FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

- ANNEE 2015-

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'études spécialisées en Pneumologie

par

Maxime ROGER
Né le 19 avril 1986 à Mantes la Jolie (78)

Présentée et soutenue publiquement le **23 octobre 2015**

Tumeurs à cellules granuleuses trachéo-bronchiques: résultats d'une étude française multicentrique.

Président du jury : Pr Luc THIBERVILLE

Directeur de thèse: Dr Samy LACHKAR

Membres dy jury: Pr Jean-François MUIR
Pr Antoine CUVELIER
Dr Nicolas PITON

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno **BACHY** *(surnombre)*	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)*	*HCN*	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy **BONMARCHAND** (*surnombre)*	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr Jean-François **CAILLARD** *(surnombre)*	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	CN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE** *(surnombre)*	HCN	Urologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier **LE LOET**	HCN	Rhumatologie
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mr Eric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Bruno **MIHOUT** *(surnombre)*	HCN	Neurologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc **PERON** *(surnombre)*	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE**	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mr Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique

Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**	Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mr François **HALLOUARD**	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mr Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mr Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)	Biochimie (UMR 1079

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Luc THIBERVILLE,
Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.
J'ai l'immense honneur de poursuivre dans votre équipe.
Merci de votre bienveillance à mon égard et de m'avoir enseigné la Pneumologie avec dévouement et passion.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon estime.

A Monsieur le Docteur Samy LACHKAR,
Tu me fais l'honneur de diriger cette thèse.
Merci de ton investissement dans ce travail et tes précieux conseils tout au long de sa réalisation, ton expertise clinique et ta virtuosité fibroscopique.
Merci aussi pour tes « petits » coups de stress au quotidien, tes alertes veinite, tes « Tictactictac » toujours bien placés…
Reçois l'expression de toute ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François MUIR,
Vous me faites l'honneur de juger mon travail.
Merci de m'avoir enseigné la pneumologie avec dynamisme, rigueur et passion, toujours au plus près et dans l'intérêt de nos malades.
Veuillez accepter l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Antoine CUVELIER,
Vous me faites l'honneur de juger mon travail.
Merci pour votre encadrement tout au long de ma formation, votre disponibilité et votre faculté à transmettre les savoirs.
Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Nicolas PITON,
Tu me fais l'honneur de juger mon travail.
Merci pour ton aide précieuse, à tout moment de la gestation de ce travail.
La perspective de travailler avec des gens comme toi me donne confiance en la suite.
Sois assuré de toute ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A Stéphanie et à Clément,
Vous m'apportez amour, épanouissement et équilibre, bien au delà de tout ce que je n'aurais pu imaginer. Et dire que ça n'est qu'un début… Mille mercis pour tout cela, et tout le reste.
Avec tout mon amour.

A MA FAMILLE

A mes parents, vous qui avez toujours été là à mes côtés, pour m'épauler et me soutenir.
Votre unité est le noyau de cette belle famille dont je suis si fier. Je vous dois tout.

A mes grands parents, vous qui n'êtes plus là et qui m'avez tant apporté…
A toi Daddy, qui m'a montré la voie il y a si longtemps ; j'espère que tu serais fier de moi.
A Mamie Dudu, j'ai la joie de t'avoir à mes côtés.

A mon frère Franck, sa compagne Laurence, pour tout ce que vous m'avez apporté, merci d'être là en ce jour si spécial.

A ma sœur Emma et à son mari Benoit, vous qui me supportez et m'accompagnez au quotidien malgré la distance.

A ma sœur jumelle Julie, ma moitié et ma fierté, tu me connais comme personne.
A ton mari Clément, un vrai ami avant toute chose.

A mes neveux (Raphaël, Corentin, Thomas, Camille) et mon adorable filleule Mathilde.
Je serai toujours là pour vous.

A MES AMIS

A toi Dave, le meilleur d'entre tous, fidèle parmi les fidèles.
Le plus fin tireur de l'ouest (de la Haute Normandie), gamer de génie devant l'éternel.
Tu auras ton nom dans ma thèse et plus seulement dans « Liberty News », et ça c'est beau.

