAK (1),  
E. PASMANT (2), J. SELVES (3), D. CAZALS-HATEM (1)

(1) Hôpital Beaujon, 100 bd du Général Leclerc, 92110 Clichy, France  
(2) Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France  
(3) Institut universitaire du cancer de Toulouse, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France

#### Introduction :

Les tumeurs à cellules géantes de localisation intra-cholédocienne sont très rares et présentent le même aspect histologique qu'une tumeur à cellules géantes de localisation osseuse. Récemment, des mutations du gène H3F3A ont été retrouvées de façon très spécifique dans des tumeurs à cellules géantes de localisation osseuse.

#### Objectifs :

Le but de cette étude était de rapporter une récente observation de tumeur à cellules géantes du cholédoque et de rechercher des mutations du gène H3F3A dans ce cas et dans un autre cas de tumeur à cellules géantes pancréatique déjà publié.

#### Méthodes :

La tumeur du cholédoque a été fixé dans le formol et ensuite inclus en totalité. Une étude immunohistochimique a été réalisée sur les coupes en paraffine de la tumeur. Une étude de biologie moléculaire par séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblé sur 12 gènes de l'histone H3 a été effectuée sur ce cas et sur un autre cas de tumeur à cellules géantes pancréatique.

#### Résultats :

La patiente âgée de 77 ans présentait une masse polypoïde de 4 x 3,5 cm situé dans la lumière du cholédoque. A l'examen histologique, cette lésion était constituée d'un contingent de cellules mononucléées d'allure histiocytaire et de nombreuses cellules géantes de type ostéoclastique. A l'étude immunohistochimique, les deux contingents étaient marqués par l'anticorps anti CD68 alors que seul une partie du contingent mononucléé était marqué par l'anticorps anti CD163. Aucune des cellules n'était marquée par les anticorps anti EMA, KL1 et AE1/AE3. En biologie moléculaire, il n'y avait pas de mutation des 12 gènes de l'histone H3 (notamment du gène H3F3A) dans les deux cas testés.

#### Discussion :

La tumeur à cellules géantes du cholédoque est très rare mais il est important de savoir en faire le diagnostic. Cette tumeur est considérée comme bénigne alors que son principal diagnostic différentiel (le carcinome indifférencié avec cellules géantes de type ostéoclastique) a un très mauvais pronostic.

La physiopathologie de cette tumeur est mal connue. Dans une étude récente, des mutations du gène H3F3A ont été retrouvées dans 92% des tumeurs à cellules géantes de localisation osseuse testées. Nos deux cas testés, de localisation extra-osseuse, ne présentaient pas quant à eux de mutation, ce qui suggère une origine différente.

## Conclusion :

Nous rapportons le 6ème cas décrit dans la littérature de tumeur à cellules géantes du cholédoque. Nos résultats suggèrent que bien que les tumeurs à cellules géantes du cholédoque et de localisation osseuse aient un aspect histologique similaire, leur pathogénèse semble différente.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA98. CYSTADENOME MUCINEUX PANCREATIQUE DE TYPE GASTRIQUE AVEC IMPORTANTE HYPERPLASIE LINEAIRE DES CELLULES NEUROENDOCRINES (HCN) A L'ORIGINE D'UN TAUX SERIQUE DE CHROMOGRANINE AUGMENTE

**Auteurs :** M. JOST (1), F. FASQUELLE (1), S. BOUCHER (1),  
C. EMPROU (1), S. LEBLANC (1), L. OERTEL (1), P. BACHELLIER (2),  
G. AVEROUS (1)

(1) Département de Pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 av Molière,  
67098 Strasbourg Cedex, France  
(2) Service de Chirurgie Digestive, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 av  
Molière, 67098 Strasbourg Cedex, France

#### Introduction :

L'hyperplasie des cellules neuroendocrines (HCN) pulmonaires est connue dans le cadre du syndrome DIPNECH (hyperplasie neuroendocrine pulmonaire diffuse idiopathique). Dans l'estomac, l'HCN est associée à une gastrite chronique auto-immune. Par contre, les cas d'HCN dans les tumeurs sont rares, la plupart concernant des adénocarcinomes. Seulement 3 cas de cystadénomes mucineux avec HCN ont été rapportés dans l'ovaire.

#### Objectif :

Présentation du premier cas d'HCN linéaire dans un cystadénome mucineux intrapancréatique de type gastrique.

#### Matériel et méthodes :

Chez une patiente diabétique insulino-dépendante de 67 ans consultant pour diarrhées et amaigrissement de 15 kg depuis 6 mois, le scanner abdomino-pelvien a révélé une tumeur kystique de 60 mm de la queue du pancréas. Le taux sanguin de chromogranine A était élevé à 812 µg/l pour une valeur normale <102 µg/l. Après spléno pancréatectomie gauche, la tumeur a été examinée en totalité sur coupes larges avec de multiples niveaux de coupe. L'analyse immunohistochimique a été réalisée avec les anticorps anti- cytotkératine 7, cytotkératine 20, CDX2, MUC5AC, MUC 2, MUC6, chromogranine A, synaptophysine, insuline, glucagon, VIP, PP-pancréatique, gastrine, somatostatine, sérotonine, RE et FOX L2.

#### Résultats :

Le corps et la queue du pancréas étaient occupés par une tumeur solido-multikystique de 6x5,5x4 cm, à surface externe lisse, respectant les vaisseaux spléniques. Les kystes étaient bordés de cellules muco-sécrétantes différenciées de type gastro-pylorique avec des atypies focales tout au plus modérées, CK7+, MUC5AC+, CK20-, CDX2- et MUC2-. Le stroma des cloisons était de type ovarien thécal RE+ et FOX L2+. Très focalement, le revêtement était en métaplasie intestinale avec papilles endokystiques, CK20+, CK7+ et marquage intense pour CDX2 et MUC2. Les structures glandulo-kystiques associaient les cellules cylindriques à de nombreuses cellules rondes, « perlées », au noyau à chromatine «poivre et sel» dépourvu de mitoses et au cytoplasme granuleux exprimant fortement la chromogranine et la synaptophysine. Ces cellules s'agençaient de façon linéaire sans formation de nodules ; 30% d'entre elles exprimaient la gastrine et de façon sporadique la sérotonine ou la somatostatine avec coexpression de CDX2.

