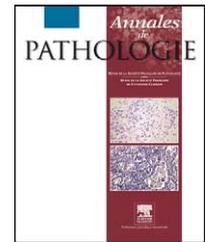




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



COMMUNICATIONS AFFICHÉES

Posters

1 **Greatwall, une nouvelle protéine kinase nécessaire pour la progression mitotique ; caractérisation au sein de différentes lignées cellulaires humaines malignes et tissus sains versus cancéreux**

V. Vanessa^a, V. Costes^a, T. Lorca^b, T. Maudelonde^c, N. Boulle^c, F. Lorcy^a

^a CHU Gui-de-Chouliac, Montpellier ; ^b centre de recherche de biochimie macromoléculaire, CNRS UMR 5237, Montpellier ; ^c CHU Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier

Greatwall est une sérine/thréonine kinase impliquée dans l'entrée et le maintien des cellules en mitose. Elle assure la régulation de PP2A, phosphatase déphosphorylant les substrats du MPF (M phase-promoting factor: CyclineB/Cdc2), précipitant ainsi la sortie de mitose. L'objectif de ce travail était d'étudier Greatwall, au travers de lignées cellulaires humaines cancéreuses, et, tissus sains versus tumoraux, afin d'isoler une expression particulière ou un type de molécule (mutant, isoforme) susceptibles d'engendrer des cycles mitotiques anarchiques avec pour conséquence l'apparition de cancers. L'ambition finale étant de faire de Greatwall un outil diagnostique, pronostique, voir une éventuelle cible thérapeutique. Vingt trois lignées cellulaires humaines malignes (carcinomateuses, lymphomateuses, mésoenchymateuses, gliales) ont été sélectionnées. Pour chaque type tissulaire, 4 à 5 échantillons sains (tissu mammaire, colorectal, glial, lymphoïde, peau et muqueuse ORL) étaient comparés à leur versant tumoral (adénocarcinomes mammaires et colorectaux, glioblastomes, lymphomes B folliculaires de grade-1, carcinomes épidermoïdes). Les expériences de mutagenèse dirigée ont montré que certaines mutations du domaine kinase tuaient ou amplifiaient son activité ; nous avons donc procédé en un séquençage du domaine kinase de Greatwall (2 PCR, gel d'agarose et séquençage du matériel amplifié) au sein des lignées cellulaires. En outre, la déplétion ou la surexpression de la protéine Greatwall dans la lignée cellulaire humaine Hela, engendre des mitoses anarchiques, avec répartition anormale du matériel chromosomique, l'apparition de ponts intercellulaires, et l'existence de cellules filles multinucléées ou anucléées. Le messenger Greatwall a donc été quantifié par QPCR (LigHt cyler-SYBER GREEN-Roche) dans chaque échantillon. Le niveau d'expression de la protéine a été déterminé par western blot et immunohistochimie sur coupes de tissus frais congelés (anticorps anti-Greatwall polyclonal de lapin). Les résultats des QPCR n'ont pas identifié de différence d'expression significative du messenger Greatwall que ce soit entre les lignées cellulaires, ou, entre les tissus sains versus tumoraux. L'approche immunohistochimique montrait un marquage nucléaire et cytoplasmique égal entre les tissus qu'ils soient sains ou tumoraux. Les western blots n'ont pas souligné de variation d'expression de la protéine Greatwall entre les échantillons testés. Le séquençage du

domaine kinase de Greatwall n'a pas identifié de mutation, mais a retrouvé 2 formes particulières de Greatwall. Ces formes sont le résultat d'un épissage alternatif ; la première déjà connue (répertoriée dans NCBI protein) est déletée de l'exon 10, la deuxième, inconnue, est déletée des exons 10 et 11. La perspective actuelle est donc la synthèse de ces 2 formes (clonage ou mutagenèse dirigée) dans le but d'étudier leur fonction (mesure d'activité kinase) dans des extraits CSF (bloqués en Métaphase II de méiose) d'œufs de xénopes.

2 **Inactivation de P16INK4A dans les cancers pulmonaires non à petites cellules chez les patients exposés à l'amiante**

M. Karanian-Philippe^{a,c}, B. Clin^{b,c}, N. Le Stang^c, V. Abonnet^c, F. Galateau-Sallé^{a,c}

^a Service d'anatomo-pathologie, CHU Caen ; ^b service de médecine du travail et pathologie professionnelle, CHU Caen ; ^c Inserm ERI 3, Caen

L'exposition à l'amiante est le principal facteur de risque professionnel du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC). Dans les CPNPC, le gène suppresseur de tumeur p16INK4A est souvent inactivé, soit par hyperméthylation de son promoteur, soit par délétion, très rarement par mutation. Plusieurs études montrent que la consommation de tabac induirait une hyperméthylation du promoteur de p16INK4A, mais peu de données sont disponibles sur les altérations de p16INK4A dans les CPNPC secondaires à une exposition à l'amiante. Le but de notre étude a été de mettre en évidence le mécanisme d'inactivation de p16INK4A dans les CPNPC chez les patients exposés à l'amiante. L'étude de l'expression de la protéine p16 et la recherche des mécanismes d'inactivation du gène p16INK4A ont été réalisées sur une série de 53 patients. Pour chaque patient un interrogatoire détaillé a permis de rechercher une exposition à l'amiante et une consommation tabagique. Les exposés ($n=29$) ont été appariés avec les non exposés ($n=24$) selon leur âge, leur sexe, leur statut tabagique, le type histologique et le stade de la tumeur. D'après les analyses statistiques, le nombre de délétion (délétion homozygote et perte d'hétérozygotie) de p16INK4A est significativement ($p=0,016$) plus élevé chez les exposés à l'amiante (54%) que chez les non-exposés (20%). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'hyperméthylation. Ce travail conforte les résultats de l'étude d'Andujar et al., selon lesquels la délétion est le mécanisme d'inactivation de p16INK4A le plus souvent présent dans les CPNPC chez les patients exposés à l'amiante. Ces résultats confirment l'existence d'une relation entre exposition à l'amiante et délétion de p16INK4A, comme cela a été montré dans le mésothéliome malin, dont le principal facteur de risque est l'exposition à l'amiante.

3

Le syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) de l'enfant n'est pas d'origine mitochondriale

L. Galmiche^{a,d}, F. Jaubert^a, F. Sauvat^b, S. Sarnacki^b, O. Goulet^c, Z. Assouline^d, V. Vedrenne^d, N. Boddaert^e, N. Brousse^a, D. Chrétien^d, A. Munnich^d, A. Rötig^d

^a Anatomie pathologique et tumorothèque ; ^b chirurgie pédiatrique ; ^c gastroentérologie pédiatrique ; ^d Inserm U781 et génétique ; ^e radiologie pédiatrique, AP-HP, hôpital Necker Enfants-malades, faculté de médecine, université Paris Descartes, Paris

Le syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) est dû à une atteinte sévère de la motricité du tractus digestif et se caractérise par des épisodes répétés d'obstruction intestinale sans qu'aucun obstacle organique ne puisse être objectivé. La POIC peut être primitive ou secondaire à des maladies systémiques incluant une amyloïdose, un diabète, des affections métaboliques ou virales. Les formes primitives sont d'origine myopathique, neuropathique ou non classées. Il s'agit d'une maladie rare dans la population pédiatrique qui se déclare alors avant un an dans 80% des cas et est le plus souvent primitive. Un POIC est souvent observé dans le cadre d'une maladie mitochondriale et c'est le signe majeur du syndrome MNGIE (Mitochondrial Neuro-Gastro-Intestinal Encephalomyopathy). Des dysmotilités intestinales de degré variables dont des syndromes POIC ont été également rapportées dans le syndrome Mitochondrial Encephalopathy-Lactic Acidosis-Stroke-like episodes (MELAS). Ces maladies mitochondriales peuvent être dues à des mutations des gènes codant pour la thymidine phosphorylase (TYMP), des tRNA mitochondriaux (mtDNA tRNA leu «UUR» et tRNA lys) ou la polymérase gamma (POLG). Ceci nous a conduits à poser l'hypothèse que le syndrome POIC pouvait être le signe d'appel d'une maladie mitochondriale. Nous avons étudié l'activité enzymatique des cinq complexes de la chaîne respiratoire sur des biopsies de colon et/ou d'intestin dans une série de huit patients avec une forme primaire de POIC et dans 12 contrôles pédiatriques. Nous avons également séquencés les gènes TYMP, mtDNA tRNA leu (UUR) et tRNA lys et POLG chez les 8 patients. Les résultats ont montré que les activités enzymatiques de la chaîne respiratoire et de la citrate synthase, enzyme du cycle de Krebs, étaient plus élevées dans le muscle lisse intestinal normal que dans le colon normal suggérant une masse mitochondriale plus importante dans le muscle intestinal. D'autre part, nous n'avons pas observé de déficit enzymatique de la chaîne respiratoire dans les tissus de patients POIC. Dans les POIC myogènes, l'activité de la chaîne respiratoire était augmentée tandis qu'aucune anomalie n'était observée dans les POIC neurogènes et idiopathiques. Enfin, le séquençage des gènes TYMP, mtDNA tRNA leu (UUR) et tRNA lys et POLG n'a montré aucune anomalie. Ainsi, le syndrome POIC de l'enfant semble ne pas être d'origine mitochondriale contrairement à ce que l'on observe chez l'adulte.

4

Intérêt de la détection des différentes formes de HER2 dans le design des essais thérapeutiques ciblant ce récepteur

J. Vadrot^a, F. Mesnaria^b, A. Montallebi^b, H. Allouche^b, J. Chapiro^b

^a Service d'anatomopathologie du CHSF, quartier du Canal, Courcouronnes-Evry ; ^b service d'oncologie médicale du CHSF, 59 boulevard Henri-Dunant, Corbeil-Essonnes

Les adénocarcinomes mammaires surexprimant HER2 et progressant sous une association cytotoxiques/Trastuzumab posent deux questions aux cliniciens : Premièrement, celle de l'adressage de la résistance de la tumeur aux cytotoxiques et/ou au Trastuzumab, deuxièmement, celle de l'intérêt du maintien du Trastuzumab ou de son changement pour une autre classe thérapeutique ciblant HER2 (ex : inhibiteur de tyrosine kinase (TKI)). À ce jour, seuls les résultats des essais thérapeutiques guident le clinicien en cas de progression

tumorale. L'association Xéloba/Lapatinib a ainsi été validée après échec d'un protocole incluant le Trastuzumab. Néanmoins, ce choix thérapeutique présente plusieurs inconvénients. Les analogues des pyrimidines n'ont pas une efficacité thérapeutique majeure dans le cancer mammaire. De plus, la majorité des mécanismes de résistance se situent sur les voies de signalisation en aval du domaine kinase du récepteur HER2. Ils peuvent être secondaires à des délétions de phosphatases (délétion de PTEN) et/ou à des mutations activatrices dans les sites catalytiques des kinases des voies PI3K-Akt-mTor ou RAF-RAS-MAK-ERK. D'un point de vue conceptuel, ces mécanismes de résistance vont être communs aux TKI et aux anticorps monoclonaux ciblant HER2. Un essai de phase III publié en mars 2010 dans le JCO est venu renforcer cette hypothèse. Cette étude multicentrique en double aveugle compare la survie sans progression de patientes dites « résistantes au Trastuzumab » randomisées en deux bras : Lapatinib seul versus Trastuzumab/Lapatinib. La moitié des patientes du bras monothérapie a dû être remise sous association (cross over) en raison d'une progression tumorale. Le concept de résistance au Trastuzumab ne peut donc se définir que sur des critères cliniques. Notre objectif serait de le caractériser par un ou plusieurs biomarqueurs. En effet en cas de résistance « intra-cellulaire », le Trastuzumab ou tout autre AcM ciblant HER2, pourvu qu'il soit capable de se lier à sa cible, peut recruter des cellules NK et permettre la destruction des cellules tumorales par ADCC. En conséquence, la détection de l'expression de la portion extra cellulaire de HER2 (p110HER2) est un candidat idéal pour devenir un biomarqueur. Sa présence indiquerait de maintenir le Trastuzumab dans une combinaison thérapeutique même en cas de reprise évolutive. En revanche, les tumeurs exprimant d'emblée, majoritairement ou exclusivement la forme intracellulaire de HER2 (p95HER2) suite à un clivage protéolytique et/ou un épissage alternatif devraient bénéficier d'un traitement par TKI en première ligne. Nous proposons de discuter avec les anatomopathologistes des techniques pour déterminer les différentes formes du récepteur HER2 exprimées à la surface des cellules tumorales (p95 HER2-p105 HER2-p185 HER2). L'objectif est de valider ces tests pour définir des biomarqueurs qui permettront d'établir un « arbre décisionnel » afin d'optimiser le blocage de la protéine HER2 lors de futurs essais thérapeutiques.

5

Vascularisation dystrophique dans le tissu adipeux de patients atteints de lipodystrophie due à des mutations de LMNA

P. Cervera^{a,b,c,d}, V. Béréziat^{a,b,d}, C. Le Dour^{a,b,d}, M.-C. Verpont^d, S. Dumont^{a,c,M}, -C. Vantyghem^e, J.-E. Capeau^{a,b,d,f}, C. Vigouroux^{a,b,d,f}

^a UPMC, université Paris VI, UMR S938, Paris ; ^b Inserm, UMR S 938, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, site Saint-Antoine, Paris ; ^c service d'anatomie pathologique, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Paris ; ^d institut fédératif de recherche en santé Saint-Antoine, IFR 65, Paris ; ^e service d'endocrinologie et maladies métaboliques, CHU de Lille ; ^f service de biochimie et hormonologie, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

Introduction.— Les lamines de type A, codés par le gène LMNA sont des filaments intermédiaires nucléaires ubiquitaires, indispensables à l'intégrité fonctionnelle du noyau. Les laminopathies héréditaires sont représentées par un large spectre de maladies, comme les phénotypes progéroïdes et les lipodystrophies accompagnées d'altérations métaboliques et de complications cardio-vasculaires. Parmi celles-ci, la lipodystrophie familiale partielle de type Dunnigan (FPLD2), principalement due à des substitutions hétérozygotes de LMNA R482, caractérisée par une atrophie graduelle du tissu adipeux sous-cutané des extrémités et du tronc, post-pubertaire avec une charge adipocytaire excessive du visage, du menton et du cou et des anomalies métaboliques. Les laminopathies métaboliques dues à des mutations non-sens du codon 482 LMNA sont caractérisées par des altérations métaboliques sévères et des symptômes musculaires sans lipoatrophie évidente. Les altérations inflammatoires du tissu adipeux sont des facteurs déterminants dans les

complications métaboliques de l'obésité. La présence d'infiltrats inflammatoires en particulier macrophagiques est également présente chez les patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine. Dans ce travail, la vascularisation du tissu adipeux de patients avec FPLD2 ou laminopathies métaboliques a été étudiée, comparée à la fibrose et à l'inflammation.

Matériel et méthode.— Du tissu adipeux cervical a été obtenu de 4 patientes avec des mutations LMNA, de trois patients infectés par le VIH traités avec PI et NRTI, de deux patients souffrant de lipomatose et de trois patients témoins sans syndrome métabolique, ni obésité. L'étude morphologique a été réalisée sur des échantillons fixés dans du formol tamponné à 10% après coloration à l'hémalun phloxine et le Rouge Sirius. L'étude immunohistochimique a été réalisée avec les anticorps anti CD34 et actine musculaire lisse, CD68 et CD163. La surface adipocytaire, l'index de fibrose.

Résultats.— Le tissu adipeux de patients mutés LMNA présentait une structure hétérogène avec une diminution de la taille adipocytaire, une augmentation de la fibrose et une augmentation de la densité vasculaire sans infiltration macrophagique, associé à des altérations mitochondriales. Ces altérations étaient comparables à celles observées chez les patients infectés par le VIH.

Conclusion.— Dans les lipodystrophies liées à des mutations du gène LMNA, l'accumulation de tissu adipeux cervical n'est pas un simple mécanisme compensatoire pour la mise en réserve de triglycérides mais un remodelage du tissu adipeux avec altération de la différenciation adipocytaire et stress oxydatif responsable de fibrose et néovascularisation.

6

Intérêt diagnostique de l'expression immunocytochimique de CK19, HBME-1 ET Ki-67 en cytologie thyroïdienne en milieu liquide : à propos de 67 cas

L. Lacoste-Collin^a, D. d'Aure^a, I. Rouquette^b, M. Courtade-Saïdi^a
^a UF d'histologie-cytologie ; ^b service d'anatomie pathologique et d'histologie-cytologie, CHU Toulouse Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9, France

La ponction à l'aiguille fine est la méthode la plus performante pour l'évaluation diagnostique des nodules de la thyroïde. Très sensible, ce test manque de spécificité. Environ 25% des nodules sont classés en tumeurs vésiculaires, lésions suspectes de malignité et lésions malignes, nécessitant un contrôle histologique qui ne s'avère malin que dans un tiers des cas. Des marqueurs immunocytochimiques tels que la Galectine-3 et l'HBME-1 ont montré qu'ils permettaient d'accroître la spécificité de ce test. Un diagnostic lésionnel précis entraînerait par conséquent une meilleure stratégie de prise en charge chirurgicale. La valeur diagnostique de l'indice de prolifération Ki-67 + a été montrée en cytologie dans différents types de tumeurs mais son intérêt en cytologie thyroïdienne n'a été que peu étudié. Par ailleurs, l'immunomarquage Ki-67 est plus reproductible en milieu liquide que celui de la Galectine-3, ce qui rend son étude particulièrement intéressante avec ce type de technique. Une étude prospective a été réalisée sur 67 cas de ponctions thyroïdiennes à l'aiguille fine techniques en monocouche selon la méthode Thinprep[®]. Les résultats cytologiques, exprimés selon la terminologie de Bethesda 2009, étaient répartis en 35 lésions bénignes, 3 lésions avec atypies de signification indéterminée, 13 tumeurs vésiculaires, 4 tumeurs oncocytaires, 7 lésions suspectes de malignité et 5 lésions malignes. Le contrôle histologique des 29 cas nécessitant une chirurgie était disponible. Les immunomarquages ont été réalisés sur des cytopsites à l'aide des anticorps anti-CK19 (RCK108), HBME-1 et MIB-1. Les lésions dystrophiques bénignes montraient, dans la grande majorité des cas, un indice de prolifération Ki-67 + très faible ou nul. La valeur la plus élevée (27% de noyaux Ki-67 +) a été observée dans un cas de carcinome folliculaire. L'analyse statistique a montré qu'un indice de prolifération Ki-67 \geq 3% de noyaux positifs présente une sensibilité (100%) et une spécificité (100%) optimales. Par

ailleurs, la sensibilité de l'HBME-1 (\geq 10% de cellules positives) est supérieure à celle de la CK-19 (\geq 30% de cellules positives), respectivement 87% et 70%, ce qui confirme l'intérêt d'utiliser l'HBME-1 en tant que marqueur de malignité. Ainsi, ces premiers résultats suggèrent qu'un indice de prolifération Ki-67 \geq 3% est discriminant, en faveur de la malignité. Seul ou associé à d'autres marqueurs tels que l'HBME-1, il permettrait de sélectionner parmi les nodules dont la cytologie est douteuse, ceux devant bénéficier d'un contrôle histologique ou d'une simple surveillance et éviter ainsi une intervention chirurgicale inutile pour le patient.

7

Expérience de structures libérales dans la mise en communs de moyens pour la recherche d'ADN HPV oncogènes

F. Bloget^a, H. Debaque^a, D. Declerck^a, B. Alepee^b, A. Ciupea^c, P. Courtin^d, L. Dejardin^c, B. Demol^e, C. Devillebichot^f, J.-F. Henninger^f, J.-P. Hervé de Sigalony^g, H. Kafé^g, B. Lordon^g, S. Marsault^h, F. Nollez^c, D. Piron^g, C. Rey-Buyse^e, C. Riopel^g, E. Russ^g, D. Trophilmé^b, H. Vo-Ngoc^h

^a Cabinet de pathologie, 77210 Avon ; ^b cabinet de pathologie, 75009 Paris ; ^c cabinet de pathologie, 10300 Sainte-Savine ; ^d cabinet de pathologie, 59200 Tourcoing ; ^e cabinet de pathologie, 62411 Béthune ; ^f cabinet de pathologie, 89000 Auxerre ; ^g cabinet de pathologie, 75016 Paris ; ^h cabinet de pathologie, clinique Sainte-Marie, 95520 Osny

La recherche d'ADN HPV oncogènes est l'une des conduites diagnostiques recommandées suite à un frottis de type ASC-US selon l'arbre décisionnel de « Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal » de la haute autorité de santé (HAS). Cet acte de détection du génome des HPV oncogènes, jusqu'alors réservé aux laboratoires de biologie, est inscrit à la nomenclature des actes médicaux de Pathologie au *Journal Officiel* depuis 19 septembre 2010. Ceci a soulevé le plus grand intérêt de nombreux anatomo-cytopathologistes libéraux, acteurs majoritaires du dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus. Ainsi, forts de notre expérience depuis 10 ans d'un plateau technique centralisé d'immunohistochimie basé dans l'Aube, et sous l'incitation du plan cancer 2009–2013 à regrouper les pathologistes autour de plateaux techniques territoriaux, nous avons souhaité mettre en commun nos moyens pour réaliser nous-mêmes cette détection, sous la forme juridique d'une société civile de moyen (SCM), au début de l'année 2010. Très vite, une vingtaine de médecins anatomopathologistes d'Île de France, de Bourgogne, de Champagne, de Picardie et du Nord Pas de Calais sont venus rejoindre cette plateforme. Concernant la technique, par la non obligation d'avoir un local dédié et le peu d'encombrement nécessaire, nous nous sommes orientés vers la mise en évidence de l'ADN des HPV oncogènes par le test commercialisé par la société Qiagen. Cette technologie Digene Hybrid Capture[®] 2 HPV, agréée par la FDA et marquée CE-IVD, est actuellement cliniquement validée par la FDA pour une utilisation en routine de diagnostic et a déjà été accréditée par le COFRAC dans un laboratoire français. Les techniciens recrutés dans notre plateau bénéficient d'une formation en biologie moléculaire. Les prélèvements cervico-utérins en milieu liquide (Hologic, Labonord, Seroa et mileu STM de Qiagen) sont acheminés par la poste ou par coursier. Les résultats sont retournés par voie informatique (apicrypt ou Hprim). Fin 2010, 3000 à 3500 prélèvements auront été ainsi analysés au sein de notre plateau technique. À l'heure actuelle, un développement informatique est en cours afin d'interfacier l'automate Qiagen et notre système de gestion de laboratoire (Cyan). Ce regroupement permet, par l'analyse d'une quantité annuelle suffisante de tests, de nous dédouaner des frais de mise à disposition de l'automate (luminomètre, PC et logiciel), d'obtenir une baisse significative du coût du test, de valider sur de grandes séries statistiques le pourcentage de tests positifs. Ce groupement témoigne d'une action orientée vers le futur, indispensable à la mission de l'anatomocytologie, en s'appuyant sur les compétences et

la collaboration de chaque acteur obéissant à une démarche qualitative.

8

Diagnostic cytopathologique des nodules thyroïdiens : évaluation de la classification de Bethesda à propos d'une série de 53 cas

V. Becette^a, V. Suciua^a, A. Banal^b, F. Bertrand^a, J.-M. Guinebretière^a, D. Meseure^a, M. Trassard^a, A.-I. Giraudet^c, E. Robin^d, E. Menet^a

^a Service de pathologie ; ^b unité de chirurgie cervico-faciale ; ^c service de médecine nucléaire ; ^d service de radiodiagnostic, hôpital René-Huguenin, institut Curie, 92210, Saint-Cloud

Objectif.— Évaluer la pertinence et la reproductibilité de la classification de Bethesda pour l'analyse cytopathologique des nodules thyroïdiens.

Matériel et méthodes.— L'étude a porté sur 53 nodules thyroïdiens explorés et opérés à l'hôpital René Huguenin entre janvier 2008 et avril 2010. Ils concernaient 46 patients (35 femmes, 11 hommes) d'âge moyen 50,7 ans ayant bénéficié d'une cytoponction préopératoire, écho guidée dans 18 cas (34%). La taille des nodules variait de 9 à 73 mm. Les préparations cytopathologiques ont été revues indépendamment par 3 pathologistes en utilisant la classification de Bethesda (insuffisant, bénin, indéterminé, néoplasme vésiculaire/oncocytaire, suspect et malin). Les cas discordants pour au moins un lecteur ont fait l'objet d'une relecture commune permettant d'établir une base de référence de diagnostics cytopathologiques. Une corrélation a été établie entre les diagnostics cytopathologiques de référence et les diagnostics histopathologiques classés en hyperplasie nodulaire (HN), adénome vésiculaire (AV) avec variante microvésiculaire (AVm), oncocytaire (AVo) ou atypique (AVa), carcinome papillaire (CP) ou carcinome vésiculaire (CV).

Résultats.— Pour l'analyse cytopathologique, la concordance inter-observateurs a été totale dans 31 cas (58,5%). Au moins deux lecteurs étaient en accord dans 51 cas (96,2%). Aucune discordance n'a été observée dans les classes « suspect » et « malin ». Les deux cas les plus discordants intéressaient des AV, l'un oncocytaire, l'autre microvésiculaire remanié. Après consensus, les cytologies étaient réparties en 8 insuffisants (15,1%), 25 bénins (47,2%), 7 indéterminés (13,2%), 6 néoplasmes vésiculaires (11,3%), 4 suspects (7,5%) et 3 malins (5,7%). Les diagnostics histologiques définitifs étaient 8 HN (15,1%), 39 AV (73,6%) dont 14 AVm, 5 AVo et 4 AVa, 5 CP (9,4%) et 1 CV (1,9%). Les corrélations cyto-histologiques, sur les 45 cas de ponctions significatives, n'ont montré aucune discordance majeure (bénin versus malin). On retrouvait respectivement pour les 25 bénins : 4 HN, 21 AV ; pour les 7 indéterminés : 2 HN, 4 AV et 1 CP ; pour les 6 néoplasmes vésiculaires : 1 HN, 5 AV dont 2 AVa ; pour les 4 suspects : 2 AV dont 1 AVa, 1 CP et 1 CV et pour les 3 malins : 3 CP. Le taux de malignité retrouvé en histologie était de 0% dans les classes « bénin » et « néoplasme vésiculaire » et respectivement de 14%, 50% et 100% dans les classes « indéterminé », « suspect » et « malin ».

Conclusion.— L'application de la classification de Bethesda pour la cytologie thyroïdienne nécessite un apprentissage. Dans cette série où la reproductibilité inter-observateurs reste parfaite, les cas malins en cytologie correspondaient à des cancers et aucun cas de malignité n'a été retrouvé dans les cytologies bénignes.

9

Ponction sous écho-endoscopie des adénocarcinomes pancréatiques : les critères diagnostiques revisités

M. Genevay^a, G. Lauwers^b, V. Deshpande

^a Service de pathologie clinique, hôpitaux universitaires de Genève, Suisse ; ^b service of clinical pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

Objectif.— L'écho-endoscopie est maintenant reconnue comme un moyen fiable et efficace d'obtenir un diagnostic cytopathologique des lésions solides pancréatiques afin de mieux cibler la chirurgie ou d'éventuellement proposer un traitement néo-adjuvant qui, suite à la publication de deux études récentes, tend à prendre de l'ampleur. Cette méthode, extrêmement spécifique, pêche cependant par son manque de sensibilité. Du point de vue purement cytopathologique, les raisons sont un matériel souvent peu cellulaire, le caractère bien différencié des adénocarcinomes pancréatiques et la contamination gastro-intestinale. Si les effets de cette dernière sont bien connus dans le cadre des lésions kystiques, ils sont souvent sous-estimés dans les lésions solides. Or, les critères diagnostiques cytopathologiques des adénocarcinomes pancréatiques ont été établis sur du matériel obtenu par ponction sous-scanner qui sont quasiment dénués de contamination et n'ont jamais été validés dans le contexte des ponctions endoscopiques. Nous avons donc choisi de les « tester » sur une série de cytoponctions dont le diagnostic initial était « atypique » ou « suspect » afin de sélectionner, parmi ces critères, ceux qui permettraient d'augmenter la sensibilité tout en conservant l'excellente spécificité de cette technique.

Méthode.— Toutes les cytologies pancréatiques, réalisées dans le service de pathologie clinique du Massachusetts General Hospital de Boston, dont le diagnostic initial était « atypique » ou « suspect » et pour lesquelles nous disposions d'une confirmation diagnostique clinique ou histologique ont été revues sur une période de 4 ans. Nous avons enregistré pour chaque prélèvement la présence d'irrégularités de la membrane nucléaire, l'anisonucléose, la présence d'amas cellulaires tridimensionnels, la présence de cellules isolées, la présence de nécrose tumorale ou d'augmentation du volume nucléaire.

Résultats.— Nous avons retrouvé 35 cas diagnostiqués comme « atypiques », et 20 cas « suspects ». Parmi les cas « atypiques », 15 se sont révélés être bénins et 20 étaient malins. Les 20 cas « suspects » étaient malins. Les deux critères cytopathologiques discriminants sur ce matériel étaient l'anisonucléose et les irrégularités de la membrane nucléaire avec des sensibilités de 42 et 57% respectivement et une spécificité de 100%. En prenant l'un ou l'autre de ces critères la sensibilité atteignait 67,5%. Bien qu'extrêmement spécifique, la présence de nécrose tumorale avec sa sensibilité de 2,5% ne peut être considérée comme un marqueur de malignité fiable. Aucun des autres critères étudiés n'offraient la spécificité de 100% indispensable.

Conclusion.— Nous avons identifié les deux critères diagnostiques cytopathologiques essentiels qui permettent d'établir le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique sur du matériel cytopathologique obtenu par ponction endoscopique. Ceux-ci devraient aider le cytologiste dans sa pratique quotidienne à augmenter la sensibilité de cette technique sans pour autant sur-interpréter les lésions réactionnelles de l'épithélium gastro-intestinal.

10

Promesses, limites et pièges de la détection cyto-morphologique des cellules tumorales circulantes utilisant la méthode ISET (isolation by size of epithelial tumor cell)

V. Hofman^{a,b}, M. Ilie^a, C. Bonnetaud^b, E. Selva^b, V. Tanga-Gavric^b, E. Long^a, T.-J. Molina^c, J.-M. Vignaud^d, J.-F. Fléjou^e, S. Lantuejoul^f, E. Piaton^g, C. Butori^a, N. Mourad^h, J. Santiniⁱ, V. Lespinet-Fabre^b, O. Bordone^b, J. Mouroux^j, P. Vielh^k, P. Hofman^{a,b}

^a Laboratoire de pathologie cellulaire et expérimentale, CHU de Nice ; ^b CRB/Tumorothèque, Nice ; ^c Hôtel-Dieu, AP-HP, Paris ; ^d CHU de Nancy ; ^e Saint-Antoine, AP-HP, Paris ; ^f CHU de Grenoble ; ^g centre de pathologie Est, hospices civils de Lyon ; ^h Saint-Louis, AP-HP, Paris ; ⁱ centre de lutte contre le cancer Antoine-Lacassagne, Nice ; ^j service de chirurgie thoracique, CHU de Nice ; ^k institut Gustave-Roussy, Villejuif

Introduction et objectif.— La détection et l'analyse des cellules tumorales circulantes (CTC) par une méthode directe permettant d'apprécier la morphologie de ces cellules, pourrait être une nouvelle approche prometteuse en oncologie clinique. Toutefois, il

n'existe pas à ce jour d'étude clinique permettant d'apprécier la variabilité interobservateur pour le diagnostic cytomorphologique de CTC. L'objectif de ce travail est de tester le potentiel d'une technique de détection directe de CTC dans le sang, la technique ISET, pour l'identification cyto-morphologique de ces cellules.

Patients et méthodes.— Les échantillons sanguins de 481 sujets (113, 41, 299 et 49 cas, correspondant respectivement à des sujets ayant une pathologie inflammatoire, une tumeur bénigne, une tumeur maligne ou à des volontaires sains) ont été examinés après filtration par la méthode ISET et après coloration des filtres par le May Grünwald Giemsa. Cette analyse a été faite à l'aveugle par un panel de 10 cytologistes. De façon arbitraire les cellules observées, définies comme étant des cellules circulantes d'origine non hématologique (CCNH), ont été classées en trois catégories :

- des CCNH avec critères cytologiques de malignité (CCNH-M) ;
- des CCNH sans critères cytologique de malignité et d'allure bénigne (CCNH-B) ;
- des CCNH impossible à classer dans l'un des deux groupes précédents, dites alors de « malignité incertaine » (CCNH-I).

Les variations inter-observateurs ont été ensuite analysées. Des cellules ont été considérées comme appartenant à l'une des trois catégories si au moins 6 cytopathologistes avaient un diagnostic concordant.

Résultats.— Des CCNH ont été identifiées dans 147/299 (49 %) et 17/155 (11 %) des patients ayant une pathologie maligne et bénigne, respectivement ($p < 0,001$). Aucune CCNH n'a été observée chez les volontaires sains. Parmi les patients ayant une pathologie maligne, les CCNH ont été classées en CCNH-M, CCNH-B, et CCNH-I dans respectivement 139 cas, 5 cas, et 3 cas. Aucune image de différenciation vers un adénocarcinome ou un carcinome épidermoïde n'était visible. Parmi les patients ayant une pathologie bénigne, les CCNH ont été classées en CCNH-M, CCNH-B, et CCNH-I dans 8 cas, 5 cas, et 4 cas respectivement. Parmi ces derniers patients avec CCNH-M, 5 étaient porteurs d'un adénome thyroïdien et 3 d'un adénome parathyroïdien.

Conclusion.— Le diagnostic cytopathologique de cellules tumorales circulantes est possible si l'on utilise la méthode directe d'analyse ISET. Cependant, il existe un certain de pièges diagnostiques conduisant à des faux positifs de malignité dans un certain nombre de pathologie bénigne, soulignant, comme pour la cytopathologie conventionnelle sur frottis ou ponction, la nécessité de confronter les résultats obtenus à d'autres paramètres cliniques et éventuellement, de répéter cet examen pour le même patient. Enfin l'apport des méthodes complémentaires d'immunocytochimie et/ou de biologie moléculaire s'avère importante à développer pour mieux caractériser ces cellules et leur potentiel agressif.

11

Cytologie de l'humeur vitrée : à propos d'une série de 182 cas

C. Boulagnon^a, C. Arndt^b, M. Pluot^a, M. Patey^a, P. Fornès^a, M.-D. Diebold^a

^a Anatomie et cytologie pathologiques ; ^b ophtalmologie, CHU Robert-Debré, Reims

Introduction et objectif.— Les liquides de vitrectomie ou de ponction d'humeur vitrée sont rarement adressés pour examen cytologique en dépit de publications montrant son intérêt diagnostique. Nous avons examiné cet apport diagnostique à partir de 182 examens cytologiques pratiqués dans notre laboratoire, sur une période de 20 ans.

Matériel et méthodes.— Notre étude, menée entre janvier 1988 et décembre 2008, a porté sur 182 prélèvements de liquide vitré de 167 patients (78 femmes et 89 hommes ; âge moyen : 53 ans). Le volume était compris entre 0,5 et 250 ml (en cas d'infusion de BSS peropératoire). Après cytocentrifugation ou étalement, les préparations ont été colorées par Papanicolaou, Diff-Quick/MGG. Un complément par colorations spéciales ou immunohistochimie a été réalisé si nécessaire. Ces examens étaient demandés dans les contextes d'hémorragie intra-vitréenne (HV), d'inflammation (hyalite/chorio-rétinite) ou d'autres lésions suspectes de néoplasie.