A vous Alexis, Tibolt et Benji, les électrons libre du noyau dur de l'atome (de Savoie)
Votre combat permanent pour le titre de PU est une déchirure pour nous tous…

A Charline, Cloclo, Patoche, Anne, Chloé, Laurence, Cécile, Nico, pour toutes ces années, ponctuées de soirées inoubliables, et autres vacances dantesques.

A MES CHEFS

Au Pr Georges NOUVET, de m'avoir dévoilé les arcanes de cette formidable spécialité qu'est la Pneumologie.

A Suzanna, pour ta bonne humeur, ton sens clinique et ton amour des malades ; ta présence nous enchante et nous rassure. Je suis ravi de rejoindre ce service qui te ressemble tant : chaleureux, dynamique et à taille humaine. Obrigado por tudo.

A Hélène, ma première chef, qui nous prouve au quotidien qu'on peut avoir toutes les qualités et perdre pied sous le regard ténébreux de Justin Bieber. Je sais tout ce que je te dois.

A Mathieu pour son expertise sur à peu près tout ; bosser à tes côtés est un plaisir.
Prépare toi à supporter mes boutades (de Dijon) pendant 2 bonnes années…

Au Dr DOMINIQUE et à Stéphanie PRAMIL, toujours disponibles et à notre écoute au quotidien.

A Cathy THERY, Pauline et Mr DUPONT : les travailleurs de l'ombre, indispensables et trop peu dans la lumière.

A Julie, qui a toujours témoigné confiance et bienveillance à mon égard, près de l'eau ou sur la colline.

Au Dr PAILLOTIN et au Dr BENHAMOU, des médecins comme on en fait plus. Je suis fier d'avoir été votre élève.

A Catherine pour ta joie de vivre et ton sens clinique sans égal. Pressé d'être à l'heure de la réunification pour profiter encore de ton enseignement.

A Carlos, qui m'a toujours fait confiance et partagé sa passion pour les gens et ce métier si particulier.

A Dominique S, Anne, Cherifa, Bérangère et Elise, qui nous prouvent que la notion de compagnonnage prend tout son sens au sein de la pneumologie rouennaise.

A tous les chefs avec qui j'ai eu grand plaisir à travailler en réanimation médicale (Eric, Marc, Gabriel, Edouard, Julien, Medhi), ou à Becquerel, en oncologie ou en radiothérapie.
Un merci particulier au Dr Sébastien THUREAU pour son humour, sa sympathie, sa rigueur scientifique et sa faculté à rendre tout synergique.

A MES COINTERNES

A toi Marion, MA cointerne. J'ai tellement appris grâce et avec toi, c'est difficile de te voir partir. Je te souhaite le meilleur et serai toujours là pour toi et tes proches.

A toi Laurie, qui a quand même réussi à me supporter pendant 4 ans. Qui aime bien charrie bien comme on dit chez moi ! Et bonne nouvelle, tu en reprends pour 2 ans !
Plein de bonnes choses pour la suite, dans tous les domaines.

A toi Anne-Claire, avec qui je n'ai pas eu l'occasion de bosser en salle mais qui reste néanmoins une cointerne au top et une amie fidèle.

A toi Mona, pour ces quelques semestres inoubliables à tes côtés. Ton rire résonne encore en moi. En espérant faire un bon équipier en novembre, avec plaisir (prononcé à la Versaillaise).

A Ludo et Florian, les piliers ~~de bar~~ des journées DES et de l'oncologie thoracique en devenir. Simplicité, charisme et bonne humeur. Vous êtes des exemples pour moi.

A tous mes cointernes de pneumologie, parmi les plus proches : Bebert (mon frère bas normand), Laure, Amira, Jennifer, des modèles de bonne humeur et de sérieux.
A mes poulains Marie B et Agathe, Justine et Camille, Jamila, mais également à Maxime, Guillaume, Gurvan, Déborah, Audrey, Paris, Claire, Mathilde, Alexandre, Marie Anne, Ségolène, Diane, Sophie, Samuel, Elise, Hussam et les autres…

A tous mes cointernes « d'ailleurs » : Moumou, Juliette, Quentin, Doudou en réa, Laeticia, Mélanie, Julien, Alix, Mickaël, Anne-Ségo, Ioana, Camille à Becquerel.