#### Discussion :

Trois cas de cystadénome mucineux de l'ovaire avec HCN ont été décrits par Ishikura (1999), Dainese (2013) et Stewart (2008), associant une HCN linéaire et micronodulaire. Dans notre observation l'HCN était purement linéaire. Dans 50% des tumeurs mucineuses kystiques du pancréas des cellules neuroendocrines sporadiques sont présentes dans le revêtement (Tanaka 2006), mais jusqu'à présent aucun cas

d'HCN linéaire dans un cystadénome mucineux pancréatique de type gastrique avec symptomatologie clinique et augmentation du taux sérique de chromogranine ne semble avoir été décrit.

#### Conclusion :

Il s'agit du premier cas d'HCN linéaire avec répercussion clinique et biologique dans un cystadénome mucineux de type gastrique du pancréas.

## Gastroentérologie / Foie / Pancréas / Voies biliaires

### CA99. LA CORRELATION HISTO-PATHOLOGIQUE LORS DES ETUDES AUTOPSIQUES DE PANCREAS - ETUDE SUR UNE SERIE AUTOPSIQUE DE 860 CAS

**Auteurs :** Y. CHKIRBENE (1,2), H. AZOUZ (2), M. BENKHELIL (1),  
M. ALLOUCHE (1), S. HAOUET (2), M. HAMDOUN (1)

(1) Service de Médecine Légale, Hôpital Charles Nicolle, 1007 Tunis, Tunisie  
(2) Service d'anatomie pathologie, Hôpital la Rabta, 1007 Tunis, Tunisie

#### Objectifs :

Etudier la corrélation entre les données histologiques et les données macroscopiques lors de l'étude autopsique du pancréas. Et de dresser ainsi les caractéristiques macroscopiques et anatomopathologiques de cet organe.

#### Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant toutes les études microscopiques des prélèvements de pancréas des cadavres médicolégaux autopsiées entre 2007 et 2014 [8 ans]. Parmi lesquels, nous allons se focaliser sur les études histologiques des prélèvements de pancréas qui paraît pathologique à l'étude macroscopique.

#### Résultats :

Durant la période d'étude, 860 prélèvements de pancréas ont été réalisés sur 1070 prélèvements histologiques post mortem soit dans 80% des cas.

Aucune anomalies macroscopique n'a été étiquetées dans 807 cas soit 93% des cas et qui a été confirmé par l'anatomie pathologie dans presque 99%.

Dans un seul cas l'étude histologique porte le diagnostic d'une pancréatite hémorragique non identifiée par l'autopsie (0,1%) et dans 07 cas elle révèlent autres lésions (kystiques, tumorales ; nodulaires) soit dans 0.4%.

Dans 10 cas l'autopsie porte le diagnostic d'une pancréatite hémorragique confirmé par l'histologie dans uniquement 03 cas, infirmé dans 50% des cas et dans (02) cas il s'agit d'un artefact putréfactif (autolyse post mortem). Dans 02 cas le diagnostic d'une pancréatite nécrotique a été porté lors de l'autopsie que a été confirmé dans un cas et erroné dans l'autre.

Dans 83% des cas, des lésions macroscopiques ont été diagnostiquées mais non vue au microscope.

Ainsi, l'histologie confirme seulement 15 lésions pancréatiques sur 38 lésions macroscopiques et donne 07 diagnostics qui n'a pas été étiqueté par l'autopsie.

Le test de khi-deux confirme cette relation qui existe entre les données macroscopiques et histologiques (degré de signification <0,005) avec une relation jugée moyenne par le test de V de cramer (0 ,6< 0,7).

#### Conclusion :

L'étude microscopique en cas de lésions macroscopiques pancréatiques est nécessaire. Un prélèvement systématique des pancréas est décour de toute autopsie est non contributif.

Comité d'Interface INSERM /  
Anatomie et Cytologie Pathologiques

**CA100. THREE-DIMENSIONAL (3D) CULTURE OF ADULT MURINE COLON AS AN IN-VITRO MODEL OF CRYPTOSPORIDIOSIS**

**Auteurs :** M. BAYDOUN (1,2,6), S. BENAMROUZ VANNESTE (1,5), K. GUYOT (1), N. GANTOIS (1), M. CHABE (1,4), C. CREUSY (3), B. DELAIRE (3), E. VISCOGLIOSI (1), V. SENEZ (2,7), J. FOLLET (2,6), G. CERTAD (1,8)

(1) Université Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019 - UMR 8204 - CILL Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, France

(2) BioMEMS, Université de Lille, CNRS, ISEN, UMR 8520 - IEMN, F-59000 Lille, France

(3) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Groupe Hospitalier de l'Université Catholique de Lille, France

(4) Faculté de Pharmacie, Université de Lille, France

(5) Ecologie et biodiversité, Faculté Libre des Sciences et Technologies de Lille, Université Catholique de Lille, France

(6) BioGAP, groupe HEI-ISA-ISEN, F-59000 Lille, France

(7) ISEN, groupe HEI-ISA-ISEN, Université catholique de Lille, France

(8) Faculté de Médecine et de Maïeutique, Université catholique de Lille, France

**Introduction and objective:**

The protozoan *Cryptosporidium* constitutes a significant risk to humans and animals causing self-limited diarrhea in immunocompetent hosts and life threatening disease in immunocompromised hosts. In an original reproducible animal model of chronic cryptosporidiosis we formerly reported that *Cryptosporidium parvum* was able to induce digestive adenocarcinoma even in infections induced with only one parasite. However, the cellular mechanisms involved in this process need to be clarified. For a long time, the understanding of *Cryptosporidium* pathogenesis has been problematic. A major limitation was the lack of a long term culture method. The aim of this study was to develop a three-dimensional (3D) culture model of the adult murine colon to study the corresponding in-vitro cellular responses to *Cryptosporidium* inoculation.