Résultats.— Aucune HV (82 cas) n'a été révélatrice de néoplasie. L'examen cytologique chez une patiente présentant une hyalite bilatérale a contribué au diagnostic d'un lymphome oculaire primitif (confirmation biopsique). L'examen cytologique dans le contexte de cinq hyalites chroniques a contribué aux diagnostics de 3 candidoses, 1 toxocarose, et une infection à *Propionibacterium acnes*. Un abcès postérieur et deux chorio-rétinites avaient pour causes respectivement une candidose et deux toxoplasmoses. L'examen cytologique de 18 lésions suspectes de néoplasies a contribué aux diagnostics d'un mélanome, de deux lymphomes B et d'une extension par contiguïté d'un carcinome spinocellulaire de l'angle interne (confirmations biopsiques). Le suivi des 14 autres patients a conforté le diagnostic cytologique de bénignité.

Discussion.— L'apport diagnostique de l'examen cytologique de l'humeur vitrée a été étudié dans une dizaine de séries publiées. Comme dans notre étude, la valeur prédictive positive de la cytologie pour le diagnostic de malignité était excellente. L'apport de la cytologie aux diagnostics étiologiques des pathologies inflammatoires était variable d'une étude à l'autre. Dans notre série, la confrontation de la cytologie avec les examens microbiologiques a été utile aux diagnostics d'infections bactériennes, fongiques et parasitaires.

Conclusion.— Notre étude montre l'intérêt de l'examen cytologique des liquides de vitrectomie et de ponction d'humeur vitrée. Les pathologistes devraient inciter les ophtalmologistes à faire examiner systématiquement ces liquides.

12

Valtricyt : validation du tri cellulaire informatisé en cytopathologie tumorale

H. Elie^a, M. Lécluse^a, A. Elmoataz^b, O. Lezoray^b

^a Service ACP, centre hospitalier public du Cotentin, Cherbourg-Octeville ; ^b université de Caen Basse-Normandie, Greyc, CNRS UMR 6072

Valtricyt est un projet de 3 ans qui a débuté en 2010, avec pour mission l'expertise de différentes méthodes d'analyse dans le domaine de la morphologie mathématique, et l'étude rétrospective et prospective de cas anatomo-cliniques. Ceci afin d'évaluer l'impact de la pathologie numérique comme aide au diagnostic et au pronostic pour le pathologiste. Il intègre la validation d'algorithmes innovants, issus de travaux collaboratifs hospitalo-universitaires, appliqués à des problématiques de cytopathologie tumorale. Cette étude a pour but l'analyse et la standardisation des différentes étapes qui conduisent à un tri cellulaire automatisé. La cytométrie par analyse d'images permet d'améliorer le diagnostic précoce des tumeurs (mésothéliome, carcinome urothélial de grade 1...) par une sélection automatique des cellules les plus atypiques, la quantification des paramètres karyométriques (ADN-ploidie, texture nucléaire...), et l'analyse des organisateurs nucléolaire AgNORS. Valtricyt intègre une étude comparative de 2 méthodes d'acquisition : une numérisation des images à partir d'un microscope photonique équipé d'une caméra tri-CCD, et la numérisation de grandes images obtenues avec un scanner haute résolution de type APERIO. Plusieurs méthodes de sélection automatique des contours nucléaires et cytoplasmiques ont été proposées dans le cadre de l'analyse des cellules colorées par la coloration standard de Papanicolaou et la coloration de Feulgen. Sur une analyse de 10,000 cellules nous avons obtenu un taux de segmentation nucléaire et cytoplasmique correcte de 94,6 %. Nous disposons d'un panel de 50 paramètres (taille, forme, couleur et niveaux de gris, texture) pour caractériser chaque noyau et chaque cytoplasme. Ces paramètres sont intégrés dans nos différents classifieurs pour permettre un tri cellulaire, soit par réseau neuronal, soit par analyse spectrale. Actuellement nous utilisons 2 types de classifieurs : classifieurs neuronaux de type MONNA (*Multiple Ordinate Neural Network Architecture*) et classifieurs par analyse spectrale utilisant 3 approches : supervisée, semi-supervisée et non supervisée. Ces différents classifieurs et ces 3 méthodes sont en cours d'expertise et de validation par le programme Valtricyt. Les premiers résultats montrent un taux de reconnaissance de 94,5 % pour les cellules nor-

males, et de 99 % pour les cellules anormales. Une amélioration et un meilleur équilibre des classes cellulaires pourraient améliorer le taux de reconnaissance des cellules. Les noyaux sont colorés par la coloration de Ploton au nitrate d'argent couplée à une contre-coloration nucléaire de Feulgen. L'étude multiparamétrique de la surface des AgNORS et d'un paramètre de forme permet de comparer l'aspect prolifératif d'une population cellulaire anormale avec une population témoin de cellules normales de même type, ce qui permet de dégager une expression de l'agressivité tumorale.

13

Examen cytologique des urines : étude de 382 cas

S. Charfi, H. Mnif, S. Ellouze, L. Sellami, S. Kolsi Jmal, C. Chaari, A. Khabir, T. Sellami-Boudawara

Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Introduction et but.— L'examen cytologique des urines est un examen simple, non invasif qui permet la recherche de cellules tumorales desquamant dans les urines et provenant d'une tumeur de la vessie ou des voies excrétrices hautes. Le but de ce travail est de préciser la place et la valeur de cet examen dans le diagnostic des tumeurs urothéliales.

Patients et méthodes.— Étude rétrospective de 382 cas d'examen cytologique des urines colligés sur une période de 4 ans (de janvier 2006 à décembre 2009). L'âge moyen des patients était de 58 ans (extrêmes allant de 14 à 95 ans). Il s'agissait de 320 hommes et de 62 femmes (sex ratio : 5,1). Les renseignements cliniques étaient précisés dans 138 cas (36,1%). Il s'agissait principalement d'un antécédent de tumeur vésicale dans 47 cas (34%) et d'hématurie dans 55 cas (39,8%). Les urines reçues étaient traitées selon une technique conventionnelle par une centrifugation. Les lames étaient colorées selon Papanicolaou.

Résultats.— Le diagnostic cytologique était comme suit : absence de signes cytologiques de malignité dans 277 cas (72,5%), présence de cellules atypiques dans 39 cas (10,2%), tumeur urothéliale papillaire dans 15 cas (3,9%), 1 cas de carcinome in situ (0,2%), urine inflammatoire dans 15 cas (3,9%) dont deux cas de mycose, urine hémorragique dans 5 cas (1,3%). L'examen cytologique était jugé non satisfaisant dans 30 cas (7,8%). Un antécédent de tumeur vésicale était noté dans 8 et 6 cas pour les cas diagnostiqués respectivement comme tumeur urothéliale papillaire et présence de cellules atypiques.

Discussion et conclusion.— L'examen cytologique des urines contribue au diagnostic initial des tumeurs urothéliales et surtout à la surveillance des malades. Il constitue ainsi un complément utile à la cystoscopie et à l'histologie. Bien qu'il présente une forte spécificité, cet examen est toutefois limité par sa faible sensibilité. Ses performances pourront être améliorés avec l'utilisation de nouvelles techniques, notamment celles basées sur l'analyse d'antigènes solubles ou sur de la biologie moléculaire.

14

La cytologie du liquide cébrospinal : intérêt diagnostique dans les métastases méningées d'un cancer du sein

S. Ellouze, H. Mnif, S. Kolsi, S. Charfi, S. Kammoun, C. Chaari, S. Makni, T. Boudawara

Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Introduction.— Les méningites carcinomateuses compliquent 5 % des cancers du sein. Leur diagnostic est difficile en raison de la clinique polymorphe. La cytologie du liquide cébrospinal (LCS) reste le « gold standard » dans leur détection malgré les progrès de l'imagerie et le développement des techniques non cytologiques d'analyse du LCS. Cette étude cytologique est difficile et délicate ; elle nécessite, en plus de l'expérience du cytologiste, une technique cytologique rigoureuse. Notre étude a pour but de préciser

les résultats de la cytologie du LCS dans les métastases méningées d'un cancer du sein et d'en discuter les causes d'erreur.

Matériels et méthodes.— Ce travail repose sur une étude rétrospective réalisée sur une période de 10 ans, dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de CHU Habib Bourguiba de Sfax, à propos de 87 LCS effectués chez 13 patients atteints de cancer du sein dans le cadre de recherche d'une métastase méningée. Les LCS recueillis étaient acheminés dans les plus brefs délais au laboratoire où ils étaient soumis à une cyto-centrifugation, un étalement sur lame et une coloration MGG.

Résultats.— Le nombre de patients inclus dans notre étude était de 13 dont 12 femmes et un homme avec un âge moyen de 50 ans. Parmi ces malades, 8 avaient un carcinome canalaire infiltrant, 4 présentaient un carcinome lobulaire infiltrant et un avait un carcinome mixte. Le nombre de LCS examinés par patient était variable ; 43 % avaient eu un seul examen cytologique, les autres en avaient au moins trois. À l'examen macroscopique, le LCS était clair dans 71 % des cas. À la cytologie, 36 % des LCS étaient acellulaires, 8 % étaient hémorragiques et 59 % étaient cellulaires. Les faux négatifs étaient nombreux (53 %). Lors de la première ponction lombaire la cytologie était positive dans seulement 41 % des cas. Après deux prélèvements la présence de cellules carcinomateuses était retrouvée dans 100 % des cas.

Commentaire.— La répétition des ponctions lombaires améliore le taux de détection des métastases méningées. Les faux négatifs sont nombreux et les causes d'erreur dans la cytologie du LCS sont dues particulièrement à la mauvaise technique qu'on peut résoudre en utilisant une bonne cyto-centrifugation qui a l'avantage d'être simple et rapide permettant une meilleure concentration avec le minimum d'altérations cellulaires. La quantité du LCS (volume de 10,5 ml), la vitesse d'acheminement du prélèvement au laboratoire et les techniques de coloration peuvent majorer la sensibilité de la cytologie. Des techniques non cytologiques plus sophistiquées (dosage des marqueurs tumoraux, cytométrie de flux et biologie moléculaire) peuvent améliorer les résultats.

15

Étude cytologique par apposition et cytométrie en flux (CMF) des prélèvements non médullaires suspects de pathologie hématologique : corrélations avec l'étude histologique

A. Werbrouck^a, F. Féger^{b,c}, M. Lagrange^b, P. Cervera^a, J.-F. Fléjou^a, B. Fabiani^a

^a Service d'anatomie et de cytologie pathologiques ; ^b laboratoire d'immunologie et hématologie biologiques, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, 75571 Paris cedex 12 ; ^c hôpital Saint-Antoine, AP-HP, faculté de pharmacie, 75270, Paris, cedex 06

La prise en charge diagnostique des prélèvements non médullaires suspects de pathologie hématologique repose sur l'histologie. Il est classique de considérer que l'étude cytologique par apposition et en CMF peut aider le diagnostic, mais les données chiffrées sur cette aide diagnostique sont rares.

Objet de l'étude.— Évaluer l'intérêt de l'étude cytologique par apposition et CMF dans la prise en charge diagnostique des prélèvements non médullaires suspects de pathologie hématologique.

Matériel et méthodes.— Les prélèvements, adressés à l'état frais, ont fait l'objet d'une apposition colorée par le MGG. Si l'aspect cytologique évoquait un lymphome non hodgkinien ou en cas de diagnostic difficile (réactionnel vs. lymphome à petites cellules) un prélèvement était adressé pour CMF. En CMF, un premier panel était réalisé avec les marqueurs T/NK (CD3, CD7, CD4, CD8, CD16, CD56) et B (K, L, CD79A, CD20, CD45), complété au besoin en fonction de la cytologie, de l'histologie et de l'immunohistochimie.

Résultats.— De 2001 à 2009, 222 prélèvements ont été analysés. L'apposition sans CMF a permis d'envisager le diagnostic de lymphome de Hodgkin dans 38 cas, sans le type, précisé par l'histologie ; dans 28 de 30 cas de lymphomes à grandes cellules B, la présence de grandes cellules orientait vers ce diagnostic, non évoqué dans 2 cas. L'apposition a permis le diagnostic de lymphome de Bur-

kitt dans 2 cas sur 3. L'association de la cytologie et de la CMF a permis de diagnostiquer 20 cas de lymphomes folliculaires. Dans 3 cas, le doute n'a pu être levé sans l'histologie. Le diagnostic de lymphome à petites cellules a été suspecté dans tous les 7 cas de lymphome du manteau, avec un diagnostic précis évoqué dans 3 cas. Les 16 LLC/lymphomes lymphocytiques ont tous été diagnostiqués ; dans un cas l'histologie a détecté la présence de cellules de Reed-Sternberg. Dans les 12 lymphomes à petites cellules B (marginal et lymphoplasmocytaire), le diagnostic, suspecté cytologiquement, a été confirmé par l'histologie et la CMF. Le diagnostic de pathologie réactionnelle, suspecté dans 40 cas, a été confirmé et précisé par l'histologie.

L'apposition n'a pas permis de trancher, sans l'histologie, entre pathologie réactionnelle et :

- lymphome à petites cellules B dans 8 cas ;
- lymphome T dans 7 cas.

Dans les 22 lymphomes T, le lymphome a été suspecté en cytologie dans 8 cas, et dans 2 cas ont été évoqués un lymphome de Hodgkin et une métastase.

Conclusion. – L'étude des empreintes des prélèvements suspects de lymphome est un moyen simple et rapide de sélectionner les cas pour lesquels une étude en CMF sera utile au diagnostic de lymphome ; elle permet une étude cytologique plus fine que l'histologie, dont elle représente un complément indispensable.

16

Facteurs prédictifs de survie sans récurrence après œsophagectomie pour cancer

T. Poghosyan^a, A. Dechartres^b, M. Chirica^a, J. Villa^c, N. Munoz-Bongrand^a, P. Cattani^a, E. Sarfati^a

^a Service de chirurgie générale, digestive et endocrinienne, hôpital Saint-Louis, Paris ; ^b département de biostatistiques, hôpital Saint-Louis, Paris ; ^c service de radiothérapie, hôpital Saint-Louis, Paris

Introduction. – Malgré les bons résultats de la radio-chimiothérapie exclusive chez des patients sélectionnés, la chirurgie reste le traitement de choix des carcinomes de l'œsophage. Le but de ce travail est d'évaluer la survie sans récurrence (SSR) après œsophagectomie pour cancer, ainsi que les facteurs pronostiques associés.

Méthodes. – Tous les patients ayant eu entre 2000 et 2007 à l'hôpital Saint-Louis à Paris une œsophagectomie pour cancer, à l'exception des tumeurs du cardia, ont été évalués rétrospectivement. Les données cliniques et anatomopathologiques ont été recueillies à l'aide d'une grille standardisée. Les facteurs prédictifs de SSR ont été recherchés par analyse uni et multivariée.

Résultats. – Durant cette période, 77 patients (H : 84 %, âge moyen 63 ± 11 ans) ont eu une œsophagectomie pour cancer (épidermoïde = 45 %). Vingt et un patients (27 %) ont reçu une radio-chimiothérapie néo-adjuvante. L'intervention comprenait une thoracotomie dans 82 % des cas. La mortalité hospitalière était de 5 % et la morbidité globale de 57 % : pneumopathies infectieuses (40 %), fistules anastomotiques intra-thoraciques (8 %) ou cervicales (9 %), nécroses du transplant (5 %). Le taux de résection R0 était de 84 %. Le stade tumoral était 0 (n = 10 ; 13 %), I (n = 14 ; 18 %), IIA (n = 13 ; 17 %), IIB (n = 15 ; 19 %) et III (n = 25 ; 32 %). La durée moyenne de suivi après résection était de 29 mois (± 27). Les SSR à 2 et 5 ans étaient de 45 % (IC 95 % : 34–58) et de 30 % (IC 95 % : 20–44), respectivement. La médiane de SSR était de 19 mois (IC 95 % : 13–40). Les facteurs significativement associés à une SSR étaient : le stade tumoral en particulier le stade 3 par rapport aux stades 0, 1 et 2A (RRI = 3,7, IC 95 % 1,9–7,1), l'engainement tumoral péri-nerveux (RRI = 2,3, IC 95 % 1,3–4,2), l'envahissement ganglionnaire (RRI = 4,0, IC 95 % : 2,1–7,5), veineux (RRI = 2,5, IC 95 % 1,3–4,7) et le nombre d'adénopathies positives sur la pièce opératoire (RRI = 1,14 (1,1–1,2) p < 0,001. Ainsi le rapport des risques instantanés de récurrence augmentait en moyenne de 14 % pour chaque adénopathie supplémentaire. En analyse multivariée, les facteurs indépendamment de SSR étaient : le stade et l'envahissement lymphatique ganglionnaire.

Conclusion. – Cette étude confirme l'amélioration de la SSR récemment rapportée dans la littérature après œsophagectomie pour cancer, résultat d'une meilleure sélection et gestion des candidats à la chirurgie. Cependant, le stade tumoral ainsi que l'envahissement ganglionnaire restent des facteurs de mauvais pronostic.

17

Carcinome rénal associé aux translocations xp11 et pécome utérin chez une patiente de 54 ans

A. Cornelius^a, O. Kerdraon^a, P. Colin^b, L. Zini^b, J. Biserte^b, L. Lemaitre^c, X. Leroy^a

^a Pôle d'anatomie pathologique, CHRU Lille ; ^b service d'urologie, hôpital Huriez, CHRU Lille ; ^c service d'imagerie, hôpital Huriez, CHRU Lille

Le carcinome rénal associé aux translocations Xp11 est une entité récemment reconnue par l'OMS et atteignant principalement les adolescents et adultes jeunes. Nous rapportons une observation chez une patiente âgée de 54 ans suspecte d'être porteuse d'une sclérose tubéreuse de bourneville. Un bilan d'imagerie pour des douleurs abdomino-pelviennes faisait découvrir une volumineuse masse rénale de 23 cm associée à une seconde tumeur de la paroi utérine mesurant 7 cm. La tumeur du rein correspondait à une prolifération d'allure épithéliale faite de tubules et plages de cellules claires ou éosinophiles. Les cellules tumorales n'étaient que focalement immunomarquées par la cytokératine AE1/AE3 avec en revanche un marquage nucléaire diffus et intense par l'anticorps anti-TFE3. Les marqueurs musculaires ainsi que l'HMB45 et la Melan-A étaient négatifs. Un réarrangement du gène TFE3 était identifié par technique FISH, ce qui conduisait au diagnostic de carcinome associé aux translocations Xp11. La tumeur développée dans la paroi pelvienne était d'architecture différente, il s'agit d'une prolifération de cellules fusiformes ou ovoïdes avec de nombreux vaisseaux à paroi épaisse. Les marqueurs épithéliaux étaient négatifs ainsi que le CD34, le CD117 et la protéine S-100. On notait en revanche un marquage diffus avec l'actine lisse et la desmine. L'HMB45 marquait de façon focale les cellules tumorales péri-vasculaires. Il existait un marquage faible et focal avec l'anticorps anti-TFE3. Le diagnostic de Pécome pelvien était retenu. Il s'agit à notre connaissance de la première description d'association d'un carcinome rénal à translocation avec un PEcome. Dans une publication récente, Argani et al [1] ont rapporté deux cas pédiatriques de carcinome rénal à translocation Xp11 mélanotiques présentant des aspects morphologiques de recouvrement entre carcinome, PEcome et mélanome. Notre cas apporte un exemple complémentaire pour reconnaître un spectre tumoral au sein de la famille des tumeurs MiTF (Microphthalmia-Associated-Transcription-Factor).

Référence

[1] Argani et al, Am J Surg Pathol 2009;33:609–19.

18

Les carcinomes thyroïdiens différenciés : à propos d'une série homogène de 52 cas

L. Beddar^a, M. Bendridi^b, N. Nouri^c, F. Hamaizia^a, C.H. Labani^a, Z. Tebbi^a

^a Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques ; ^b service de chirurgie ; ^c service d'endocrinologie, CHU Benbadis de Constantine, Algérie

Les carcinomes thyroïdiens différenciés naissent des cellules vésiculaires et ont en commun des caractéristiques de tumeurs fonctionnelles : sécrétion de thyroglobuline (TG) par la tumeur et ses métastases. Cette propriété, retrouvée de façon constante en immuno-histochimie est de grande valeur pour le diagnostic. En particulier pour l'identification des métastases.

But. – Étayer les critères histologiques et pronostiques de ces carcinomes, et en particulier les variantes du carcinome papillaire qui correspondent à de véritables entités anatomo-cliniques de difficultés diagnostiques variables. Notre étude a porté sur 52 cas que nous avons recensés durant deux années, 23 % des cancers sont de décou-

verte fortuite ce qui reste considérable comparé aux cas suivis pour goître et ou nodule. La prédominance des carcinomes thyroïdiens chez les patients de sexe féminin est confirmée dans notre étude ; la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 30–39 ans soit dans 29,4% des cas plus précocement par rapport à la tranche d'âge des hommes se situant entre 40–59 ans. Par contre, on retrouve une atteinte plus tardive chez les hommes qui va au delà de 70 ans soit 11,11% des cas. L'âge médian de nos malades est 41,5 ans, les moyennes d'âge sont de 43,2 ans avec un âge minimum de 8 ans et un âge maximum de 86 ans. La cytologie n'occupe pas une place de privilège dans notre recrutement, vu qu'elle n'a été pratiquée que dans 28% des cas ce qui reste un faible pourcentage. La répartition des types histologiques montre une nette prédominance du carcinome papillaire qui de 76,9%. La répartition des variantes du carcinome papillaire est dominée par la variante du CP encapsulé, suivie de la variante du CP dans sa forme vésiculaire qui représente 22% des cas. L'infiltration de la capsule est retrouvée dans 21,2% des cas parmi les 52 cas 7 cas d'entre présentés une effraction capsulaire et des embolies vasculaires.

Conclusion.— Depuis quelques années, le panorama du cancer thyroïdien s'est beaucoup modifié. Le cancer thyroïdien fait partie des tumeurs rares puisqu'il ne représente qu'environ 1% de l'ensemble des cancers. On assiste, cependant, depuis 30 ans, en partie sous l'effet d'un dépistage plus actif et d'une modification des pratiques anatomo-pathologiques à une augmentation importante de l'incidence s'effectuant principalement aux dépens des petits cancers papillaires de bon pronostic.

19

Intérêt de la biopsie bronchique dans le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire (étude sur 10 ans)

N. Lemaici, Z. Tebbi, F. Cheddadi

Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Benbadis, Constantine, Algérie

Le cancer broncho-pulmonaire est la première cause de mortalité par cancer dans le monde, il reste un problème majeure de santé publique impliquant la responsabilité du pathologiste à qui revient la confirmation du diagnostic suspecté cliniquement, Radiologiquement et/ou endoscopiquement, et la précision exacte du type histologique ce qui conditionne l'attitude thérapeutique et le pronostic. Il s'agit d'un cancer de l'homme, cependant le nombre de femmes atteintes par ce type de cancer ne cesse d'augmenter. Cette grande fréquence résulte d'un facteur de risque : le tabagisme. En dehors de la prévention, l'objectif est de faire le diagnostic aux stades des petites tumeurs opérables, en créant des groupes de travail pluridisciplinaires afin de définir une stratégie commune pour la prise en charge des malades. Notre étude sur 10 ans concernant 440 cas de cancers broncho-pulmonaires diagnostiqués par biopsies bronchiques, nous permet de préciser un certain nombre de caractères qui viennent appuyer différents résultats de la littérature :

- limites de la faisabilité de la classification (OMS) des cancers broncho-pulmonaires sur biopsie bronchique par fibroscopie ;
- sensibilité de la biopsie bronchique dans le diagnostic des formes communes de cancers broncho-pulmonaires ;
- intérêt de l'immunohistochimie dans le diagnostic des cancers broncho-pulmonaires.

20

Les adénomes papillaires du poumon : à propos de 4 cas

O. Ismail^a, E. Braham^a, H. Hassen^b, N. Chaouch^b, A. Marghli^c, A. Ayadi^a, F. El Mezni^a

^a Service d'anatomie pathologique ; ^b service de pneumologie ;

^c service de chirurgie thoracique, hôpital Abderrahman-Mami Ariana, Tunis, Tunisie

L'adénome papillaire du poumon est une tumeur bénigne rare avec moins de 20 cas rapportés dans la littérature. Le but de ce travail

est d'en rappeler les aspects anatomo cliniques et d'en discuter les différents diagnostics différentiels. Nous rapportons 4 cas de cette tumeur pulmonaire diagnostiqués chez 2 hommes et 2 femmes âgés respectivement de 51, 56, 64 et 74 ans. Macroscopiquement, il s'agissait de nodules intra parenchymateux fermes et blanc grisâtres mesurant entre 1,5 et 3 cm. À l'examen histologique, ces nodules étaient constitués d'une prolifération cellulaire papillaire, non encapsulée mais bien circonscrite. Les papilles étaient bordées par des cellules cubo-cylindriques à noyaux ronds ou ovales sans atypie ni mitose. Des inclusions intranucléaires éosinophiles étaient notées dans un cas. En immunohistochimie, les cellules tumorales étaient négatives à la cytokératine 20 et à la thyroglobuline et exprimaient TTF1 et la Cytokératine 7. L'exploration des patients n'a pas trouvé de lésion thyroïdienne et le diagnostic d'adénome papillaire du poumon a été retenu. En conclusion, l'adénome papillaire du poumon se présente sous la forme d'un nodule pulmonaire solitaire sans caractères radiologiques spécifiques. Son diagnostic est histologique et doit éliminer une métastase pulmonaire d'un carcinome papillaire de la thyroïde. La TTF1 étant exprimé dans les 2 cas, le recours à la Cytokératine 7 et à la thyroglobuline est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

21

Intérêt pronostique de l'utilisation de trois immunomarqueurs contre l'héparanase, VEGF et p53 impliqués dans la dissémination des tumeurs cancéreuses mammaires. Étude rétrospective sur une population de patientes atteintes de tumeurs mammaires traitées au CHU de Brest huit ans après le diagnostic

P. Zanchetta, G. Uguen, P. Marcorelles, V. Conan-Charlet,

N. Lagarde

Service d'anatomie pathologique, CHU Morvan, 2, avenue Foch, 29200 Brest, France

Le cancer du sein est une maladie pour laquelle la prévention et un traitement adaptés lors du diagnostic sont de nature à améliorer le pronostic et le taux de survie. L'utilisation de marqueurs immunologiques dans un but pronostique cherche à évaluer le degré d'agressivité potentielle des tumeurs cancéreuses. Dans le cadre de l'analyse d'une population de femmes traitées pour des tumeurs cancéreuses mammaires au CHU de Brest en 2001, nous avons étudié l'expression de l'héparanase par immunohistochimie (anti-héparanase HPA1) dans différents cas cliniques de tumeurs mammaires, canalaire et lobulaire et corrélé cette expression avec le caractère malin invasif des lésions en association avec l'expression de différents marqueurs d'agressivité des tumeurs mammaires que sont p53 et VEGF et le taux de survie à 8 ans. L'héparanase est une enzyme présente dans la majorité des tissus jouant un rôle dans la dissémination des lésions cancéreuses à un stade précoce. Son activité permettrait aux cellules qui l'expriment de lyser la membrane basale et de détruire la matrice extracellulaire des tissus environnants favorisant ainsi une dissémination locale ou locorégionale des lésions débutantes ou avancées. En associant l'immunodétection de l'expression de l'héparanase à celle de deux autres marqueurs de facteurs de risque supposés favoriser l'évolution du processus cancéreux que sont p53, marqueur de l'apoptose et VEGF – marqueur de l'angiogénèse et la lymphangiogénèse – nous avons voulu vérifier s'il existait une synergie d'expression de ces trois marqueurs dans l'agressivité locale des tumeurs en observant le devenir des patientes 8 années après la découverte et le de traitement de leurs tumeurs mammaires.

Seul P53 présente un caractère pronostic prouvé pour les tumeurs de type canalaire in situ et leur évolution vers un cancer invasif et métastatique et, comme l'héparanase, VEGF fait l'objet de recherches approfondies. En combinant l'analyse simultanée des trois immunomarquages nous avons mis en évidence une corrélation entre l'expression localisée des trois marqueurs de façon simultanée et une agressivité accrue des tumeurs influant sur le taux de survie. Sur la population de 79 patientes traitées en 2001 et suivies

jusqu'en 2009 nous avons observé que l'expression des trois facteurs dans le même site histologique (45,71 % – 35 patientes – comparé à 28,21 % – 34 patientes – dans le groupe sans récurrence) était statistiquement plus élevé (61,5 %) dans le groupe des patientes décédées. En accordant une valeur pronostique aux résultats de cette étude, nous pourrions faire évoluer la prise en charge des patientes qui présentent un facteur de risque plus élevé.

22

L'adénomyome de l'ampoule de Vater : un vrai piège diagnostique

A. Elktaibi, N. Harchichi, S. Mesmoudi, A. Haddan, A. Jahid,

Z. Bernoussi, F. Mansouri, N. Mahassini

Service d'anatomie pathologique, centre hospitalier Ibn Sina, Rabat, Maroc

Introduction. – L'adénomyome de l'ampoule de Vater est une lésion bénigne simulant cliniquement, radiologiquement et lors de l'intervention une pathologie tumorale maligne du carrefour biliopancréatique. Le diagnostic est fréquemment fait sur une pièce de duodéno pancréatectomie céphalique. L'analyse des cas et la revue de la littérature montrent que la connaissance de cette pathologie, tant du point de vue de l'imagerie que de l'anatomopathologie permettent parfois d'éviter des résections lourdes et inutiles.

Observations. –

Cas 1. – Patient de 41 ans, admis pour ictère cholestatique. Biologiquement, il existait une cholestase hépatique. Les explorations radiologiques ont révélé un processus lésionnel du carrefour biliodigestif. L'intervention chirurgicale a retrouvé une tumeur de l'ampoule de Vater indiquant une duodéno pancréatectomie céphalique (DPC). L'examen histologique montrait la présence d'une lésion bénigne adénomyomateuse composée de structures glandulaires tubulaires, bordées d'épithélium cylindrique ou cuboïde sans atypies nucléaires ni mitoses, entourées par du tissu musculaire lisse hyperplasique.

Cas 2. – Patiente de 52 ans, présentant une douleur épigastrique sans ictère. Le bilan hépatique était sans anomalies. L'échographie abdominale a mis en évidence une dilatation de la voie biliaire principale. La bili-IRM a objectivé la présence d'un petit nodule de 12 mm de grand axe au niveau de la tête du pancréas. L'étude histologique de la pièce de DPC a montré un adénomyome de la papille duodénale majeure associé à une hétérotopie pancréatique.

Discussion. – L'adénomyome est une maladie bénigne rare, décrite sur tout l'arbre biliaire. Bravet, en 1913, a décrit cette néoformation au niveau de la papille. Cette localisation apparaît rare, mais de grande conséquence thérapeutique puisque les diagnostics différentiels sont les tumeurs malignes du carrefour biliopancréatique. Burhans et Myers ont estimé l'incidence de l'adénomyome à 0,1% de toutes les interventions sur l'arbre biliaire. Les auteurs considèrent l'hétérotopie pancréatique, l'adénomyome et l'hamartome myoépithélial comme des variantes d'un même processus montrant des aspects histologiques variables selon le degré de la différenciation lésionnelle. Hammarstrom et al. proposent de réaliser une sphinctérotomie endoscopique et des biopsies multiples. D'autres auteurs effectuent une échocystoscopie pour évaluer l'extension locorégionale de la lésion et permettre la réalisation de prélèvements biopsiques guidés et profonds. La généralisation de l'échocystoscopie avec biopsies devrait améliorer dans le diagnostic de cette pathologie ampullaire et biliaire bénigne. Les indications de la DPC doivent être réfléchies et certaines.

Conclusion. – L'adénomyome de la voie biliaire principale est une pathologie bénigne pouvant simuler cliniquement, radiologiquement et chirurgicalement une pathologie tumorale maligne. La connaissance de cette pathologie bénigne, même rare, est importante afin de pousser les explorations invasives devant un nodule de la papille duodénale majeure se présentant comme néoplasique. Cette attitude pourrait permettre d'éviter certaines duodéno pancréatectomies céphaliques inutiles.

23

Hémangioendothéliome rétifforme chez un enfant survenant sur un lymphangiome kystique traité par Picibanil®

A.F. Albertini^a, E. Calonje^b, M. Demarche^c, N. Brousse^a, S. Fraitag^a

^a Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France ; ^b service de pathologie, St Thomas Hospital, Londres, Royaume-Uni ; ^c service d'oncologie pédiatrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique

L'hémangioendothéliome rétifforme (HER) est un angiosarcome cutané rare, de bas grade de malignité (malignité intermédiaire) affectant tous les âges, mais avec une prédilection pour l'adulte jeune. Les cas chez l'enfant sont exceptionnels. Le traitement en est l'exérèse élargie. A., 6 ans, était suivie pour un lymphangiome kystique cervicothoracique, volumineux, ayant bénéficié d'une injection directe intralésionnelle de Picibanil® (OK-432). Cette injection était suivie d'une réaction inflammatoire importante, dans le but de scléroser le lymphangiome, et d'une surinfection nécessitant drainage et traitement antibiotique. La lésion initiale s'affaissait mais un an après se développait au même niveau un placard infiltré, érythémateux, violacé qui s'étendait progressivement sur l'épaule et en latérothoracique gauche. L'aspect en était inquiétant par son évolutivité et l'infiltration mamelonnée sous-jacente. Il n'existait pas d'adénopathie satellite. Une biopsie cutanée était réalisée. Elle montrait une prolifération vasculaire disséquante dermohypodermique constituée de longs vaisseaux à lumière étroite, de forme irrégulière, d'allure arborescente. Ces vaisseaux étaient bordés d'une couche de cellules endothéliales rondes ou polyédriques, avec un cytoplasme rosé et un noyau faisant protusion dans les lumières vasculaires prenant l'aspect de cellules « en clou de tapissier ». On pouvait également observer en profondeur des vaisseaux dilatés d'où émergeaient des projections papillaires donnant un aspect gloméruloïde rappelant la tumeur de Dabska. Les cellules endothéliales montraient une nette différenciation lymphatique (D2-40+). Ces aspects permettaient de poser le diagnostic d'Hémangioendothéliome Rétifforme (HER) comportant des foyers à type de Tumeur de Dabska. L'HER est une tumeur vasculaire de bas grade de malignité présentant une image histologique caractéristique rappelant le rete testis. Cette tumeur peut se développer sur un lymphoedème chronique. Elle a très rarement été décrite chez l'enfant et encore jamais en regard d'un lymphangiome kystique, à la différence, de la tumeur de Dabska ou PILA (angioendothéliome papillaire intralymphatique ou papillary intralymphatic angioendothelioma), tumeur vasculaire rare également de bas grade de malignité 1-3. Dans notre observation, on observait des foyers lésionnels rappelant la tumeur de Dabska (aspects gloméruloïdes) en bordure profonde de la biopsie. En réalité, il existe très probablement, un chevauchement entre ces deux tumeurs vasculaires, l'HER et l'angioendothéliome papillaire intralymphatique, toutes deux d'origine lymphatique. Pour certains auteurs, le PILA correspondrait à la forme infantile de l'HER. La survenue de cette lésion sur un lymphangiome n'est probablement pas fortuite. On peut s'interroger sur le rôle du Picibanil®, agent sclérosant utilisé depuis assez peu d'années, dans la survenue de cette tumeur. Aucun épisode de ce type n'a cependant été rapporté comme effet secondaire.