AUX EQUIPES

- A toute l'équipe médicale et para-médicale de Charles Nicolle, notamment Françoise (ma maman de substitution), Delphine, Marie-Christine, les filles de broncho (Emilie, Annie, Fred, Marianne, Nathalie, Sonia), William, les Angéliques, les Isabelles, Marie-Pascale, Mathilde et Sarah. Merci pour votre dévouement auprès des patients et de votre patience.

- A toute l'équipe médicale et para-médicale de Bois Guillaume, au premier chef Hélène, Steph, Mika, Lulu, Justine, Julie G, Aurélie, Amandine, Camille, Fouzia, Morgane, Claire, Elise, Virginie, Charline L, Fred, Nico, Guillaume, Patou, Véro , Annie, Laurence, Astrid, Martine et les filles de nuit, Johan. Merci pour tout ce que vous faites pour les malades et pour ce semestre de rêve à vos côtés.

AUTRES

Merci à tous les membres du GELF ayant participé à notre travail, en espérant que celui-ci apportera quelques éléments de réponse.

Merci à nos patients de supporter l'épreuve de la maladie avec courage, dignité et respect. Votre courage vous honore. Je ferai tout pour vous rendre ce que vous m'apportez au quotidien.

Merci à tous ceux que j'ai pu oublier. Je ne vous oublie pas.

Table des matières

Remerciements 12

Table des matières 17

Liste des abréviations 19

1. Introduction 20

1.1. Historique 20

1.2. Plan d'analyse 20

2. Généralités sur les tumeurs à cellules granuleuses 21

2.1. Epidémiologie 21

2.1.1. Incidence et prévalence 21

2.1.2. Facteurs de risque 23

2.2. Présentation clinique 24

2.3. Diagnostic positif : données anatomopathologiques 26

2.3.1. Description macroscopique 26

2.3.2. Description en microscopie optique 27

2.3.3. Analyse cytologique et microscopie électronique 30

2.3.4. Analyse en immunohistochimie 31

2.3.5. Analyse cytogénétique 33

2.3.6. Diagnostics différentiels 33

2.4. Examens complémentaires 34

2.5. Traitements 34

2.5.1. Abstention thérapeutique 34

2.5.2. Traitement chirurgical 34

2.5.3. Traitement endoscopique 35

2.6. Suivi et pronostic 35

2.7. Particularités des lésions malignes 36

2.7.1. Données épidémiologiques 36

2.7.2. Diagnostic positif 36

2.7.3. Présentation clinique 37

2.7.4. Modalités thérapeutiques 38

2.7.5. Suivi et pronostic 39

3. Etude multicentrique des cas de tumeurs à cellules granuleuses trachéales ou bronchiques. 40

3.1. Objectif 40

3.2. Méthodologie 40

3.3. Résultats 42

3.3.1. Epidémiologie 42

3.3.2. Caractéristiques cliniques 43

3.3.3. Caractéristiques endoscopiques 44

3.3.4. Caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques 45

3.3.5. Caractéristiques radiologiques 46

3.3.6. Modalités de prise en charge 46

3.3.7. Suivi 48

4. Discussion 49

4.1 Principaux messages concernant l'atteinte thoracique et comparaison aux données de la littérature 49

4.1.1. Incidence des formes broncho-pulmonaires 49

4.1.2. Caractéristiques épidémiologiques 50

4.1.3. Topographie de l'atteinte endo-trachéobronchique 51

4.1.4. Coexistence avec un carcinome broncho-pulmonaire invasif 52

4.1.5. Présentation clinique 52

4.1.6. Caractéristiques endoscopiques 53

4.1.7. Caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques 54

4.1.8. Examens complémentaires pratiqués 54

4.1.9. Diagnostics différentiels 55

4.1.10. Modalités de prise en charge 57

4.1.11. Suivi 58

4.2. Points positifs de l'étude 59

4.3. Limites de l'étude 59

5. Conclusion et perspectives 60

6. Références bibliographiques 61

7. Annexes 69

Résumé 74

Liste des abréviations

- 18-FDG : Fluorodésoxyglucose
- EBUS-TBNA : Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration
- EGF : Epidermal Growth Factor
- EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
- EUS-FNA: Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration
- FISH : Fluorescent In-Situ Hybridization
- GELF : Groupe d'Endoscopie de Langue Française
- HPF : High-Power Field
- HU : Hounsfield Unit
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- SUV : Standard Uptake Values
- TCG : Tumeurs à cellules granuleuses
- TDM : Tomodensitométrie
- TGFα : Transforming Growth Factor alpha
- TEP-TDM (au 18 FDG) : Tomographie par Emission de Positons, couplée à la TDM