**Materials and methods:**

Tissue cultures were prepared from the murine colon, which was opened, then washed and cut into 12mm<sup>2</sup> pieces. Explants were transferred onto an uncoated membrane inserts positioned in a well containing 1 ml of a specific culture medium. The medium was renewed periodically. The explants were incubated at 37°C with 5% CO<sub>2</sub>. At day 8, explants were infected with 25 or 250 oocysts of *C. parvum*. Tissue viability was examined periodically up to 4 weeks, by studying the: Lactate Dehydrogenase value, Ki-67 protein labelling, and tissue histological organization. The parasite reproduction was confirmed by histological analysis, immunofluorescence staining and qPCR amplification.

**Results and discussion:**

Microscopic evaluation of infected tissue showed that explants retained histological organization characterized by a prismatic epithelium with a basal lamina, connective tissue and smooth muscle for up to 30 days. These findings were supported by the absence of cell necrosis and the maintenance of the cell cycle as confirmed by Ki67 labelling of proliferating cells.

The explants infected with different doses of *C. parvum* oocysts preserved their histological organization as well. Microscopic observation confirmed the presence of intracellular stages of the parasite throughout the duration of the culture. Quantification of *C. parvum* showed an increase (\*1000) of the parasite quantity in the culture medium at 22 days post- infection.

**Conclusion:**

To our knowledge, this experience represents the first successful implementation of a *C. parvum* continuous 3D culture system based on a preserved explanted intestinal tissue.

Using this model, we were able to obtain tissue preservation and maintained of *C. parvum* infection as long as 4 weeks. Then, this 3D cell culture system could be a useful tool for the study of host-pathogen interactions. In the near future, this model could facilitate the investigation of the early process of *Cryptosporidium*-induced cell transformation.

Comité d'Interface INSERM /  
Anatomie et Cytologie Pathologiques

**CA101. LES DOMMAGES CHRONIQUES A L'ADN ENTRAINENT UN RISQUE ELEVE DE SYNDROME MYELODYSPLASIQUE CHEZ LES SOURIS DEFICIENTES POUR MCM8 ET MCM9**

**Auteurs :** M. LUTZMANN (1), F. BERNEX (2), C. MARTY (3), I. PLO (3), W. VAINCHENKER (3), C. BRET (4), C. MARCHIVE (1), M. MECHALI (1)

(1) Institut de Génétique Humaine CNRS UPR1142, 141 Rue de la Cardonille, 34396 Montpellier, France

(2) IRCM U1194 Inserm, 208 Rue des Apothicaires, 34396 Montpellier, France

(3) INSERM, UMR 1170, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

(4) Département d'Hématologie, CHU-Hôpital St Eloi, 80 Ave Augustin Fliche, Montpellier, France

**Introduction :**

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) représentent les tumeurs myéloïdes malignes les plus fréquentes, avec une incidence en augmentation estimée de 4.6 à 7 nouveaux cas pour 100'000 personnes par an. Leur incidence augmente suite à l'accumulation des dommages à l'ADN dans les cellules souches ou les cellules précurseurs de cellules hématopoïétiques (HSPC), au cours du vieillissement ou suite à des actions extérieures, comme la chimiothérapie ou la radiothérapie (qui induisent des dommages à l'ADN). Actuellement, aucun modèle de souris génétiquement modifiée ne développe de MDS suite à des endommagements de l'ADN.

**Objectifs :**

Notre étude a pour but de montrer que les souris inactivées pour *Mcm8* et *Mcm9* sont des modèles animaux qui phénotypent la maladie humaine.

**Méthodes :**

Une analyse anatomopathologique a été réalisée en suivant et comparant des souris sauvages ou mutantes inactivées pour les gènes *Mcm8* ou *Mcm9*. Des immunomarquages ont précisé le phénotype observé.

**Résultats :**

Les souris inactivées pour *Mcm8* et *Mcm9* développent une dysplasie myéloïde sévère associée à une prolifération massive des précurseurs myéloïdes suivies d'une apoptose de cellules plus différenciées, conduisant à une cytopénie sanguine. La moelle osseuse devient fibrotique, perd sa fonction hématopoïétique et les souris développent une splénomégalie.

**Discussion :**

Nos résultats démontrent que les souris déficientes pour *Mcm8* et *Mcm9* développent des SMD et impliquent les dommages à l'ADN dans l'étiologie et la progression de ces MDS.

**Conclusion :**

Ces souris modèles de MDS, devraient permettre de développer la recherche sur l'étiologie des SMD et sur des traitements préventifs ou curatifs.

Comité d'Interface INSERM /  
Anatomie et Cytologie Pathologiques

**CA102. CARACTERISTIQUES D'UN MODELE PUR D'ACTIVATION ENDOTHELIALE AU COURS DU REJET HUMORAL CARDIAQUE MURIN**

**Auteurs :** M. RACAPE (1), J-P. DUONG VAN HUYEN (1), C-C. CHEN (2), O. THAUNAT (2), P. BRUNEVAL (1)

(1) INSERM UMR970, Université Paris Descartes, Paris, France

(2) INSERM UMR1111, Université de Lyon, Lyon, France

**Introduction :**

Le rejet humoral (médié par les anticorps surtout anti-HLA) est le plus souvent infraclinique, mais est une cause majeure de perte des greffons à long terme. Les cibles cellulaires principales des anticorps

sont les cellules vasculaires, en particulier endothéliales. Nous avons développé un modèle murin de greffe cardiaque présentant les caractéristiques d'une activation endothéliale pure sans activation lymphocytaire ou monocytaire-macrophagique.

## Objectifs :

Caractériser les modifications structurales et phénotypiques des cellules endothéliales de la microcirculation cardiaque pour mieux décortiquer les mécanismes complexes mis en jeu dans le rejet humoral.