24

Forme trompeuse pseudolymphomateuse d'un angiosarcome

A.F. Albertini, N. Brousse, S. Fraitag

Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France

L'angiosarcome cutané (AC) est un sarcome de haut grade de malignité survenant le plus souvent chez le sujet âgé, en général de mauvais pronostic (moyenne de survie de 2ans¹). L'AC se présente sous trois formes cliniques différentes : angiosarcome de la face et du cuir chevelu, angiosarcome associé à un lymphoedème chronique et angiosarcome post radiothérapie. Lorsqu'il est bien différencié son diagnostic est facile. En revanche il peut être très

piégeant dans les formes peu différenciées ou épithélioïdes. Une forme mimant un lymphome ou un pseudolymphome a été récemment individualisée et constitue également un piège diagnostique. Une femme de 85 ans était opérée pour une suspicion de carcinome basocellulaire du cuir chevelu. Histologiquement, on observait un carcinome basocellulaire de type nodulaire infiltrant le derme. Sous cette lésion, on observait un infiltrat lymphocytaire dense occupant le derme profond et l'hypoderme et atteignant la limite profonde du prélèvement. Cet infiltrat s'organisait en follicules lymphoïdes bien différenciés faisant évoquer plutôt une hyperplasie lymphoïde réactionnelle qu'un lymphome folliculaire. Une reprise d'exérèse en profondeur était toutefois conseillée en raison du caractère inhabituel de cette lésion mais n'était pas réalisée. Trois ans plus tard, une biopsie cutanée de la même zone était adressée pour suspicion de récurrence du carcinome. Cette fois on observait une prolifération tumorale formant des cavités irrégulières bordées par des cellules atypiques d'aspect endothélial. Ces cavités étaient bordées de projections papillaires avec un axe conjonctif tapissé de cellules endothéliales atypiques pourvues d'un noyau irrégulier hyperchromatique et exprimant le CD31. Ces vaisseaux anormaux semblaient être interconnectés formant un réseau. S'y associait le même infiltrat lymphoïde. Un nouvel examen du premier prélèvement assorti d'une immunohistochimie révélait déjà la présence de cette prolifération vasculaire partiellement masquée par l'infiltrat lymphoïde. Le diagnostic d'angiosarcome cutané dans une forme « pseudolymphomateuse » était retenu. La forme « pseudolymphomateuse » d'un angiosarcome est décrite récemment dans une série de 4 cas. Dans 2 cas sur 4, elle se présentait sous la forme de petites lésions papuleuses du visage mimant une rosacée. Cette forme est particulièrement piégeante car elle mime un lymphome cutané B centro-folliculaire ou une hyperplasie lymphoïde réactionnelle, l'infiltrat lymphoïde pouvant totalement masquer l'angiosarcome à moins d'un examen très attentif. La difficulté était encore accrue dans notre observation par la présence d'un carcinome basocellulaire en regard, ce pourquoi la patiente était opérée. Par ailleurs, cette série semblait montrer que le pronostic était meilleur : évolution plus longue et moindre extension métastatique. Dans notre cas, la patiente était en excellent état général, trois ans après, sans localisation secondaire. La forme pseudolymphomateuse d'un angiosarcome cutané nécessite d'être connue car elle représente un piège diagnostique pouvant aboutir à un retard au diagnostic.

25

Étude de l'association entre le polymorphisme génétique de la dihydropyrimidine déshydrogénase et le risque de survenue du cancer colorectal dans la population ouest algérienne

M. Aberkane^{a,b}, M.A. Lorient^c, A.M. Houllier^c, A. Boudjema^d, M. Fodil^{a,d}, B. Larbaoui^e, F. Zemani^d, T. Sahraoui^a, F.Z. El Kebir^a
^a Faculté des sciences, université d'Oran, Algérie ; ^b service de génétique, faculté de médecine, université d'Oran, Algérie ; ^c Inserm U-775, centre universitaire des Saints-Pères, Paris, France ; ^d laboratoire de génétique moléculaire appliquée, Usto, Oran, Algérie ; ^e service d'oncologie, CHU d'Oran, Algérie

En plus de son rôle primordial dans le catabolisme du 5-fluorouracile (5-FU), une molécule fréquemment utilisée dans la chimiothérapie du cancer, la Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est également l'enzyme qui catalyse la première étape du métabolisme des pyrimidines. À ce jour, les polymorphismes génétiques affectant les enzymes intervenant dans la synthèse des pyrimidines ont été associées au risque de survenue du cancer du côlon mais aussi du Lymphome malin. En conséquence, il semble plausible biologiquement qu'il puisse exister une association entre les polymorphismes du gène DPYD codant pour la DPD et la survenue du cancer colorectal (CCR), même si aucune étude sur cette association n'a été encore publiée concernant ce cancer. Afin d'explorer cette relation d'association entre le polymorphisme de ce gène et la survenue du CCR, nous avons recherché les fréquences des SNP 1601G > A, A de 1627 > G, 1679 T > G, 1740 + 39 C > T, 1740 + 40 a > G, 1905 + 1 G > A

et A de 2846 > T du gène DPYD sur des patients présentant un CCR et une population témoin de l'Ouest algérien. Nous avons constitué une bibliothèque de 123 ADN (73 CCR et 50 contrôles) et un séquençage a été réalisé pour détecter la fréquence de ces SNPs sur ces deux populations. Résultats : Nous n'avons retrouvé aucune association statistiquement significative entre les SNP étudiés et le développement du CCR. Nous en avons conclu que les polymorphismes du gène DPYD seuls ne prédisposaient pas au cancer colorectal dans notre population. Cette étude est une contribution à l'enrichissement de la banque de données concernant le gène DPYD, reportant, pour la première fois, les fréquences alléliques et génotypiques de ce gène caractérisant la population Algérienne. Par ailleurs, étant donnée l'implication de cette enzyme dans la survenue de la toxicité au 5FU, l'exploration des polymorphismes de ce gène dans notre population de patients semble indispensable. Ce premier travail va nous aider à rechercher les corrélations entre certains polymorphismes de ce gène et la survenue d'autres pathologies mais aussi à optimiser les traitements à base de 5FU administrés dans la chimiothérapie du CCR, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi.

26

Aspect histopathologiques des poumons pour deux cas mortels de grippe liés au virus H1N1

F. Forest^a, S. Duband^{a,b}, S. Pillet^c, B. Pozzetto^c, M. Péoc^{h,a,b}
^a Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Nord ; ^b service de médecine légale, hôpital Bellevue ; ^c service de virologie, hôpital Nord, CHU Saint-Etienne, 42055, Saint-Étienne cedex 2

Malgré la polémique actuelle sur le statut de pandémie et le rationnel de la prévention nationale et de la vaccination contre la grippe H1N1, ce virus a été impliqué dans 258 décès en France métropolitaine (chiffre officiel au 15 janvier 2010). Nous rapportons deux observations de cas mortels de grippe liés au virus H1N1 touchant des sujets jeunes (26 et 36 ans) dont l'une de révélation très brutale par une mort subite sur la voie publique. Nous décrivons les lésions pulmonaires observées à l'autopsie. L'examen histologique montrait des dommages alvéolaires diffus et un aspect ballonisé des pneumocytes II dans les 2 cas. Dans les deux cas l'identification virale s'est faite par PCR en temps réel. Pour l'un des deux, le séquençage du génome viral a montré une mutation (dite « 222 ») à l'origine d'un tropisme viral alvéolaire. Aucune surinfection bactérienne n'a été mise en évidence. Nous soulignons par ces deux observations l'important rôle de Santé Publique que joue l'autopsie encore actuellement.

27

Enquête sur l'acceptation des autopsies médicales auprès du public et des personnels de santé au CHU de Saint-Etienne

A.S. Meon^a, F. Forest^a, P. Cathébras^b, J.-M. Phelip^c, J.-M. Prades^d, M. Péoc^h^{a,e}, S. Duband^{a,e}
^a Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Nord ; ^b service de médecine légale, hôpital Bellevue, CHU de Saint-Étienne, 42055, Saint-Étienne cedex

Introduction.— Le dramatique déclin des autopsies médicales n'est plus à démontrer. Parmi les explications souvent données pour l'expliquer, figure, en bonne place, celle selon laquelle les familles des personnes décédées s'opposent à cet examen. L'objectif de cette étude était d'évaluer la proportion de personnes refusant la pratique de l'autopsie si elles-mêmes venaient à mourir (comme le prévoit, en principe, la loi), d'évaluer les raisons d'un éventuel refus, notamment vis-à-vis de leurs pratiques religieuses, d'étudier l'impact d'un entretien personnalisé explicatif concernant cet examen et de celui des connaissances médicales auprès des professionnels de santé.

Matériel et méthode.— Un questionnaire a été distribué à l'ensemble des praticiens hospitaliers de notre établissement comportant 5 questions relatives à la pratique d'une autopsie sur

leur propre corps en cas de décès. Un questionnaire similaire a également été distribué auprès de patients hospitalisés ou venant en consultation. Ce questionnaire s'accompagnait ou non d'un entretien personnalisé permettant d'expliquer le rôle de l'examen et de répondre à leurs questions.

Résultats.— L'étude est en cours au moment de la rédaction de l'abstract, mais l'échéance est prévue le 15 juin 2010. Les résultats préliminaires montrent un bon accueil de l'enquête avec un faible taux de refus de participation et un faible taux de refus de l'examen.

Conclusion.— Sous réserve des résultats définitifs, il semblerait qu'en interrogeant directement les concernés et en demandant un accord de leur part pour la pratique de cet examen, le taux de refus soit faible. Le législateur, en demandant la recherche d'une non-opposition à la pratique de l'autopsie (et donc, indirectement, l'accord de la famille) a probablement nuit à la pratique de l'autopsie médicale (et, très probablement, également à celle des prélèvements d'organes à visée thérapeutique). La loi devrait donc être revue pour que figure dans le dossier médical, le consentement direct de la personne pour la pratique de cet examen.

28

Gliomes grade II-III classés avant 2003 revus et... corrigés. Aide de l'immunohistochimie et de l'imagerie

A. Maran-Gonzalez^a, M. Fabbro^b, P. Perray^c, L. Bauchet^d, V. Costes^a, V. Rigau^a

^a Anatomie pathologique, CHU Montpellier ; ^b oncologie CAC Montpellier ; ^c Santé publique, Nîmes ; ^d neurochirurgie, CHU Montpellier

Introduction.— Les classifications anatomopathologiques actuelles concernant les tumeurs gliales sont parfois contestées et remises en cause en raison d'un manque de reproductibilité inter et intraobservateur et donc de corrélation pronostique. Cette étude consistait à étudier une série de tumeurs gliales antérieures à 2003, classées grade II ou III, et à les reclasser selon les classifications de Sainte Anne et de l'OMS 2000/2007, notamment à l'aide de l'imagerie et de l'immunohistochimie. Les objectifs de cette étude étaient multiples : comparer les classifications OMS et Sainte Anne, objectiver un éventuel manque de reproductibilité inter observateur, déterminer les données les plus significativement liées à la survie.

Matériel et méthode.— L'étude porte sur des patients adultes, opérés et suivis pour une tumeur gliale de grade II ou III, entre 1996 et 2003, à Montpellier. Pour chaque patient un recueil exhaustif était réalisé concernant les données cliniques et les données d'imagerie IRM ou TDM lorsqu'elles étaient disponibles. Les lames histologiques étaient revues en aveugle et 38 données anatomopathologiques (compte-rendu fiche standardisé) étaient recueillies. Une étude immunohistochimique était ensuite réalisée à l'aide des anticorps anti GFAP, P53, Neurofilament et Ki67. Suite à ce recueil, le diagnostic final était revu et éventuellement corrigé, selon les classifications de l'OMS 2000/2007 et de Sainte Anne. **Résultats** 129 patients répondant à tous ces critères ont pu être enregistrés. L'IRM et du matériel en paraffine pour étude immunohistochimique étaient accessibles dans 81 cas. Il s'agissait dans 43% de femmes et dans 57% d'hommes. Le rehaussement de la prise de contraste était noté dans 76% des cas. **Discussion** Cette étude confirme le manque de reproductibilité dans la classification OMS des tumeurs gliales, sur laquelle sont pourtant basées les décisions thérapeutiques actuelles. L'étude est poursuivie pour comparer les classifications OMS et Sainte Anne, pour rechercher si un groupe de plusieurs facteurs histologiques associés pourrait être significativement lié à la survie et pour analyser l'apport de l'imagerie et de l'immunohistochimie dans la classification de ces tumeurs.

Conclusion.— La nouvelle classification aidée par l'immunohistochimie et l'imagerie est indiscutablement plus concordante avec les essais récents de phase III.

29

La galectine-1 est-elle un facteur pronostique des ostéosarcomes ?

S. Le Guellec^a, C. Bouvier^b, M.-B. Delisle^a, B. Lepage^c, G. de Pinieux^d, C. Schiff^e, A. Gomez-Brouchet^a

^a Service d'anatomie pathologique, CHU Rangueil et Inserm U 858, I2MR, Toulouse ; ^b service d'anatomie pathologique, CHU La Timone, Marseille ; ^c service d'épidémiologie, CHU Purpan, Toulouse ; ^d service d'anatomie pathologique, CHU Trousseau, Tours ; ^e Inserm UMR 631, CNRS UMR 6102, Marseille

Le pronostic des ostéosarcomes de haut grade dépend de la réponse à la chimiothérapie et de la présence initiale ou de la survenue de métastases. La survie passe de 70% à 30% s'il existe des métastases, ou si le patient est mauvais répondeur au traitement. Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueur moléculaire formel, prédictif de l'évolution de ces tumeurs. La Galectine-1, molécule d'adhésion de la famille des lectines est impliquée dans la progression des cancers. Récemment, il a été démontré qu'il s'agissait d'un marqueur des ostéoblastes et d'un marqueur diagnostique utile pour différencier les ostéosarcomes chondroblastiques des chondrosarcomes conventionnels. Nous avons voulu savoir si la Galectine-1 pouvait être un marqueur pronostic dans les ostéosarcomes de haut grade. Nous avons recherché par immunohistochimie, sur 59 ostéosarcomes inclus dans des TMA, et sur 12 d'entre eux, explorés par RT-PCR quantitative en temps réel, s'il existait une corrélation entre la présence de la Galectine-1 et la réponse à la chimiothérapie. L'analyse de la survie globale a été faite par la méthode de Kaplan Meier. La médiane de survie globale était de 50,4 mois (3 mois à 12,5 ans). Le pourcentage de tumeurs considérées comme exprimant la Galectine-1 en immunohistochimie (> 25% de cellules marquées) était de 67,8% (40/59 cas). Un tiers des cas étaient positifs en PCR. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre l'expression ou la présence de la Galectine-1 et la réponse à la chimiothérapie quelque soit les techniques de détection utilisées. De même, ces différentes méthodes n'ont pas permis de mettre en évidence de corrélation entre la présence de la Galectine-1 et la survie globale. L'ensemble de ces résultats montre que la Galectine-1, si elle constitue un excellent outil diagnostique des ostéosarcomes, n'est pas pour autant un marqueur pronostic des ostéosarcomes de haut grade.

30

Intérêt de la biopsie cutanée pour le diagnostic du syndrome de Conradi-Hünemann-Happle

S. Clerc-Mercier^a, S. Hadj-Rabia^b, C. Bodemer^b, N. Brousse^a, S. Fraitag^a

^a Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France ; ^b service de dermatologie, hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

La chondrodysplasie ponctuée de type 2 (CDPX2, MIM 302960) ou syndrome de Conradi-Hünemann-Happle, est une dysplasie squelettique dominante liée à l'X, létale chez le garçon. Elle est secondaire à une mutation dans le gène EBP (*emopamil-binding protein*) induisant une anomalie dans le métabolisme du cholestérol. Les patients ont une petite taille, une inégalité de longueur des membres et une scoliose. L'atteinte cutanée se caractérise par une érythrodermie ichtyosiforme ou un collodionnage dès la naissance puis l'apparition de lésions hyperkératosiques initialement folliculaires puis linéaires suivant les lignes de Blaschko. Il peut également exister une alopecie en plaque. L'aspect histologique peut permettre d'orienter le clinicien vers ce diagnostic afin de demander une confirmation moléculaire qui est réalisée dans de rares centres spécialisés et avec longs délais de réponse. Une petite fille de 3 jours de vie présentait une éruption pigmentée papuleuse blaschkoïde et une kératodermie palmo-plantaire. Il n'existait pas d'alopecie. Une Incontinentia Pigmenti (IP) ou une ichtyose congénitale autosomique récessive (ICAR) étaient suspectées. La biopsie cutanée, réalisée sur la cuisse droite, montrait un épiderme revêtu

d'une couche cornée compacte orthokératosique. Surtout, il existait une atteinte systématisée des follicules pileux, dilatés par de gros bouchons cornés prédominant au niveau de l'ostium mais aussi plus en profondeur. La coloration de Von Kossa mettait en évidence une franche surcharge calcique de la kératine des follicules pileux. Il n'y avait, par ailleurs, aucun signe orientant vers une IP. L'évolution à quelques semaines de vie était favorable sur le plan général. Une seule étude histologique portant sur 2 cas, s'est attachée à analyser l'intérêt de la biopsie cutanée dans cette pathologie [1]. Celle-ci montrait dans les deux cas des dilatations ostiales des follicules pileux par de gros bouchons cornés et une surcharge calcique dans la kératine folliculaire, associées à une hyperplasie épidermique de type ichtyose par prolifération. Cet aspect est totalement superposable à notre observation et semble caractéristique de cette affection. En effet l'analyse rétrospective de 20 autres ICAR pratiquée par ces auteurs ne trouve jamais de tels aspects. Nous pratiquons actuellement également une étude rétrospective des ichtyoses vues dans notre service afin de confirmer ces données. Ainsi, l'analyse de la biopsie cutanée par une simple HE assortie d'une coloration de Von Kossa permet d'orienter le clinicien vers un syndrome de Conradi-Hünemann-Happle, l'anomalie histologique observée semblant en effet très caractéristique de cette pathologie.

Référence

[1] Hoang MP et al., Ichthyosis and keratotic follicular plugs containing dystrophic calcification in newborns: Distinctive histopathologic features of X-linked dominant chondrodysplasia punctata (Conradi-Hünemann-Happle syndrome). *Am J Dermatopathol* 2004;26:53-8.

31

Étude anatomo-clinique et immunohistochimique des hétérotopies cutanées de tissu méningé

M. Battistella^a, N. Guedj^b, C. Fallet-Bianco^c, C. Bodemer^d, N. Brousse^e, S. Fraita^e

^a Service de pathologie, hôpital Saint Louis, université Paris-7;

^b service de pathologie, hôpital Beaujon, université Paris-7;

^c service de pathologie, hôpital Sainte-Anne, université Paris-5;

^d service de dermatologie, hôpital Necker-Enfants Malades, université Paris-5; ^e service de pathologie, hôpital Necker-Enfants Malades, université Paris-5, Paris

Introduction.— Les hétérotopies cutanées de tissu méningé sont des lésions rares, peu décrites dans la littérature et sous différents noms : méningiome cutané, méningocèle rudimentaire, méningocèle séquestré. Leur aspect histopathologique peut être trompeur, notamment avec des proliférations vasculaires. La plupart des auteurs considèrent ces lésions comme des anomalies du développement à rapprocher des anomalies de fermeture du tube neural. L'objectif de ce travail était de décrire le spectre clinique, histopathologique et immunohistochimique de ces lésions.

Matériel et méthodes.— Dix-huit enfants avec un diagnostic d'hétérotopie cutanée de tissu méningé porté entre 1993 et 2009 ont été inclus rétrospectivement. Étaient exclus de l'étude les enfants avec un spina bifida, un méningocèle ou un myélo-méningocèle. Les données cliniques, d'imagerie, et les critères histopathologiques étaient colligés. Une étude immunohistochimique était réalisée pour l'EMA, la NSE, la PS100, la GFAP, le CD31, le CD63 (NKi-C3), le récepteur à la progestérone (RP), Glut-1, et la podoplanine (D2-40).

Résultats.— Les lésions étaient toutes congénitales. Elles se présentaient en général sous la forme d'une plaque d'aplasie cutanée congénitale. Certaines étaient plus papuleuses ou nodulaires. Les lésions étaient localisées sur le cuir chevelu (17/18) ou en région sacrée (1/18). Onze lésions n'étaient pas médianes, mais paramédianes, toujours sur le cuir chevelu. Dans 4 cas, l'IRM montrait une anomalie osseuse crânienne ou médullaire sous-jacente à la lésion cutanée. L'aspect histopathologique associait des zones de cellules arachnoïdiennes interstitielles au sein d'une fibrose, des zones syncytiales, et des zones pseudo-vasculaires d'allure parfois kystiques, ressemblant alors à un lymphangiome kystique. Ces dernières étaient constamment présentes, au contraire des zones

syncytiales, plus évocatrices du diagnostic. La présence de mélanocytes dermiques fusiformes était notée dans 5 cas. Une hétérotopie de tissu cérébral et de tissu épendymaire était associée dans 2 cas. Les cellules arachnoïdiennes exprimaient constamment l'EMA, la NSE, mais pas la PS100, le CD31 ou la GFAP. L'expression de podoplanine était observée dans 12 cas sur 13, augmentant la confusion possible dans les zones pseudo-lymphatiques. Le CD63 (NKi-C3) était exprimé dans 10 cas sur 13. Glut-1 et RP étaient positifs dans un tiers des cas.

Conclusions.— La présentation des hétérotopies cutanées de tissu méningé peut parfois être de diagnostic difficile dans les formes fibreuses sans zone syncytiale. La présence de mélanocytes dermiques et de fentes pseudo-vasculaires est alors suggestive du diagnostic. Il est important de confirmer le diagnostic en recherchant une expression d'EMA et NSE par les cellules arachnoïdiennes. Il faut également connaître la positivité de la podoplanine sur ces cavités arachnoïdiennes pour ne pas diagnostiquer à tort un lymphangiome kystique. La découverte de telles lésions ou leur suspicion clinique doit conduire à rechercher une communication sous-jacente avec le système nerveux central, par une IRM au mieux.

32

Lymphome composite : double challenge pour l'hématopathologiste

Y. Socrier^a, O. Denis^b, P. Brousset^a, G. Delsol^a, C. Laurent^a

^a Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Purpan, Place du Dr Baylac TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9;

^b laboratoire d'anatomie pathologique, 299, rue Paradis, 13008 Marseille 8

Observations.— Une femme de 60 ans, suivie pour un lymphome du manteau inguinal diagnostiqué 5 ans auparavant, présente à l'examen clinique une nouvelle adénopathie sus-claviculaire. Une biopsie du ganglion lymphatique sus-claviculaire est réalisée à la recherche d'une récurrence ou d'une acutisation du lymphome connu.

Histologie.— Ganglion sus-claviculaire : prolifération lymphomateuse d'aspect vaguement épithélioïde. Les cellules sont de grande taille, atypiques. Certaines évoquent des cellules de Reed Sternberg (RS). D'autres ressemblent aux cellules « momifiées ». Il s'y associe des histiocytes, des lymphocytes et quelques polynucléaires éosinophiles. En IHC, ces cellules sont CD30+, CD15+, CD20-, CD3- et CD5-. La population réactionnelle prédominante est faite de lymphocytes T non néoplasiques CD5 et CD3+ avec présence de quelques cellules réactionnelles cycline D1+. En Hybridation in situ (HIS) la recherche du virus d'Epstein Barr (EBV) avec la sonde EBER est négative. Relecture du ganglion inguinal antérieur : prolifération lymphomateuse d'agencement diffus faite de cellules de taille légèrement supérieure à celle des lymphocytes habituels mais aux noyaux hyperchromatiques irréguliers et ponctuée de cellules très atypiques ayant les caractéristiques de cellules RS. En IHC, les cellules lymphomateuses sont CD20+, CD5+ et cycline D1+. Les cellules très atypiques sont fortement CD15+ CD30+ confirmant la présence de cellules RS. En HIS, EBER est négatif. Le diagnostic retenu est celui d'un lymphome composite associant un LM et un LH classique récidivant sur un mode Hodgkinien classique à cellularité mixte.

Discussion.— Les lymphomes composites rapportés dans la littérature associent le plus fréquemment un lymphome de Hodgkin classique (LH) et un lymphome B [1]. Ces derniers, et notamment le lymphome composite qui associe un LH et un lymphome du manteau (LM), entité initialement décrite en 2003 [2] se caractérise par la présence quasi-systématique de l'EBV dans les cellules de Reed Sternberg. Les auteurs suggèrent que la présence de l'EBV est favorisée par l'immunodépression liée à la lymphoprolifération B et serait à l'origine du développement du LH [3]. Nous décrivons ici le deuxième cas de lymphome composite associant un LM et un LH EBV négatif [4]. Cette observation remet en question la seule pathogénicité de l'EBV dans le développement du LH dans un lymphome composite. D'autres mécanismes de tumorigenèse pourraient être incriminés, et notamment les interactions entre cellules tumorales

et cellules immunitaires du microenvironnement, qui pourrait favoriser le développement du lymphome de Hodgkin.

Conclusion.— Le lymphome composite est un diagnostic difficile, car rare, souvent méconnu, demandant un échantillonnage ou des examens complémentaires exhaustifs. De plus, ce diagnostic reste difficile voire impossible sur des biopsies ganglionnaires à l'aiguille, technique souvent préférée à l'exérèse ganglionnaire.

Références

- [1] Brauning A et al., Identification of common germinalcenter B-cell precursors in two patients with both Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1999;340:1239–47.
 [2] Caleo A et al., Composite Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma: two clonally unrelated tumors. *Am J Surg Pathol.*, 2003, 27(12):1577–80.
 [3] Jaffe ES et al., The interrelationship between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Annul Oncol* 1994;5:7–11.
 [4] Hayes SJ et al., Composite mantle-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma *Histopathology* 2006;48:621–3.

33

Détection et typage des HPV muqueux dans la peau saine de sujets immunocompétents

A. Ben Salem, H. Tounsi, N. Ben Moussa, T.H. Laassili, I. Ben Mohamed, S.H. Ben Fayala, E. Ennaifer, S. Boubaker
Institut Pasteur, 13, place Pasteur, BP 74, 1002, Tunis-Belvédère, Tunisie

Introduction.— Il est admis que la transmission des papillomavirus humains (HPV) de type muqueux s'opère principalement par voie génitale et que l'infection par le HPV est la maladie sexuellement transmissible la plus fréquente. Les autres modes de transmission de HPV de types muqueux ne sont pas à l'heure actuelle définitivement élucidés. Des hypothèses concernant la transmission des virus de type muqueux par contact cutané ou par auto-inoculation ont été avancées. Ces modes de transmission sont probablement la conséquence d'un portage manuel de ces virus. Dans ce but nous avons cherché à détecter la présence des HPV de type muqueux dans la peau saine des mains de sujets immunocompétents n'ayant pas de verrues génitales.

Matériel et méthodes.— Nous avons procédé à un prélèvement cellulaire par grattage stérile au niveau des 2 mains chez 65 sujets volontaires immunocompétents ne présentant pas de verrues génitales. L'extraction d'ADN a été réalisée par un « kit Qiagen », elle a été suivie d'une vérification de la qualité d'ADN par une PCR bêta globine. La recherche des HPV de type muqueux a été précédée par PCR avec les amorces dégréérées MY09/MY11 qui détectent 37 types. Les cas positifs ont été génotypés par le « kit innogenetics ».

Résultats.— Parmi les 34 échantillons positifs à la PCR bêta globine, 11 comportaient de l'ADN viral. Le génotypage a montré 3 infections multiples, 4 infections simples et 4 infections avec des types indéterminés. Les types les plus fréquemment retrouvés sont le HPV 6 (45,4%) et le HPV 31 (27,2%). Les infections à HPV à haut risque sont les plus fréquentes (45,4%).

Discussion et conclusion.— Dans notre série, un tiers des sujets étaient porteurs de HPV de type muqueux, dont la moitié correspondait à des types oncogènes. La fréquence relativement élevée du portage de ces virus au niveau des mains doit inciter à prendre en considération les contacts cutanés comme voie de transmission et d'infection par des virus muqueux oncogènes.

34

Profil immunohistochimique des mucines Muc1 et Muc5ac dans les adénocarcinomes colorectaux

M.A. Lounis^a, A. Arfaoui^a, L. Kriaa^a, M. Khiari^a, I. Chaar^a, S. Sammoud^a, M. Dhraief^a, T. Khalfallah^c, M. Amri^d, S. Regaya Mzabi^b, S. Bouraoui^{a,b}

^a Unité de recherche (M.E.S.R.S), UR/99/08-58; ^b laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie; ^c service de chirurgie générale, CHU Mongi Slim La

Marsa, Tunisie; ^d faculté des sciences de Tunis

Introduction.— La surface de la muqueuse du tractus gastro-intestinal est recouverte de mucus sécrété par les cellules épithéliales spécialisées afin de lubrifier et protéger l'épithélium contre les agents pathogènes potentiels, mutagènes, et les dommages mécaniques et chimiques. Le principal composant structural du mucus, responsable de ses propriétés viscoélastiques et gélifiantes, sont les mucines. Les mucines, sont subdivisées en deux classes: les mucines sécrétées et les mucines transmembranaires. Il est maintenant connu que l'expression et la glycosylation des mucines coliques sont altérées lors du cancer du côlon. Le but de notre travail est d'étudier le profil immunohistochimiques d'une mucine sécrétées Muc5ac et une mucine transmembranaire Muc1 afin d'éclaircir leurs implications dans la genèse et la progression des adénocarcinomes colorectaux.

Matériels et méthodes.— Notre étude immunohistochimique portant sur une série de 110 cas d'adénocarcinomes colorectaux, répartis en 28 adénocarcinomes bien différencié (ADK BD) 20 adénocarcinomes moyennement différencié (ADK MD), 29 à composante mucineuse (ADK CCM) et 33 de type mucineux (ADK CM), vise à apprécier le profil d'expression des mucines Muc1 et Muc5ac en termes d'intensité et de distribution membrano-cytoplasmique selon le type histologique et le degré de différenciation.

Résultats.— L'immunomarquage à l'anti-Muc1 montre un marquage membranaire, un aspect branché est décrit dans le mucus. Pour l'anti-Muc5ac il montre constamment une positivité cytoplasmique. Sur 28 ADK BD: Muc1 est présente dans 12 cas (42%) alors que Muc5ac l'est dans 7 cas (25%), sur 20 ADK MD: Muc1 est exprimée dans 7 cas (38,8%) et Muc5ac dans 2 (10%), sur 29 ADK CCM: Muc1 est positive dans 14 cas (48,27%) et Muc5ac dans 4 cas (13,79%). Aussi sur les 110 adénocarcinomes 47 sont Muc1 + dont 33 (70,21%) sont de stade avancé III et IV alors que 15 sont Muc5ac + dont 11 (73,3%) sont de stade précoce I et II.

Discussion et conclusion.— Nos résultats sont en parfait accord avec les résultats décrits dans la littérature en effet une surexpression de la mucine membranaire Muc1 est remarquée ainsi qu'une apparition de la mucine gastrique Muc5ac. L'expression ectopique et/ou la surexpression de Muc1 par les cellules tumorales serait associée à une augmentation du potentiel malin et un mauvais pronostic. Alors que l'expression de Muc5ac, serait corrélée à un meilleur pronostic, ainsi et avec des études plus poussées ces molécules pourront être utilisées comme marqueurs biologiques pour le diagnostic des tumeurs coliques.

35

Détermination du statut HER-2 des adénocarcinomes gastriques et de la jonction œsogastrique d'une population bretonne sur une période de 1 an

L. Samaison^a, L. Doucet^a, J.-P. Metges^b, F. Grudé^c, M. Robaszekiewicz^d, A. Volant^a

^a Service d'anatomie pathologique, CHU de La Cavale Blanche, Brest; ^b institut de cancérologie et d'hématologie, CHU Morvan, Brest; ^c observatoire interrégional des médicaments et de l'innovation thérapeutique (OMIT) Bretagne/Pays de Loire, centre Paul-Papin, 2, rue Moll, 49933 Angers cedex 9; ^d service d'hépto-gastro-entérologie, CHU de La Cavale Blanche, Brest

En 2009, l'étude internationale ToGA a rapporté l'efficacité de la thérapie ciblée dans l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique en objectivant une augmentation de la survie grâce à l'utilisation du trastuzumab chez les patients présentant une tumeur sur-exprimant la protéine HER-2. Ces tumeurs représentaient 22,1% de l'ensemble des patients étudiés. Les résultats de cette étude ont permis l'obtention de l'AMM pour le trastuzumab dans le traitement de ces adénocarcinome métastatique avec surexpression de HER2 (IHC 3+ ou 2+ avec SISH+), en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine. Cependant, les patients de l'étude ToGA correspondent majoritairement à une population différente du recrutement de notre centre. C'est pour-

quoi nous avons voulu étudier l'expression de la protéine HER-2 dans les adénocarcinomes gastriques et de la jonction œsogastrique à partir d'une population bretonne afin de savoir quel pourcentage de cette population pourrait bénéficier de la thérapie ciblée. Nous avons débuté une étude prospective intéressant l'ensemble des cas de cancers gastriques et de la jonction œsogastrique diagnostiqués au CHU de Brest ou adressés pour détermination du statut HER-2 (IHC et ISH double sonde) sur une période d'un an. La recherche est effectuée à partir de pièces opératoires ou de biopsies. Les prélèvements sont fixés au formol acétique ou tamponné et inclus en paraffine. Le type histologique et le degré de différenciation sont déterminés après coloration par le HES: adénocarcinome intestinal/tubuleux, papillaire, mucineux, à cellules indépendantes. La surexpression de la protéine HER-2 est évaluée par technique immunohistochimique à partir de l'oncoprotéine anti-c-erbB2 (DAKO) avec scoring du marquage membranaire 0 à 3+. L'amplification du gène est déterminée par ISH (*In Situ Hybridation*) avec double sonde (sonde argentique HER2 et sonde chromogénique centromère du chromosome 17) sur automate Ventana-Benchmark. Les cas positifs sont déterminés par la positivité 3+ en immunohistochimie (IHC) et/ou toute SISH positive. Les résultats préliminaires au 1^{er} mai 2010 (soit au bout de 8 mois de notre étude) retrouvent sur 54 patients les résultats suivants: immunohistochimie 0 1+ 2+ 3+ total SISH négative 26 12 10 39 positive 2 4 4 5 15 total 28 16 5 5 54. En conclusion, 27,8% des patients de notre étude présentent 1 amplification du gène HER-2 et sont potentiellement bénéficiaires d'une thérapie ciblée par trastuzumab. Ce résultat est relativement comparable aux 22,1% obtenus par l'étude ToGA.

36

Rôle pronostique de la bêta caténine et de la p53 dans la progression des adénocarcinomes colorectaux

M. Khiari^a, I. Chaar^a, A. Arfaoui^a, L. Ben Mahmoud^a, S. Jerbi^b, T. Khalfallah^c, S. Regaya Mzabi^b, S. Bouraoui^{a,b}
^a Unité de recherche (M.E.S.R.S), UR/99/08-58; ^b laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie; ^c service de chirurgie générale, CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie

Introduction.— La bêta caténine et la protéine p53 sont des molécules clés dans la tumorigenèse notamment colorectale. Cependant, la relation entre les deux voies de signalisation qu'empreinte chaque molécule et leur contribution dans la progression des adénocarcinomes colorectaux n'est pas complètement élucidée. À travers cette étude, on vise à étudier les profils immunohistochimiques de la bêta caténine et de la p53 en fonction des critères clinicopathologiques des patients afin de ressortir le rôle concomitant de ces deux molécules dans les cancers colorectaux et son impact sur la survie des patients.