1. Introduction

1.1. Historique

Décrites pour la première fois en 1854 par Weber[1] puis analysées en 1926 par Abrikossoff[2] (voir biographie en *Annexe 1*), les tumeurs à cellules granuleuses (TCG), ou « tumeurs d'Abrikossoff », sont des lésions ubiquitaires, le plus souvent bénignes.
Elles touchent préférentiellement la langue, le tissu sous-cutané ou la sphère gynécologique.[3]

L'analyse en microscopie optique des TCG est caractéristique et son association avec une étude en immunohistochimie est particulièrement informative, permettant le diagnostic positif et l'élimination des diagnostics différentiels.[3]

Il existe une forme maligne, particulièrement rare, partageant certaines caractéristiques anatomo-pathologiques communes avec les TCG dites « bénignes », mais avec un potentiel d'invasion loco-régionale important et un risque de dissémination métastatique.[3,4]

L'histogénèse de ces lésions est source de débat depuis leur découverte. L'hypothèse initiale formulée était celle d'une origine myogène, dérivant des cellules musculaires striées squelettiques, en raison des rapports étroits de la tumeur avec le muscle. A ce titre, la terminologie consacrée à l'époque était celle de « myoblastome à cellules granuleuses »[2] ou « rhabdomyome granulo-cellulaires ». Dès 1934, d'autres auteurs suggérèrent cependant une origine neurogène, mésenchymateuse, proposant la dénomination de « schwannome à cellules granuleuses ».[5,6] L'avènement de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie a permis de valider cette filiation mésenchymateuse des TCG, neuroectodermique, dérivant des cellules de Schwann en dégénérescence wallérienne. Bien qu'encore actuellement débattue par certains auteurs, c'est à ce jour l'hypothèse communément admise.[7,8,9,10,11,12]

1.2. Plan d'analyse

Notre travail portait spécifiquement sur l'analyse des rares tumeurs à cellules granuleuses trachéo-bronchiques.
Afin de replacer cette atteinte particulière dans un contexte général, et dans un soucis d'exhaustivité, nous aborderons premièrement les généralités concernant les tumeurs d'Abrikossoff, toutes localisations confondues, qu'elles soient bénignes ou malignes.

Dans un second temps, nous présenterons les résultats de notre étude rétrospective multicentrique analysant spécifiquement l'atteinte thoracique, puis comparerons ces données avec celles de la littérature.

2. Généralités sur les tumeurs à cellules granuleuses

Le diagnostic de TCG doit nous amener à considérer 3 cas de figure, quel que soit l'organe atteint, jugé sur des critères cliniques et anatomopathologiques :

- il s'agit d'une TCG bénigne.
- il s'agit d'une localisation primitive d'une TCG maligne.
- il s'agit d'une localisation secondaire (métastase) d'une TCG maligne.

Comme nous le verrons, la reconnaissance de la nature bénigne ou maligne des TCG revêt un intérêt majeur, puisque influençant directement le pronostic et la conduite à tenir thérapeutique attendue.

Les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques présentées dans cette section de généralités sur les TCG concernent essentiellement les lésions bénignes, de loin les plus fréquentes. Les caractéristiques et spécificités des lésions malignes, exceptionnelles de par leur fréquence, font l'objet d'une sous-section particulière. *(voir section 2.7)*

2.1. Epidémiologie

2.1.1. Incidence et prévalence

La prévalence globale de l'ensemble des TCG est faible, estimée entre 0,02 et 0,03% de toutes les pathologies tumorales diagnostiquées (bénignes et malignes). [13] L'atteinte est ubiquitaire, tous les organes pouvant potentiellement être atteints.

L'incidence respective pour chaque localisation est difficile à estimer, du fait d'une prévalence générale faible. D'une manière générale, les lésions superficielles sont de loin les plus fréquentes, touchant préférentiellement la peau, la langue ou le sein, les lésions profondes étant plus rares. [14]

Le *Tableau I* tente de synthétiser, d'après les données de la littérature, l'incidence estimée et les principales spécificités selon l'organe atteint.