## Méthodes :

- Transplantation cardiaque hétérotopique de cœurs de souris CBA dans la région cervicale de souris immunodéficiente RAG2 KO B6.
- Injection 2 fois par semaine pendant 30 jours de 100 µg de PBS pur (souris contrôles, N= 6) ou contenant 60 µg d'anti-HB13 (anti H2Kk and Dk) (N= 8).
- Prélèvement du cœur au 30ème jour : congélation de l'apex et fixation du reste pour microscopie électronique, histologie et immunohistochimie pour fraction C4d, marqueur de la mise en jeu de la voie classique du complément, CD31 marqueur endothélial, CD61 marqueur plaquettaire, PCNA pour la prolifération, pS6RP marqueur de la voie mTOR.
- Evaluation quantitative de PCNA et semiquantitative des autres marqueurs (score : 0-5). Statistique par test de Mann-Whitney pour comparer groupe traité par HB13 et contrôle PBS.

## Résultats :

Significativement dans le groupe traité par HB13 par rapport au groupe contrôle :

- Les cellules endothéliales de la microcirculation myocardique présentaient une turgescence en histologie, microscopie électronique et marquage CD31,
- Une déposition endothéliale de C4d traduisant la mise en jeu de la voie classique du complément,
- Une expression de pS6RP reflétant l'activation endothéliale de la voie mTOR,
- Une expression endothéliale accrue de PCNA traduisant une prolifération endothéliale,
- Les capillaires contenaient de nombreuses plaquettes en microscopie électronique et marquage CD61.

## Discussion :

Dans ce modèle de rejet humoral, l'endothélium de la microcirculation myocardique est activé par l'action seule des anticorps dirigés contre le système majeur d'histocompatibilité sans l'intervention des lymphocytes ni des monocytes-macrophages. L'activation endothéliale aboutit à des changements structuraux des cellules endothéliales, l'activation de complément, des modifications de la signalisation intracellulaire (activation de la voie mTOR) et au recrutement de plaquettes.

## Conclusion :

Ce modèle d'activation endothéliale pure confirmée servira à déterminer les ARN transcrits en utilisant l'apex congelé et une puce Affymetrix. Reconnaître les signaux endothéliaux pourrait servir à mieux définir des marqueurs moléculaires utilisables chez l'homme dans le diagnostic de rejet humoral.

## Comité d'Interface INSERM / Anatomie et Cytologie Pathologiques

### CA103. IMPLICATION DE LA VOIE SPHK1/S1P DANS LA REGULATION DE L'HYPOXIE INTRA-TUMORALE DES OSTEOSARCOMES

**Auteurs :** C. ILLAC (1), A. LEDOUX (2), P. BONNEVILLE (3), J. SALES-DE-GAUZY (4), C. CHEVREAU (5), O. CUVILLIER (2), A. GOMEZ-BROUCHET (1,2)

- (1) Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopôle, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France
- (2) Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, 205 route de Narbonne, 31400 Toulouse, France
- (3) Département de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique, Hôpital Pierre-Paul Riquet, Place du Docteur Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France
- (4) Service de Chirurgie Orthopédique Traumatologique et Plastique, Hôpital des enfants, 330 avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9, France
- (5) Département d'Oncologie Médicale, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopôle, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France

## Objectif :

L'hypoxie est un trait caractéristique des tumeurs malignes solides. Elle est associée à un phénotype plus agressif et est impliquée dans la résistance aux traitements. Dans les ostéosarcomes, la surexpression de GLUT-1 et de HIF-1α, marqueurs clés de l'hypoxie, est associée à un plus mauvais pronostic. Des travaux ont montré que la sphingosine kinase 1 (SphK1) régulait HIF-1α dans différents modèles de cancer. Notre objectif était de vérifier si la voie SphK1/S1P était impliquée dans la régulation de l'hypoxie des ostéosarcomes et d'évaluer son impact pronostique.

## Matériels et méthodes :

L'implication de la SphK1 dans la régulation de l'hypoxie a été étudiée in vitro dans la lignée ostéosarcomateuse U-2 OS par des techniques d'inhibition (pharmacologique, interférence à l'ARN). L'activité kinase de la SphK1 a été mesurée dans des échantillons d'ostéosarcomes humains (13 cas) et d'os normal. L'expression de GLUT-1, de la SphK1 et de S1P1 a été évaluée par immunohistochimie dans des ostéosarcomes de la mandibule (24 cas) et des os longs (77 cas). Elle a été corrélée à la réponse à la chimiothérapie, à l'apparition de métastase et à la survie.

## Résultats :

In vitro, nous avons montré que l'inhibition de la SphK1 régulait l'hypoxie via la diminution de HIF-1α dans la lignée ostéosarcomateuse U-2 OS. Chez les patients, l'activité kinase de la SphK1 était 58,43 fois plus élevée dans les ostéosarcomes que dans l'os normal (IC 95% [9,07 ; 342,32]). L'expression de GLUT-1 en immunohistochimie était corrélée à celle de la SphK1 dans les ostéosarcomes (rs=0,4, p<0,05). Il n'y avait pas de corrélation avec l'expression de S1P1. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre, d'une part l'expression des différents marqueurs, et d'autre part la réponse à la chimiothérapie, l'apparition de métastase ou la survie.

## Discussion et conclusion :

Nous avons montré que la voie SphK1/S1P était impliquée dans la régulation de l'hypoxie des ostéosarcomes. L'absence de corrélation entre l'activation de cette voie et le pronostic souligne la difficulté du développement de thérapies ciblées dans ces sarcomes à génomique complexe.