Matériels et méthodes.— Sur une série de 86 adénocarcinomes colorectaux sporadiques colligés au service d'anatomie pathologique à l'hôpital Mongi Slim, on vise à corréliser l'absence de signal à l'anti-bêta caténine avec la présence de signal à l'anti-p53 et ce en fonction des différents critères clinicopathologiques des patients.

Résultats.— Le profil immunohistochimique de la bêta caténine montre que cette dernière est absente dans 11 cas (11/86; 12,79%), celui de la protéine p53 montre que celle-ci est présente au niveau de 37 cas (37/86; 43%). L'appréciation des deux profils simultanément, montre que la p53 est exprimée dans 8 ADK colorectaux dont la bêta caténine est absente (8/11; 72,72%). L'étude de ce résultat en fonction des critères clinicopathologiques montre que la combinaison extinction du signal de la bêta caténine/ expression de la p53 est fortement corrélée avec les métastases ganglionnaires et/ou viscérales (7/8; 87,5%). Par ailleurs, la survie des patients est d'autant plus courte que la bêta caténine est absente et la p53 est exprimée au sein des tumeurs ($p=0,0002$).

Discussion et conclusion.— Selon nos résultats il ressort que l'absence de la bêta caténine pourrait être un facteur important dans la progression des adénocarcinomes colorectaux sporadiques. Par ailleurs, ce caractère invasif est d'autant plus amplifié que

l'expression de la p53 est aberrante. Cela suggère que l'aberration de la bêta caténine en plus d'une expression anormale de la p53 pourrait agir en synergie en conférant aux adénocarcinomes colorectaux un pouvoir métastatique plus important de plus mauvais pronostic.

37

Les thymomes : étude rétrospective d'une série tunisienne de 67 cas

E. Braham^a, O. Ismail^a, M.S. Bouadaya^b, A. Ayadi Kaddour^a, T. Kilani^b, F. El Mezni^a

^a Service d'anatomie et cytologie pathologiques; ^b service de chirurgie cardio-thoracique, hôpital Abderrahman-Mami, Ariana, Tunisie

Introduction.— Bien que rares, les thymomes sont les plus fréquentes des tumeurs du thymus de l'adulte. Ils représentent environ 20% de l'ensemble des tumeurs médiastinales et plus de la moitié des tumeurs du médiastin antérieur. Le but de notre travail est d'étudier les particularités épidémiologiques et les aspects anatomopathologiques des thymomes en Tunisie.

Matériels et méthodes.— Soixante-sept cas de thymomes ont été colligés dans notre service d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'hôpital Abderrahman Mami de l'Ariana, sur une période de 17 ans (entre avril 1993 et avril 2010). Le diagnostic a été réalisé sur biopsie chirurgicale médiastinale dans 16 cas, biopsie tran pariétale dans 3 cas et pièce opératoire dans 48 cas. Tous les prélèvements ont été revus et les cas ont été repartis selon la classification de l'organisation mondiale de la santé 2004 des tumeurs thymiques, en 5 types histologiques (A, AB, B1, B2 et B3).

Résultats.— Il s'agissait de 35 femmes et de 32 hommes (sex ratio: 0,91); l'âge moyen était de 61 ans avec des extrêmes allant de 14 à 87 ans. Seuls 4 patients étaient asymptomatiques. Une myasthénie était associée dans 12 cas. Le bilan radiologique a objectivé une masse médiastinale antérieure dans 66 cas et une masse pleuro pariétale dans un cas. Les thymomes ont été répartis en 6 type A, 12 type AB, 11 type B1, 25 type B2, 10 type B3, 2 thymomes micronodulaires à stroma lymphoïde et un cas de thymome métaplasique.

Conclusion.— Il ressort de notre étude une légère prédominance féminine avec un âge moyen légèrement supérieur à celui retrouvé dans la majorité des séries rapportées dans la littérature. Concernant la répartition des différents types histologique, le type B2 est prédominant suivi par le type AB. La myasthénie s'associe préférentiellement aux types AB et B1; ces résultats rejoignent la majorité de séries de thymomes publiées.

38

Atteinte rénale du lupus chez l'homme

S. Marouan, S. Zamiaty

Service d'anatomie pathologique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organe d'expression clinique hétérogène et d'étiologie inconnue. L'atteinte masculine est rare (6,4%–17,1%). Les hormones sexuelles semblent jouer un rôle important puisque 90% des patients atteints de cette pathologie sont des femmes. Cette théorie du rôle joué par les hormones sexuelles est soutenue par le fait que les androgènes maintiennent la sécrétion d'interleukine 2 par les lymphocytes T et accélèrent l'épuration des complexes immuns. Les œstrogènes quant à eux ralentissent cette épuration. L'implication de facteurs génétiques dans la survenue du lupus érythémateux systémique chez l'homme est également fortement suggérée par l'existence de formes familiales et les études de concordance entre paires de jumeaux. Dans la littérature, il est noté les associations avec le syndrome de Klinefelter et le syndrome du chromosome X fragile. Nous rapportons 10 observations concernant des hommes lupiques répertoriés dans notre service entre janvier 2007 et avril 2010. Le but de ce travail est d'analyser les particularités du lupus chez les hommes. L'âge

moyen est de 30 ans. Les œdèmes sont retrouvés dans 75 % des cas. L'hypertension artérielle dans 52 % des cas. À la biologie, la protéinurie est notée dans 90 % des cas. L'hématurie dans 25 % des cas. Le syndrome néphrotique dans 50 % des cas. Le bilan immunologique est positif dans 75 % des cas. Les PBR réalisées ont montré une prédominance des glomérulonéphrites lupiques prolifératives classes III et IV. Les patients ont été traités par corticothérapie ± immunosuppresseurs. Le lupus de l'homme est rare. L'atteinte rénale y est fréquente et sévère et dominée par les classes III et IV.

39

Formes anatomocliniques inhabituelles de toxidermie au Glivec® : à propos de deux observations

M. Aksim, A. Ouakkadi, S. Azouzi, S. Zamiaty
Service central d'anatomie pathologique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

L'Imatinib (Glivec®) appartient à une nouvelle classe thérapeutique. C'est un inhibiteur spécifique de la tyrosine-kinase, utilisé principalement dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et des tumeurs stromales gastro-intestinales. Les réactions cutanées à l'Imatinib sont fréquentes et surviennent chez 11 à 67 % des malades selon les séries. Il s'agit surtout d'exanthèmes maculopapuleux ou de prurit. Des toxidermies plus graves ont été décrites dans 5 % des cas : dermites exfoliatives, nécrolyse épidermique, et pustulose généralisée. Nous rapportons deux observations de formes inhabituelles de toxidermie au Glivec®. Le premier cas est une femme âgée de 38 traitée par l'Imatinib pour tumeur stromale de l'intestin grêle qui a développé une éruption érythémateuse diffuse. La biopsie cutanée a conclu à une toxidermie lichénoïde. Le deuxième est un homme âgé de 37 ans suivi pour leucémie myéloïde chronique qui a présenté deux épisodes de toxidermie au Glivec®. D'abord un érythème diffus avec œdème, puis une pustulose généralisée non folliculaire prédominantes au niveau de la nuque. L'aspect histopathologique était en faveur d'une toxidermie pustuleuse. L'Imatinib est une nouvelle molécule dont les indications sont de plus en plus larges. Il est inducteur de toxidermie potentiellement sévère. À la lumière de ces observations, nous allons faire une mise au point sur les différents aspects histopathologiques des toxidermies au Glivec® et insister sur les réactions cutanées inhabituelles

40

Distribution du polymorphisme SDF-1 (stromal cell derived factor-1) et sa corrélation avec la susceptibilité ou la résistance à l'infection par le VIH chez les patients séropositifs

S. Amara^a, F. Jenhani^b
^a Laboratoire de recherche d'immunologie cellulaire (CNTS), Tunisie ; ^b centre national de transfusion sanguine (CNTS), laboratoire d'immunologie cellulaire, faculté de pharmacie de Monastir, Tunisie

Introduction.— SDF1 (stromal cell derived factor 1) est une chimiokine non inflammatoire appartenant à la famille des β chimiokines, à récepteur unique CXCR4. S'avère impliquée dans l'infection par le VIH. Un polymorphisme a été découvert pour cette chimiokine se traduisant par une substitution de G par A à la position 801 de la région non traduite du gène codant pour SDF1, engendrant la formation d'un allèle muté SDF1 3'A. Le rapport entre ce polymorphisme et la contribution à la progression de l'infection à VIH n'est pas complètement élucidée en Tunisie. Un génotypage a été effectué visant à révéler les fréquences alléliques et génotypiques de SDF1 3'A chez la population tunisienne vivant avec le VIH et mettre en évidence son association, si elle existe, avec la progression vers les stades avancés de la maladie ainsi qu'avec la variation du nombre en valeur absolue des lymphocytes T CD4+.

Patients et méthodes.— Sur une série de 140 patients séropositifs et 164 donneurs sains, recrutés respectivement par le laboratoire d'immunologie cellulaire et les cabines fixes de prélèvement au Centre National de Transfusion Sanguine, on se propose d'étudier le polymorphisme de la chimiokine SDF1 par la technique de PCR RFLP et corréler la présence de l'allèle muté avec la susceptibilité ou la résistance à l'infection.

Résultats.— Sur un total de 140 patients séropositifs, 52 sont homozygotes à la mutation, A/A (52/140 ; 37,12 %), 56 hétérozygotes A/G (56/140 ; 40 %) et 32 homozygotes pour l'allèle sauvage G/G (32/140 ; 22,85 %), tandis que chez la population témoin, 9 A/A (9/164 ; 5,48 %), 70 A/G (70/164 ; 42,68 %) et 85 G/G (85/164 ; 51,82 %). Les fréquences des allèles A et G chez les malades sont respectivement (0,571 ; 57,1 %), (0,428 ; 42,8 %) et chez les témoins (0,268 ; 26,8 %), (0,731 ; 73,1 %). Ce résultat est en corrélation avec ceux rapportés par la littérature. En fonction des stades cliniques, 24/140 au stade A, 25/140 au stade B et 70/140 au stade C, les malades porteurs de la mutation prédominent à un stade avancé de la maladie ($p < 0,05$).

Discussion et conclusion.— Notre étude montre une expression significative de l'allèle A dans un stade tardif de la maladie par rapport aux autres stades. Cette expression a vraisemblablement un effet accélérateur vers le stade sida dans la population tunisienne où on assiste à un plus grand nombre de patients porteurs de la mutation, dans un stade avancé de l'infection, qui coïncide avec un nombre de cellules immunitaires CD4 inférieur au seuil de 200 cellules/mm³. SDF1 3'A pourrait être qualifié de prédisposant ou accélérateur vers le stade tardif de la maladie chez la population séropositive tunisienne, contrairement à l'allèle G qui semble être plutôt protecteur.

41

Association du polymorphisme de MDM2 à son expression immunohistochimique chez 169 patients tunisiens atteints de cancers colorectaux sporadiques

I. Chaar^a, M. Khiari^a, A. Arfaoui^a, L. Ben Mahmoud^a, M. Dehraief^a, K. Ben Gamra^a, T. Khalfallah^c, S. Regaya Mzabib^b, S. Bouraoui^{a,b}
^a Unité de recherche (MESRS), UR/99/08-58 ; ^b laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie ; ^c service de chirurgie générale, CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie

Introduction.— MDM2 est une oncoprotéine dont la forme sauvage de 95 kDa est codée par un oncogène localisé sur le chromosome 12 (région 12q14–q15). Cette protéine nucléo cytoplasmique contrôle la concentration ainsi que l'activité de la protéine p53 et également celle de Rb afin d'optimiser son action oncogénique. Elle est mutée dans différents types de néoplasmes notamment colorectaux. Sa mutation se présente sous forme d'un polymorphisme touchant l'intron 1 du promoteur de son gène et se traduisant par une substitution de l'allèle sauvage T par l'allèle muté G. Cette conformation dite MDM2–SNP309 donne des isoformes à génotypes mutés T/G et G/G. Les données de la littérature suggèrent que la surexpression de MDM2 est un événement précoce dans la progression de la carcinogenèse colorectale.

But.— Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à étudier et rechercher les corrélations significatives entre le signal d'expression de MDM2 et son statut polymorphique afin de mieux comprendre son implication dans la genèse et la progression de ce néoplasme.

Matériels et méthodes.— On se propose à travers ce travail de réaliser une étude analytique comparative entre le profil d'expression immunohistochimique (IHC) de MDM2 avec son statut moléculaire par PCR–SSCP et ce, sur une série de 169 cas d'adénocarcinomes colorectaux sporadiques.

Résultats.— Nos résultats montrent que 68 % des cas qui présentent une surexpression nucléo cytoplasmique de MDM2 sont à génotypes polymorphes et répondent à des CNM. Les 32 % restants présentent un génotype sauvage (T/T) de MDM2. Pour ce qui est du groupe de tumeurs à expression exclusivement nucléaire, aucune différence significative n'a été retrouvée ($p = 0,05$).

Discussion et conclusion.— Il ressort d'après nos résultats qu'il existe une corrélation significative entre la surexpression nucléocytoplasmique de MDM2 dans l'ADK commun qui se traduit sur le plan moléculaire par la présence de génotypes polymorphes. Ce résultat a bien été vérifié dans la littérature qui suggère que l'allèle muté G serait responsable de la surexpression cytoplasmique d'une protéine anormale incapable de réaliser ses fonctions principales à savoir la transcription et la dégradation de p53. Concernant le groupe de tumeur à expression exclusivement nucléaire avec disparition totale de l'expression cytoplasmique aucune corrélation significative n'a été retrouvée ni avec le type histologique ni avec le statut polymorphe de MDM2-SNP309. Cet état de fait pourrait s'expliquer soit par une modification de la conformation biochimique de la protéine MDM2 masquant ses sites antigéniques, soit par la traduction d'isoformes à localisation purement nucléaire.

42

Évaluation du profil d'expression de l'oncoprotéine p21-ras dans la genèse et la progression des adénocarcinomes colorectaux mucineux versus non mucineux (à propos de 147 cas)

S. Sammoud^a, A. Lounis^a, A. Arfaoui^a, L. Ben Mahmoud^a, I. Chaar^a, M. Khiari^a, K. Ben Gamra^a, T. Khalfallah^c, S. Regaya Mzabi^b, S. Bouraoui^{a,b}

^a Unité de recherche (MESRS), UR/99/08-58; ^b laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie; ^c service de chirurgie générale, CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie

Introduction.— Le gène KRAS situé sur le bras court du chromosome 12 (12p11.22) est un acteur de la prolifération cellulaire. Sa mutation amplificatrice est l'un des événements initiateurs des carcinomes colorectaux. Ce proto-oncogène est responsable de la transduction du signal mitogène de la surface cellulaire vers le noyau et code pour une protéine de 21KD possédant une activité GTPase. Cette protéine est une composante essentielle de la cascade de transduction du signal en aval du récepteur membranaire EGFR.

Matériels et méthodes.— On se propose d'étudier le profil d'expression de p21-ras par immunohistochimie sur une série de 147 cas d'adénocarcinomes colorectaux répartis en 107 cas d'adénocarcinomes classiques (CNM) et 40 mucineux (CM) des adénocarcinomes colorectaux et ce en termes d'intensité et de distribution membrano-cytoplasmique selon le type histologique et le degré de différenciation, afin d'éclaircir son implication dans la genèse et la progression du carcinome colorectal. Une étude statistique a été établie afin de ressortir une éventuelle corrélation entre les différents critères clinicopathologiques des patients.

Résultats.— L'immunomarquage à l'anti-p21-ras montre constamment une positivité cytoplasmique avec renforcement membranaire dans le tissu sain contigu à la tumeur. Il en est de même pour les carcinomes non mucineux bien différenciés avec une nette diminution de l'intensité proportionnellement au degré de différenciation décroissant ($p < 0,002$). En revanche dans les carcinomes mucineux, une diminution franche voire une annulation du marquage respectivement dans les structures glandulaires et à cellules indépendantes baignant au sein du mucus par rapport à la muqueuse saine est notée ($p < 0,0001$). Une association de la présence de p21-ras dans la tumeur colique a été également rapportée avec l'âge avancé des patients de notre série ($p < 0,0001$).

Discussion et conclusion.— Selon la littérature, une expression croissante de p21-ras a été observée dès le stade initial de cryptes aberrantes morphologiquement saines, à la dysplasie puis au tissu tumoral superficiel et profond ce qui confirmerait son implication précoce dans la carcinogenèse colorectale des ADK communs. Alors qu'une nette négativité de cette protéine dans les CM a été constatée. Nos résultats sont en parfait accord avec ce qui a été décrit dans la littérature, ce qui montre que la p21 ras ne semblerait pas intervenir dans le processus de carcinogenèse des CM. En effet, la baisse voire la perte de l'expression de p-21ras dans ces derniers, contrairement à leurs homologues non mucineux, renforce

le fait que le carcinome mucineux obéit à un schéma carcinogénétique particulier impliquant la mucine comme principal facteur véhiculant son agressivité.

43

Étude comparative du profil moléculaire du cancer du sein de la femme jeune et de la femme âgée au centre tunisien

F. Hammedi^a, A. Moussa^a, L. Njim^a, R. Hadhri^a, A. Haddad^b, A. Dhouibi^a, N. Touil^a, A. Zakhama^a

^a Service d'anatomie et de cytologie pathologiques; ^b service de gynécologie-obstétrique et de sénologie, CHU Fattouma-Bourguiba 5000, Monastir, Tunisie

Introduction.— L'incidence du cancer du sein de la femme jeune en Tunisie ne cesse d'augmenter ces dernières années. Dans une première étape d'investigation des éventuelles étiologies de ce « phénomène » épidémiologique nous avons étudié les sous-types moléculaires. Le but de notre travail est d'une part analyser le profil moléculaire, par une approche immunohistochimique, d'une série de patientes traitées d'un cancer du sein infiltrant et d'autre part comparer le profil moléculaire du cancer du sein des femmes jeunes par rapport aux femmes plus âgées.

Matériels et méthodes.— Il s'agit d'une étude rétrospective de 129 cas de cancer du sein infiltrant, colligés au service d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU de Monastir (Tunisie) entre 2007 et 2009. Ces patientes ont été réparties en deux groupes: un groupe de femmes jeunes (âge ≤ 45 ans) et un groupe de femmes plus âgées (âge > 45 ans). Pour tous les cas, nous avons analysé les RH et le statut HER 2 (surexpression ou amplification). Pour les cas « triples négatifs » (RE-, RP- et HER2-), nous avons étudié l'EGFR et la CK5/6.

Résultats.— Cinquante patientes (39%) avaient un âge ≤ 45 ans et 79 (61%) un âge > 45 ans. Les 129 tumeurs de notre série se répartissaient en 103 (79,8%) de phénotype luminal, dont 83 (64,3%) de type luminal A et 20 (15,5%) de type luminal B, 9 (7%) tumeurs de phénotype HER 2, 11 (8,5%) de phénotype basal et 6 (4,7%) de phénotype indéterminé. Le phénotype luminal était légèrement plus fréquent chez les femmes âgées (81% versus 78%; $p = 0,67$). Alors que le phénotype luminal A était significativement plus fréquent chez les femmes âgées de plus de 45 ans (72,2% versus 52%; $p = 0,02$); nous avons constaté que le phénotype luminal B était significativement plus fréquent dans le groupe de femmes jeunes (26% versus 7%, $p = 0,009$). Il n'y avait pas de différence significative entre les femmes jeunes et plus âgées quant on compare la répartition du phénotype basal (10% versus 7,6%, $p = 0,63$) et la présence d'un haut grade histologique (74,5% versus 69,6%; $p = 0,5$).

Conclusion.— La répartition des sous-types moléculaires dans notre étude rejoint celle des séries occidentales. Le profil moléculaire du cancer du sein de la femme jeune dans notre série diffère de celui de son homologue afro-américaine (chez qui le phénotype basal prédomine) et de celui de la femme asiatique (prévalence du type luminal A). Si les spécificités ethniques joueraient un rôle vraisemblable pour expliquer ces différences, le degré d'interaction des facteurs environnementaux (occidentalisation du mode de vie) et probablement d'autres facteurs encore inconnus, reste à préciser.

44

La montée en charge de la tumeurthèque régionale de Midi-Pyrénées: pourquoi? Comment?

M. Peter^a, J. Reyre^b, V. Marson^c, I. Flament^d, M.-B. Delisle^e, P. Brousset^e, P. Rochaix^f, E. Bauvin^a

^a ONCOMIP, laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques, Toulouse; ^b Toulouse; ^c CHG, Rodez; ^d CHG, Tarbes; ^e CHU, Toulouse; ^f institut Claudius-Regaud, Toulouse

Introduction.— La tumeurthèque régionale sanitaire de Midi-Pyrénées, coordonnée par le réseau de cancérologie Oncomip, fonctionne depuis novembre 2006 dans le cadre de l'appel d'offre INCa de juillet 2005 auquel ont répondu conjointement les tumo-

rothèques du CHU et du CLCC. Elle organise le stockage et l'acheminement des échantillons biologiques prélevés dans les établissements de soins privés et publics de la région vers les tumorothèques. L'objectif de ce travail était de décrire l'évolution de l'activité de la tumorothèque depuis sa mise en place et de présenter les travaux de valorisation effectués en 2009.

Matériels et méthodes.— Le nombre, le type et la qualité des prélèvements congelés, les centres participants, la proportion d'échantillons utilisés pour des examens de biologie moléculaire à visée sanitaire, ont été relevés pour la période du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2009.

Résultats.— L'activité de la tumorothèque régionale a été multipliée par cinq en trois ans, passant de 163 prélèvements en 2007 à 852 en 2009. Ils provenaient de 30 établissements différents (19 privés, 11 publics). Quatre vingt onze pourcent des prélèvements ont été congelés dans l'azote liquide (vs. 9% dans le RNAlater®). Au 31 décembre 2009, la tumorothèque contenait 1389 tumeurs, les plus représentées étant les tumeurs colorectales (48%), lymphomes (22%), tumeurs cérébrales (11%) et sarcomes (5%). La part des tumeurs colorectales était croissante: de 11% en 2007 à 60% en 2009. La proportion des prélèvements utilisés en biologie moléculaire était identique en 2007 et 2008 (8,5%) et en hausse en 2009 (10,1%). Plus de 90% des prélèvements utilisés étaient de qualité suffisante pour effectuer les examens. L'augmentation enregistrée en 2009 s'expliquait par la plus grande proportion d'examen réalisés sur les tumeurs colorectales (12,3% en 2009). Les résultats de la tumorothèque ont été valorisés en 2009 sous la forme de 4 communications orales et de 2 posters lors de congrès nationaux et internationaux.

Discussion et conclusion.— Après trois ans d'activité, la tumorothèque régionale a été mise en place dans la quasi-totalité des établissements de Midi-Pyrénées susceptibles de participer au projet. L'augmentation du nombre de prélèvements congelés s'explique essentiellement par les recommandations de tests moléculaires dans la prise en charge des cancers colorectaux. Le réseau assure la coordination et l'animation du projet, permettant une présence quotidienne auprès des professionnels de terrain facteur clé de réussite du projet. De plus, il est aussi nécessaire de ne pas surcharger les tumorothèques existantes: le réseau assure donc également le stockage et la traçabilité des échantillons tumoraux. L'augmentation de l'activité devrait continuer en 2010 avec l'extension des indications de congélation aux adénocarcinomes broncho-pulmonaire. L'efficacité du réseau mis en place pour la tumorothèque régionale offre de larges perspectives de travail collaboratif qui s'étendent à d'autres thématiques qu'à celle de la congélation.

45

Les tumeurs urothéliales pT1 de haut grade : faisabilité et reproductibilité de la subdivision en pT1a et pT1b. À propos d'une série de 41 cas

D. Ben Ghachem^a, N. Kourda^a, A. Cherif^b, A. Blel^c, R. Jouini^a, R. Aloui^a, A. Triki^a, E. Kazdaghi^a, Y.S.H. Zidi^a, N. Sabbegh^a, S. Rammeh^a, R. Zermani^a, S. Ben Jilani Baltagi^a

^a Service d'anatomie pathologique, hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie ; ^b service de radiothérapie, institut Salah Azaiez, Tunis, Tunisie ; ^c service d'anatomie pathologique, hôpital Menzel Bourguiba, Bizerte, Tunisie

Introduction.— Les tumeurs vésicales pT1 de haut grade posent un dilemme thérapeutique: soit une attitude conservatrice basée sur la résection transurétrale associée à une BCG-thérapie, soit la cystectomie radicale. Le degré d'invasion du chorion en profondeur constitue un important facteur prédictif de récurrence et de progression qui pourrait aider l'urologue dans sa décision thérapeutique.

But.— Évaluer la faisabilité et la reproductibilité du micro-staging du stade pT1 des carcinomes urothéliaux de haut grade.

Matériel et méthode.— Une série rétrospective de 41 tumeurs vésicales de haut grade de stade pT1 a été étudiée par deux anatomopathologistes d'expérience différente (5 et 12 ans).

Résultats.— La musculaire muqueuse a été identifiée dans 85,36% des prélèvements par le lecteur expérimenté (LE) contre 78% par le lecteur non expérimenté (LNE). La reproductibilité était moyenne ($\kappa=0,04$). Les gros vaisseaux ont été observés dans tous les cas. Toutes les tumeurs ont pu être subdivisées. Le diagnostic a été fait sur la musculaire muqueuse seule dans 9,75% des cas, sur les gros vaisseaux seuls dans 43,9% des cas et sur la musculaire muqueuse et les gros vaisseaux ensemble dans 41,46% des cas. Le LE a classé 70,7% des tumeurs en pT1a et 29,3% en pT1b. Le LNE a classé 58,5% des cas en pT1a et 42,5% en pT1b. Les deux lecteurs étaient en accord dans 78% des cas. La concordance était assez bonne ($\kappa=0,528$). Une confrontation entre les deux lecteurs a été faite. À la classification définitive, 63,4% des cas ont été classés en pT1a et 36,6% en pT1b. Le LNE a sur-classé 4 cas et a sous-classé 2 cas. Le LE a sous-classé 3 cas.

Discussion et conclusion.— En s'appuyant sur nos résultats et sur les résultats de la littérature, cette subdivision est possible dans un pourcentage élevé de cas et avec une bonne reproductibilité. Elle peut être pratiquée par tout anatomopathologiste pourvu qu'un temps d'apprentissage soit pris. Toutefois, on ne peut pas nier l'existence de cas difficiles où la subdivision est impossible. La collaboration entre pathologistes et urologues est essentielle pour mener à bien cette stadification.

46

Les tumeurs urothéliales pT1 de haut grade : impact pronostique de la subdivision en pT1a et pT1b : à propos d'une série de 41 cas

D. Ben Ghachem^a, N. Kourda^a, A. Cherif^b, A. Blel^c, R. Jouini^a, A. Triki^a, R. Aloui^a, E. Kazdaghi^a, N. Sabbegh^a, S. Rammeh^a, Y.S.H. Zidi^a, R. Zermani^a, S. Ben Jilani Baltagi^a

^a Service d'anatomie pathologique, hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie ; ^b service de radiothérapie, institut Salah Azaiez, Tunis, Tunisie ; ^c service d'anatomie pathologique, hôpital Menzel Bourguiba, Bizerte, Tunisie

Introduction.— Les tumeurs vésicales pT1 de haut grade présentent un risque élevé de progression variant entre 24 et 48% et de récurrence variant entre 50 et 90%. Ces tumeurs posent un dilemme thérapeutique: soit une attitude conservatrice basée sur la résection transurétrale associée à une BCG-thérapie, soit la cystectomie radicale. Le degré d'invasion du chorion en profondeur pourrait constituer un facteur pronostique de taille qui pourrait aider l'urologue dans sa décision thérapeutique.

But.— Évaluer la valeur pronostique du micro-staging du stade pT1 des carcinomes urothéliaux de haut grade.

Matériel et méthode.— Une série rétrospective de 41 tumeurs vésicales de haut grade de stade pT1 été étudiée.

Résultats.— Vingt six cas soit 63,4% des cas ont été classés en pT1a et 15 cas soit 36,6% en pT1b. Parmi les cas classés pT1a, 38,46% ont récidivé contre 73,33% des cas classés pT1b. On a retrouvé une relation statistiquement significative entre le stade et la récurrence avec un $p=0,033$. La survie moyenne sans récurrence était également corrélée au degré d'invasion du chorion (Log Rank = 0,0115). Elle était de 48 mois pour le stade pT1a et de 17 mois pour le stade pT1b. La survie moyenne sans récurrence était estimée à 64% à un an et à 62% à 5 ans pour le stade pT1a. Pour le stade pT1b, elle était de 32% à un an et 22% à 5 ans. Parmi les patients classés pT1a, 11,53% ont progressé contre 46,66% des patients classés pT1b. On a retrouvé une corrélation statistiquement significative entre la progression et le stade ($p=0,017$). La survie moyenne sans progression était également corrélée au degré d'invasion du chorion (Log Rank = 0,028). Elle était estimée à 70% à 1 an et à 5 ans pour le stade pT1a. Pour le stade pT1b, elle était de 55% à 1 an et de 40% à 5 ans. On n'a pas trouvé de corrélation statistiquement significative entre l'âge, la taille tumorale, la multifocalité, l'aspect macroscopique, l'architecture tumorale, les embolies vasculaires et la BCG thérapie d'une part et la récurrence ou la progression d'autre part.

Discussion et conclusion.— Notre étude a montré que le degré d'invasion du chorion est un important facteur prédictif de récurrence et de progression. L'existence d'un stade pT1b pourrait faire

proposer un traitement radical avant la survenue d'une progression ou d'une métastase. Il est vivement recommandé aux anatomo-pathologistes de pratiquer cette subdivision.

47

Les adénomes festonnés : à propos de 24 cas

E. Chelbi^a, N. Ben Mahmoud^b, N. El Jeridi^b, M. Samira^a, L. Charfi^a, D. Bacha^a, A. Douggaz^a, M.M. Azzouz^b, S. Chatti-Dey^a

^a Service de cytologie et d'anatomie pathologiques ; ^b service de gastro-entérologie, hôpital MTM, Nabeul, Tunisie

Introduction.— Les adénomes festonnés du tube digestif appartiennent à un spectre lésionnel dont les caractéristiques morphologiques et moléculaires sont encore mal définies. Certains polypes festonnés seraient impliqués dans une nouvelle voie de cancérogenèse colique, la voie des tumeurs festonnées. L'histoire naturelle et le risque de transformation néoplasique des polypes festonnés restent mal élucidés.

But.— Décrire la présentation endoscopique ainsi que les caractéristiques anatomopathologiques et immuno-histochimiques des adénomes festonnés.

Matériels et méthodes.— Étude rétrospective ayant inclus les cas d'adénomes festonnés recto coliques diagnostiqués sur une période de 10 ans (2000–2009).

Résultats.— Il s'agissait de 24 malades répartis en 16 hommes et 8 femmes d'âge moyen 54 ans (16–78 ans). Les principales indications de la coloscopie étaient : les rectorragies ($n=9$) (34%). Le bilan d'exploration d'une anémie ($n=8$) (30,8%) et les syndromes subocclusifs ($n=5$) (19,2%). La découverte fortuite sur pièce opératoire d'appendicectomie était notée chez 30,8% des cas ($n=8$). À la coloscopie, le nombre moyen de polypes était de 3 polypes (1–10) avec une taille moyenne de 6 mm (2–20 mm). Les polypes étaient plans dans 44% des cas, pédiculés dans 33,3% des cas et sessiles dans 38,9% des cas. La surface du polype était ulcérée dans 16,7% des cas. Les principaux sièges des adénomes festonnés étaient le sigmoïde (42,3%), l'appendice (30,8%) et le rectum (26,8%). Par ailleurs, nous avons noté 4 cas d'adénocarcinomes coliques associés aux polypes festonnés. Dix-huit polypectomies endoscopiques étaient pratiquées (à l'anse diathermique et à la pince à biopsies dans respectivement 8 et 10 cas). L'analyse anatomopathologique révélait un aspect d'adénome festonné dans tous les cas. La dysplasie de haut grade a été observée dans 2 cas. Les limites de résection de la polypectomie étaient saines chez 23 malades. L'étude immuno-histochimique pratiquée chez 15 patients avec les anticorps anti MLH1 et MSH2 a montré une expression de MLH1 et MSH2 sur toute la hauteur adénomateuse chez 7 malades et sur les 2/3 ou la moitié profondes des cryptes chez 8 malades. Il n'a pas été observé de perte d'expression de MLH1 et MSH2.

Conclusion.— Les adénomes festonnés du côlon et du rectum appartiennent à un spectre lésionnel aux caractéristiques morphologiques et moléculaires hétérogènes qui inclut des lésions proches des polypes hyperplasiques particulièrement quand la dysplasie est légère et des lésions proches des adénomes classiques. L'expression intense et diffuse de MLH1 et MSH2 pourrait aider à repérer cette dernière catégorie avec un risque de transformation probablement proche de celui des adénomes traditionnels.

48

Néphroblastomes : étude anatomoclinique de 28 cas consécutifs

A. Belarbi, F. Hadj-Hamou, F. Asselah

Service d'anatomie pathologique, CHU Mustapha, Alger, Algérie

Introduction.— Le néphroblastome est une tumeur maligne embryonnaire, développée à partir des cellules du blastème néphrogénique qui présentent plusieurs voies de différenciation, reproduisant l'histologie du rein en développement. Il représente 5–10% des tumeurs de l'enfant. L'âge moyen au diagnostic est de 36 mois chez la fille et 42 mois chez le garçon. Quatre-vingt dix huit pourcent apparaissent avant l'âge de 10 ans. Il constitue

une urgence diagnostic et thérapeutique. Le pronostic est bon avec 90% de guérison dans les formes standard et dépend du type histologique, du degré d'anaplasie, du stade et de la réponse à la chimiothérapie.

Matériel et méthode.— Réévaluation de 28 TW consécutives colligées à partir du matériel archivé en paraffine (entre janvier 2007 et décembre 2008) : 22 pièces d'urétéronéphrectomie, 05 tumorectomies, 01 nodule pulmonaire métastatique. Nous avons utilisé les techniques histologiques usuelles, la classification histologique et le staging de la SIOP 2001.

Résultats.— Les âges extrêmes sont 1 mois et 12 ans ($m=6$ ans), $M/F=1,5$; les patients ont présenté une masse abdominale (19 cas), douleurs abdominales (07), hématurie (01) ; AEG (01). Localisation : multifocale (02), bilatérale (03), pôle supérieur (7 cas), pôle inférieur (06), médio rénale (05) et la totalité du rein (06). La taille varie de 2 à 16 cm, moyenne de 9 cm. À l'histologie : 04 tumeurs de bas risque : néphrome mésoblastique (01), N. kystique partiellement différencié (03), et complètement nécrotique (01). 20 Tumeurs de risque intermédiaire : type épithélial (03), stromal (03), mixte (10), régressif (03), avec anaplasie focale (01). Tumeurs de haut risque : 0 cas rapportés.

Commentaires.— Le néphroblastome est le cancer génito-urinaire le plus fréquent chez l'enfant, avec une légère prédominance féminine, représenté par une tumeur unilatérale unique dont la taille moyenne est de 9 cm. Les formes multifocales et bilatérales sont rares : 7,14% et 10,7% respectivement dans notre étude. L'âge de survenue de la forme bilatérale est de 8 mois, le plus souvent avant l'âge de 27 mois. Le type mixte, de risque intermédiaire, de stade I représente 21,4%. Les formes métastatiques sont rares : 3,5%. Les cas avec anaplasie focale représentent 3,5% Le néphroblastome kystique partiellement différencié représente 10,7%, avec atteinte constante masculine ($M/F=2$), prédominant avant 4 ans (ce qui est le cas dans notre étude : 20, 5 mois et demi et 17 mois. Le néphrome mésoblastique représente 3,5%, survient dans 90% des cas durant la première année (un cas chez un enfant âgé de 1 mois dans notre série). Cette courte série illustre les caractéristiques du néphroblastome. Nos résultats sont comparés à ceux de la littérature.

