

V- Indications de l'IH

A- Cancérologie

1. Diagnostic ++
2. Recherche d'un cancer primitif (quand on a des ganglions métastatiques prévalents)
3. Recherche de facteurs pronostiques (exemple : quand *cerb2* est positif, c'est un facteur le cancer primitif est le cancer du sein) ?

4. Recherche de facteurs prédictifs de la réponse au traitement ■

On a certains anticorps, et on va pouvoir voir si la patiente est sensible à l'hormonothérapie si les cellules expriment le facteur d'oestrogènes quand le primitif est un cancer du sein. Il y a donc des marqueurs histochimiques qui peuvent aider à la prise en charge thérapeutique.

1- Diagnostic

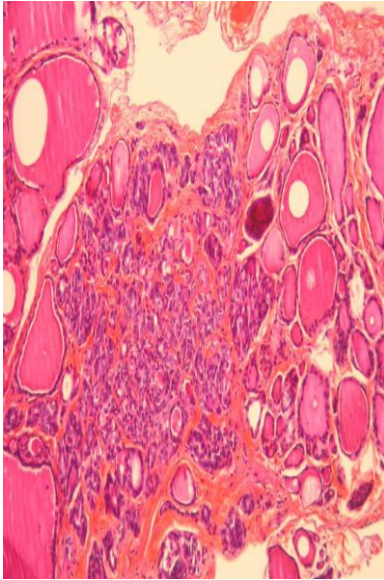
- Aide au diagnostic ++, dans 5-10% des cas (*cas clinique n°1*)
- Classification des cancers indifférenciés: indication essentielle de l'IH (*cas clinique n°2*) (pour pouvoir dire par exemple lorsque 2 cellules sont indifférenciées si c'est un lymphome, sarcome, lymphome...)
- Diagnostic entre lésion bénigne et cancer: rare. (Là c'est la pathologie qui va primer)

Cas Clinique n°1(1)

Femme de 47 ans présentant un goitre thyroïdien avec gêne fonctionnelle.
Traitement chirurgical: thyroïdectomie totale. (Car elle était gênée par son goitre pour respirer)
Découverte fortuite, à l'examen anatomopathologique, d'un nodule de 4 mm.

1) Analyse morphologique.

Suspicion de carcinome médullaire
Autre carcinome?



Prolifération cellulaire en travées et acini.

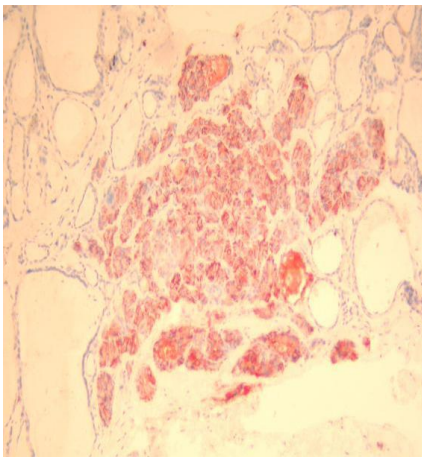
Tout autour la thyroïde est normal. On voit que les cellules sont plus volumineuses, elles se mettent en travers avec un peu de stroma qui entre (tissu conjonctif). Vu l'architecture, c'est assez bien différencié, on pense que c'est un carcinome. Dans la thyroïde plusieurs carcinomes sont possibles : carcinome développé à partir des cellules vésiculaires et carcinome développé à partir de cellules neuroendocrines (=cellules para folliculaires) à l'origine des carcinomes médullaires. Pour faire la différence on utilise l'immunohistochimie.

Les cellules neuroendocrines expriment la calcitonine. Par chance, on a un anticorps qui reconnaît la calcitonine.

2) Analyse immunohistochimique

Marquage positif des cellules tumorales avec l'anticorps antithyrocalcitonine.

Les cellules vésiculaires ne sont pas marquées, le nodule est marqué au niveau du cytoplasme (puisque l'hormone est dans le cytoplasme des cellules neuroendocrines)



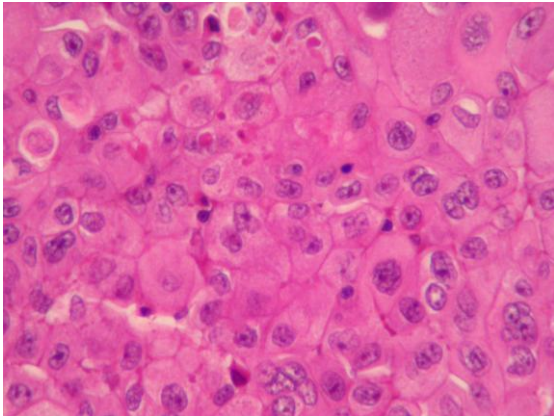
3) Conclusion diagnostique:

Carcinome médullaire thyroïdien

Sans l'immunohistochimie on aurait dit qu'il y a une lésion carcinomateuse qui ressemble à un carcinome médullaire.

Cas Clinique n°2 (1)

Femme de 64 ans, tabagique, présentant une lésion tumorale pulmonaire de 3 cm de diamètre.