## Comité d'Interface INSERM / Anatomie et Cytologie Pathologiques

### CA104. ETUDE DU PROFIL D'EXPRESSION GENIQUE CIBLE PAR RT-MLPA POUR LE DIAGNOSTIC DES LYMPHOMES T PERIPHERIQUES

**Auteurs :** F. DRIEUX (1,6), P. RUMINY (1), S. MARESCHAL (1), V. MARCHAND (1), J.-M. PICQUENOT (1), L. VERESEZAN (1), P.-J. VIAILLY (1), M. PARRENS (2), C. BOSSARD (3), R. DELARUE (4), O. TOURNILHAC (5), C. HAIOUN (6), A. MARTIN (7), V. FATACCIOLI (6), A. PUJALS (6), A. DUPUY (6), P. DOBAY (8), L. DE LEVAL (8), F. JARDIN (1), P. GAULARD (6)

(1) Centre Henri Becquerel - U918, Rue d'Amiens, 76038 Rouen Cedex, France  
(2) CHU de Bordeaux, Hôpital Haut Levêque, Av Magellan, 33600 Pessac, France  
(3) CHU de Nantes, 1 Place Ricordeau, 44093 Nantes, France  
(4) Hôpital Necker, 149 Rue de Sèvres, 75015 Paris, France  
(5) CHU de Clermont-Ferrand-Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France  
(6) Hôpital Henri Mondor - U955, 51 av du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France  
(7) Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny Cedex, France  
(8) CH de Lausanne, 25 rue Bugnon, CH10-11 Lausanne, Suisse

#### Introduction :

Les lymphomes T périphériques (PTCL) constituent un groupe hétérogène, représentant moins de 15% des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. La classification OMS définit différents groupes de PTCL selon des critères cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et moléculaires. Cependant, le diagnostic n'est pas toujours aisé et environ 30% des PTCL sont considérés comme non spécifiés (« PTCL NOS »). Les études d'expression génique réalisées ces dernières années ont contribué à une meilleure caractérisation moléculaire et ontogénique de certaines entités, mais l'utilisation de ces techniques est difficilement réalisable en pratique courante.

#### Objectifs :

Cette étude a pour objectif d'identifier une signature d'expression génique restreinte permettant d'une part de classer les entités les mieux caractérisées de PTCL, et d'autre part de mieux définir le groupe hétérogène des PTCL-NOS.

#### Matériel et méthodes :

Nous avons appliqué une signature d'expression génique comportant 21 marqueurs sur une cohorte de 205 PTCL enrichis en PTCL-NOS (n=121), avec ARN tumoral disponible, par une technique innovante de RT-PCR multiplexe dépendante de la ligation (RT-MLPA). Une classification hiérarchique non supervisée a été réalisée. Un modèle de prédiction Bayésien indépendant pour chaque groupe a été développé, afin de définir une probabilité diagnostique pour un cas.

#### Résultats :

Parmi le 84 PTCL correspondant aux 6 entités les plus fréquentes et les mieux définies de la classification OMS et classés sur plan histopathologique -23 lymphomes T anaplasiques (ALCL) ALK+, 8 ALCL ALK-, 10 lymphomes NKT, 6 lymphomes T hépatospléniques (HSTL), 8 lymphomes T de l'adulte liés au virus HTLV1 (ATLL) et 29 lymphomes T angio-immunoblastique (AITL)- la classification non supervisée des données d'expression a permis d'identifier les 6 groupes attendus pour 80/84 d'entre eux (95%). La moitié des ALCL ALK- (n=4) forment un 7ème groupe distinct (CD30/Th2), à ce jour non reconnu. Les 121 PTCL-NOS ont montré des profils hétérogènes, avec 45 PTCL-NOS ayant un profil de type T helper folliculaire (TFH) similaire aux AITL, 5 un profil de type NKT, 2 de type ALCL ALK-, 4 similaires aux ATLL, alors que 50 cas présentent des profils ontogéniques similaires aux lymphocytes Th1/cytotoxiques (n=25), Th2 (n=25), 11 PTCL ont des profils CD30/Th2, et 4 sont inclassables.

#### Discussion et conclusion :

Notre étude montre qu'une étude d'expression génique restreinte à 21 marqueurs par une technique de RT-MLPA de réalisation facile, peu coûteuse et rapide, permet 1) d'identifier les principales entités de PTCL non cutanées de la classification OMS 2) de caractériser l'hétérogénéité de groupes moins bien définis tels que les ALCL ALK- et les PTCL-NOS, au sein de sous-groupes ontogéniques émergents, mais dont la signification clinique, histo-pathologique et biologique méritent d'être évalués. Ces résultats prometteurs

encouragent l'utilisation de ce classificateur moléculaire comme un outil complémentaire de l'analyse anatomopathologique pour le diagnostic des PTCL.

## Comité d'Interface INSERM / Anatomie et Cytologie Pathologiques

### CA105. OPTIMISATION DE LA CARACTERISATION DES MODELES MURINS DE MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN PAR LA COLOSCOPIE SOUPLE

**Auteurs :** C. GAY (1,2), O. MARTIN RODRIGUEZ (2), A. DAOUI (2), S. KOCH (1), P. SAAS (2), S. PERRUICHE (2), L. VUITTON (1), S. VALMARY-DEGANO (3)

(1) Service de gastro-entérologie, CHRU Besançon, France  
(2) Unité INSERM, UMR 1098, EFS Besançon Bourgogne Franche Comté, France  
(3) Service d'anatomopathologie, CHRU Besançon, France

#### Introduction :

Les modèles précliniques de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont nécessaires à la compréhension de ces maladies multifactorielles. La sévérité de la colite dans les modèles murins est habituellement évaluée par un score clinique et par l'étude anatomopathologique du colon. Chez l'homme, la coloscopie est l'outil clef pour l'évaluation de la rémission. Bien que disponible chez la souris, la coloscopie est encore peu employée.

#### Objectifs :

Les objectifs de notre travail étaient i) de décrire les atteintes muqueuses endoscopiques dans les principaux modèles murins de MICI, ii) d'estimer l'apport de l'endoscopie dans l'évaluation de la maladie, comparativement à la clinique et l'histologie, et iii) de déterminer les modèles les plus adaptés aux situations cliniques.

#### Méthodes :

Un urétéroscope souple haute définition (URF-V2 Olympus®) a été utilisé pour réaliser les endoscopies sur des souris C57Bl/6 et SWISS anesthésiées, chez qui des colites ont été induites au dextran sodium sulfate (DSS) et par transfert de lymphocytes T (LT). Pour chaque modèle, un suivi clinique et endoscopique rapproché a été réalisé, suivi d'une analyse histologique (coloration hématoxyne-éosine-safran) après sacrifice.