49

Corrélations génotype-phénotype dans une série pédiatrique avec cytopathie mitochondriale et atteinte hépatique

L. Galmiche^{a,b}, A.S. Lebre^c, F. Lacaille^d, M. Girard^{b,d}, J.C. Fournet^a, P. De Lonlay^{d,e}, A. Rötig^{b,c}, V. Verkarre^a

^a Service d'anatomie et cytologie pathologique ; ^b Inserm U781 ; ^c service de génétique ; ^d service d'hépto-gastro-entérologie pédiatrique ; ^e service des maladies métaboliques, hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, faculté Paris Descartes, Paris

Les cytopathies mitochondriales (CM) sont des pathologies rares liées à une atteinte de la chaîne respiratoire. Elles sont hétérogènes cliniquement et génétiquement, pouvant être dues à une atteinte du génome nucléaire ou du génome mitochondrial. À ce jour, un diagnostic moléculaire n'est posé que pour 20% des patients avec CM. Les CM avec atteinte hépatique chez l'enfant sont généralement très sévères. On distingue les atteintes hépatiques avec ou sans déplétion de l'ADN mitochondrial selon que la quantité d'ADN mitochondrial (ADNmt) est diminuée ou normale dans le foie. Les formes avec déplétion sont associées à des mutations des gènes nucléaires DGUOK, POLG1, PEO1 et MPV17. On ne connaît actuellement que deux gènes nucléaires de formes sans déplétion, GFM1 et TRMU qui ne rendent compte que de quelques patients. Une atteinte hépatique peut aussi être observée chez des patients avec mutation ponctuelle ou délétion de l'ADNmt. Dans le cadre d'une étude rétrospective, nous avons étudié les biopsies de foie de 7 enfants avec CM, atteinte hépatique et mutation identifiée et comparé leur aspect histologique afin d'établir d'éventuelles corrélations génotype-phénotype. Les 4 enfants avec atteinte hépatique et déplétion de l'ADNmt (mutations des gènes DGUOK ($n=2$), POLG ou PEO1) présentaient une cytolysse et/ou cholestase ou une insuffisance hépatocellulaire ; l'âge moyen à la biopsie était

de 6,5 mois (3–12 mois). Les deux patients non apparentés avec mutations DGUOK présentaient des lésions hépatocytaires marquées à type de clarification, transformation gigantocellulaire, nécrose hépatocytaire, stéatose à prédominance microvacuolaire (70% des hépatocytes) et cholestase. Une surcharge ferrique essentiellement macrophagique était aussi observée chez un de ces deux enfants. Le patient avec mutations PEO1 présentait une stéatose (30% des hépatocytes) et quelques lésions de nécrose hépatocytaire. Le patient avec mutations POLG avait un foie d'aspect normal. Parmi les 3 enfants présentant une atteinte hépatique sans déplétion de l'ADNmt (mutation des gènes MT-CYB et MT-ATP6 ou délétion de l'ADNmt), les signes d'appel étaient une cholestase ou une cytolysse. La biopsie hépatique réalisée en moyenne à 3,8 ans (1–9 ans) montrait des lésions hépatocytaires à type de clarification et de ballonisation étendues ou de nécrose lobulaire minime. Chez le patient avec mutation MT-CYB, on observait une fibrose portale F1 et une discrète inflammation portale. En conclusion, nous avons observé : (1). un âge plus précoce des lésions hépatiques chez les patients avec déplétion de l'ADNmt ; (2). une présentation histologique distincte chez les patients avec mutations DGUOK avec des lésions hépatocytaires sévères, une stéatose microvacuolaire massive et une cholestase. Enfin, l'hétérogénéité des lésions hépatiques observées illustre l'hétérogénéité de ces pathologies et ne permet pas d'établir de corrélations génotype-phénotype compte tenu de la taille de l'échantillon.

50

Duplication/amplification récurrente de l'oncogène JUN dans les tumeurs oligodendrogiales non délétées en 1p 19q

M. Talagas^{a,b}, F. Morel^b, I. Quintin-Roue^a, S. Quemener^b, C. Ferec^b, M. De Braekeleer^b

^a Service d'anatomie pathologique, CHU de Brest, Brest ; ^b Inserm U613, Brest

Les tumeurs oligodendrogiales, tumeurs primitives du système nerveux central, se caractérisent par la présence de délétions récurrentes, presque toujours associées, impliquant les bras entiers des chromosomes 1p et 19q. Les tumeurs porteuses de cette délétion sont associées à une chimiosensibilité et une survie sans progression prolongée. À ce jour, le(s) gène(s) porteur(s) par ces régions et impliqué(s) dans l'oncogenèse des tumeurs oligodendrogiales n'est (ne sont) toujours pas identifié(s). Nous avons étudié quinze de ces tumeurs en CGH array (Human Genome CGH Microarray Kit 44K, Agilent Technologies) avec des lames offrant une résolution moyenne de 22,3 kb, à partir d'échantillons tumoraux inclus en paraffine. Le statut 1p 19q de ces tumeurs a été validé par hybridation in situ fluorescente (FISH). Quatre des dix tumeurs non délétées en 1p 19q présentent une duplication/amplification d'une centaine de kb en 1p32.1 décrite pour la première fois dans les tumeurs oligodendrogiales. Seul le proto-oncogène JUN est connu pour figurer dans cette zone d'intérêt. Ce gène code pour un facteur de transcription qui participe au complexe AP-1 impliqué dans des processus cellulaires majeurs comme le contrôle de l'apoptose et la prolifération cellulaire. Ces résultats, en cours de validation par FISH, pourraient permettre de comprendre, au moins en partie, après étude de l'expression de ce gène, les mécanismes moléculaires associés au moins bon pronostic des tumeurs oligodendrogiales non délétées en 1p 19q.

51

Apport de l'immunomarquage à IgG4 dans le diagnostic des pancréatites auto-immunes

F. Freibach^a, E. Bloom^b, P. Brousset^a, J. Selves^a

^a Service d'anatomie pathologique, CHU Purpan, Toulouse ;

^b service de chirurgie digestive, CHU Purpan, Toulouse

La maladie sclérosante systémique à IgG4 (MISSIgG4) est une entité émergente, rare et d'incidence sous-estimée. Cette pathologie, initialement décrite dans le pancréas sous le terme de pancréatite

auto-immune, est en réalité d'atteinte fréquemment multisystémique concernant plusieurs organes sphère hépatobiliaire, glandes salivaires, thyroïde, rétropéritoine, reins et ganglions. Elle se caractérise par une élévation du taux sérique d'IgG4 et une atteinte histologique associant des lésions fibreuses, inflammatoires et vasculaires souvent segmentaires et focales. L'infiltrat inflammatoire est lympho-plasmocytaire avec beaucoup de plasmocytes IgG4+. Le diagnostic radiologique et histologique de pancréatite auto-immune est souvent difficile. Un système de score diagnostique incluant des critères radiologiques, sérologiques, et histologiques a été proposé par la Mayo-Clinic. Le taux de plasmocytes IgG4+ tissulaire pourrait constituer un outil diagnostique supplémentaire mais le seuil diagnostique reste controversé. Nous avons étudié 5 cas de pancréatite auto-immune analysés sur pièce opératoire dans le laboratoire sur une période de 6 ans. Quatre étaient de type pseudo-tumoral, et un de type diffus. Les lames ont été relues et un examen immunohistochimique complémentaire a été réalisé avec un anticorps anti-IgG4 (mouse monoclonal, HP6025, Zymed, San Francisco). Deux scores quantitatifs ont été appliqués : celui de la Mayo Clinic avec un seuil diagnostique de 10 plasmocytes IgG4+ par champ à fort grossissement et celui proposé par Klöppel et coll. avec un seuil diagnostique à plus de 50 plasmocytes IgG4+ sur 3 champs à fort grossissement [1,2]. Dans tous les cas il existait une atteinte histologique typique associant une fibrose pancréatique souvent intense, des images de veinulite segmentaire, un infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes souvent péri-ductulaire avec altération canalaire. Les ganglions péri-pancréatiques étaient hyperplasiques avec une infiltration plasmocytaire hétérogène. Les taux de plasmocytes IgG4+ dans les lésions pancréatiques étaient élevés dans les 5 cas, dépassant le seuil diagnostique quelque soit le score utilisé. L'infiltrat plasmocytaire IgG4+ était souvent focal dans le tissu pancréatique lésé et dans les ganglions péri-pancréatiques. Pour les cinq patients inclus, il existait également une atteinte systémique (élévation du taux sérique d'IgG4 supérieur à 141 mg/L-1, aucun ne présentait de point d'appel clinique d'atteinte extra-pancréatique) permettant de retenir le diagnostic de MISSIgG4. Aucun des patients n'a présenté de récurrence de la maladie après exérèse chirurgicale ayant nécessité de corticothérapie. Conclusion : un taux élevé de plasmocytes IgG4 est un argument supplémentaire du diagnostic de pancréatite auto-immune. Cet examen pourrait être particulièrement utile au diagnostic sur ponction biopsie pancréatique malgré le caractère focal de l'infiltrat plasmocytaire IgG4+. La valeur de ce marqueur dans les atteintes extra-pancréatiques doit être évaluée.

Références

[1] Chari ST, Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORT criteria J Gastroenterol 2007;42(XVIII):39–41.

[2] Klöppel G et al., Autoimmune pancreatitis: histo- and immunopathological features, J. Gastroenterol 2007;42(18):28–31.

52

Performance de l'immunohistochimie calibrée par rapport à l'hybridation in situ fluorescente double sonde pour la détermination du statut Her2 sur 200 cancers du sein de tous stades

K. Hadid^a, S. Chanel^a, H. Mossafa^b, J. Couturier^c, C. Bergeron^a

^a Département de pathologie ; ^b département de cytogénétique, laboratoire Cerba, Cergy-Pontoise ; ^c service de génétique oncologique, Institut Curie, Paris, France

Objectif. – Le trastuzumab peut être utilisé chez les patientes avec un cancer du sein Her2+. Le statut Her2 est défini par la surexpression de la protéine Her2 en immunohistochimie (IHC) avec un score 3+, ou, pour les tumeurs ayant un score 2+ en IHC par une amplification du gène Her2 détectée par une méthode d'hybridation in situ. Une série consécutive de cancers du sein a été analysée pour évaluer la performance de l'IHC calibrée par rapport à celle de l'hybridation in situ fluorescente (FISH) double sonde pour la détermination du statut Her2.

Matériel et méthodes. – Deux cent cancers du sein ont été étudiés de manière indépendante en IHC avec l'anticorps monoclonal

Pathway (Ventana) et en FISH double sonde PathVysion (Vysis).
Résultats.— L'IHC était négative dans 115 cancers (57,2%), montrait un score 1+ dans 45 cas (22,4%), un score 2+ dans 12 (6%) et un score 3+ dans 28 cancers (14%). Le test FISH était positif dans 34 cas (17%), correspondant à 6 des 12 cas avec un score 2+ et 28 des 28 cas avec un score 3+.

Conclusion.— dans notre série, la confrontation des résultats de l'IHC calibrée, avec ceux du test FISH confirme l'absence de cas Her2+ dans les cancers de score 0 ou 1. Elle confirme l'utilité du test FISH pour trier les cancers avec un score 2. Nos résultats suggèrent que le test FISH pourrait être utile pour effectuer régulièrement un contrôle de qualité à posteriori sur l'ensemble des scores.

53

Les tumeurs inta-rachidiennes : étude anatomo-clinique à travers une série de 25 cas

F. Khanchel-Lakhoua, M.M. Hamdane, F. Limaiem, W. Majdoub, F. Bougrine, A. Bouziani
 Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital militaire de Tunis, Tunisie

Introduction.— Les tumeurs intra-rachidiennes représentent 10–15% de toutes les tumeurs du système nerveux central. Elles sont classées en trois groupes selon leur siège : les tumeurs intra-médullaires, les tumeurs intra-durales et extra-médullaires et les tumeurs extra-durales.

But du travail.— L'objectif de notre étude est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et évolutifs de ces tumeurs.

Patients et méthodes.— Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 25 cas de tumeurs intra-rachidiennes diagnostiqués au laboratoire d'anatomie et de cytologie, sur une période de 6 ans (2004–2009).

Résultats.— L'âge moyen des patients était de 41,6% (2 à 76 ans) avec un sex ratio 1,27. Des antécédents de neurinome de l'acoustique étaient rapportés chez trois patients. Un patient avait un méningiome cérébral et une patiente était atteinte de la maladie de Von Recklinghausen. La symptomatologie clinique était dominée par des douleurs lombaires et des signes médullaires. L'atteinte intra-durale et extra-médullaire était notée dans 16 cas. Le diagnostic histologique était dominé par les schwannomes (7 cas : 6 schwannomes cellulaires, 1 schwannome mélanique) et les méningiomes de grade 1 (7 cas). Un seul cas de lipome a été rapporté. La tumeur était de siège intra-médullaire dans 5 cas (1 tumeur gliale de type glioblastome, 2 tumeurs épendymaires de type épendymome et 2 tumeurs astrocytaires). Un seul cas était de siège extra-dural et répondait à un lymphome B diffus à grandes cellules. Le traitement était une exérèse chirurgicale pour tous les patients. Une chimiothérapie et une radiothérapie adjuvantes ont été indiquées pour le cas de lymphome. L'évolution a été marquée par la récurrence chez quatre patients (2 schwannomes cellulaires, un astrocytome pilocytique et un épendymome de grade 2).

Commentaires.— Les facteurs prédictifs déterminants du pronostic des tumeurs intra-rachidiennes sont le type histologique, la qualité de l'exérèse chirurgicale et l'état neurologique avant le traitement chirurgical.

54

Nodules de la zone de transition de la prostate. Corrélation anatomo-radiologique

A.L. Chesnais^a, F. Bratan^b, O. Rouvière^b, F. Mege-Lechevallier^a
^aLaboratoire central d'anatomie et cytologie pathologique, hôpital Édouard-Herriot, Lyon ; ^bservice de radiologie urinaire-vasculaire HEH, Lyon

Le cancer de la zone de transition de la prostate est difficilement visible à l'IRM en raison de la présence de nodules adénomateux. Le but de notre étude a été de décrire histologiquement sur prostatectomie radicale une centaine de nodules de la zone transitionnelle et de les corréler à leurs aspects à l'IRM. Chaque nodule a été

caractérisé histologiquement et classé en adénome à prédominance glandulaire, myomateux ou mixte, adénose ou cancer. Leur forme, leur localisation, la présence d'inflammation, de kyste ou d'atrophie ont également été précisés. Les zones remarquables de la zone transitionnelle ont été repérées à l'IRM de façon indépendante (en T2, diffusion et dynamique) et ont été également décrites (type de signal, localisation, forme, capsule, contours). L'ensemble de ces données a permis d'établir des critères d'aide au diagnostic IRM des nodules de la zone de transition de la prostate et de réaliser un atlas. Cette étude s'intègre dans une base de données (CLARA) mise en place depuis 2008 à Lyon par le service de radiologie urinaire-vasculaire à Lyon. Cette base recense les données IRM, faites de façon systématique chez tous les patients, avant prostatectomies radicales.

55

La mastite granulomateuse à cellules géantes ou idiopathique : une entité anatomo-clinique d'étiopathogénie encore incertaine. Analyse histologique et moléculaire de 10 cas

M. Ilie^a, A. Dhoubi^{a,c}, S. Patouraux^a, V. Hofman^{a,b}, E. Selva^b, C. Butorja^{a,b}, S. Lassalle^{a,b}, A. Zakhama^c, P. Hofman^{a,b}

^aLaboratoire de pathologie clinique et expérimentale, CHU de Nice, université Nice Sophia Antipolis ; ^bCRB/Tumorothèque, CHU de Nice ; ^cservice d'anatomie pathologique, Monastir, Tunisie

Introduction et but de l'étude.— La mastite granulomateuse à cellules géantes (MGCG) est une affection rare, se développant chez les femmes non caucasiennes, en période d'activité génitale, d'étiopathogénie discutée, pouvant poser cliniquement un problème de diagnostic différentiel avec un carcinome, et récidivant dans 50% des cas compte tenu d'un traitement certainement non adapté à une cause spécifique. Il serait donc important d'améliorer nos connaissances étiologiques de cette affection afin de cibler un traitement orienté sur une étiologie précise. Le but de cette étude est de décrire les paramètres anatomo-cliniques de 10 cas MGCG et de rechercher par PCR réalisée à partir d'ADN extrait à partir de granulomes sélectionnés par microdissection laser sur des coupes tissulaires, et secondairement déparaffinées, un agent pathogène, en particulier d'origine bactérienne.

Patients et méthodes.— Dix cas de MGCG (concernant des femmes de 28 à 43 ans), provenant d'une seule région endémique pour cette maladie (Monastir, Tunisie) ont été inclus dans cette étude. Une étude histochimique (HES, Gram, Zielh, Warthin Starry, Brown Brenn, Gomori-Grocott) a été réalisée sur 5 niveaux de coupes par cas. Les granulomes épithélio-gigantocellulaires ont été sélectionnés sur des coupes tissulaires en utilisant un microdissecteur laser (LCM Arcturus Pixcell II) et l'ADN a été extrait. Une PCR (sans amplification) a été effectuée en utilisant des amorces universelles 16S contre les bactéries puis, en cas de résultat positif sur la première PCR, des amorces ciblant plus spécifiquement *Corynebacterium*. Cinq carcinomes canauxaux ont servi de contrôle pour les techniques de microdissection et de PCR.

Résultats.— Sur le plan histologique, les lésions étaient de topographie lobulaire et les structures canauxaux étaient détruites par un infiltrat inflammatoire granulomateux et polymorphe associant des neutrophiles, des lymphocytes, de nombreuses cellules épithélioïdes et des cellules géantes. Ces granulomes étaient le plus souvent centrés par des vacuoles lipidiques. Aucun agent pathogène n'a été observé sur les colorations histochimiques. Après analyse moléculaire, 6/10 des cas de MGCG ont montré une positivité pour la présence d'ADN bactérien. Aucun de ces 6 cas n'était positif après utilisation des amorces spécifiques pour *Corynebacterium*. Les contrôles étaient tous négatifs.

Conclusion.— L'étiologie des MGCG est actuellement idiopathique bien que des études récentes opposent l'hypothèse d'un processus autoimmunitaire et l'hypothèse d'un processus microbien. Notre étude retrouve de l'ADN bactérien dans plus de 50% des granulomes microdisséqués. Toutefois nous ne retrouvons pas l'ADN de *Corynebacterium*, bactérie la plus souvent incriminée dans les quelques études récemment effectuées. Ainsi, d'autres bactéries, à caracté-

riser certainement à court terme, pourraient être associées et/ou responsables de cette entité, et leur identification pourrait ainsi permettre d'adapter un traitement plus spécifique limitant ainsi les récurrences fréquentes de cette affection souvent délabrante.

56

Profil phénotypique des métastases pleurales de cancer du sein prises en charge à l'hôpital Tenon entre 1995 et 2010

J. Gonin^{a,b}, M. Colombat^{a,b}, J. Gligorov^{b,c}, I. Brochérou^{a,b}, B. Bazelly^{b,d}, M. Antoine^{a,b}

^a Service d'anatomie et cytologie pathologiques, AP-HP, hôpital Tenon, Paris ; ^b université Pierre-et-Marie-Curie, Paris ; ^c service d'oncologie médicale, AP-HP, hôpital Tenon, Paris ; ^d service de chirurgie thoracique, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

Le carcinome mammaire est la tumeur la plus fréquente chez la femme. Les métastases pleurales surviennent dans 3,5% des cas de cancer du sein et représentent 10% des métastases. Notre étude porte sur une série de 69 métastases pleurales d'adénocarcinome mammaire établie rétrospectivement à partir de notre base de données de lésions pleurales entre 1995 et 2010. Nous cherchons 1/à préciser la classification histologique habituelle (canalaire, lobulaire...) de ces tumeurs, 2/à préciser le phénotype tumoral en comparaison avec la classification moléculaire des cancers du sein (luminal A, luminal B, HER2 et *basal-like* ou triple négatif) 3/à différencier ces métastases d'adénocarcinome mammaire de la localisation d'un mésothéliome, en particulier dans les phénotypes triple négatif. Cette étude immunohistochemie comportera le panel d'anticorps suivants : calrétinine, EMA, ACE, E-Cadhérine, récepteurs hormonaux, Cerb B2, Ki67, CK5-6, CK18 et GCDFF-15 et la recherche d'une mucosécrétion. Le but de cette étude est de déterminer la répartition de profil tumoral dans cette population de métastases pleurales et l'éventuelle difficulté de diagnostic différentiel. Sur 341 plevres opérées chez des femmes entre 1995 et 2010, 158 étaient non tumorales, 160 concernaient des pathologies tumorales métastastiques ou primitives autres que mésothéliomes et 23 concernaient des mésothéliomes (dont 5 survenus chez des patientes avec antécédent de cancer du sein). Nos premiers résultats montrent que sur ces 69 métastases, il existait un antécédent d'adénocarcinome mammaire dans 62 cas (90%). Le délai moyen de survenue de la métastase était de 8,25 années ($n=40$), nous comparerons ces délais en fonction du phénotype tumoral. Parmi les 64 cas dont le statut hormonal a pu être évalué, 46 (72%) présentent un phénotype RH positif (luminal A et B), 5 (8%) un phénotype HER2+ et 13 (20%), un phénotype triple négatif. Il est difficile de déterminer dans la littérature le profil des métastases pleurales qui sont regroupées avec d'autres localisations; certaines études montrent que les métastases pleurales sont plus fréquentes dans les tumeurs de phénotype luminal et d'autres ne montrent pas de différence selon le phénotype. Les tumeurs de phénotype triple négatif présentent préférentiellement des métastases pulmonaires et cérébrales. Pour la population de métastases pleurales de phénotype triple négatif, se pose le problème du diagnostic différentiel avec un mésothéliome. Celui-ci sera compliqué par l'expression dans ces métastases de cytokératines basales (cytokératine CK5/6) pouvant également être exprimées dans les mésothéliomes ainsi que de l'éventuelle coexpression de la calrétinine. Le diagnostic définitif doit alors comporter une discussion anatomo-clinique (comparaison avec la tumeur primitive, évolutivité de la maladie, caractère homolatéral de l'épanchement et de la tumorectomie antérieure avec radiothérapie) ainsi qu'un complément d'étude immunohistochemie. Bien que cette situation soit peu fréquente, le développement de nouveaux traitements dans ces pathologies justifie cette approche.

57

Carcinome cutané à cellules de Merkel : mise en évidence moléculaire d'un nouveau type de

polyomavirus humain appelé virus à cellules de Merkel (MCV)

P. Guinebrière^a, H. Laude^b, F. Lhôte^c, A. Larrouy^d, M. -F. Avril^e

^a Service de pathologie, centre hospitalier, Saint-Denis ;

^b laboratoire de virologie, hôpital Cochin, AP-HP, Paris ; ^c service de médecine interne, centre hospitalier, Saint-Denis ; ^d service de radiothérapie, centre de cancérologie Paris Nord, Sarcelles ;

^e service de dermatologie, hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Le carcinome à cellules de Merkel est un carcinome primitif cutané du sujet âgé en zone photoexposée. Notre patient d'origine algérienne, âgé de 68 ans a présenté au niveau de sa cuisse droite un carcinome infiltrant dont les caractéristiques morphologiques et le profil immunohistochemie sont ceux d'une tumeur neuroendocrine agressive, Cytokératine 7+, Cytokératine 20+, Chromogranine+, Synaptophysine+. Malgré l'exérèse chirurgicale complète et la radiothérapie à 60Gy, le patient a présenté 2 ans plus tard des métastases ganglionnaires puis parenchymateuse pulmonaire traitées par poly-chimiothérapie. La survie est actuellement de 4 ans. L'étude en biologie moléculaire de la tumeur incluse en paraffine après extraction d'ADN, puis PCR quantitative en temps réel a mis en évidence le polyomavirus humain MCV. Le pouvoir oncogène du MCV repose sur l'insertion de son ADN viral dans le génome de la cellule hôte et l'expression d'oncoprotéines virales. Il constitue un processus biologique similaire à celui des papillomavirus à haut risque dans le carcinome du col utérin. Des études in vitro dérivées de cellules de carcinome de Merkel confirment que l'expression des oncoprotéines LT et/ou ST sont indispensables au maintien du phénotype tumoral. Ces protéines virales possèdent des domaines d'interaction permettant l'inactivation de protéines cellulaires, telles que p53 et pRb pour la protéine LT et le complexe PP2A pour la protéine ST.

58

Morphological and immunohistochemical study of 59 consecutive cases of gastro-intestinal stromal tumours (GIST)

R. Kassa, A. Tibouk, N. Maloum, Z.C. Amir, F. Asselah
Pathology Department, CHU Mustapha, Alger

Introduction.— Although GIST are the most common GI mesenchymatous tumours, they account for < 5% of all digestive tumours. They occur in middle aged adults, in the stomach (60%), the small intestine (30%) and any other part of the GI tract (10%); 10% are malignant with intra-abdominal and liver metastasis. Symptoms are non-specific and depend on the localization of the tumor. GIST have to be differentiated from neurogenic or smooth muscle tumours by the activating mutation of the cKit or more rarely of the PDGFRA (platelet derived growth factor receptor alpha) identified in most cases. They present a great interest by their molecular signature and its therapeutic impact—molecular target therapy by an inhibitor of tyrosin kinase (STI 571 or imatinib) should be considered especially in locally extended and metastatic GIST.

Objective.— To evaluate GIST's morphological, immunohistochemical characteristics and prognosis factors according to Hornick and Fletcher(2007).

Materials and methods.— Analysis of 59 consecutive cases of GIST collected in our Department during 14 years (jan. 2000–2010). 1/3 Biopsies and 2/3 surgical specimen (tumorectomies, gastric, jejunal and rectal resections, nodal (n: 2) and hepatic (n: 2) metastases. Macroscopy, usual histology (HE, BA) and IHC (CD117, CD34, Ki67, desmine, AML and pS100 antibodies).

Results.— GIST's were gastric (n: 21) intestinal (n: 21) colorectal (n: 11). 4 metastases in nodes (n: 2) and in liver (n: 2). Sex ratio = 1.1, Mean Age: 50 years (21–81). Intra mural nodule with serous extension (66%), ulcerating and budding formation with submucosal extension (33%); size: 0.8 to 14 cm (m: 5 cm); nodular white cut section; cystic, hemorrhagic and necrotic & T > 5 cm. Histology: spindle- cells of moderate cellular density; more often expansive than infiltrative growth; 50% of low risk, 25% of intermediate risk and 25% malignant; all were cKIT+ cytoplasmic and/or membrane

positivity, 98% CD34+; low and focal positivity with anti-desmine in 2 cases. 26 patients benefited target therapy.

Discussion and conclusion.— GIST accounted for 1% of the digestive cancer and 2% of the gastric tumours of our series. They were equally distributed in the stomach and the small intestine, followed by the colorectal. Their morphology and immunophenotype were characteristic. Complete surgical resection of the localised GIST was curative. In more advanced cKit+ forms, the target therapy was indicated, in spite of the constraints of continuous treatment, its high cost and side effects and the possibility of resistance development. The pathologist contributed to the patient management by giving the diagnosis and the immunophenotype of the tumor, evaluating its prognosis and its response to therapy.

59

The spectrum of gut endocrine tumours a series of 28 consecutive cases

R. Kassa, A. Tibouk, Z.C. Amir, F. Asselah
Pathology Department, CHU Mustapha, Alger

Background.— Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) constitute a heterogeneous and rare group of neoplasms; The last WHO classification divide them into: Well-differentiated (WD) endocrine tumour with Benign or uncertain behaviour, WD endocrine carcinoma and Poorly differentiated (PD) endocrine carcinoma according to architectural differentiation, localization, size, necrosis, local and vascular invasion, mitotic rate. Although sharing similar morphology GEP-NETs differ from each other in their biology, prognosis and genetics. This distinction is important because of its prognostic and therapeutic consequences. AIMS: To delineate their clinicopathological features, we re-evaluate a series of consecutive 28 GEP NETs diagnosed at our Department during 10 years (January 2000–January 2010).

Methods and patients.— Histological and IHC study (LSAB/Chromogranin A, NSE, Synaptophysin, Ki67 antibodies) of the NETs and the adjacent mucosae on multiple biopsies (14 cases) and surgical specimen (14 cases); analyse according to tumour localization and WHO classification of endocrine tumours 2000.

Results.— GEP NETs account for 0.3% of the digestive malignant tumours diagnosed; M/F: 0, 45; mean age 48 years (08 to 73 years). The tumour was gastric > intestinal > appendicular > pancreatic; 06 metastases of NETs. The cut section was white to yellow. All were functionally inactive except one ileal NET. Chromogranin A was positive in all cases, expression of NSE and Synaptophysin was variable. Fifteen Gastric NETs (50%): 0.2 to 7 cm; seven multiple & to an atrophic gastritis type A, seven of more aggressive sporadic type; *Helicobacter pylori* (Hp) infection in 13/15 cases; <2 mitosis/10HPF in 12/15 cases, >2/10HPF in 3/15 cases. 11 WD NETs, 4/14 WD NE carcinoma with local invasion -03 small intestinal NETs: 2.2 to 7 cm; local invasion in all, 2 WD carcinoma, 1 PD carcinoma with synchronic colonic adenocarcinoma, another one NET & WD adenocarcinoma (<30%) -03 appendicular carcinoids: m. 0.5 cm, with serous and vascular invasion and >2 mitoses/10HPF in 01 case -02 pancreatic no functional NET: 01 multiples carcinoid, 3 cm, in young adult with <2 mitosis/10HPF; the 2nd unique, 2.5 cm, PD with local and vascular invasion, mitotic rates >10/10HPF.

Conclusion.— Forty percent of the patients are less than 50 years old, gastric NETs & to Autoimmune gastritis in 50%; often associated with Hp infection which is prevalent in our population; 75% are benign. The Pancreatic NET are usually sporadic and unique, but may be part of hereditary syndromes when multiples. The diagnosis is easy on typical morphology; IHC is helpful in undifferentiated NETs. Prognosis is variable. WD tumours would have a long expected survival. Accurate clinical diagnosis and good surgical exploration are mandatory to a successful outcome.

60

Aspects clinico-pathologiques des carcinomes mammaires exprimant les récepteurs hormonaux (RE/RP) et sur-exprimant HER-2 (triples positifs)

S. Charfi^a, N. Gouiaa^a, C. Chaari^a, H. Mnif^a, M. Guermaz^b, A. Khabir^a, T. Boudawara^b

^aLaboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Habib-Bourguiba, Sfax, Tunisie ; ^bservice de gynécologie, CHU Hédi-Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction.— L'amplification du gène HER-2 et/ou son hyperexpression est inversement corrélée à l'expression des récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP). Cependant HER-2 est surexprimé dans certaines tumeurs exprimant RE/RP (tumeurs triples positives). Plusieurs études ont démontré que ce groupe de tumeurs répondait moins bien à l'hormonothérapie en comparaison aux tumeurs exprimant RE/RP et HER-2 négatives. Nous proposons d'analyser les aspects clinicopathologiques de ce groupe de tumeurs et de les comparer aux tumeurs exprimant RE/RP et non HER-2 et inversement.

Patients et méthodes.— Au cours de cette étude 338 cas de carcinomes mammaires ont été sélectionnés sur une série de 484 cas au cours d'une période de 13 ans (1997–2010) après exclusion des carcinomes triples négatifs. L'étude de l'expression des récepteurs hormonaux (RE/RP) et de HER-2 était réalisée par immunohistochimie sur coupes de tissu fixé au formol et inclus en paraffine. Le statut HER-2 est déterminé selon la grille HERCEPT; les tumeurs ayant un score 2+ avaient eu un complément d'étude par CISH. Les carcinomes avec récepteurs hormonaux positifs et HER-2 positifs par immunohistochimie (score = 3+) ou par technique CISH étaient comparés avec les tumeurs RE/RP positifs et HER-2 négatives et les tumeurs RE/RP négatives et HER-2 positives.

Résultats.— Deux cent vingt-neuf cas (67,7%) étaient RE/RP positifs et HER-2 négatifs, 74 cas (21,8%) étaient RE/RP positifs et HER-2 positifs, et 35 cas (10,3%) étaient RE/RP négatifs et HER-2 positif. Dans le groupe des tumeurs triples positives, l'âge moyen était de 52 ans (extrêmes de 27 à 99 ans). La taille tumorale moyenne était de 4,15 cm. Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent (81%). Le grade histopronostic SBR II était le plus fréquent (59,1%). Il existait des métastases ganglionnaires dans 80% des cas. En comparant le groupe des tumeurs triples positives avec le groupe des tumeurs RE/RP positives et HER-2 négatives, le grade III de SBR était constaté dans 33,8% des cas dans le premier groupe VS 11,8% pour le second groupe ($p < 10^{-4}$). Les métastases ganglionnaires étaient moins fréquentes dans le second groupe (62,4% contre 80%, $p = 0,02$). Il n'existait pas de différence pour l'âge ($p = 0,069$) ni pour la taille tumorale ($p = 0,055$). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe des tumeurs triples positives et le groupe des tumeurs RE/RP négatives et HER-2 positives.

Conclusion.— Notre étude suggère que les carcinomes mammaires triples positifs ont des caractéristiques clinico-pathologiques plus proches des carcinomes RE/RP négatifs et HER-2 positifs que des carcinomes RE/RP positifs et HER-2 négatifs.

61

Statut de HER-2 dans les carcinomes mammaires de la femme tunisienne de moins de 35 ans : étude de 43 cas

S. Charfi^a, N. Gouiaa^a, C. Chaari^a, S. Ellouze^a, M. Guermaz^b, A. Khabir^a, T. Boudawara^a

^aLaboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Habib-Bourguiba, Sfax, Tunisie ; ^bservice de gynécologie, CHU Hédi-Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction.— Les carcinomes mammaires de la femme jeune sont fréquents en Tunisie représentant environ 11% de l'ensemble des carcinomes mammaires. L'âge jeune constitue à lui seul un facteur de mauvais pronostic et en particulier de récurrence tumorale. Les

mécanismes biologiques particuliers à ce type de tumeurs restent peu connus. Nous proposons d'analyser le statut d'expression de HER-2 dans ce groupe de tumeur et de le comparer à une population de femmes préménopausiques âgées entre 36 et 45 ans.

Patients et méthodes.— Quarante-trois cas de carcinomes mammaires diagnostiqués chez des femmes âgées de moins de 35 ans ont été colligés sur une période de 12 ans (1998–2010). La taille tumorale moyenne était de 4,6 cm. Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent (83,7%). Selon le grading de SBR, ces tumeurs étaient de grade I ou II dans 75% des cas. Des métastases ganglionnaires étaient présentes dans 71,4% des cas. Une maladie de Paget était présente dans 5% des cas. 51,4% des tumeurs exprimaient les récepteurs à l'oestrogène et 52,7% des tumeurs exprimaient les récepteurs à la progestérone. Le statut HER-2 était déterminé sur des prélèvements tissulaires fixés au formol et inclus en paraffine selon la grille HERCEP-TEST. Les carcinomes ayant un score 2+ avaient eu un complément d'étude par la technique CISH.