Critères de malignité: - gros noyaux
- gros nucléole
- mitoses

D'après la morphologie on voit déjà que c'est un cancer. Le problème c'est une nappe de cellules, ça ne fait pas de glandes, pas de kératine= indifférenciation morphologique (on n'arrive pas à voir si c'est un sarcome, lymphome, carcinome...)

1) Analyse morphologique:

- Prolifération cellulaire maligne
- Absence de signe de différenciation morphologique

Diagnostic?

Tumeur épithéliale (**CARCINOME**) ? → Traitement chirurgical +/- chimio **A**

Tumeur conjonctive (**SARCOME**) ? → Traitement chirurgical +/- chimio **B**

LYMPHOME ? → Chimiothérapie **C** (il ne faut surtout pas l'enlever, ça ne sert à rien)

2) Analyse immunohistochimique:

Conjonctifs (et lymphoïdes) marquent la vimentine. Si on utilise l'**anticorps anti-vimentine** pour différencier cette lésion tumorale c'est négatif.

Si on suspecte un lymphome on utilise un anticorps qui reconnaît les lymphocytes (ce n'est pas fait ici)

Pour un **carcinome (tumeur épithéliale)** : on utilise l'**anticorps anti-cytokératine** (cytokératine= filaments intermédiaires spécifiques des cellules épithéliales).

On voit qu'en utilisant l'ac anti-cytokératine les cellules sont marquées en rouge par endroits (au niveau du cytoplasme et des membranes plasmiques, pas au niveau des noyaux), c'est positif.

3) Conclusion diagnostique:

Tumeur épithéliale maligne (CARCINOME)

2) Recherche primitif

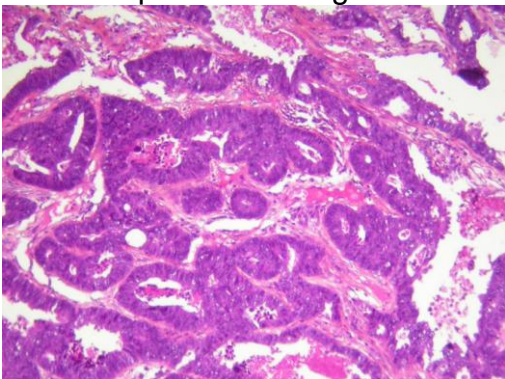
- Ganglion métastatique prévalent sans primitif connu
- Différencier une métastase d'un cancer connu d'un cancer primitif (poumon ++),
cas clinique n°3

Cas Clinique n°3 (1)

Homme de 70 ans, tabagique, opéré il y a 2 ans d'un cancer du colon (adénocarcinome colique c'est-à-dire un cancer épithélial qui fait des glandes). Découverte d'un nodule pulmonaire à la radiographie thoracique dans le cadre de son bilan de surveillance.

1) Analyse morphologique (HES):

tumeur épithéliale maligne: ADENOCARCINOME



Métastase pulmonaire de son adénocarcinome colique ou Adénocarcinome **primitif pulmonaire**? Le traitement n'est pas du tt le même.

2) Analyse immunohistochimique:

On va utiliser la cytokératine 7 et la cytokératine 20 qui sont 2 types de kératine. L'une marque le poumon (cytokératine 7) et l'autre marque tout ce qui est digestif (cytokératine 20).

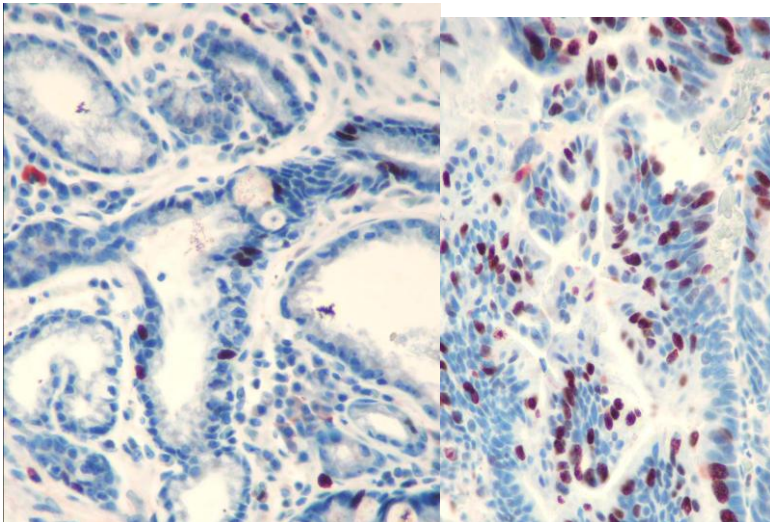
On voit que les structures glandulaires sont positives pour la cytokératine 7 et négatives pour la cytokératine 20.