#### Résultats :

Les modèles de colite ont été réalisés avec des groupes de 5 souris en moyenne. Au total, 650 endoscopies ont été réalisées sur 133 souris. Le taux de mortalité était de 2.2% (3/133 décès) et les endoscopies ont pu être répétées quotidiennement sans affecter la survie (en moyenne 5 coloscopies/souris). Dans le modèle de colite induite au DSS nous avons observé dès J3 des modifications de la trame vasculaire, puis des saignements muqueux abondants et de larges ulcérations dès J23. La colite induite par transfert de LT se développait à partir de J7 avec une disparition de la trame vasculaire, un épaississement muqueux intense et quelques ulcérations. La détection de la colite était plus précoce par évaluation endoscopique que clinique : en moyenne de 3 jours dans les colites au DSS et de 10 jours dans les colites par transfert de LT. Des ulcérations superficielles et un infiltrat inflammatoire muqueux étaient notés sur les coupes histologiques de la colite au DSS, et une atteinte inflammatoire transmurale avec fissurations et perte de la mucosécrétion a été observée dans les colites par transfert de LT. L'ensemble de ces observations endoscopiques et histologiques nous ont permis de corréler la colite au DSS à la rectocolite hémorragique et la colite par transfert de LT à la maladie de Crohn.

#### Conclusion :

La coloscopie souple et complète de souris vivantes anesthésiées dans les modèles expérimentaux de MICI a montré sa faisabilité et son faible risque. L'endoscopie a permis une description détaillée et chronologique des lésions muqueuses, notamment des ulcérations, confirmées sur l'analyse histologique. Elle a également détecté plus précocement la maladie que l'évaluation clinique.

Comité d'Interface INSERM /  
Anatomie et Cytologie Pathologiques

## CA106. IMPLICATION DE MUC1 DANS LA PLASTICITE EPITHELIALE AU COURS DE LA REGENERATION RENALE

**Auteurs :** J-B. GIBIER (1,2,3), C. VAN DER HAUWAERT (4),  
K. GAUDELLOT (1), B. HEMON (1), M. FANCHON (1), N. POTTIER (3,4),  
I. VAN SEUNINGEN (1), F. GLOWACKI (3,4,5), C. CAUFFIEZ (3,4),  
M. PERRAIS (1,3), S. AUBERT (1,2,3), V. GNEMMI (1,2,3)

(1) Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) UMRS-1172, Equipe 5 "Mucines, différenciation et cancérogenèse épithéliales", Jean-Pierre Aubert Research Center, Rue Michel Polonovski, 59045 Lille Cedex, France  
(2) Institute of Pathology, Centre de Biologie-Pathologie, CHRU de Lille, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex, France  
(3) Faculté de Médecine Henri-Warembourg, Université de Lille 2, F-59045 Lille, France  
(4) EA4483, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculté de Médecine, Pôle Recherche, Place de Verdun, 59045 Lille, France  
(5) Department of Nephrology, Hôpital Huriez, CHRU de Lille, Rue Michel Polonovski 59037 Lille Cedex, France

### Introduction et objectif :

Les mécanismes à l'origine de la régénération rénale sont mal compris. Depuis peu, il est acquis que les cellules épithéliales tubulaires proximales survivantes à une agression sont à l'origine de la réparation des tubes lésés. Ces cellules expriment alors, au cours des phases précoces suivant l'agression, des marqueurs de pluripotence et mésenchymateux traduisant une plus grande plasticité épithéliale. MUC1 est une glycoprotéine normalement exprimée dans le rein au niveau des tubes distaux. Cette mucine est bien connue pour son rôle dans la plasticité tumorale dans le carcinome rénal mais son implication dans la pathologie rénale non tumorale est méconnue. L'objectif de notre étude est de déterminer si MUC1 est impliquée dans la plasticité épithéliale au cours de la régénération rénale.

### Matériels et méthodes :

Nous avons étudié par immunohistochimie, immunofluorescence et cytométrie de flux l'expression de MUC1 et d'autres marqueurs épithéliaux, mésenchymateux, de souffrance rénale et de pluripotence au cours de plusieurs modèles de régénération rénale :

- Dans des biopsies rénales réalisées chez des patients transplantés à différents intervalles de temps
- Dans un modèle d'ischémie-reperfusion (I/R) par clampage du pédicule rénal chez des souris C57BL/6J sauvages ou invalidées pour le gène MUC1
- Dans des lignées de cellules tubulaires proximales soumises à des conditions d'hypoxie puis de réoxygénation

### Résultats :

Dans les biopsies rénales de patients transplantés, nous avons mis en évidence une néoexpression focale et segmentaire de MUC1 au niveau des tubes proximaux qui présentent des signes de souffrance. Cette induction de MUC1 était associée à l'expression accrue de marqueurs mésenchymateux (vimentine,  $\beta$ -caténine), de souffrance rénale (KIM-1) et de pluripotence (CD133). Dans le modèle murin d'I/R, les souris sauvages présentaient-elles aussi une néoexpression de MUC1 au niveau des tubules proximaux en souffrance. De manière intéressante, lors des phases précoces de régénération, les souris inactivées pour MUC1 avaient une expression tubulaire moindre des marqueurs mésenchymateux, des dommages histologiques plus importants, des signes d'apoptose tubulaire plus nombreux et une fonction rénale altérée. Nos données *in vitro* ont permis de confirmer que l'expression de MUC1 pouvait être induite dans des cellules tubulaires proximales dans un contexte d'hypoxie qui est le mécanisme le plus fréquemment à l'origine des dommages tubulaires et que les cellules exprimant MUC1 résistent mieux à l'anoïkisme, une forme d'apoptose.

### Discussion et conclusion :

Nous avons montré que, chez l'homme, MUC1 pouvait être induit en cas de souffrance rénale au niveau des tubules proximaux. Nos données suggèrent que cette induction de MUC1 est associée à une plus grande plasticité des cellules épithéliales et à une résistance à l'apoptose favorisant la réparation rénale. Ainsi, dans notre modèle murin, l'expression de MUC1 joue un rôle néphroprotecteur ce qui est en accord avec les données de la littérature.