Résultats.— Les résultats de l'expression immunohistochimique de HER-2 sont comme suit : score 0 dans 70%, score 1+ dans 7,5%, score 2+ dans 12,5% et un score 3+ dans 15%. Tous les cas ayant un score 2+ étaient non amplifiés en CISH. Il n'existait pas de différence significative (surexpression versus absence de surexpression) avec le groupe de femmes âgées entre 36 et 45 ans ($p=0,51$). Cependant il existait une différence significative entre le pourcentage de tumeurs triples négatives dans les deux groupes d'âge (30% pour les femmes jeunes versus 15,25% pour les femmes âgées entre 36 et 45 ans, $p=0,03$).

Conclusion.— Notre étude montre que les carcinomes mammaires de la femme jeune Tunisienne ne semblent pas comporter un statut particulier d'expression d'HER-2. Toutefois, les carcinomes triples négatifs sont plus fréquents dans ce groupe de patientes, constituant ainsi une des caractéristiques de ces tumeurs.

62

Hyperexpression de LMP1 dans la forme juvénile des carcinomes nasopharyngés nord-africains : étude immunohistochimique de 82 cas

S. Charfi^a, C. Chaari^a, N. Gouiaa^a, L. Ghorbel^b, H. Karray^c, A. Khabir^a, T. Boudawara^a

^a Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques ; ^b service de radiothérapie ; ^c laboratoire de virologie, CHU Habib-Bourguiba, Sfax, Tunisie

Introduction.— Les carcinomes nasopharyngés (NPC) sont fréquents dans le sud est asiatique et à moindre degré en Afrique du nord alors qu'ils sont rares en Europe et en Amérique du Nord. Ces carcinomes sont constamment associés à l'infection par l'EBV indépendamment de leur origine géographique. En Afrique du nord, les NPC sont typiquement caractérisés par une distribution bimodale selon l'âge avec un pic d'incidence principal autour de 50 ans (forme adulte), et un deuxième pic moins important autour de 15–20 ans (forme juvénile) qui représente environ 20% des patients. Dans cette forme juvénile de NPC, les études immunohistochimiques ont déjà montré une expression moins importante des deux protéines clés du contrôle apoptotique, p53 et Bcl-2, et au contraire une expression plus importante de c-kit.

Matériel et méthodes.— Étude de l'expression immunohistochimique de la protéine virale LMP1 (clone S12) dans une série de 82 cas de NPC nord-Africains colligés sur une période de 7 ans (de janvier 1993 à décembre 1999). Cette étude était réalisée sur des coupes de tissu fixé au formol et inclus en paraffine. L'immunomarquage était évalué selon une méthode semi-quantitative. Les résultats immunohistochimiques étaient corrélés aux différents paramètres anatomocliniques et évolutifs et au taux sérique d'anticorps anti-EBV.

Résultats.— Il existait une positivité pour LMP1 dans tous les cas. Le niveau d'expression était corrélé à l'âge avec des taux plus élevés dans la forme juvénile ($p: 0,004$). Le niveau d'expression de LMP1 n'était pas corrélé au risque de métastases ganglionnaires ($p: 0,67$) ni au risque de métastases à distance ($p: 0,94$). Il était aussi

indépendant du taux circulant des anticorps anti-EBV.

Conclusion.— Cette étude confirme les particularités de la forme juvénile des NPC suggérant l'implication de voies oncogéniques différentes selon les deux formes de la maladie.

63

Démarche d'assurance qualité pour la détermination du statut d'HER2 : la validation des techniques

B. Poulet^a, J. Couturier^b, N. Ady-Vago^c, C. Garrel^a, O. Languille-Mimoune^a

^a Institut de pathologie de Paris (IPP), 49, rue de Ranelagh, 75016 Paris ; ^b service de génétique oncologique, institut Curie, 26, rue d'ULM, 75248 Paris cedex 05 ; ^c Roche, 52, boulevard du Parc, 92521 Neuilly-sur-Seine cedex

La validation des techniques pour la détermination du statut d'HER2 est un élément préconisé dans la publication ASCO/CAP 2007. Il s'agit de valider les techniques par comparaison à la FISH (*fluorescent in situ hybridization*), considérée comme méthode de référence, la validation n'étant acquise que si la concordance entre ces techniques et la FISH est supérieure à 95%.

Objectif de l'étude.— Le but était d'évaluer, sur la même série d'échantillons, la concordance des résultats d'immuno-histo-chimie (IHC) et de la technique SISH (*silver in situ hybridization*) avec la FISH.

Matériel et méthodes.— Dès 2008, une standardisation des conditions d'analyse pour HER2 était mise en place. Les pièces opératoires étaient fixées 48 heures en semaine et 72 heures le week-end. Les biopsies étaient fixées moins de 24 h. Les seuils de positivité pour l'IHC et l'ISH étaient ceux préconisés par ASCO/CAP 2007. L'IPP était adhérent à l'AFAQAP et au UKNEQAS. Les statistiques des différents scores HER2 étaient régulièrement réalisées. Cinquante échantillons ont été sélectionnés du 1^{er} avril au 5 mai 2008. Il s'agissait de 14 biopsies et 36 pièces opératoires. L'IHC a été réalisée sur l'automate Benchmark XT (Ventana[®]) avec l'Ac 4B5. Les études FISH ont été réalisées à l'institut Curie, utilisant le kit HER2 FISH PharmDX (Dako[®]). Les SISH ont été réalisées sur l'automate Benchmark Ultra (Ventana[®]) avec la technique SISH Dual color (Ventana[®]), sur 25 échantillons.

Résultats.— L'étude IHC retrouvait 20 score 0, 14 score 1, 9 score 2 et 7 score 3. L'étude FISH ($n=50$) retrouvait 42 cas avec amplification de HER2 et 8 cas sans amplification et l'étude SISH ($n=25$) retrouvait 21 cas amplifiés et 4 cas sans amplification. La concordance IHC/FISH sur 50 échantillons, concernant les scores 0, 1 et 3 était de 100% : tous les scores 0 ou 1 ne montrant pas d'amplification, tous les scores 3 en montrant une. La concordance SISH/FISH sur 25 échantillons était de 100% pour les scores 0 et 1 qui ne montraient pas d'amplification par les deux techniques, et pour les scores 3 qui en montraient une.

Conclusions.— Il existe une concordance parfaite entre notre technique IHC et la FISH, ainsi qu'entre la SISH et la FISH. La validation est acquise et cette technique est proposée en routine depuis novembre 2009. La normalisation des conditions d'analyse est un élément primordial pour la qualité des résultats pour la détermination de HER2.

64

Sarcome synovial : étude anatomo-clinique, immunohistochimique et moléculaire de 28 cas consécutifs

A. Belarbi^a, Z.C. Amir^a, R. Ferhat^b, M. Mahiou^c, K. Bouzid^d, F. Asselah^a

^a CHU Mustapha, Alger, Algérie ; ^b service d'oncologie, CHU Tizi-Ouzou, Alger, Algérie ; ^c service de radiothérapie, CPMC, Alger, Algérie ; ^d service d'oncologie, CPMC, Alger, Algérie

Introduction.— Le sarcome synovial (SS) est une entité distincte, d'origine incertaine, qui a une t(x, 18) (p11, q11) spécifique Le

SS représente 5 à 10%, se voit entre 15 et 35 ans avec prédominance masculine, dominé par la forme monophasique à cellules fusiformes.

Matériel et méthodes.— Évaluation de 28 synoviosarcomes sur 296 sarcomes des tissus mous colligés au service d'anatomie pathologique d'Alger Centre; réévaluation à partir d'un matériel archivé inclus en paraffiné de 12 (SS) entre Janvier 1995 et Février 2003; étude prospective: 16 (SS) de mars 2003 à mars 2008. Tous les cas ont bénéficié d'un immunomarquage avec Pan Panel d'anticorps. L'examen du transcrite de fusion par RT/PCR a été pratiqué chez 6 patients sélectionnés. La classification histologique retenue était celle de l'OMS réactualisée en 2002. Le *staging* TNM a été utilisé.

Résultats.— Vingt huit cas de SS reconnus dans notre série, un enfant et 27 adultes avec un âge moyen de 28 ans (15–84 ans); deux pics: 20–25 ans et 35–45 ans, 70% < 50 ans. Le sex ratio = 0,4; délai diagnostique = 15 jours à 6 mois. La tumeur mesure 2 à 18 cm siège aux membres inférieurs dans 60% des cas. L'histologie révèle 3 formes: biphasique (27%), monophasique à cellules fusiformes (36%) et peu différenciée à cellules rondes (36%). Le SS exprime dans 90% des cas (CK 7, CK 19). L'EMA est positif de la même façon. Le CD99 est positif dans 74% des cas. Une t(x, 18) et un transcrite de fusion de type SSX1 ont été retrouvés dans 5 cas; 62,5% des patients sont de grade 3 et 25% de grade 2. Le Ki67 Mib1 est supérieur à 20% dans 62% de nos cas; 55,5% de nos patients sont au stade III et IV; 50% avec tumeur > 5 cm profonde et de haut grade. Sur le plan évolutif, 21% des SS ont présentés des récurrences locales. En traitement, 75% des patients ont eu une chirurgie seule et 29% associée à une radiothérapie (50 à 80G). La résection est complète (R0) dans 55% des cas, (R1) = 33 5%, (R2) = 11%. La survie varie entre 3 et 60 mois La survie à 5 ans sans récurrence est de 20%.

Conclusion.— Le SS est une entité distincte d'origine incertaine caractérisée par la t(x, 18) (p11, q11) spécifique, Le maintien de règles diagnostiques strictes indispensables à un traitement précoce adéquat incite à privilégier une approche multidisciplinaire.

65

Carcinomes sarcomatoïdes du poumon : étude rétrospective de 25 cas

A. Zehani^a, A. Ayadi-Kaddour^a, S. Dhambri^a, S. Boudaya^b, E. Braham^a, O. Ismail^a, T. Kilani^b, F. El Mezni^a

^a Service d'anatomie et de cytologie pathologiques; ^b service de chirurgie thoracique, hôpital Abderrahman-Mami, Ariana, Tunisie

Introduction.— Le carcinome sarcomatoïde est une tumeur maligne rare, ne représentant que 0,3 à 1,3% de l'ensemble des tumeurs malignes du poumon. C'est un groupe hétérogène de tumeurs peu différenciées, non à petites cellules, comportant un contingent sarcomateux ou sarcomatoïde. La classification de l'OMS distingue dans ce groupe 5 sous-types histologiques: le carcinome pléomorphe, le carcinome à cellules géantes, le carcinome à cellules fusiformes, le carcinosarcome et le blastome pulmonaire. Ces tumeurs affectent principalement des hommes de la 6ème décennie de vie. Le pronostic est sombre avec un taux de survie à 5 ans de 20%.

Objectif.— Étudier les caractéristiques anatomo-cliniques et discuter les principaux diagnostics différentiels.

Matériel et méthodes.— Étude rétrospective de 25 carcinomes sarcomatoïdes du poumon opérés et colligés dans notre institution sur une période de 17 ans (1997–2009). Il s'agissait de 16 carcinomes pléomorphes, 3 carcinomes à cellules géantes, 1 carcinome à cellules fusiformes, 3 carcinosarcomes et 2 blastomes.

Résultats.— L'âge moyen de nos patients était de 61,5 ans avec des extrêmes allant de 46 à 75 ans. Il s'agissait de 23 hommes et 2 femmes, avec un sex-ratio (homme/femme) de 11,5. Parmi nos patients, 23 étaient symptomatiques au moment du diagnostic se plaignant essentiellement de douleurs thoraciques (48%), d'hémoptysie (48%), de toux (32%) ou de dyspnée (8%) dans un tableau d'altération de l'état général dans 32% des cas. Dans les 2 autres cas, la découverte était fortuite au cours de la surveillance d'un carcinome du larynx dans le 1^{er} cas et d'une tuberculose dans le 2^e. L'imagerie montrait une masse tissulaire pulmonaire envahissant la plèvre (11 cas), les côtes (3 cas), ou les vaisseaux (2 cas). Le

traitement était dans tous les cas chirurgical. Il consistait en une lobectomie (18 cas) ou une pneumonectomie (7 cas). Cette résection était étendue à la paroi dans 3 cas. L'examen histologique, couplé à l'étude immunohistochimique, avait permis de poser le diagnostic positif. La taille moyenne de ces tumeurs était de 7,6 cm avec des extrêmes allant de 3 à 17,5 cm. La tumeur était classée stade Ia (4%), Ib (21%), IIb (37%), IIIa (17%), IIIb (17%) ou IV (4%). Les suites opératoires immédiates étaient marquées par le décès dans un tableau de défaillance multi-viscérale (3 cas), une atelectasie par bouchon muqueux amélioré par aspiration bronchique (1 cas) ou un flutter auriculaire (1 cas). Une chimiothérapie postopératoire a été indiquée dans tous les cas.

Conclusion.— Ces tumeurs sont hautement agressives avec un haut risque de récurrences. Le pronostic dépend de la taille tumorale, de l'extension tumorale et des métastases ganglionnaires. Le traitement est chirurgical. Les traitements adjuvants sont parfois utilisés mais sans réelle efficacité.

66

Tumeurs et pseudotumeurs sternales : à propos d'une étude rétrospective de 15 cas

A. Zehani^a, A. Ayadi-Kaddour^a, S. Dhambri^a, S. Boudaya^b, E. Braham^a, O. Ismail^a, T. Kilani^b, F. El Mezni^a

^a Service d'anatomie et de cytologie pathologiques; ^b service de chirurgie thoracique, hôpital Abderrahman-Mami, Ariana, Tunisie

Introduction.— Les lésions sternales sont rares et peuvent être d'origine tumorale ou infectieuse. Les tumeurs sont le plus souvent malignes, agressives, ostéolytiques et rapidement évolutives. Elles sont soit primitives soit métastatiques. Les tumeurs primitives sont essentiellement représentées par le chondrosarcome et représentent 0,45% de l'ensemble des tumeurs osseuses primitives. Pour les métastases, les néoplasies les plus rencontrées sont dans un ordre décroissant d'origine mammaire, hépatique, thyroïdienne et pulmonaire. Elles représentent 10% de l'ensemble des métastases osseuses. La deuxième catégorie des lésions sternales comprend les atteintes infectieuses. Elles sont le plus souvent bactériennes d'origine iatrogène. Les autres causes sont plus rares.

Objectif.— Étudier les caractéristiques anatomo-cliniques, thérapeutiques et évolutives des tumeurs et pseudotumeurs sternales.

Matériel et méthodes.— Étude rétrospective de 15 cas de lésions sternales colligées dans notre institution sur une période de 17 ans (1997–2009). Notre série se répartissait en 8 tumeurs primitives (3 plasmocytomes, 2 fibromatoses, 1 chondrosarcome, 1 ostéosarcome et 1 lymphome) et 4 secondaires (3 métastases d'un carcinome thyroïdien et 1 métastase d'un carcinome pulmonaire). Dans les 3 derniers cas, la lésion était d'origine infectieuse (1 ostéite bactérienne, 1 ostéite tuberculeuse et 1 hydatidose sternale).

Résultats.— Il s'agissait de 9 hommes et 6 femmes, avec un âge moyen de 53 ans (15 à 81 ans). Une tuméfaction du manubrium sternal représentait le principal motif de consultation. La tomodensitométrie thoracique montrait dans tous les cas une lésion osseuse lytique souvent volumineuse, centrée sur le manubrium sternal. Le diagnostic était dans tous les cas anatomo-pathologique, porté sur une pièce opératoire dans 10 cas ou sur une biopsie dans 5 cas. Le traitement était chirurgical chez 10 patients, consistant en une résection sternale emportant l'ensemble de la tumeur. Cette exérèse était étendue aux parties internes des clavicules (3 cas) ou aux côtes adjacentes (4 cas). La reconstruction de la paroi thoracique a été obtenue par l'utilisation d'une prothèse de polyester recouverte en surface par un lambeau des muscles pectoraux. Pour les 5 autres patients, une chimiothérapie était indiquée dans 3 cas, un traitement antibiotique dans 1 cas et un traitement antituberculeux dans 1 cas (tuberculose). L'examen histologique, couplé à l'étude immunohistochimique si nécessaire, avait permis de poser le diagnostic positif.

Conclusion.— Les lésions sternales posent parfois des difficultés diagnostiques en préopératoire. L'imagerie permet d'orienter le diagnostic et de réaliser un bilan d'extension mais seule l'étude histologique permet de confirmer le diagnostic. Les tumeurs malignes ont toutes en commun la perspective d'un traitement chirurgical.

La plupart des infections relèvent d'un traitement purement médical. Cependant, si l'infection est bien localisée, le traitement de choix peut en être sa résection.

67

Tumeurs sternales primitives : à propos d'une étude rétrospective de 8 cas

A. Zehani^a, A. Ayadi-Kaddour^a, S. Dhambri^a, S. Boudaya^b, E. Braham^a, O. Ismail^a, T. Kilani^b, F. El Mezni^a

^a Service d'anatomie et de cytologie pathologiques ; ^b service de chirurgie thoracique, hôpital Abderrahman-Mami, Ariana, Tunisie

Introduction.— Les tumeurs osseuses de la paroi thoracique sont rares, représentant moins de 5% de l'ensemble des tumeurs osseuses. Elles se localisent le plus souvent sur les côtes et l'omoplate, plus rarement sur le sternum ou la clavicule. En effet, les tumeurs primitives du sternum ne représentent que 0,5% de l'ensemble des tumeurs osseuses primitives. Sur le plan histologique, il s'agit dans plus de 60% des cas de tumeurs cartilagineuses. Elles se divisent en deux catégories : les tumeurs solides et les tumeurs à petites cellules. La symptomatologie clinique est non spécifique. L'imagerie permet de révéler des critères de malignité qui orientent le diagnostic mais seule l'étude histologique permet de fournir le diagnostic positif.

Objectif.— Étudier les caractéristiques anatomo-cliniques, thérapeutiques et évolutives des tumeurs sternales primitives.

Matériel et méthodes.— Nous rapportons une étude rétrospective de 8 cas de tumeurs sternales primitives colligées dans notre institution sur une période de 17 ans (1997–2009).

Résultats.— Il s'agissait de 6 hommes et 1 femme, avec un âge moyen de 62,3 ans et des extrêmes de 15 à 80 ans. Une tuméfaction du manubrium sternal représentait le principal motif de consultation. La tomodynamométrie thoracique montrait dans tous les cas une lésion osseuse lytique souvent volumineuse, centrée sur le manubrium sternal. La taille de la tumeur variait entre 3 et 9 cm. Le diagnostic était dans tous les cas anatomopathologique, porté sur une pièce opératoire dans 6 cas ou sur une biopsie dans 2 cas. Le traitement était chirurgical chez 6 patients, consistant en une résection sternale emportant l'ensemble de la tumeur. Cette exérèse était étendue aux parties internes des clavicules et/ou aux côtes adjacentes (4 cas). La reconstruction de la paroi thoracique a été obtenue par l'utilisation d'une prothèse de polyester recouverte en surface par un lambeau des muscles pectoraux. Chez les deux autres patients, une chimiothérapie était indiquée. L'examen histologique, couplé à l'étude immunohistochimique, a conclu à 3 plasmocytomes, 2 fibromatoses, 1 chondrosarcome, 1 ostéosarcome et 1 lymphome B à grandes cellules. **Conclusion.**— Le traitement des tumeurs sternales primitives est le plus souvent chirurgical. En effet, une exérèse large permet d'obtenir de longues survies. Toutefois, l'exérèse complète est parfois difficile et peut se heurter à des difficultés principalement anatomiques. Les pertes de substance accompagnant ces exérèses ne doivent pas constituer une limite à la chirurgie car la restauration de la rigidité pariétale par matériel synthétique et lambeau musculaire est le plus souvent possible. Le pronostic dépend essentiellement de l'exérèse chirurgicale, de la présence de métastases ou de récidives.

68

Lésions kystiques bénignes primitives du médiastin : étude rétrospective de 61 cas

S. Dhambri^a, A. Ayadi-Kaddour^a, A. Zehani^a, A. Marghli^b, E. Braham^a, O. Ismail^a, T. Kilani^b, F. El Mezni^a

^a Service d'anatomie et de cytologie pathologiques ; ^b Service de chirurgie thoracique, Hôpital Abderrahman-Mami, Ariana, Tunisie

Introduction.— Les lésions kystiques bénignes primitives du médiastin représentent un groupe hétérogène de lésions rares pouvant être congénitales ou acquises. Elles sont généralement asymptomatiques, de découverte fortuite à l'imagerie ou révélées principalement par leurs complications compressives. La prise en

charge de ces lésions est débattue. Certains préconisent la résection chirurgicale tandis que d'autres adoptent une attitude expectative. **Matériel et méthodes.**— Nous rapportons une étude rétrospective de 61 lésions kystiques bénignes primitives du médiastin colligées dans le service d'anatomie pathologique de l'hôpital Abderrahman Mami de l'Ariana sur une période de 17 ans (1993–2010). Ces cas se répartissaient en 16 kystes bronchogéniques, 22 kystes coelomiques, 12 kystes thymiques, 7 lymphangiomes kystiques, 2 kystes paraoesophagiens et 2 kystes du canal thoracique.

Objectif.— Étudier les particularités anatomo-cliniques et thérapeutiques de ces lésions kystiques rares.

Résultats.— Il s'agissait de 32 hommes et 31 femmes avec un sex-ratio de 1,03. L'âge moyen était de 43 ans avec des extrêmes allant de 5 à 80 ans. Le tableau clinique était essentiellement fait de douleurs thoraciques, toux, dyspnée et parfois de dysphagie. La découverte était fortuite chez 9 patients. Les moyens d'imagerie ont objectivé une formation kystique intéressant le médiastin antérieur dans 39 cas, moyen dans 13 cas et postérieur dans 9 cas. La taille des lésions variait de 1,5 à 15 cm. Tous les patients ont été traités chirurgicalement. Le diagnostic a été confirmé par l'examen anatomopathologique des pièces de résection dans tous les cas. L'évolution était favorable chez tous nos patients sans signes de récurrence avec un recul de 3 mois à 5 ans.

Conclusion.— La prise en charge des lésions kystiques bénignes du médiastin est basée sur la résection chirurgicale qui permet d'éviter les complications et d'éliminer une éventuelle néoplasie maligne. L'imagerie joue un rôle essentiel dans le diagnostic de ces lésions en fonction des caractéristiques radiologiques et de la topographie des kystes. Toutefois une confirmation anatomopathologique est indispensable.

69

Les lésions blanches des muqueuses buccales : étude épidémiologique, clinique, étiologique, anatomopathologique et thérapeutique d'une série de 301 colligées à travers une période de 20 ans

O. El Amine, H. Azouz, I. Chelly, W. Rekik, H. Nfoussi, S. Haouet, N. Kchir, K. Bellil, M.M. Zitouna

Service d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

Introduction.— Le terme de « lésion blanche » (LB) de la muqueuse buccale, traduit la présence d'une couche granuleuse et d'une couche cornée avec une maturation anormale de l'épithélium de surface. Ce terme englobe un large spectre de lésions incluant les LB congénitales, acquises, d'origines toxiques ou médicamenteuses, réactionnelles, infectieuses, idiopathiques et symptomatiques des affections tumorales. Ces diverses entités posent des difficultés de diagnostic positif et différentiel.

Objectif du travail.— Nous nous proposons d'étayer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques, anatomopathologiques de 301 LB colligées dans notre laboratoire à travers une période de 20 ans (entre 1990 et 2010).

Matériel et méthodes.— Notre série qui concernait 175 hommes pour 126 femmes (sex-ratio de 1,57) était dominée par la pathologie tumorale qui comptait 147 cas répartis en 83 cas de carcinome épidermoïde et 64 cas de carcinome verruqueux suivie des LB infectieuses (72 cas) réparties en 26 cas de tuberculose et 46 cas de condylomes buccaux. Les LB réactionnelles étaient également bien représentées avec 64 cas dont 63 en rapport avec la kératose tabagique et un seul cas de chéilite actinique. Par ailleurs, les LB relatives aux affections dermatologiques acquises, comprenaient 28 observations de lichen muqueux et 30 observations de lupus érythémateux. On observait également 2 cas de LB d'origine toxique ou médicamenteuse. Un seul cas de *white sponge naevus*, en revanche était observé.

Discussion.— En clinique comme en pathologie, le terme de LB est préféré au terme de leucoplasie. Actuellement, ce terme est à bannir car il est trop vague et n'a aucune signification histopathologique exacte. Vu le large spectre des LB des muqueuses buccales,

il revient toujours au pathologiste d'en déterminer la cause et surtout d'éliminer une cause néoplasique demeurant fréquente sous nos cieux.

70

Tuberculose des voies aériennes supérieures localisation rare : étude d'une série de 128 cas dans un pays toujours de forte endémie

O. El Amine El Hadj, H. Azouz, I. Chelly, W. Rkik, H. Nfoussi, S. Haouet, N. Kchir, K. Bellil, M.M. Zitouna

Service d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

Introduction.— D'un point de vue épidémiologique, la tuberculose concerne le tiers de la population mondiale (1,7 milliard de patients malades) avec 8 millions de nouveaux cas tous les ans. Après une nette décroissance de l'affection jusqu'en 1985, son incidence est remontée dans les années 1980 avec l'apparition du VIH, l'accroissement de la démographie, particulièrement en zone urbaine, la pauvreté, la migration de population. La tranche d'âge 25–39 ans semble la plus touchée. L'incidence augmente avec l'âge. La Tunisie est un pays de forte endémie, avec un risque multiplié par 9 (57 versus 6,2/100 000 habitants) par rapport aux nationaux. Outre l'augmentation de l'incidence, on constate une évolution des manifestations cliniques. Ainsi, les localisations ORL ont pendant longtemps été secondaires, associées à des formes pulmonaires, tandis qu'actuellement des formes ORL primaires, bien que rares, ne sont pas exceptionnelles. Cet aspect a été observé pour les localisations laryngées, nasales et oropharyngées.

Objectif.— Étude des particularités épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques des tuberculoses des voies aériennes supérieures.

Matériel et méthodes.— Nous avons recensé 128 cas de tuberculose des voies aériennes supérieures à travers une période de 20 ans (de 1990 à 2010). L'atteinte du rhinopharynx est la plus fréquente (53 cas), avant les localisations laryngées (17), amygdaliennes (4) et les atteintes pharyngées (2). Les localisations buccales semblent exceptionnelles : joue (3), lèvre (2) et langue (2) surviennent souvent dans un contexte d'immunodépression. Les localisations nasales (14) au niveau de l'oreille (4). Pour les localisations au niveau des glandes salivaires : parotide (19), sous-maxillaire (10), submandibulaire (2). Les localisations amygdaliennes sont de (10).

Discussion.— Les tuberculoses bucconasosiniennes restent rares. Une revue de la littérature avait recensé 35 cas de tuberculose nasale publiés dans la littérature anglo-saxonne. Les mycobactéries sont des bacilles aérobies, non mobiles, non sporulés, dont les parois bactériennes, riches en lipides, leurs donnent un caractère hydrophobe ce qui explique leur relative résistance à de nombreux désinfectants. Il existe de nombreuses souches de mycobactéries que l'on peut regrouper sous deux catégories : les mycobactéries atypiques, non tuberculeuses, qui sont opportunistes, et ne sont pas incriminées dans les localisations bucconasosiniennes, mais parfois dans des localisations cervicales, notamment chez des patients immunodéprimés ; les mycobactéries tuberculeuses avec *Mycobacterium tuberculosis humanis* et *Mycobacterium tuberculosis bovis*. Cette dernière était classiquement associée aux localisations ORL, avant l'heure de la pasteurisation du lait, la contamination se faisant probablement directement par les produits laitiers non pasteurisés.

71

L'hydatidose primitive du système nerveux central : à propos de 42 cas tunisiens

O. El Amine, H. Nfoussi, I. Chelly, H. Azouz, S. Haouet, N. Kchir, M.M. Zitouna

Service d'anatomie pathologique, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

Objectif.— Analyser le profil épidémiologique, les aspects cliniques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs de l'hydatidose du sys-

tème nerveux central et comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Patients et méthodes.— Étude rétrospective de 42 cas d'hydatidose du système nerveux central diagnostiqués dans notre laboratoire entre 1998 et 2009.

Résultats.— Il y avait 22 hommes et 20 femmes (sex-ratio M/F = 1,1), avec des extrêmes d'âge de 2 et 68 ans (moyenne d'âge = 26,3 ans). Les enfants étaient au nombre de 14 (33,3%) avec une moyenne d'âge de 6,4 ans et les adultes au nombre de 28 (66,7%) avec une moyenne d'âge de 36,5 ans. Ces kystes étaient intracrâniens dans 30 cas (71,4%) et intramédullaires dans 12 cas (28,5%). L'hydatidose intracrânienne se manifestait généralement par des céphalées et un déficit moteur alors que l'hydatidose spinale se traduisait plutôt par des rachialgies et/ou une compression médullaire. Tous les patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale du kyste avec une confirmation histologique. Le suivi postopératoire variait de 12 mois à 5 ans. Douze patients ont récidivé (28,5%). Un seul patient est décédé en postopératoire immédiat suite à un choc anaphylactique.

Conclusion.— Malgré les progrès radiologiques et thérapeutiques, l'hydatidose du SNC continue à poser un problème de santé majeur en Tunisie, notamment l'hydatidose spinale qui présente un haut risque de récurrence.

72

Pathological profile of thymoma analysis of 38 consecutive cases

N. Maloum, F. Hadj Hammou, N. Hamel, F. Asselah
Department of pathology, Mustapha Hospital, Algiers, Algérie

Introduction.— Although very rare (less than 5 per million population), thymomas are the most frequent mediastinal tumors in adult patients. They arise from thymic epithelial cells regardless of the presence and relative numbers of non-neoplastic lymphocytes and exhibit a wide morphological spectrum with three basic morphotypes (A, AB, B); the type C has been put into a separate category of thymic carcinomas and new histological variants – combined, micronodular with lymphoid stroma, metaplastic, microscopic, sclerosing, lipofibroadenoma – have been introduced (WHO 2004). Thymomas are indolent and may be associated with myasthenia gravis (MG).

Purpose.— To study the pathological profile of thymoma and the reproducibility of the WHO histological classification of thymoma 2004.

Methods.— Reevaluation by 3 pathologists of 151 mediastinal tumors collected in our department (Jan. 2007–Dec. 2009) using usual histology and immunohistochemistry (PAP/ACm CK19, TdT, CD1a, CD20...). WHO histological classification of thymoma 2004 and Masaoka stage.

Results.— From a series of 151 consecutive mediastinal tumors: 38 thymomas (25%), M/F = 1.1. Ages 19–68 years (m = 40), 32 surgical specimens : type A (n = 03, 8.33%), AB (n = 01; 2.77%), B1 (n = 09, 25%), B2 (n = 11, 30.5%) B3 (n = 5, 13.9%), mixed (n = 6; 16.66%), not specified in two cases (on histological resolution after neoadjuvant chemotherapy). A microscopic thymoma was diagnosed with multifocal epithelial proliferation and no macroscopically evident tumor in a myasthenic 25 years old male. Masaoka stage I (n = 10, 35.7%), II (n = 14, 50%), III (n = 3; 10.7%), IV (n = 1, 3.5%). MG in 12 patients (16% type A; 25% B1; 25% B2; 8.3% B3; 16% B1/B2 and with the case of microscopic thymoma). A good histological diagnostic concordance has been reached.

Discussion and conclusion.— Thymomas represent 25% of mediastinal tumors in our series (vs. 20% reported). There's no sex predominance. B2 is the most common histological type followed by B1, B3, type A and type AB (vs. AB followed by B2, B3, A and B1 reported by others). B2/B3 type was the most frequent combined thymoma as in others series. The most important differential is lymphoblastic lymphoma particular in young patients; immunohistochemistry, radio anaomoclinic confrontation and a good experience of thymoma are mandatory for the diagnosis. Histological classification of thymomas has been subject of controversy; the last WHO classification seems to have a good reproducibility.

73

Impact sur la survie de la topographie des métastases ganglionnaires dans le cancer du rectum traité par radiochimiothérapie néoadjuvante

A. Rullier^a, C. Laurent^b, M. Capdepon^b, V. Vendrely^c, P. Bioulac-Sage^b, E. Rullier^b

^a Laboratoire de pathologie, CHU Pellegrin, Bordeaux ; ^b service de chirurgie digestive ; ^c service de radiothérapie, hôpital Saint-André, Bordeaux

La classification TNM des cancers du rectum sous classe le stade III (pN+) en deux catégories (pN1 et pN2) selon le nombre de ganglions positifs. Cette classification pourrait être mise en défaut chez les patients traités par radiochimiothérapie car le traitement diminue par deux le nombre de ganglions métastatiques. Nous avons évalué l'impact de la topographie des métastases ganglionnaires sur le risque de métastase à distance synchrone et sur la survie. Entre 2000 et 2008, 632 adénocarcinomes du rectum cT3-4 ± N+ ont été traités consécutivement par radiochimiothérapie puis exérèse rectale. Des métastases ganglionnaires étaient présentes chez 138 patients (22%). Leur topographie, recueillie prospectivement, était proximale (péritumorale) dans 23% des cas, intermédiaire (artère rectale supérieure) dans 52% des cas et distale (artère mésentérique inférieure) dans 25% des cas. Le recul médian était de 35 mois (1–110). La survie a été évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier et les groupes ont été comparés avec le test du Log Rank. Le risque de métastase à distance synchrone était plus élevé en présence de métastase ganglionnaire distale par rapport aux métastases ganglionnaires proximale ou intermédiaire : 28% versus 20% et 19%, respectivement (ns). Chez les patients traités de façon curative, la survie globale à 5 ans était directement liée à la topographie des métastases ganglionnaires. Elle était respectivement de 96%, 68% et 31%, en cas de métastase ganglionnaire proximale, intermédiaire et distale ($p = 0,005$). Cette étude préliminaire montre qu'après radiochimiothérapie pour cancer du rectum, la topographie des métastases ganglionnaires a une influence sur le risque de métastase à distance synchrone et sur la survie à long terme des patients. Ce facteur pronostique pourrait être une alternative à la classification actuelle pénalisée par le nombre restreint de ganglions métastatiques après irradiation.

74

Les ganglioneuromes du médiastin : à propos de 8 cas

O. Ismail^a, E. Braham^a, A. Marghli^b, M. Zarrouk^c, S. Bousnina^c, A. Ayadi^a, T. Kilani^b, F. El Mezni^a

^a Service d'anatomie pathologique ; ^b Service de chirurgie thoracique ; ^c Service de pneumologie, Hôpital Abderrahman-Mami, Ariana, Tunisie

Le ganglioneurome (GN) est une tumeur rare constituant la forme bénigne et mature du groupe des tumeurs neuroblastiques qui inclut également le neuroblastome et le ganglioneuroblastome. Elle associe des cellules de Schwann à des cellules ganglionnaires bien différenciées. Le médiastin représente la localisation la plus fréquente de cette tumeur qui naît des ganglions sympathiques et exceptionnellement des ganglions des racines médullaires. À ce propos, nous rapportons une série de 8 cas de GN du médiastin diagnostiqués dans notre service entre 1993 et 2009. Les patients étaient âgés de 4 à 84 ans avec une moyenne d'âge de 26,8 ans. Deux patients étaient de sexe masculin (4 et 13 ans). La symptomatologie était faite essentiellement de douleurs thoraciques et de toux. L'examen clinique trouvait un syndrome de Claude Bernard Horner (1 cas), une masse supraclaviculaire (2 cas) et une scoliose (2 cas). Le scanner thoracique révélait une masse de la gouttière costoverbrale dans tous les cas. Une extension cervicale était observée dans 2 cas, un aspect en sablier dans 1 cas et un épanchement pleural associé dans 1 cas. Chez la patiente la plus âgée, la masse était kystique faisant évoquer un lymphangiome kystique. Une tumorec-

tomie totale a été réalisée chez 7 patients. Macroscopiquement, et à l'exception de la lésion kystique, ces tumeurs étaient ovoïdes, solides et blanc jaunâtres. Elles mesuraient entre 3,5 et 11 cm et étaient entourées par une pseudocapsule dans 4 cas. L'examen microscopique montrait des cellules ganglionnaires matures à cytoplasme abondant, dispersées ou groupées en petits amas dans un fond neurofibromateux mêlant des cellules de Schwann et des fibres de collagène. Des calcifications (2 cas) et des lymphocytes (4 cas) étaient également notés. L'évolution a été bonne chez 7 patients. Le plus jeune patient a été perdu de vue. Le GN est une tumeur neurogène bénigne d'évolution lente qui apparaît habituellement de novo ou plus rarement après maturation d'un neuroblastome préexistant. Cette dernière éventualité a été légitimement discutée chez l'enfant de 4 ans qui présentait une tumeur en sablier avec une extension intrarachidienne. Le diagnostic de ganglioneurome ne peut être qu'histologique et ne se conçoit que sur pièce d'exérèse chirurgicale. Il doit être basé sur un échantillonnage adéquat aidé éventuellement par une étude immunohistochimique devant la moindre suspicion de contingent immature neuroblastique associé qui ferait basculer le diagnostic vers un ganglioneuroblastome.