3) Conclusion diagnostique:

Adénocarcinome primitif pulmonaire

3-Facteurs pronostiques (1)

- Anticorps dirigés contre des protéines nucléaires exprimées lors de la prolifération cellulaire: activité proliférative des tumeurs (ex: Ki-67 : marque les cellules en phase c'est-à-dire, les cellules en train de proliférer. Plus la tumeur est maligne plus les cellules prolifèrent. En général une tumeur bénigne a quelques noyaux marqués mais très peu)
- Molécules de résistance à la chimiothérapie, c'est-à-dire que certains anticorps vont permettre de dire que s'ils sont exprimés tel traitement ne va pas marcher et à l'inverse certains anticorps vont permettre de dire que certains traitement vont marcher !+++ pour la prise en charge thérapeutique.
- Valeur pronostique démontrée de *Cerb2* dans le cancer du sein
- Exemple 1: **Ki-67 (MIB1)**: colon

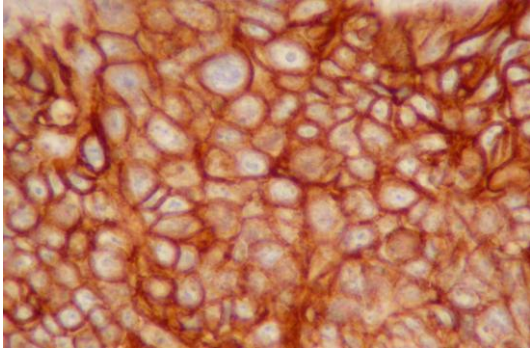


Épithélium normal : qq ny marqués

Épithélium tumoral : bcp de ny marqués

Ca ne suffit pas pour dire que c'est une tumeur maligne. L'immunohistochimie est une technique complémentaire, elle permet de donner des arguments en plus mais elle ne fait pas le diagnostic ! La morphologie clinique prévaut.

- Exemple 2: **Cerb2** : quand il est exprimé c'est un facteur de mauvais pronostic



4- Facteurs thérapeutiques (1)

Caractère hormono-sensible de certaines tumeurs (cancer du sein ++).

Quand le récepteur oestrogènes est exprimé on sait que la patiente va pouvoir recevoir une immunothérapie.

- Lymphome: CD20, si le lymphome exprime l'antigène cd20 on donnera au patient un traitement différent par rapport à ceux qui ne l'exprime pas.
- Tumeur stromale : CD117
- Cancer du colon : REGF
- Cancer ORL : REGF

B- Agents infectieux

- Cytomégalovirus
- Herpès virus : recherché le plus souvent.
- Papillomavirus : on le conserve dans le col de l'utérus.
- Virus d'Epstein Barr : pour certains lymphomes.
- Pneumocystis carinii
- Toxoplasme
- Leishmaniose
- Autres

Exemple : TOXOPLASMOSE

Lors d'une autopsie on voit un abcès cérébral dû à la toxoplasmose.

Au niveau des cellules musculaires striées on peut retrouver des kystes, parfois on en retrouve dans le pancréas et dans le poumon sous forme libre.

(Ces kystes ont reconnu l'anticorps anti-toxoplasmose).

Exemple 2 : LEISHMANIOSE

C'est un parasite intra-macrophagique. On voit un fragment de duodénum avec à l'intérieur des macrophages qui sont remplis de leishmaniose, que l'on voit grâce à l'immunohistochimie (pareil pour le colon)

Immunohistochimie à haut débit « tissue microarray »

Cette méthode est récente (2 ans environ). On l'utilise pour des protocoles de recherche à grande échelle et non pas en routine.

Prélèvement de la carotte biopsique :

Ici, dans le fragment même du prélèvement de la tumeur (pas sur la lame), on fait des petits trous à l'aide d'une aiguille puis on met le petit bout de tumeur dans le bloc receveur. On le fait plusieurs fois pour pleins de patients, toutes les carottes biopsiques sont mises sur un seul bout de paraffine vierge.

Au lieu d'avoir un seul fragment du patient sur notre lame, on va avoir 250 fragments, de 250 patients différents !!!

Quand on va faire une technique immunohistochimique on ne va pas avoir des variations de chaleur, de jour...il n'y aura aucune variations entre les patients !!

Rappel : quand le prélèvement arrive dans le labo d'anapath on le met dans du formol, le lendemain il est prélevé, on prend des petits bouts qu'on met dans des cassettes et ces petits bouts sont inclus dans de la paraffine. Les techniciennes coupent des coupes de 2 à 3 microns qu'elles posent sur une lame explorée par l'HES.

Principes de forage : préparation du bloc receveur et sélection dans le bloc donneur de la zone d'intérêt.

On va utiliser le logiciel SPOT BROWSER, on introduit la lame, on programme le logiciel (on va lui demander de regarder l'intensité du marquage, le nombre de cellules) puis on le lance. La lame va bouger toute seule (waouh !!!). Soit on fait une analyse automatique seule soit une semi-quantitative (c'est-à-dire que le logiciel analyse, et on a des diagnostics, on regarde si on est d'accord ou pas !)

Conclusion

- Il s'agit d'une technique **complémentaire** (priorité de la morphologie)
- L'utilisation doit être sélective et justifiée (il faut l'utiliser à bon escient et sélectionner les cas)
- Nécessité de bons renseignements cliniques de la part du clinicien (ex: lésion osseuse chez une patiente aux ATCD de cancer du sein : si on a pas de bons renseignements on va utiliser une mauvaise méthode immunohistochimique):
confrontations anatomo-cliniques +++