Organe atteint	**Incidence**	**Spécificités**
Tissu cutané ou **sous-cutané** [15,16,17]	20-44%	Nodule ferme, indolore, en général solitaire. Prédilection pour la tête et le cou.
Langue [16, 17, 18]	30%	Nodule jaunâtre unique à la face dorsale.
Larynx [19]	10%	Souvent symptomatique
Sein [16,17,20,21]	10-15%	Prédominance dans les quadrants supérieurs, correspondant aux zones sous dépendance des nerfs supraclaviculaires.
Vulve [22]	6-15%	Aspect souvent malin
Tube digestif [14, 23, 24, 25]	5-11%	Œsophage : souvent 1/3 inférieur, association fréquente avec cancers aéro-digestifs, jusqu'à 11%. Colon : préférentiellement caecum (souvent avec seconde localisation), rectum voire appendice.
Poumon [26-29]	2-10%	*cf section 4.1 de notre analyse*
Myocarde [30]	<5%	Atteinte souvent secondaire d'une TCG maligne métastatique. En cas d'atteinte maligne cardiaque primitive, mortalité entre 39 et 50%, récidive locale entre 32 et 41%, métastases à distance entre 50 et 62% à 3 ans.
Gencives ou lèvres [31,32]	<5%	Forme congénitale (cf Epulis Congenital), exceptionnelle chez l'adulte
Ongle [33], **œil** [34] **nasopharynx** [35], **système nerveux** [36], **parotide** [37], **hypophyse** [38], **penis** [39], **gencives**, **muscle** [41], **canal lacrymal** [40]	<5%	

***Tableau I** : Incidence estimée des tumeurs à cellules granuleuses selon l'organe atteint et spécificités selon la topographie.*

2.1.2. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs sont associés à une fréquence plus importante des tumeurs à cellules granuleuses, quelle qu'en soit la localisation :

Age :

Tous les âges peuvent être concernés mais il existe un pic d'incidence entre la 3ème et la 5ème décennie. [42] Les formes pédiatriques et congénitales restent exceptionnelles. [31]

Sexe :

Classiquement, les TCG sont plus fréquentes chez la femme. Plusieurs études soutiennent l'influence de facteurs hormonaux sur la genèse et/ou l'évolution de ces lésions. Ainsi, les observations de Benisch et Ipakchi rapportent chacun un diagnostic de TCG trachéale, établi respectivement au 1er et 2ème semestre de grossesse devant apparition d'une dyspnée sifflante. [43,44] Des hypothèses hormonales ont été avancées pour expliquer ce phénomène. [43,44] Pour corroborer cette probable influence des oestrogènes, citons l'étude de Dunn et al, qui met en évidence une fréquence plus importante des TCG du col utérin chez des souris traitées par oestrogènes. [45] De plus, Markovitz rapporte une diminution d'incidence des TCG de la sphère gynécologique chez des souris traitées par anti-aromatases. [46]

Ethnie :

Les données de la littérature retrouvent une prédominance chez les sujets d'origine africaine, sans qu'il ne semble exister d'explication physiopathologique. [3]

Pathologies sous-jacentes ou formes particulières :

Plusieurs pathologies, souvent de révélation néonatale ou infantile sont associées à une incidence plus importante de TCG, parmi lesquelles:

- Neurofibromatose [47]
- Syndromes cardio-cutanés avec lentiginose, dont le syndrome LEOPARD (*Lentigines, Electrocardiogram abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormal genitalia, growth Retardation and sensorineural Deafness)* [48,49]: associant TCG multiples, disséminées, multisites, (jusqu'à 124 lésions décrites chez un même individu) [50], lentigines éparses, syndrome malformatif variable (dysmorphie faciale, cardiopathies, sténoses pulmonaires, retard de croissance…)



***Figure 1**: Lentiginose dans le cadre d'un syndrome LEOPARD, d'après* [51]

- Epulis Congenital[31], correspondant à une pseudotumeur bénigne touchant spécifiquement la cavité buccale et notamment la gencive, correspondant sur le plan anatomopathologique à une TCG bénigne typique. Il s'agit d'une pathologie de révélation néonatale, dont le pronostic est bénin après exérèse complète.