Comité d'Interface INSERM /  
Anatomie et Cytologie Pathologiques

## CA107. LA PERTE D'EXPRESSION DE PRDX3 ASSOCIEE A UNE AUGMENTATION DES DOMMAGES PROTEIQUES JOUE UN ROLE DANS L'AGRESSIVITE DU CANCER DU PANCREAS

**Auteurs :** J. RAFFENNE (1), F-A. MARTIN (1,6), M. KONTA (6),  
A. SAUVANET (1,4), P. HAMMEL (1,5), P. BEDOSSA (1,2),  
V. PARADIS (1,2), A. COUVELARD (1,3), J. CROS (1,2)

(1) INSERM U1149, Hôpital Beaujon, Clichy, France  
(2) Service Anatomopathologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France  
(3) Service Anatomopathologie, Hôpital Bichat, Paris, France  
(4) Service de chirurgie hépato-pancréato-biliaire, Hôpital Beaujon, Clichy, France  
(5) Service Pancréato-gastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France  
(6) Institut méditerranéen des sciences de la vie, Split, Croatie

### Rationnel :

Le microenvironnement de l'adénocarcinome pancréatique (ACP) est abondant, fibreux et peu vascularisé, responsable d'une hypoxie importante qui associée à l'inflammation chronique pointe vers un rôle clé du stress oxydatif (SO) dans la cancérogenèse. La carbonylation, principal modification irréversible des protéines associées au SO, est responsable d'une inactivation et une agrégation des protéines. La peroxyredoxine 3 (PRDX3) est une protéine mitochondriale jouant un rôle important dans la défense cellulaire face au stress oxydatif. PRDX3 est impliquée dans la croissance et l'invasion de plusieurs cancers ainsi que dans la résistance aux chimiothérapies. Son rôle dans l'ACP est encore inconnu.

### Objectif :

L'objectif est d'évaluer le rôle de PRDX3 dans la gestion du stress oxydatif et l'agressivité de l'ACP.

### Matériel et méthodes :

L'expression de PRDX3 a été quantifiée par immunohistochimie (IHC) (Intensité 0-3 x % cellules tumorales [0-300]) et Western blot (WB) sur 33 et 10 patients respectivement avec un ACP réséqué. La carbonylation globale des protéines a été faite par gel SDS-PAGE via un rapporteur DNP-cy5 sur 17 patients pour lesquels du tissu congelé tumoral et non tumoral étaient disponibles. Ces mêmes couples ont été utilisés pour l'identification des protéines les plus carbonylées en 2D C=O-DIGE/MS-MS. L'impact transcriptomique de la perte de PRDX3 a été faite par Gene Set Enrichment Analysis à partir de données de microarray publiques (n=145;GSE71729).

### Résultats :

PRDX3 était sous exprimée dans l'ACP par rapport au tissu sain adjacent avec cependant une disparité dans l'expression de PRDX3 au sein des tumeurs. Les patients présentant une perte majeure de PRDX3 avaient une survie sans progression plus courte. En accord avec une diminution de PRDX3, la carbonylation des protéines était augmentée dans les tissus tumoraux (p=0.004). De plus, le niveau de carbonylation était proportionnel à la variation d'expression de PRDX3 ( $r^2=0.4455$ , p=0.07). La comparaison du profil transcriptomiques d'ACP montrait dans les cas sous exprimant PRDX3 un enrichissement dans les gene-set transition épithélio-mésenchymateuse, fuseau mitotique, Checkpoint G2M ainsi que la perte de la phosphorylation oxydative. L'analyse en 2D-CO=DIGE/MS-MS a montré d'une part l'atteinte par carbonylation de plusieurs acteurs clé de la gestion du stress oxydatif (PRDX3/PRDX1) et d'autre part l'atteinte de protéines centrales comme RACK1 dont la perte dans le carcinome gastrique favorise la progression tumorale.

### Conclusion :

La perte de PRDX3 dans un sous-groupe d'ACP est associée à une augmentation du stress oxydatif et de la carbonylation protéique, activant des voies impliquées dans la cancérogenèse pancréatique et leur conférant un plus mauvais pronostic.



Comité d'Interface INSERM /  
Anatomie et Cytologie Pathologiques

**CA108. MODELISATION MURINE  
DE L'HETEROGENEITE DES ATRTS : INFLUENCE  
DE L'ENVIRONNEMENT OU DIVERSITE  
DES CELLULES D'ORIGINE ?**

**Auteurs :** A. TAUZIEDE-ESPARIAT (1,2,3), Z-Y. HAN (1,2),  
M. LARCHER (4), O. BLANCHARD (1), M. MORABITO (4),  
R. LECLERE (5), A. NICOLAS (5), G. CHAMPENOIS (5), L. LESAGE (5),  
A. LERUSTE (1,2), C. CHAUVIN (1,2), I. JANOUEIX (1), D. GENTIAN (6),  
O. DELATTRE (1), C. POUPONNOT (4), F. BOURDEAUT (1,2)

(1) Institut Curie, Paris Sciences Lettres Research University, INSERM, U830,  
F-75005, Paris, France

(2) SIRIC Curie Equipe RTOP, Institut Curie, F-75005 Paris, France

(3) Laboratoire de Neuropathologie, CH Sainte-Anne, F-75014 Paris, France

(4) Institut Curie, Paris Sciences Lettres Research University, INSERM, U1021,  
F-91405, Orsay, France

(5) Laboratoire de Pathologie Expérimentale, Institut Curie, F-75005 Paris, France

(6) Institut Curie Département de Recherche Translationnelle - Plateforme de  
génomique, Institut Curie, F-75005 Paris, France

**Introduction :**

Les ATRTs (Atypical Teratoid Rhabdoid Tumours) sont des tumeurs malignes du système nerveux central du jeune enfant. Cette entité regroupe des profils morphologiques et immunohistochimiques (IHC) différents, mais présente constamment l'inactivation bi-allélique du gène SMARCB1. L'analyse des profils de méthylation et transcriptomiques a permis de définir trois sous-groupes d'ATRTs. Par inactivation conditionnelle de Smarcb1 sur des souris *Smarcb1<sup>flox/flox</sup>* ; *Rosa26-CreERT2*, au moins deux sous-groupes d'ATRTs (neuronal et non neuronal) ont été observés chez la souris ; ces tumeurs expriment des marqueurs d'embryogénèse différents, parmi lesquels MYCN, ASCL1, SOX2, FABP7 pour le groupe neuronal, les gènes HOX et MYC pour le groupe non neuronal. Des greffes sérielles de ces tumeurs en situation sous-cutanée ont été réalisées ; leur profil transcriptomique est constamment de type « non-neuronal ».