75

Adénocarcinome de la prostate et foyer < 3 mm : comparaison avec pièces de prostatectomies radicale

C. Mussini^a, J. Varinot^a, M. Roupret^{b,c}, S. Drouin^b, M.O. Bitker^b, F. Capron^a, P. Camparo^c, E. Compérat^{a,c}

^a Service d'anatomie pathologique ; ^b service d'urologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, université Paris-VI, Paris ; ^c CEREP, université Paris-VI

Introduction.— Le taux de PSA sérique, le score de Gleason et le nombre de biopsies prostatiques (BP) positives constituent des éléments pronostiques de prise en charge des adénocarcinomes prostatiques (CaP). En cas de tumeur de petite taille sur les biopsies, avec un taux faible de PSA et en présence d'une tumeur bien différenciée, la surveillance active constitue une alternative au traitement radical. L'IRM constitue un examen complémentaire utile à la recherche d'une extension extra prostatique (EEP). Le but de notre travail était d'évaluer sur des séries de BP avec une BP positive, la valeur prédictive de ces différents items en particulier celui de la corrélation taille-EEP.

Matériel et méthodes.— Nous avons mené une étude rétrospective sur des patients ayant bénéficié de BP et d'une prostatectomie (PR) dans notre établissement entre 2000 et 2008. Les critères d'inclusion étaient ceux de Terris pour les BP : une seule BP positive, 1 foyer ≤ 3 mm, Gleason < 7 sans grade 4 et de Epstein (CaP non significatif) sur la PR : volume tumoral ne dépasse pas 0,2 cm³ sans pT3. Les BP présentant les critères de Terris étaient revues par deux pathologistes seniors.

Résultats.— Les 2 287 patients ont bénéficié d'une série de BP (12 biopsies) entre 2000 et 2008. Trois cent cinquante trois de ces patients ont été traités par PR. Soixante-trois (18%) remplissaient les critères de Terris. Treize (20%) avaient un foyer non significatif sur PR. La tumeur était pT3 dans 6 cas (9%). Aucun des critères, taille sur BP, PSA ou score de Gleason ne constituait un critère significatif de prédiction de CaP non significatif ou de non EEP. Les données de l'examen IRM étaient insuffisantes à la détermination de foyers non significatifs. La concordance dans l'appréciation du score de Gleason était de 89% et celle de la taille tumorale montrait des divergences moyennes de 12%.

Discussion.— Ces résultats ont montré que la mesure des foyers tumoraux sur BP était fortement corrélée à la définition admise (mesure avec ou sans intervalle de tissu sain) et confirme que le fait d'avoir un foyer tumoral de petite taille sur BP n'exclut pas une lésion significative dans la PR. L'utilisation de l'IRM prostatique avec BP sur zone ciblée permet de mieux guider les BP mais ne permet pas de mieux reconnaître des malades avec des CaP de petite taille (du fait du caractère multifocal des CaP). L'utilisation de marqueurs moléculaires (PSA

corrigée par testostéronémie, gènes de fusions) sont en cours d'évaluation.

76

Biopsies multiples : une première biopsie inflammatoire est-elle un facteur de risque de cancer de la prostate ?

B. Molimard^a, J. Varinot^b, F.-R. Dedfemmes^a, X. Durand^a, A. Houlgatte^a, P. Camparo^c, E. Compérat^b

^a Service d'urologie, HIA Val-De-Grâce, Paris ; ^b service d'anatomopathologie, université Paris-VI, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; ^c service d'anatomopathologie, hôpital Foch, Suresnes

Introduction et but.— L'objectif de cette étude est de déterminer si la présence d'inflammation sur une première série de biopsies prostatiques (BP) constitue un facteur de risque de cancer de la prostate (CaP) dans une cohorte de patients ayant eu des BP multiples.

Matériel et méthodes.— Nous avons analysé rétrospectivement 220 patients ayant eu plusieurs séries de 12 carottes de BP (BP multiples) dans notre service entre 2000 et 2005. Nous avons soumis la première série de BP de ces patients à une double lecture anatomopathologique pour rechercher et typer la présence d'inflammation : inflammation lymphocytaire, granulomateuse, focale (moins de 3 BP avec moins de deux foyers inflammatoires par BP), diffuse, afin de corrélérer ces données à la survenue d'un CaP.

Résultats.— Cent quatre-vingt un patients ont été inclus avec un suivi moyen pour cette étude de 6,2 ans. Une moyenne de 2,69 séries de BP a été réalisée pour ces patients. Cent six patients (58,5%) présentaient une BP initiale inflammatoire avec un PSA moyen de 6,5 ng/ml et 51,9% d'entre eux ont développé un CaP. Le groupe sans inflammation initiale représentait 75 patients (41,5%), avec PSA moyen de 5,8 ng/ml, parmi lesquels 50,6% ont développé un CaP. L'analyse en sous-groupes a concerné les critères suivants, afin de déterminer un risque histologique de survenue d'un cancer : présence d'atrophie focale (52,8%, $p=0,729$) ou diffuse (31,6%, $p=0,076$), hyperplasie (53,4%, $p=0,628$), lésions de PIN de haut grade (64,7%, $p=0,229$), inflammation focale (52,8%, $p=0,689$) ou diffuse (46%, $p=0,606$), infiltrat lymphocytaire (51,4%, $p=0,853$), macrophagique (50%, $p=1,0$) ou de polynucléaires neutrophiles (50%, $p=1,0$), présence de follicules lymphoïdes (50%, $p=0,937$).

Conclusion.— Sur ces données, aucun des critères étudiés et en particulier la présence de lésions inflammatoires sur les BP initiales ne constitue des facteurs de risque de survenue de CaP. Le recul de notre série est cependant court (6,2 ans).

77

Carcinome rénal associé à la translocation Xp11-2 avec expression de TFE3 : présentation de deux cas pédiatriques

H. Mnif^a, A. Khabir^a, N. Gouiaa^a, C. Chaari^a, A. Vieillefond^b, T. Boudawara-Sallemi^a

^a Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie ; ^b laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Cochin, Paris, France

Introduction.— Les carcinomes rénaux liés à la translocation Xp11-2 sont rares et sont essentiellement décrits au cours de l'enfance (deuxième décennie) et chez les jeunes adultes. Leur caractère longtemps asymptomatique est responsable d'un grand retard au diagnostic et donc d'un plus mauvais pronostic. Nous rapportons deux nouveaux cas afin de mieux préciser les aspects anatomocliniques, cytogénétiques et évolutifs de cette entité tumorale.

Matériels et patients.— Entre 2003 et 2009, 19 patients âgés de moins de 45 ans, ont été opérés pour un cancer du rein. Le diagnostic d'un carcinome rénal associé aux translocations Xp11-2 a été effectué par une étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-TFE3 pour les patients ayant un carcinome d'histologie mixte, papillaire et à cellules claires.

Résultats.— Parmi les 19 carcinomes opérés, deux étaient des carcinomes rénaux liés à la translocation Xp11-2 (10,1%). Il s'agissait de deux filles âgées de 15 et 16 ans. La découverte était fortuite dans un cas. Une lombalgie droite avec hématurie révélait la seconde tumeur. Les tumeurs mesuraient respectivement 13 et 9 cm. En microscopie, la morphologie était assez superposable caractérisée par l'association d'une architecture essentiellement papillaire et d'une cytologie à cellules souvent claires et aux noyaux particulièrement incisés. L'immunohistochimie montrait une expression du TFE3 dans les deux cas. Une évolution métastatique pulmonaire était observée après un recul de 24 mois, dans un cas et traitée par antiangiogénique. L'évolution était favorable chez la deuxième patiente après un recul de 1 mois (observation récente).

Conclusion.— Le diagnostic différentiel se pose avec un carcinome rénal à cellules claires ou avec un carcinome tubulopapillaire de type-2. Chez un patient jeune, en dehors d'un contexte de maladie de Von Hippel Lindau, il faut, de principe, penser à ce diagnostic et prévoir une étude cytogénétique sur matériel frais. Lorsque cette étude ne peut être réalisée, le marquage immunohistochimique révélé par l'anticorps anti TFE affirme le diagnostic. Il ne permet cependant pas de préciser le type exact de l'anomalie moléculaire dont va dépendre le pronostic. À l'avenir, le diagnostic d'un plus grand nombre de ce type de carcinome permettra de mieux préciser leur profil anatomoclinique et d'adapter la prise en charge thérapeutique.

78

Corrélation entre le profil d'expression de la forme tronquée du gène P73 (Δ NP73) et le pronostic des adénocarcinomes colorectaux

A. Arfaoui Toumi^a, L. Kria Ben Mahmoud^a, M. Khiari^b, I. Chaar^b, A. Lounis^b, S. Sammoud^b, M. Dhraeif^b, K. Ben Gamra^b, T. Khalfallah^c, S. Regaya Mzabi^b, S. Bouraoui^{a,b}

^a Unité de recherche URO3ES04 ; ^b laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, CHU Mongi Slim, La Marsa, Tunisie ;

^c service de chirurgie générale, CHU Mongi Slim, La Marsa, Tunisie

Introduction.— Le gène TP73, localisé en 1p36, intervient dans plusieurs phénomènes biologiques, tels que la prolifération, la différenciation, la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose. Il code pour une combinaison d'isoformes protéiques liée à l'utilisation de deux promoteurs alternatifs, P1 ou P2, se trouvant en amont du premier exon et dans l'intron 3. Le premier donne lieu à la synthèse d'une forme complète de la protéine (forme TAp73, pour transactivation) et le second d'une forme tronquée, dépourvue du domaine de transactivation N-terminal (forme Δ Np73). L'importance de TP73 dans la cancérogenèse n'est encore pas clairement établie. Cela s'explique en partie par le fait que la plupart des données publiées se basent sur l'étude de l'expression globale de p73 sans toutefois discerner les deux formes TAp73 et Δ Np73.

But.— L'originalité de ce travail réside à analyser moyennant l'immunohistochimie l'expression de l'isoforme Δ Np73 du gène TP73 dans les adénocarcinomes colorectaux et d'étudier leur implication dans la carcinogenèse de ces néoplasmes.

Matériels et méthodes.— Il s'agit d'une étude rétrospective visant à apprécier comparativement le profil d'expression en termes d'intensité et de distribution de Δ Np73 sur une série de 150 cas d'adénocarcinomes colorectaux.

Résultats.— Selon les résultats de l'analyse immunohistochimique, nous avons constaté que l'expression de Δ Np73 montrait une augmentation significative du tissu sain 25% au tissu tumoral 73%. L'hyperexpression de Δ Np73 était significativement corrélée avec l'âge, le sexe, la topographie, la différenciation tumorale et le type histologique. Cependant, nous n'avons pas pu trouver aucune corrélation significative entre l'expression de Δ Np73 et l'aspect macroscopique et le stade TNM de la maladie. De plus, nous avons révélés une corrélation significative entre l'expression de Δ Np73 et la survie des patients. Les patients exprimant Δ Np73, présentaient significativement une plus courte survie par rapport à ceux avec Δ Np73 négative.

Conclusion. – Il faudra revoir notre vision concernant non la forme longue de p73, qui garde pour l'instant son statut de gène supresseur de tumeur, mais les formes courtes : Δ Np73 qui devront véritablement être considérées comme des oncogènes participant de manière active au phénotype tumoral. De plus, il va être important de considérer l'entité « Δ Np73 » non plus comme un groupe homogène mais comme une famille de protéines à part entière, très hétérogènes. Des études similaires et moléculaires complémentaires seraient utiles pour vérifier ces résultats lesquels pourraient ouvrir des perspectives d'ordre thérapeutique ciblées en éclaircissant le génie évolutif souvent imprévisible de ces carcinomes.

79

Étude de l'hyperméthylation du promoteur du gène de la galectine-3 dans les cancers colorectaux

L. Kriaa Ben Mahmoud^a, A. Arfaoui^a, M. Khiari^a, W. Bourguiba^a, I. Chaar^a, A. Lounis^a, M. Dhrief^b, L. Gharbi^c, S. Regaya-Mzabi^b, S. Bouraoui^{a,b}

^a Unité de recherche étiopathogénique des cancers colorectaux UR03ES04; ^b laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, CHU Mongi Slim, La Marsa, Tunisie; ^c service de chirurgie générale, CHU Mongi Slim, La Marsa, Tunisie

Lors de la transformation maligne, les cellules accumulent des anomalies épigénétiques comme la méthylation de l'ADN, qui n'affectent pas la séquence d'ADN mais qui sont transmissibles au cours des divisions. La méthylation des îlots CpG a lieu au niveau du promoteur des gènes et entraîne une inhibition de leur transcription. La galectine-3 est une lectine soluble spécifique des bétagalactosides. Elle intervient dans les phénomènes d'adhésion, de prolifération et de différenciation cellulaire et également dans les processus d'initiation, de progression et de dissémination tumorale locale et métastatique. Le but de ce travail a été d'étudier le statut de méthylation du promoteur du gène de la galectine-3 chez des patients tunisiens atteints de cancer colorectal et de le corréler avec les différents critères clinicopathologiques. Notre étude a été réalisée sur 61 cas d'adénocarcinomes colorectaux diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Mongi Slim à Tunis et colligés sur 13 ans. Les résultats ont montrés un profil de méthylation varié. En effet, 28% des cas présentent une méthylation du promoteur de la galectine-3, 18% des cas ne présentent pas de méthylation et 54% des cas présentent une méthylation partielle. L'analyse du statut de méthylation de la galectine-3 et des différents critères clinicopathologiques a montré une corrélation significative entre l'hyperméthylation du promoteur de la galectine-3 et le stade avancé de la maladie (stade III). En conclusion, la méthylation du promoteur de la galectine-3 pourrait être considéré comme un indicateur de mauvais pronostic pour les patients atteints d'un carcinome colorectal.

80

Le thyroïdome : à propos de trois observations et revue de la littérature

N. Sabbegh Znaïdi^a, S. Rammeh^a, N. Kourda^a, Y.S.H. Zidi^a, M. Ferjaoui^b, R. Zermani^a, S. Baltagi Ben Jilani^a

^a Service d'anatomie et de cytologie pathologiques; ^b service d'ORL, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

L'adénolipome de la thyroïde, ou thyroïdome est une lésion rare dont près d'une vingtaine de cas a été rapportée dans la littérature. C'est une tumeur bénigne caractérisée par l'association de cellules adipeuses matures à de vésicules thyroïdiennes régulières. Nous rapportons trois nouveaux cas de thyroïdomes. Le premier a été diagnostiqué chez un homme âgé de 33 ans opéré d'un nodule du lobe droit de la thyroïde. Ce nodule était constitué de vésicules thyroïdiennes intimement mêlées à des adipocytes matures. Un microcarcinome papillaire a été retrouvé au niveau du parenchyme thyroïdien adjacent. La deuxième patiente âgée de 63 ans a été opérée pour un nodule de l'isthme. L'examen anatomopathologique a conduit à un thyroïdome associé à des lésions de thyroïdite

lymphocytaire du parenchyme adjacent. Le troisième patient âgé de 68 ans a été opéré pour un goitre thyroïdien dont un des nodules correspondait histologiquement à un adénolipome. Dans une large revue de la littérature, Kitagawa et al. ont regroupé 17 cas de thyroïdomes, ils ont retrouvé une légère prédominance féminine (sexe ratio de 1,6/1) avec un âge moyen de survenue de 53,4 ans avec des extrêmes allant de 9 et 76 ans. Les deux lobes étaient indifféremment atteints. L'association à un carcinome papillaire de la thyroïde était noté dans trois cas et à un goitre multinodulaire a été rapporté dans trois autres cas.

81

Génotypage EGFR dans le cancer du poumon : apport de la technique d'HRM (high resolution melting)

I. Rouquette^a, J. Mazières^b, C. Allera Moreau^a, C. Bourcier^a, Y. Nicaise^a, S. Lozano^b, C. Hermant^b, E. Delabesse^c, M.B.B. Delisle^a
^a Service d'anatomie pathologique et histologie-cytologie, CHU de Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059, Toulouse cedex 9; ^b unité d'oncologie thoracique, clinique des voies respiratoires, CHU Larrey, Toulouse; ^c laboratoire d'hématologie et Inserm U563, pavillon Lefebvre, hôpital Purpan, place du Dr-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9

L'expertise du génotypage d'EGFR a été acquise dans le service d'anatomie pathologique de Rangueil à l'occasion d'un projet de recherche en 2005 suivi d'un financement activité nouvelle (2007–2009). L'acquisition d'un thermocycler et l'intégration du secteur de biologie moléculaire du service à la plateforme de génétique moléculaire des cancers du CHU nous ont permis de poursuivre cette activité. Les premières indications étaient limitées à quelques patients porteurs d'adénocarcinomes de stade avancé ne pouvant pas supporter la chimiothérapie. L'AMM de l'Iressa inhibiteur de la tyrosine kinase d'EGFR parue en février 2010 a changé la donne puisque pour prescrire cette molécule en première ligne à la place de la chimiothérapie chez les patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules évolué ou métastatique, il faut désormais rechercher les mutations d'EGFR. Quatre-vingt cinq pour cent des mutations activatrices du domaine tyrosine kinase corrélées à la réponse au traitement sont des délétions de l'exon 19 et des mutations ponctuelles de l'exon 21. La mutation T790M de l'exon 20 doit aussi être recherchée car corrélée à une résistance au traitement. Le secteur de biologie moléculaire a donc vu une augmentation brutale des demandes de recherche de mutations qui avait été partiellement anticipée lors de la demande de subvention INCa 2009 destinée à financer ces demandes dans les adénocarcinomes du poumon. Cet afflux a permis de confirmer que le séquençage direct est une technique fiable, exhaustive, mais lourde, consommatrice de temps, et très liée à la quantité de tissu tumoral disponible. Nous avons confirmé la fiabilité et la rapidité de la technique d'HRM particulièrement sur tissu congelé et surtout pour les exons 19 et 21. Nous sommes cependant confrontés à l'hétérogénéité du matériel en provenance de différents laboratoires de la région et avons rencontré des difficultés techniques avec certains prélèvements fixés dans l'AFA. Conclusion : bien que le séquençage direct reste la technique de référence, la technique d'HRM est une méthode de criblage sensible et fiable permettant de raccourcir les délais de réponse du génotypage d'EGFR dans le cancer du poumon.

82

Modifications pseudo-dysplasiques dans les polypes festonnés colorectaux. Un effet de la préparation à la coloscopie ?

A. Werbrouck^a, B. Denis^b, D. Chatelain^c, J-F. Fléjou^a

^a Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, 75571 Paris cedex 12; ^b service de médecine A, hôpital Pasteur, 68024 Colmar; ^c service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Nord, 80000 Amiens

Les polypes festonnés colorectaux étaient considérés classiquement comme non dysplasiques et sans lien direct avec le cancer. La reconnaissance récente du rôle de certains d'entre eux, les adénomes festonnés, dans la cancérogenèse colorectale, est à l'origine de nombreux travaux. Le diagnostic de ces lésions peut être difficile, d'autant plus que des modifications épithéliales pseudodysplasiques ont été rapportées dans deux publications récentes (Kambham et al. 2005, Lambie et al. 2007). Nous rapportons des modifications de ce type dans une série de polypes colorectaux, en confirmant qu'elles ne s'observent que dans des polypes d'architecture festonnée, et en apportant des arguments pour le rôle de la préparation à la coloscopie par une solution orale de phosphate de sodium (Fleet-Phospho-soda®). Dans le cadre d'une étude d'assurance qualité d'un programme de dépistage du cancer colorectal après test Hemoccult positif (Denis et al., 2009), 300 polypes ont été revus par deux pathologistes spécialisés en pathologie gastro-intestinale. Parmi les 95 cas avec un diagnostic final de polype festonné (77 polypes hyperplasiques et 18 adénomes festonnés), nous avons observé dans 23 cas (19 polypes hyperplasiques et 4 adénomes festonnés) des modifications épithéliales pseudodysplasiques : présence de cellules épithéliales « bizarres » multinucléées, situées à la partie profonde de glandes hyperplasiques, associées à un infiltrat inflammatoire de la lamina propria, composé de lymphocytes, de plasmocytes, d'éosinophiles et de neutrophiles. Lorsqu'elle était analysable, la muqueuse adjacente des mêmes patients était normale. Ces modifications épithéliales n'étaient observées dans aucun adénome d'architecture tubuleuse et/ou villose, y compris 2 adénomes tubuleux prélevés chez des patients ayant des polypes festonnés qui eux présentaient ces modifications. Les 23 polypes avec modifications pseudodysplasiques avaient tous été prélevés chez des patients ayant eu une coloscopie après préparation par une solution orale de phosphate de sodium (Fleet-Phospho-soda®). La solution orale de phosphate de sodium est employée en France depuis 1999, et tend à remplacer le PEG dont elle partage l'efficacité, avec une meilleure tolérance clinique. Des effets mineurs sur la muqueuse colorectale, à type d'inflammation ou d'érosion épithéliale avec majoration de l'apoptose, ont été décrits. Les aspects pseudodysplasiques dans des polypes festonnés doivent être ajoutés aux modifications histologiques liées à cette préparation. Leur survenu exclusive au niveau de polypes d'architecture festonnée reste inconnue.

83

Rupture de la barrière hématoencéphalique et fuites des IGGs dans l'épilepsie du lobe temporal et dans les tumeurs cérébrales

Z. Michalak^{a,b}, D.C. Henshall^b, M. Lerner-Natoli^a, V. Rigau^a

^a Institut de génomique fonctionnelle (IGF), Montpellier, France ;

^b Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI), Dublin, Irlande

Contexte.— Nous avons récemment décrit la rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE) conduisant aux fuites des protéines sériques dans les hippocampes de patients avec épilepsie pharmacorésistante du lobe temporal (ELT). La rupture de la BHE provoque l'accumulation des immunoglobulines G (IgGs) dans le parenchyme, et étonnamment dans les neurones pyramidaux. Nous pensons que les fuites d'IgGs contribuent à l'épileptogénèse. Dans cette étude, nous avons corrélié la rupture de la BHE et les fuites des IgGs dans les tissus épileptiques et tumoraux.

Matériels et méthodes.— Le tissu épileptique (E) : les hippocampes et les cortex temporaux proviennent de la chirurgie des patients avec ELT. Le tissu non épileptique (NE) : les pièces de cortex temporal ont été récupérées au décours de chirurgie de patients non épileptiques opérés pour tumeur cérébrale. Le tissu contrôle (Ct) : les pièces de cortex temporal proviennent d'autopsies de patients sans aucun antécédent neurologique. Les échantillons ont été recueillis avec le consentement des patients et conformément à la déclaration d'Helsinki. Par technique immunohistochimique, nous avons évalué l'intégrité des jonctions serrées (expression de la protéine ZO-1) et la perméabilité de la BHE (fuites des IgGs).

Résultats.— Dans le tissu E et NE nous avons observé :

- la rupture de la BHE et les fuites des IgGs dans l'hippocampe et le cortex, comparé aux tissus Ct ;
- l'accumulation des IgGs dans les neurones pyramidaux et dans quelques astrocytes.

Dans le tissu Ct, la BHE n'a pas été rompue, mais les IgGs ont été retrouvées dans quelques neurones.

Conclusion.— Cette étude décrit différents degrés de la perméabilité de la BHE dans les foyers épileptiques chroniques (probablement induite par les processus angiogéniques signalés dans ELT par notre équipe [Rigau et al., 2007]), ainsi que dans les tissus péri-tumoraux. Dans le tissu Ct, la BHE a été préservée malgré la présence d'IgGs dans le parenchyme et dans certains neurones, suggérant que les conditions hypoxiques provoquent des fuites d'IgGs, mais n'ont pas d'incidence sur les jonctions serrées. Les perspectives sont de déterminer par quels mécanismes l'accumulation des IgGs participe à l'épileptogénèse.

84

Maladies trophoblastiques gestationnelles : points clés du diagnostic et intérêt de la corrélation anatomoradiologique

F. Renaud^a, H. Ansart^a, E. Poncelet^b, P. Gosset^c, M.-C. Copin^a, L. Devisme^a

^a Pôle de pathologie, centre de biologie-pathologie, CHRU de Lille ; ^b service d'imagerie médicale, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille ; ^c service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Saint-Vincent, Lille

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) regroupent un ensemble hétérogène de tumeurs d'origine placentaire, dont les plus fréquentes sont les môles hydatiformes. Elles sont caractérisées par un risque évolutif vers la maladie trophoblastique gestationnelle persistante (MTGP), notamment le choriocarcinome. Un diagnostic précis est nécessaire pour une prise en charge optimale de la patiente, avec surveillance codifiée du taux des BHCG et thérapeutique adaptée. Ce diagnostic est pluridisciplinaire comprenant les données de la clinique, de la biologie, de l'imagerie et de l'anatomie pathologique. Pour le pathologiste comme pour le radiologue, ce diagnostic est parfois difficile, en particulier pour les lésions précoces. Des techniques complémentaires : l'immunohistochimie, la cytométrie en flux (CMF) ou l'hybridation in situ fluorescente (FISH), ainsi que l'échographie-doppler transvaginale haute résolution et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), permettent un diagnostic plus précis des MTG. Nous rapportons une série de 20 observations, collectées sur 2 ans. Cette série porte sur la corrélation anatomoradiologique, en tenant compte des progrès récents de l'imagerie. Elle permet aussi la synthèse des points clés du diagnostic anatomopathologique pour chaque entité de MTG. Les grossesses molaires sont caractérisées en échographie par des kystes anéchogènes du placenta, associés à des anomalies de vascularisation et à des anomalies ovariennes en cas de môle complète. La môle partielle ($n=9$), peut comporter des débris embryonnaires. Elle est caractérisée en microscopie par 2 populations de villosités, normales et hydropiques. Le diagnostic peut être confirmé par la CMF ou la FISH. Dans la môle complète ($n=9$), toutes les villosités sont pathologiques et associées à une hyperplasie trophoblastique. L'anticorps anti-P57 permet de conforter le diagnostic. La môle invasive ($n=1$) peut être suspectée par l'IRM. Le diagnostic anatomopathologique sera posé sur pièce d'hystérectomie, devant un envahissement du myomètre par des villosités molaires. Le choriocarcinome ($n=1$) est plus rare, assez souvent révélé par des métastases pour lesquelles l'IRM est utile. Il correspond à un nodule hémorragique et nécrotique et, en microscopie, à une prolifération trophoblastique biphasique. Il est chimiosensible. La tumeur trophoblastique du site placentaire (TTSP) ($n=1$) est rarissime, visible à l'échographie sous la forme d'une masse utérine. Elle est en rapport avec une prolifération monomorphe de trophoblaste intermédiaire et nécessite une hystérectomie. Nous discuterons les diagnostics différentiels, notamment entre rétention hydropique et môle partielle et entre choriocarcinome et TTSP. En conclusion, cette approche originale

portant sur 20 cas dont une TTSP, souligne l'intérêt d'une discussion anatomoradiologique et propose une synthèse des points clés du diagnostic des MTG.

85

Place du pathologiste dans le diagnostic de néphropathie cristalline à dépôts de 2,8-dihydroxyadénine (déficit en APRT)

J. Adam^a, M. Rabant^b, G. Bollée^c, L.-H. Noël^a

^a Service d'anatomie et cytologie pathologiques; ^b service de transplantation rénale; ^c service de néphrologie adulte, hôpital Necker, AP-HP, Paris

Le déficit en adénine phosphoribosyltransférase (APRT) est une maladie autosomique récessive rare pouvant être à l'origine de lithiases urinaires et d'une néphropathie cristalline liée à des dépôts cristallins de 2,8-dihydroxyadénine (2,8-DHA). Le diagnostic est le plus souvent réalisé par l'étude des calculs et la mise en évidence de cristaux caractéristiques de 2,8-DHA dans les urines. Nous avons porté le diagnostic et découvert tardivement le déficit en APRT dans 3 cas sur des biopsies rénales. Dans un cas, une patiente de 64 ans, hypertendue, s'est présentée avec une dégradation progressive de la fonction rénale. Deux cas ont été découverts après transplantation alors que la néphropathie initiale responsable de l'insuffisance rénale terminale n'était pas déterminée. Dans un cas, le diagnostic a été réalisé 6 ans après transplantation sur une biopsie réalisée en raison d'une dégradation progressive de la fonction rénale. Dans le deuxième cas, le diagnostic a été porté 2 mois après transplantation. La biopsie rénale montrait dans les 3 cas la présence de cristaux intratubulaires et dans l'interstitium, de coloration légèrement brunâtre, à contours anguleux, fortement réfringents à l'examen en lumière polarisée et parfois à l'origine de réactions macrophagiques. Il s'y associait une fibrose interstitielle discrètement inflammatoire d'étendue variable selon les cas, corrélée au niveau d'altération de la fonction rénale. Le diagnostic a été confirmé par une étude de la biopsie rénale et des urines avec un spectrophotomètre à infrarouge mettant en évidence des cristaux de 2,8-DHA. Le diagnostic est définitivement établi par l'étude génétique qui met en évidence une mutation du gène APRT. Le pathologiste peut être confronté au diagnostic de néphropathie cristalline liée à des dépôts de 2,8-DHA, même s'il s'agit d'une pathologie rare certainement sous-estimée, et doit savoir l'évoquer devant l'aspect caractéristique des cristaux. Les cas rapportés montrent que le diagnostic peut être réalisé après transplantation rénale alors que le diagnostic n'avait pas été effectué auparavant. Par ailleurs, des formes tardives sont rencontrées et le diagnostic doit être évoqué devant une néphropathie tubulo-interstitielle chronique avec présence de cristaux y compris après 60 ans. L'identification de cette pathologie est particulièrement importante car un traitement par allopurinol préviendrait efficacement la détérioration de la fonction rénale et la récurrence chez les patients transplantés.

86

Caractérisation de groupes lésionnels dans une série de pseudotumeurs inflammatoires de l'enfant

J. Adam^a, V. Verkarre^a, S. Sarnacki^b, J.-C. Fournet^a

^a Service d'anatomie et cytologie pathologiques; ^b service de chirurgie viscérale pédiatrique, hôpital Necker-enfants malades (AP-HP) et université Paris-Descartes, Paris

Les pseudotumeurs inflammatoires (PTI) constituent un groupe hétérogène de lésions néoplasiques ou réactionnelles, parfois regroupées sous le terme de « tumeur myofibroblastique inflammatoire » (TMI), en particulier dans la classification OMS des tumeurs des tissus mous. Afin d'identifier des sous-groupes lésionnels au sein des PTI de l'enfant, nous avons caractérisé au plan morphologique et immunophénotypique une série rétrospective. Nous

avons étudié une série de 14 PTI de l'enfant que nous avons caractérisé par l'évaluation de la densité et de la composition cellulaires plasmocytaire, fibroblastique et myofibroblastique de chaque tumeur. L'expression des protéines suivantes a été recherchée par immunohistochimie : ALK, desmine, actine musculaire lisse, CD34, PS100, myogénine, CD138 et HHV8. Le rapport plasmocytes IgG4+/plasmocytes IgG+ a été étudié. La présence du virus EBV a été recherchée par hybridation in situ (sonde EBER). L'âge moyen des patients était de 7,5 ans (6 mois à 15 ans). Les tumeurs étaient de localisations variées (4 pulmonaires, 3 vésicales, 3 mésentériques, et 4 diverses). Elles ont pu être regroupées dans 4 sous-groupes :

- 6 cas de tumeurs à prédominance myofibroblastique ALK+ (TMI ALK+), représentant notamment toutes les localisations vésicales ;
- 3 cas de tumeurs à prédominance myofibroblastique ALK- (TMI ALK-);
- 3 cas des PTI pauvres en myofibroblastes et en plasmocytes, au stroma fibreux abondant et parfois calcifié, ALK-;
- 2 cas de tumeurs à prédominance plasmocytaire (granulome plasmocytaire), de localisation pulmonaire, ALK-, où la population plasmocytaire était riche en plasmocytes IgG4 avec un ratio IgG4/IgG supérieur à 50 %, ce qui n'a été observé que dans ce cadre. Aucun cas de PTI n'était associé à l'EBV, à HHV8 ou à un autre agent infectieux. En conclusion, nous avons individualisé 4 sous-groupes de PTI dans notre série pédiatrique. Les tumeurs riches en myofibroblastes (TMI) ne constituent qu'une partie, majoritaire, des PTI. Le groupe prédominant est constitué des TMI surexprimant la protéine ALK, riches en myofibroblastes, avec une localisation préférentielle vésicale ou mésentérique. Les TMI ALK+ constituent une entité néoplasique homogène, associé à un réarrangement de ce gène. À l'inverse, les TMI ALK- constituent un ensemble nosologique mal caractérisé, de cause inconnue. Les PTI à prédominance fibreuse restent de causes mal définies. Seuls les 2 cas de granulomes plasmocytaires, de localisation pulmonaire, sont associés à un nombre élevé de plasmocytes IgG4+. Nous proposons de conserver le terme de « pseudotumeur inflammatoire » pour désigner l'ensemble de ces sous-groupes, et de restreindre la dénomination de « tumeur myofibroblastique inflammatoire » aux cas présentant une nette prédominance myofibroblastique, surexprimant ALK ou non.