***Figure 2:** Epulis congénital, pseudotumeur gingivale bénigne chez un nouveau né, d'après* [52]

- Formes familiales : Quelques rares cas de TCG héréditaires au premier degré, essentiellement cutanées ont été rapportés dans la littérature. [53]

2.2. Présentation clinique

A l'exclusion des rares formes malignes (*cf section 2.7),* les TCG sont volontiers bénignes, asymptomatiques, d'évolution indolente, découvertes de manière fortuite ou devant une complication locale avec retentissement fonctionnel. [29, 54]
Il n'existe habituellement pas de retentissement général.

L'examen clinique est généralement peu spécifique quel que soit le site considéré, retrouvant une tuméfaction indolore ou une lésion jaunâtre voire blanchâtre de 1 à 2cm, bien limitée. Les tumeurs de plus grand diamètre peuvent prendre un aspect plus inquiétant du fait de l'adhérence fréquente aux organes de voisinage. [14]

Certaines localisations peuvent cependant s'avérer sévères du fait de leur localisation avec risque de retentissement fonctionnel important, ou en raison de complications, indépendamment de tout critère de malignité. (atteinte cardiaque, laryngo-trachéale, neurologique, orbitaire, cutanée...) [30, 35, 36, 55]

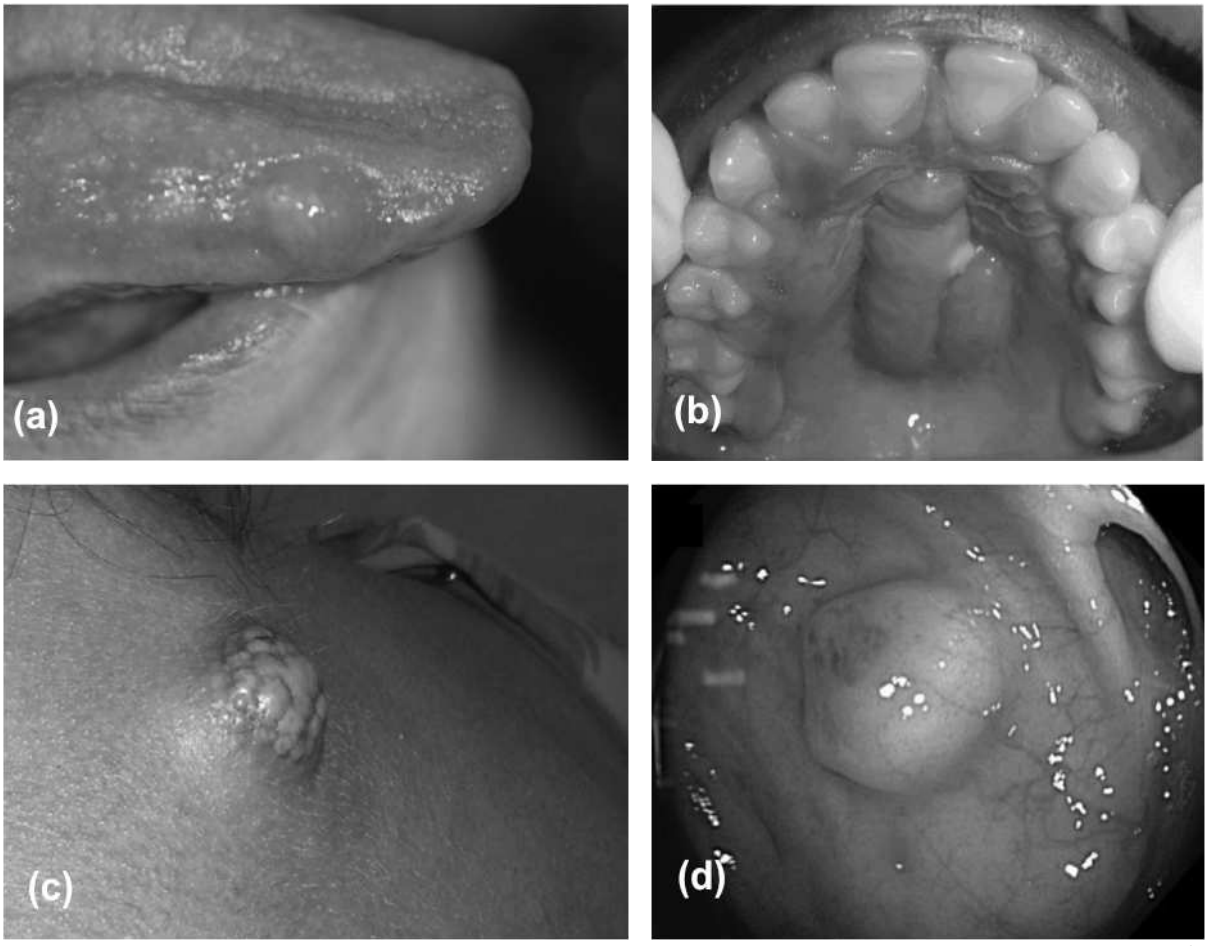


Figure 3: *Tumeurs à cellules granuleuses bénignes de la langue [a], du palais [b], cutanée [c]* [56], *de l'œsophage [d].* [57]