**Objectif :**

Ces résultats offrent l'opportunité d'investiguer les cellules d'origine des ATRTs.

**Méthodes :**

1/ Nous utilisons les marqueurs identifiés afin de définir leur patron d'expression au cours de l'embryogénèse du SNC et menons une corrélation origine anatomique/morphologie/IHC des tumeurs de chacun des 2 groupes.

2/ Nous étudions la plasticité de ces tumeurs en implantant des cellules dissociées dans divers environnements ; en particulier, en orthotopique dans le cervelet par greffe stéréotaxique. L'encéphale est récupéré avec analyse histopathologique (HES et IHC) et cryopréservation de la tumeur pour analyse transcriptomique.

**Résultats :**

L'analyse histopathologique des ATRTs générées in situ révèle que les tumeurs du groupe non-neuronal sont de siège extra-parenchymateux (méninge, angle ponto-cérébelleux) alors que les tumeurs de type neuronal sont de siège intra-parenchymateux. À partir des résultats transcriptomiques, nous avons confirmé l'expression de marqueurs du groupe non-neuronal (CD44) et neuronal (FABP7) permettant de différencier ces sous-groupes. Les autres marqueurs sont en cours de mise au point. Les greffes orthotopiques ont permis le développement de tumeurs dans 13/37 souris actuellement, et ce, dans un délai moyen de 20 jours (12-46 jours). Il n'y a pas de différence morphologique entre les tumeurs issues des allogreffes et des greffes orthotopiques. L'analyse transcriptomique de ces tumeurs est en cours. Les cultures courtes des cellules dissociées montrent deux phénotypes : des tumeurs qui adhèrent rapidement et se différencient selon un mode mésenchymateux et des cellules adhérent peu, restant arrondies et décrivant des sphéroïdes.

**Discussion et conclusion :**

L'étude approfondie des sous-groupes d'ATRTs pourrait avoir des conséquences sur la classification histopathologique de ces tumeurs, les corrélations avec le comportement clinique et d'éventuelles stratifications thérapeutiques. Un prochain objectif

sera de rechercher des facteurs de vulnérabilité sur les modèles cellulaires établis.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



NOUS SOMMES FIERS DE CÉLÉBRER LE 20<sup>ÈME</sup>  
ANNIVERSAIRE DU TEST **THINPREP**<sup>®</sup> PAP TEST.

## Une solution complète pour le dépistage du cancer du col de l'utérus.

**Premier** test de frottis cervico-vaginal en milieu liquide approuvé par la FDA, beaucoup plus efficace que les tests conventionnels<sup>\*</sup>.

**Première** approbation de la FDA concernant la détection des lésions glandulaires<sup>1</sup>.

**Première** approbation de la FDA pour une assistance à la lecture automatisée, le système d'imagerie ThinPrep<sup>®</sup>.

**Première** et unique approbation de la FDA pour un milieu de prélèvement pouvant être utilisé avec tous les tests HPV approuvés par la FDA<sup>†</sup>.

<sup>\*</sup> Le système ThinPrep 2000 est beaucoup plus efficace que le frottis conventionnel pour la détection des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL) et autres lésions plus sévères chez diverses populations de patientes.

<sup>†</sup> Tests Aptima HR HPV, Aptima GT, Cervista<sup>®</sup> HPV HR, Cervista<sup>®</sup> HPV 16/18, Roche cobas<sup>®</sup> HPV et système Digene Hybrid Capture de détection de l'ADN du papillomavirus.

Référence : 1. Système ThinPrep 2000 [notice]. MAN-02060-002 Rév. 001. Marlborough, MA : Hologic, Inc. ; 2011.

Diagnostic Solutions | [Hologic.fr](http://Hologic.fr) | [france@hologic.com](mailto:france@hologic.com)

La solution PreservCyt est conçue pour être utilisée avec les processeurs ThinPrep, un instrument de préparation cytologique qui produit des lames pour examen au microscope. La solution PreservCyt permet le transport et la conservation des cellules. • Lire attentivement les instructions figurant dans les manuels d'utilisation • Fabricant : Hologic Inc • Numéro interne : ADS-01658-FRA-FR Rev 001 • 09/2016.

© 2016 Hologic, Inc. Tous droits réservés. Les spécifications peuvent faire l'objet de modifications sans préavis. Hologic, The Science of Sure, ThinPrep, PreservCyt et les logos associés sont des marques commerciales ou des marques déposées d'Hologic, Inc. et/ou de ses filiales aux États-Unis et/ou dans d'autres pays. Toutes les autres marques commerciales, marques déposées et tous les noms de produits appartiennent à leurs propriétaires respectifs. Ces informations sont destinées aux professionnels de santé. Elles ne doivent pas être considérées comme des sollicitations ou la promotion de produits lorsque ces activités sont interdites. La documentation Hologic étant distribuée par l'intermédiaire de sites Internet, de diffusion en ligne et de salons professionnels, il n'est pas toujours possible d'en contrôler la disponibilité. Pour obtenir des informations spécifiques sur les produits disponibles à la vente dans un pays donné, contacter le représentant Hologic local ou écrire à [france@hologic.com](mailto:france@hologic.com).



**ThinPrep**<sup>®</sup>  
PAP TEST