87

Holoprosencéphalie d'origine génétique avec mutation du gène SIX3 : étude familiale d'une transmission autosomique dominante à pénétrance variable

A.E. Mas^a, C. Fallet-Bianco^b, C. Dubourg^c, C. Colmant^{d,e}, M.-V. Senat^d, S. Prévôt^{a,e}

^a Service d'anatomie pathologique, hôpital Antoine-Béclère, APHP, Clamart; ^b laboratoire de neuropathologie, centre hospitalier Sainte-Anne, Paris; ^c laboratoire de génétique moléculaire, CHU Pontchaillou, Rennes; ^d service gynécologie-obstétrique, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre; ^e faculté de médecine Paris-XI, Le Kremlin-Bicêtre

L'holoprosencéphalie (HPE) est une anomalie congénitale du système nerveux central parmi les plus fréquentes, observée dans 1/250 produit de conception, et 1/16 000 fœtus viable. Nous rapportons le cas d'une femme de 22 ans ayant subi une interruption médicale de grossesse (IMG) à 16 semaines d'aménorrhée. Le fœtus féminin est eutrophe sans malformation viscérale avec dysmorphie faciale de type « ligne médiane », associant hypotélorisme, orifice narinaire unique, atrésie des choanes, et HPE alobaire : le télencéphale n'est pas clivé en deux hémisphères et il n'y a pas de sillon interhémisphérique. Elle même n'a aucune dysmorphie et son développement neurologique est normal. Sa propre mère a eu deux IMG concernant deux fœtus masculins porteurs d'une HPE. Le caryotype standard du fœtus est normal. Le séquençage des principaux gènes impliqués dans le développement du cerveau antérieur met en évidence une mutation faux-sens dans le gène SIX3, au niveau d'un nucléotide très conservé parmi les espèces, en faveur de sa pathogénicité. Cette mutation est retrouvée à l'état hétérozygote chez la mère, mais pas chez le père. L'étude n'a pas pu être réa-

lisée chez les grands parents. Dans la moitié des cas d'HPE, il existe une anomalie du caryotype standard : trisomies 13 et 18, triploidie. Certains syndromes, diagnostiqués dans un quart des cas d'HPE, peuvent s'accompagner d'HPE (syndrome de Smith-Lemli-Opitz, syndrome de Pallister-Hall). Plus rarement, des anomalies microdélétionnelles non détectées sur le caryotype standard sont également rapportées, grâce à l'utilisation des techniques de biologie moléculaire. Parmi les cas restants, certains montrent des mutations ponctuelles dans 4 gènes principaux : SHH, ZIC2, SIX3, comme dans notre observation, et TGIF. Ces gènes interviennent lors de l'embryogénèse dans le développement du cerveau antérieur par l'intermédiaire de cascades de voies de signalisation et sont essentiels au clivage du prosencéphale en deux hémisphères. Une souris mutante Six3^{-/-} est dépourvue de télencéphale et on observe une caudalisation de l'embryon. Toutefois, il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype : certains sujets porteurs d'une mutation, comme notre patiente, peuvent ne présenter aucune anomalie. Des facteurs environnementaux et exogènes (diabète maternel, alcool, exposition à l'acide rétinoïque, bas taux de cholestérol), rapportés parmi les causes non génétiques, peuvent se surajouter aux anomalies génétiques. Sur la base de cette grande variabilité d'expression, certains auteurs ont émis l'hypothèse qu'une mutation ponctuelle, comme celle observée chez notre patiente, est un élément nécessaire mais non suffisant au développement d'une HPE. Ce cas illustre parfaitement la complémentarité entre l'étude fœtopathologique systématique et l'étude génétique moléculaire.

88

L'examen extemporané en pathologie thyroïdienne : intérêts et limites

N. Beizig, S. Benabdelkrim, S. Hmissa, S. Mestiri, A. Anjorin, A. Bdioui, C. Souki, S. Aloui, M. Mokni

Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU F Hached, Sousse, Tunisie

Objectifs.— Le but de cette étude est d'analyser la valeur et les limites de l'examen extemporané à partir d'une série de 452 patients opérés pour pathologie thyroïdienne.

Matériel et méthodes.— Les auteurs rapportent leur expérience de l'examen extemporané en pathologie thyroïdienne. De janvier 2003 à décembre 2006, 452 examens extemporanés ont été effectués pour des nodules thyroïdiens. Les résultats de cet examen ont été analysés et confrontés à l'histologie définitive.

Résultats.— À l'examen histologique définitif, les 452 cas se répartissaient en 387 lésions bénignes et 65 cancers thyroïdiens. La réponse de l'examen extemporané était : « bénin » dans 372 cas, « malin » dans 40 cas et différée dans les 40 autres. La sensibilité de cet examen était de 75 %, sa spécificité de 99,7 %, sa valeur prédictive positive de 97,5 % et sa valeur prédictive négative de 96,5 %. Les faux négatifs ont porté essentiellement sur les carcinomes vésiculaires avec invasion minime, les carcinomes papillaires d'architecture vésiculaire et les microcarcinomes. Les causes de discordance entre examen extemporané et examen histologique définitif dans notre série étaient variées et intriquées. Certaines étaient liées au pathologiste, telles que les erreurs d'interprétation et d'échantillonnage ; d'autres étaient liées à la nature de la tumeur : le microcarcinome, les carcinomes vésiculaires avec invasion minime et les carcinomes papillaires d'architecture vésiculaire.

Conclusion.— L'examen extemporané est spécifique et peu sensible. Les causes de discordance entre examen extemporané et examen histologique définitif sont variées et intriquées et pour certaines délicates à éviter.

89

Corrélation entre les résultats obtenus par TEP et par immunohistochimie dans l'évaluation de l'angiogénèse tumorale dans le cancer du sein

S. Pigeonnat^a, A. Cochet^b, B. Buvry^b, A. Fardin^a, S. Feutray^c, H. Tixier^d, F. Brunotte^b, L. Arnould^a

^a Département de biologie et pathologie des tumeurs ;

^b département de médecine nucléaire ; ^c service de radiologie ;

^d département de chirurgie, centre G.F.-Leclerc, Dijon

Le cancer du sein est une des principales causes de mortalité féminine dans le monde. L'angiogénèse tumorale est essentielle pour le développement, la croissance et la capacité à métastaser d'une tumeur maligne, mais également à l'accessibilité des traitements systémiques. Son étude peut donc donner des informations pronostiques ou prédictives de réponses aux traitements. La recherche d'une corrélation entre les résultats obtenus par la tomographie à émission de positons (TEP) au travers de paramètres tels que la SUV (*standardized uptake value*) qui reflète le métabolisme glucidique, le débit de perfusion tumorale et l'évaluation de la densité microvasculaire déterminée par différents anticorps anticellules endothéliales n'a jamais été étudiée dans le cancer du sein. Entre mars 2009 et avril 2010, 27 patientes porteuses d'un adénocarcinome mammaire infiltrant primitif (28 lésions) ont bénéficié d'une imagerie par TEP dans le cadre du bilan initial, réalisée en deux temps : une première acquisition immédiatement après injection de 18F-fluorodéoxyglucose (FDG) pour calculer le débit de perfusion tumorale (en ml/min/g) ; une deuxième acquisition 1 heure après injection pour évaluer le métabolisme tumoral (SUV). La densité microvasculaire a été analysée sur les biopsies de ces lésions au moyen des anticorps anti-CD31, anti-CD34 et anti-CD105. L'indice de prolifération tumorale a été évalué grâce à l'anticorps Ki67. À noter que les anticorps anti-CD31 et anti-CD34 marquent aussi bien les vaisseaux matures qu'immatures alors que l'anticorps anti-CD105 serait plus spécifique des vaisseaux immatures et reflèterait davantage la néo-angiogénèse tumorale. On observe, comme attendu, une corrélation entre la SUV et le Ki67 (%) ($r=0,693$; $p<0,0001$) mais pas entre la SUV et les différents marqueurs endothéliaux. Il existe une bonne corrélation entre le débit de perfusion tumorale estimé par la TEP et la densité microvasculaire évaluée par l'immunohistochimie (nombre de vaisseaux/10 grands champs : X400) avec l'anticorps anti-CD31 ($r=0,392$; $p=0,039$), l'anticorps anti-CD34 ($r=0,420$; $p=0,026$) et surtout l'anticorps anti-CD105 ($r=0,470$; $p=0,016$). En revanche, il n'y a pas de corrélation entre le débit de perfusion tumorale et le Ki67. Cette étude est la première à mettre en évidence l'existence d'une bonne corrélation entre les données de perfusion obtenues par la TEP et l'immunohistochimie dans l'évaluation de l'angiogénèse tumorale dans le cancer du sein. Elle mérite d'être confirmée sur une plus importante série de patientes. Toutes les patientes incluses dans cette étude ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie néoadjuvante. La valeur prédictive sur la réponse thérapeutique des données relatives à l'angiogénèse tumorale obtenues par TEP et/ou par immunohistochimie (en particulier du CD105) pourra donc être analysée.

90

Profil épidémiologique et anatomo-clinique des tumeurs malignes primitives du globe oculaire dans le centre tunisien : à propos de 64 cas

C. Souki, I. Ben Abdeljelil, A. Ben Abdelkader, A. Bdioui Thabet, S. Aloui, A. Anjorin, N. Beizig, S. Ben Abdelkrim, B. Sriha
Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction.— Les tumeurs malignes du globe oculaire (GO) sont rares dominées par le carcinome épidermoïde (CE), le rétinoblastome (Rb) et le mélanome. Notre étude a pour but de dresser le profil épidémiologique, clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique de ces tumeurs.

Matériels et méthodes.— Une étude rétrospective faite à partir des données du registre du cancer du centre tunisien sur une période de 20 ans allant de 1987 à 2006 a colligé 64 cas de tumeurs malignes primitives du GO. L'étude statistique des différentes variables a été effectuée à l'aide d'un logiciel SPSS 10.0.

Résultats.— La répartition selon le sexe a montré une légère prédominance féminine avec un âge moyen de 35 ans (extrêmes de 0 à 93 ans). Le CE était le type histologique le plus fréquent (46 %) avec un âge moyen de 48,5 ans et un grade bien ou moyennement différentié dans la majorité des cas (41,3 % et 55,2 % respectivement). Le Rb a représenté 34 % (22 cas) de l'ensemble des tumeurs et touchait essentiellement les nourrissons et les jeunes enfants (âge moyen : 2,8 ans). L'architecture des cellules groupées en rosettes de Flexner a été observée dans 7 cas (36,8 %) et en massifs dans un cas. Le mélanome a été retrouvé chez 11 patients (17 %) avec un âge moyen plus avancé lors du diagnostic (56,27 ans). Les deux autres cas correspondaient à un léiomyosarcome et un astrocytome. La plupart des tumeurs (73,5 %) étaient limitées à leurs localisations initiales. Plus de la moitié des patients (63,5 %) ont été traités exclusivement par la chirurgie et ceci concernait en particulier tous les cas de mélanome. Dans les cas restants, la chirurgie a été associée à d'autres alternatives thérapeutiques telles que la chimiothérapie et la radiothérapie.

Conclusion.— Dans notre recrutement, la pathologie maligne intraoculaire est dominé par le carcinome épidermoïde ce qui diffère de la plupart des séries de la littérature où le mélanome représente le type histologique le plus fréquent. Une meilleure connaissance de l'incidence de ces maladies nous permettra d'améliorer la prise en charge thérapeutique. Par ailleurs, nous insistons sur l'importance d'une meilleure prévention primaire et secondaire surtout pour les sujets à risque afin d'améliorer le pronostic de ces tumeurs.

91

Les tumeurs cérébrovertébrales a propos de 710 observations avec une revue de la littérature

H. Rais^a, H. Baallal^a, F. Hazmiri^a, M. Ibrahim^a, F. Graimi^a, B. Belaabidia^a, K. Aniba^b, H. Ghannane^b, M. Lmjatti^b, M. Leghmari^b, S. Aitbenali^b, O. Essadki^c, A. Oussehal^c
^a Service d'anatomie pathologique ; ^b service de neurochirurgie ; ^c service de radiologie, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Cadi Ayyad, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc

Les tumeurs cérébrovertébrales constituent l'ensemble des tumeurs bénignes ou malignes primitives ou secondaires aux dépens de cerveau et des vertèbres ou des structures anatomiques voisines. Elles représentent 2 % des tumeurs de l'adulte. Le pathologiste joue un rôle crucial dans le diagnostic et pronostic. Nous rapportons 710 observations de tumeurs cérébrovertébrales dont 560 tumeurs cérébrales et 150 tumeurs vertébro-médullaires, colligées au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2001 et 2010. L'âge de nos patients est de 42 ans. 78,08 % des TCV surviennent chez l'adulte avec une prédominance masculine. La symptomatologie clinique était dominée par les céphalées, l'hypertension intra crânienne. 85,29 % des patients ont bénéficiés d'une résection totale et 6,17 % d'une résection partielle. L'examen histologique révélait un méningiome dans 22,94 % des cas, un astrocytome dans 13,5 % et un médulloblastome dans 9,70 % des cas. On a colligé 33 observations de tumeurs cérébrovertébrales secondaires dominées par les adénocarcinomes d'origine pulmonaire et digestive. L'évolution était marquée par la récurrence tumorale 18 cas. Les tumeurs cérébrales constituent un grand polymorphisme lésionnel nécessitant une confrontation anatomo-clinique et radiologique et une prise en charge multidisciplinaire.

92

Réévaluation des cas de carcinomes mammaires négatifs aux récepteurs œstrogéniques selon les critères de l'ASCP

O. Adouni, K. Mrad, S. Sassi, M. Driss, I. Abbes, R. Dhouib, S. Ben Slama, N. Ben Hamida, D. Kacem, H. Haouari, K. Ben Romdhane
 Service d'anatomie et cytologie pathologiques, Institut Salah Azaiez, Tunis, Tunisie

Introduction.— Le statut des récepteurs œstrogéniques est un facteur prédictif de la réponse du cancer du sein à l'hormonothérapie. Selon les critères européens et français, les cas dont le pourcentage des cellules infiltrantes est inférieur à 10 % sont considérés négatifs (RE-) alors que selon les critères de l'*American society of clinical pathology*, une seule cellule positive est suffisante pour considérer le cas positif.

Objectif de ce travail.— Comparer les cas RE- selon les deux critères de définition.

Matériel et méthodes.— Notre série comporte 100 cas de carcinomes mammaires primitifs infiltrants du sein RE- selon les critères européens pour lesquels on évalue le taux exact de cellules carcinomateuses infiltrantes positives si elles sont présentes et l'intensité après relecture de lames. La technique immunohistochimique est réalisée avec le clone 6F11 (Novocastra, dilution 1/50) et une révélation à la DAB.

Résultats.— Six cas présentent un taux de cellules marquées supérieur à 0, variant de 1 % à 5 % (le nombre de cellules positives varie entre 3 à 30 cellules). L'intensité du marquage nucléaire est faible à modérée. Les cas les plus difficiles à évaluer sont ceux qui présentent aussi un marquage cytoplasmique (19 cas).

Conclusion.— Dans notre série, le statut hormonal est discordant dans 6 % des cas, c'est-à-dire que 6 % des cas considérés négatifs selon les critères européens et français, sont positifs selon les critères américains.

93

Mort subite et grippe A : à propos d'un cas

C. Boulagnon^a, N. Lévêque^b, L. Andréoletti^b, P. Fornès^a
^a Anatomie pathologique et médecine légale ; ^b virologie, CHU de Reims

La grippe A a été responsable de milliers de décès dans le monde. En France, il a été difficile de distinguer les décès ayant pour cause exclusive la grippe A, de ceux ayant la grippe A comme facteur associé à d'autres causes. Des autopsies ont été rarement pratiquées, et les lésions souvent plurifactorielles difficiles à interpréter. Nous rapportons un cas autopsique de mort subite dans le contexte d'une grippe A chez un jeune homme de 19 ans, sans antécédent, et sans cause associée de décès. C., âgé de 19 ans, a été découvert décédé dans son lit, par sa mère, un matin. Il s'était couché fatigué et fébrile sans autre symptôme, en particulier respiratoire. C. n'avait pas d'antécédent et n'était pas toxicomane. À l'autopsie, le cœur avait un poids (340 g) et un aspect normal. Les poumons ne présentaient pas d'aspect pathologique. Les autres organes avaient également un aspect normal. Des prélèvements nasopharyngés par écouvillonnages, ainsi que des prélèvements pulmonaires et cardiaques congelés ont été pratiqués pour examens virologiques et bactériologiques. L'examen histologique des prélèvements myocardiques n'a pas révélé de lésions. En revanche, au niveau des poumons, il existait des lésions inflammatoires : ces lésions étaient caractérisées par des foyers de nécrose de tailles variables, grossièrement arrondis assez bien limités et siège d'une population inflammatoire mononucléée. Les cellules étaient principalement des macrophages associés à des lymphocytes. Les polynucléaires étaient très rares. En dehors de ces foyers de nécrose, l'architecture alvéolaire était conservée, il existait un œdème, une congestion, une alvéolite macrophagique non spécifique ; les vaisseaux étaient normaux ; il n'existait pas de bronchite ni bronchiolite. L'examen histologique des autres organes n'a pas révélé d'autres lésions. La recherche du virus H1N1 par amplification génique (RT-PCR consensus, centre national de référence grippe France Nord) a été positive dans les écouvillons nasopharyngés, les poumons et le cœur. Il n'existait pas de surinfection bactérienne. Les analyses toxicologiques ont été négatives. Nous présenterons les caractéristiques du virus, étudiées dans le laboratoire de virologie du CHU et à l'institut Pasteur (Paris). Les recherches virologiques pratiquées systématiquement au cours de nos autopsies médico-légales et médico-scientifiques pendant l'épidémie ont toujours été négatives. Ce cas de mort subite exclusivement causée par la grippe A, est à notre connaissance le seul cas documenté par une autopsie, un

examen histologique, et des investigations virologiques tissulaires (RT-PCR).

94

Le sarcome d'Ewing osseux : aspects épidémiologiques et anatomoradiologiques. À propos d'une série de 25 cas

M. Brahimi^a, F.Z. Hazmiri^a, H. Baallal^a, F. Jghaimi^a, B. Belaabidia^a, M. Latifi^b, T. Fikri^b, O. Essadki^c, A. Ousehal^c, M. Sbihi^d, J. Houdzi^d
^a Service d'anatomie pathologique ; ^b service de traumatologie ; ^c service de radiologie ; ^d service de pédiatrie, CHU Mohamed VI, Faculté de médecine de Marrakech

Le sarcome d'Ewing fait partie des tumeurs primitives neuroectodermiques. C'est la tumeur osseuse la plus fréquente de l'enfant. Elle se localise souvent au niveau des os longs et du pelvis. Le but de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et anatomoradiologiques du sarcome d'Ewing. Nous avons mené une étude rétrospective durant une période de 10 ans, du mois de janvier 2001 au mois de décembre 2010. Cette étude rapporte 25 cas de sarcome d'Ewing osseux recueillis en 10 ans. L'âge de prédilection se situe entre 11 et 20 ans. Le sexe masculin est prédominant avec un sex-ratio de 1,6. Les os plats sont les plus touchés dans 57,1% des cas et les os longs dans 42,9%, surtout dans leurs régions métaphysadiaphysaires. Les manifestations cliniques sont dominées par la douleur et la tuméfaction associées aux signes de compression des organes de voisinage. Les radiographies standards ont mis en évidence une lésion ostéolytique avec rupture de la corticale, réaction périostée et envahissement des parties molles. L'examen anatomopathologique a porté dans 85% sur un matériel biopsique grisâtre et nécrotique. Il a retrouvé une prolifération de petites cellules tumorales rondes monomorphes, sans production osseuse. Des rosettes de Homer-Wright ont été décrites dans 25% des cas. Le sarcome d'Ewing de l'os a été initialement identifié par James Ewing, en 1921. C'est une tumeur osseuse à petites cellules rondes, à fort potentiel métastatique. Ce sarcome s'observe chez des personnes âgées de 5 à 30 ans. Le symptôme le plus fréquent est la douleur. Le plus souvent, la tumeur se développe initialement au niveau de l'os, en particulier les os du pelvis (30%). Il a été également décrit dans les tissus mous. La caractérisation des altérations génétiques conduit à définir de nouvelles stratégies de diagnostic et d'étude de la maladie minime et résiduelle et ouvre de nouvelles pistes pour comprendre la biologie de ces tumeurs. Si aucune cause n'a été reconnue pour cette tumeur, une translocation spécifique impliquant le gène EWSR1 (22q12.2) est présente dans 90% des tumeurs sous forme, le plus souvent, d'une translocation t (11; 22) (q24; q12). Le diagnostic différentiel inclut les autres tumeurs à petites cellules rondes : le neuroblastome, le rhabdomyosarcome embryonnaire et alvéolaire, les lymphomes non Hodgkiniens et les chondrosarcomes mésenchymateux. Le traitement doit être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire. Il commence systématiquement par une chimiothérapie pour réduire le volume de la tumeur primitive. Le traitement est actuellement adapté grâce à une meilleure définition des facteurs pronostiques. La tumeur d'Ewing est un exemple fascinant de progrès non seulement dans le domaine du diagnostic et du traitement mais aussi dans la compréhension des mécanismes de carcinogénèse.

95

Analyse des lésions hépatiques survenant chez les enfants ayant une atrophie microvillositaire responsable d'une nouvelle cause de cholestase à gamma-GT normale

V. Verkarre^a, M. Girard^a, V. Colomb^b, L. Galmiche-Rolland^a, N. Brousse^a Goulet^a, F. Lacaillle^b

^a Service d'anatomie et de cytologie pathologiques ; ^b service de gastro-entérologie pédiatrique et nutrition, hôpital Necker-enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15

Introduction.— L'atrophie microvillositaire est une pathologie congénitale entraînant une diarrhée néonatale grave nécessitant soit une nutrition parentérale totale (NPT) à vie soit une transplantation intestinale (TI). Le gène de la Myosine Vb a été identifié comme responsable de la majorité des cas d'atrophie microvillositaire. Certains enfants développent une cholestase à un prurit résistant à tout traitement. Cette atteinte spécifique n'est pas observée dans la pathologie hépatique secondaire à la nutrition parentérale. Nous avons étudié rétrospectivement les biopsies hépatiques des enfants atteints d'AMV pour caractériser cette atteinte hépatique particulière.

Patients et méthodes.— Sur les 17 enfants suivis à l'hôpital Necker-Enfants Malades pour une AMV ayant au moins une mutation du gène MYO5b identifiée, 6 ont développé cette atteinte cholestatique prurigineuse spécifique (SR3/3). Tous ont été transplantés de l'intestin entre 12 et 42 mois (moyenne 31 mois). Le prurit est apparu précocement avant la TI pour 2 patients (< 1 an) et 3 à 22 mois post TI pour 4 patients. Le prurit a régressé après mise en NPT et détransplantation intestinale dans 2 cas, persiste dans 3 cas. Un patient est décédé de complication septique post dérivation biliaire 2 mois après l'apparition du prurit. Les mutations impliquées dans les gènes connus de cholestase intrahépatique familiales n'ont pas été retrouvées. Les 23 biopsies hépatiques de ces 6 patients avant ($n=11$) et après TI ($n=12$) ont été comparées aux 31 biopsies hépatiques des 11 autres patients (SR 4F/7H) atteints d'AMV n'ayant pour l'instant pas développé de prurit. Parmi ce deuxième groupe, 5 sont sous NPT, 3 ont eu une TI isolée (recul 22 mois—13 ans post-TI) et 3 une transplantation combinée foie-intestin à 43 mois.

Résultats.— Parmi les 6 patients ayant développé une cholestase prurigineuse, la biopsie hépatique retrouve une cholestase intracaniculaire dans 6/6 cas souvent associée à une cholestase intrahépatocytaire sans argument pour un obstacle biliaire. Chez les 11 autres patients, les biopsies hépatiques présentaient de façon inconstante une cholestase, souvent moins intense et localisée moins fréquemment au niveau canaliculaire (6/11). En terme de degré de fibrose, de stéatose, d'inflammation portale ou lobulaire, il n'a pas été observé de différence significative avant ou après l'apparition du prurit, ni entre les patients développant ou non une cholestase prurigineuse. Une clarification des hépatocytes ainsi qu'une condensation éosinophile du pôle biliaire des hépatocytes étaient souvent observées, de façon non spécifique et inconstante dans les deux groupes.

Conclusion.— Dans notre cohorte d'enfants atteints d'atrophie microvillositaire, 35% d'entre eux développent avant ou après TI une cholestase comparable à celle vue dans les cholestases intrahépatiques familiales. La découverte récente du gène MYO5b impliquée dans la pathogénie de l'atrophie microvillositaire pourrait être une piste pour comprendre la physiopathologie de cette atteinte cholestatique.

96

TGNS de stade I : reproductibilité de la lecture anatomopathologique et valeur prédictive du risque de rechute des embolies vasculaires

P. Camparo^a, E. Comperat^b, M. Audouin^c, X. Durand^c, M. Dusaud^c, A. Houlgatte^c

^a Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Foch, Suresnes ; ^b service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; ^c service d'urologie, hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, Paris

Objet.— Valider la valeur prédictive des embolies vasculaires comme facteur prédictif de rechute des tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS).

Matériels et méthodes.— Nous avons réalisé une étude rétrospective d'une série de TGNS tous pTNOM0. Les pièces d'orchidectomie incluses en totalité ont été relues par deux pathologistes à la recherche d'embolies vasculaires et reclassées suivant la classification TNM 2009. Les taux de concordances entre les deux pathologistes ont été mesurés ainsi que la valeur prédictive des embolies vasculaires dans la survenue de rechutes.

Résultats.— Entre 1981 et 2006, 660 tumeurs testiculaires ont été prises en charge dans notre structure. Parmi celles-ci, 112 concernaient des TGNS initialement NOM0 (16,96%). L'âge moyen des patients était de 28 ans (extrêmes 17–66 ans). Après relecture, 59 patients étaient classés pT1 et 53 > pT1. Le taux de concordance dans la recherche d'embolies vasculaires était de 92,86% entre les pathologistes. Quarante cinq (76,27%) patients pT1 ont fait l'objet de protocole de surveillance et 6 (10,16%) de curages de stadification seuls. Huit patients > pT1, ont fait l'objet de surveillance (15, 1%) et 18 (33,96%) de curage de stadification seul. La durée moyenne de suivi était de 51 mois. Dix-huit patients (16,07%) (10 pT1, 8 > pT1) étaient perdus de vue. Parmi les pT1, 10 (19,6%) ont présenté des rechutes (N+7, M+4). Parmi les patients > pT1, 6 (33,33%) ont présenté des rechutes (N+4, M+1). En comparant les deux populations, la présence d'embolies vasculaires ne constitue pas un élément prédictif significatif de la survenue de localisation métastatique ganglionnaire ou viscérale ($p=0,89$).

Conclusion.— La concordance d'analyse à la recherche d'embolies vasculaires entre pathologistes experts est satisfaisante. Cependant cet item est insuffisant à lui seul pour prédire la survenue de métastases ganglionnaires ou viscérales chez des patients présentant une TGNS limité au parenchyme testiculaire (pT1 ou pT2).

97

Étude comparative de l'immunoexpression de RANK, RANKL, OPG et Ki-67 dans les tumeurs odontogènes kératocystiques syndromiques et sporadiques

N. El Houmami^a, V. Belle^b, B. Ruhin-Pontet^c, A. Berdal^{a,d,f}, A. Picard^{a,d,e,f}, A. Coulomb^b

^a Inserm, UMR 872, Paris ; ^b service d'anatomie et de cytologie pathologique, AP-HP, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, Paris ; ^c service de chirurgie maxillo-faciale, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris ; ^d centre de recherche des Cordeliers, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris ; ^e service de chirurgie maxillo-faciale, plastique et des brûlés, AP-HP, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, Paris ; ^f centre de référence des malformations rares de la cavité buccale et de la face, Paris

L'homéostasie osseuse est régulée par la triade comprenant le récepteur activateur du NFκB (RANK), son ligand RANKL et l'ostéoprotégérine. RANK se lie au RANKL pour induire la voie de l'ostéoclastogenèse tandis qu'OPG inhibe ce processus par fixation au RANKL. Cette étude a pour but de comparer l'immunoexpression de RANK, RANKL, OPG et Ki-67 de tumeurs odontogènes kératocystiques (TOKs) sporadiques et syndromiques provenant d'une population pédiatrique de 10 patients âgés de 9 à 18 ans. Cinq patients présentent les signes cliniques et la mutation dominante de PTCH1 caractérisant le syndrome de Gorlin, et 5 patients constituent le groupe sporadique. L'immunohistochimie de Ki-67 des TOKs des 2 groupes a montré un marquage prédominant dans la couche suprabasale, avec un index de prolifération épithélial significativement plus élevé dans le groupe sporadique. Aucune différence significative d'expression n'a été constatée dans le stroma pour les 2 groupes. Le rapport RANKL/OPG est déterminant pour la différenciation, l'activation et la maturation des ostéoclastes. L'évaluation de ce rapport au sein de l'épithélium et du stroma des TOKs pourrait aider à mieux comprendre la physiopathogénie de ces tumeurs très agressives et à haut taux de récurrence.

98

Médulloblastome de l'enfant : à propos de 26 cas

S. Ellouze^a, N. Abid^a, N. Gouiaa^a, C. Chaari^a, W. Lahiyani^b, S. Makni^a, A. Khabir^a, M.Z. Boudawara^b

^a Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique ; ^b service de neurochirurgie, CHU, Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Introduction.— Le médulloblastome est l'une des tumeurs cérébrales les plus fréquentes de l'enfant. Notre objectif à travers cette étude de 26 cas de médulloblastome de l'enfant est de décrire les

aspects radiocliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs de cette entité.

Patients et méthodes.— Il s'agit d'une étude rétrospective de 26 cas de médulloblastomes de la fosse postérieure d'enfants, colligés dans le service de neurochirurgie et le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Habib Bourguiba de Sfax sur une période de 13 ans (1996–2008).

Résultats.— Le médulloblastome de la fosse postérieure représentait 20,9% (26/124) de l'ensemble des tumeurs cérébrales de l'enfant colligés pendant cette période d'étude et 37,6% (26/69) des tumeurs de la fosse postérieure. L'âge moyen était de 10,8 ans, la sex-ratio était de 1,6. La symptomatologie clinique était dominée par les signes d'hypertension intracrânienne associés à des troubles de la marche dans 57,7% des cas, des torticolis dans 15,4% des cas et des crises épileptiques dans 11,5% des cas. L'examen clinique montrait des signes d'hypertension intracrânienne avec un œdème papillaire dans 50% des cas ; un syndrome cérébelleux dans 88,5% des cas ; un syndrome vestibulaire dans 46,2% des cas, un déficit moteur dans 15,3% des cas, une atteinte des paires crâniennes dans 26,9% des cas et une altération de l'état de conscience dans 11,5% des cas. Une tomomodensitométrie était réalisée pour tous ces patients ; la tumeur était vermienne dans 42,2% des cas, vermibulbulaire dans 36,4% des cas ; l'hydrocéphalie était notée dans 96,2% des cas. Tous ces patients étaient opérés, l'exérèse était totale dans 69,2% des cas, subtotale sans 23,1% des cas et partielle dans 7,7% des cas. À l'étude anatomopathologique, il s'agissait d'un médulloblastome classique dans 73,1% des cas et desmoplastique dans 26,9% des cas. Une radiothérapie adjuvante était réalisée dans 84,6% des cas, une chimiothérapie adjuvante était réalisée dans 26,9% des cas. L'évolution était marquée par le décès postopératoire dans 3 cas et la récurrence tumorale dans 54,5% des cas après un recul allant de 0 à 159 mois. La survie globale à 5 ans était de 58%.

Discussion.— Le médulloblastome est une tumeur maligne représentant 15 à 30% des tumeurs cérébrales et 40% des tumeurs cérébelleuses, c'est la tumeur la plus fréquente des PNET. Il touche l'enfant dans 80% des cas, avec un âge moyen de 9 ans. Il se développe principalement au dépend du vermis et du quatrième ventricule. La prise en charge est multidisciplinaire associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Les rechutes se voient dans 49% des cas et la survie à 5 ans est proche de 80%.

99

Tumeurs kératocystiques odontogènes syndromiques et sporadiques

N. El Houmami^{a,d}, V. Belle Mbou^b, N. Katlub^a, H. Ducou Le Pointe^c, A. Berdal^d, A. Picard^{a,d}, A. Coulomb^b

^a Centre de référence de dysmorphologies rares de la face et de la cavité buccale, service de chirurgie maxillo-faciale, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, université Paris-VI, Paris ; ^b service d'anatomie et de cytologie pathologiques ; ^c service de radiologie, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, université Paris VI, Paris ; ^d centre de référence de dysmorphologies rares de la face et de la cavité buccale, Inserm UMRS 872 équipe 5

Le syndrome de Gorlin est une maladie rare caractérisée par la survenue de tumeurs kératocystiques odontogènes (OKTs) dès l'enfance, de carcinomes basocellulaires et de « pits » palmo-plantaire. Dans environ 98% des cas, ce syndrome est causé par une mutation dominante du gène suppresseur de tumeur PATCH1 impliqué dans la voie sonic hedgehog et le développement embryonnaire. Les OKTs sont considérées selon l'OMS comme des tumeurs des maxillaires bénignes, invasives et récidivantes. Cette étude a pour but de comparer les données cliniques, anatomopathologiques et moléculaires d'une série pédiatrique de 10 enfants âgés de 9 à 19 ans atteints d'OKTs, 5 dans le cadre d'un syndrome de Gorlin (11 OKTs) et 5 dans un cadre sporadique (5 OKTs). Les OKTs syndromiques sont caractérisés par leur précocité de survenue, leur agressivité clinique et leur récurrence. Sur le plan morphologique, les OKTs montrent dans les cas syndromiques un nombre de couche plus élevé aux dépend des couches suprabasales, des reliquats épithéliaux intrapariétaux plus fréquent (100% versus 40%), la présence de kystes-filles (80% versus 0%), un index de prolifération

dans les couches suprabasales évalué par le Mib1 plus faible (35 % versus 52 %). Des gènes du développement dentaire et des déterminants de la voie activatrice du récepteur au NFκB impliqués dans l'ostéoclastogénèse (RANK, RANKL, OPG) sont également analysés par RT-PCR et par immunomarquage pour comprendre les interactions entre évolution tumorale et ostéolyse péri-tumorale, dans la perspective d'une application thérapeutique médicamenteuse par Denosumab.

100

Carcinomes urothéliaux du sujet de moins de 50 ans : caractéristiques cliniques morphologiques et pronostiques à partir d'une série rétrospective de 145 cas

P. Camparo, J.-M. Hervé, T. Lebret, L. Yonneau, H. Botto
Service d'anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Foch, Suresnes

Introduction.— Les carcinomes urothéliaux survenant chez le sujet jeune posent des problèmes de prise en charge du fait de la longue espérance de vie des patients et du potentiel de récurrence ou de progression de ces lésions. La fréquence des formes agressives y est mal connue.

Matériel et méthodes.— Nous avons examiné rétrospectivement les caractéristiques démographiques, histologiques et cliniques des

tumeurs urothéliales pour lesquelles le premier épisode est survenu alors que le patient était âgé de moins de 50 ans.

Résultats.— Entre janvier 2000 et avril 2010, 145 carcinomes urothéliaux ont été observés chez des patients de moins de 50 ans dans une série de 2765 cancers de vessie (5,24 %). Le tabac était le facteur de risque le plus souvent retrouvé (33 % des patients). Le sexe ratio était de 7 : 3. Il s'agissait essentiellement de formes superficielles de bas grade (77 %) les formes \geq pT2 d'emblée ne représentant que 11 % des cas. L'aspect histologique était celui classiquement rencontré, les formes rares (micropapillaires, neuroendocrines, à différenciation épidermoïde) ou non urothéliales (phéochromocytomes) étant exceptionnelles (2,8 %). Des récurrences étaient observées dans 37 % des cas. Pour un suivi moyen de 54 mois, ces récurrences étaient au nombre de 2, et le taux de progression était faible (< 5 %). 20,43 % des patients ont bénéficié de cystectomies, pour lésions infiltrantes d'emblée (73,7 % des cas), ou pour tumeur résistante à la BCG thérapie (26,3 %). Au total, le taux de décès spécifique était faible chez les patients traités par cystectomie (10,5 %, soit 2 % de la série).

Conclusion.— Les carcinomes urothéliaux survenant chez les patients de moins de 50 ans semblent avoir un pronostic relativement bon. Cependant l'espérance de vie impose cependant un suivi long et l'évolution à long terme de ces lésions sur un terrain fragilisé nécessite une étude prospective sur une période plus longue.