Ces lésions sont le plus souvent uniques (90% des cas) [13] mais une atteinte multifocale, concomitante dans plusieurs organes n'est pas rare, estimée entre 5 et 14% d'après l'étude de Lack, portant sur 110 patients. [15]

Cette particularité semble corroborer l'hypothèse d'une origine neurale, comme on peut le voir dans d'autres pathologies à tropisme neurogène (ex : neurofibromatoses).

2.3. Diagnostic positif : données anatomopathologiques

2.3.1. Description macroscopique

- **Présentation générale** : Il s'agit le plus souvent d'une lésion nodulaire unique, homogène et bien limitée, non encapsulée. En cas d'atteinte muqueuse, on retrouve une lésion nodulaire lisse ou polypoïde, souvent pédiculée ou plus rarement un épaississement muqueux isolé, voire une lésion plane, atone et aspécifique. Il n'existe habituellement pas d'hypervascularisation ou de zones de nécrose associée. [15, 42, 58]
- **Taille** : Les dimensions peuvent être très variables selon les localisations, de quelques mm jusqu'à 18cm dans la littérature. [59]
- **Couleur** : Avant fixation, on observe une tumeur blanchâtre ou jaunâtre, plus rarement grisâtre ou rose pâle.
- **Consistance** : La lésion est classiquement ferme ou rénitente.
- **Invasion locale** : En dehors de toute considération de malignité, on note souvent un certain degré d'invasion locale (jusqu'à 40% des cas dans la série de Hernandez et al.). [60, 61]

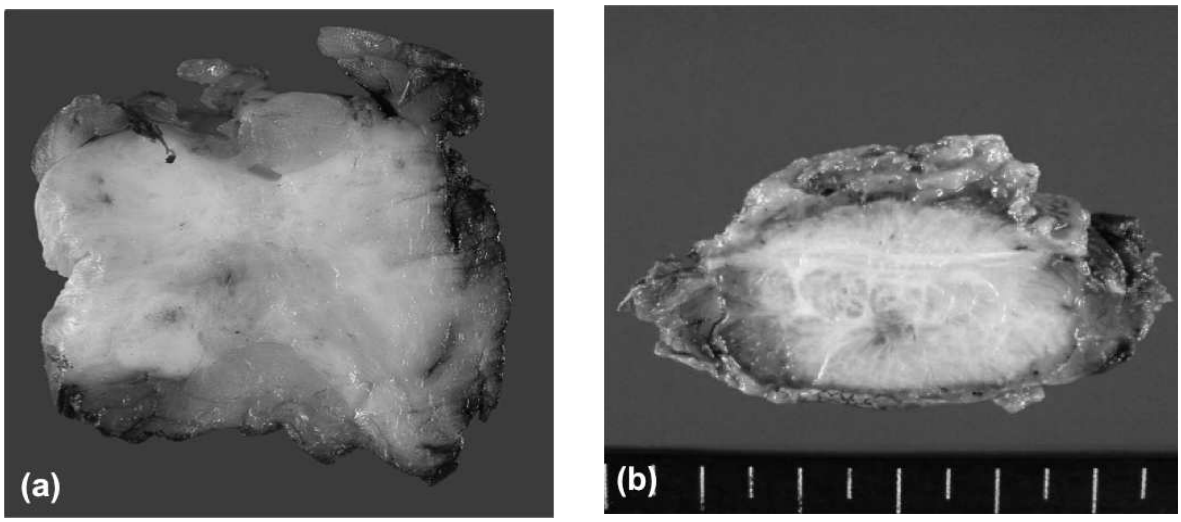


***Figure 4**: Aspects macroscopiques d'une tumeur à cellules granuleuses bénigne : [a] du sein d'après [62], [b] de la paroi abdominale d'après [63]*

2.3.2. Description en microscopie optique

L'analyse en microscopie optique retrouve une prolifération tumorale intéressant le chorion avec distension polypoïde, composée de cellules rondes, ovalaires ou polyédriques de 10 à 50 µm de diamètre, parfois fusiformes, pouvant mesurer jusqu'à 150µm. [29, 64] Les limites cellulaires sont habituellement nettes avec des bordures cytoplasmiques lisses, présentant quelques extensions et liaisons desmosomales. [6]

Le noyau est classiquement de petite taille, central ou discrètement excentré. Habituellement, on ne retrouve pas d'atypie nucléo-cytoplasmique ni de mitose (toujours inférieures à 2 mitoses pour 10 champs au fort grossissement -x400- pour les formes bénignes)

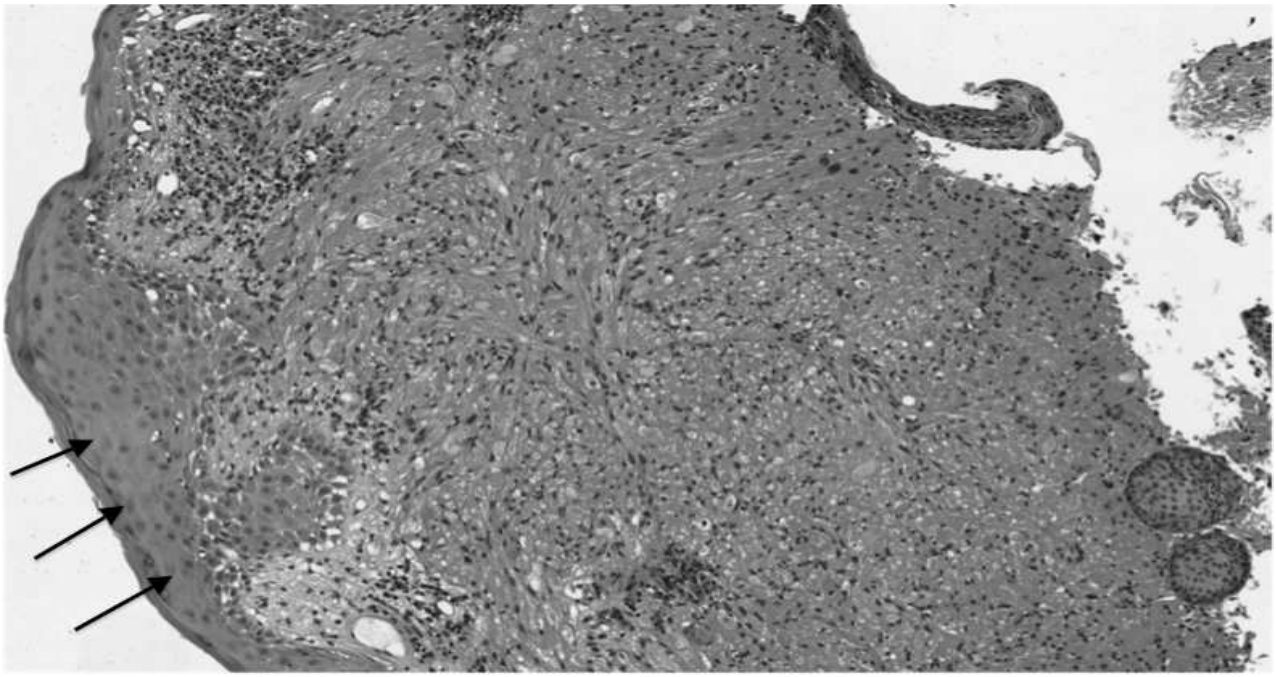


Figure 5 : *Coloration HES (Hématoxyline-Eosine-Safran) d'une tumeur à cellules granuleuses bénigne endobronchique. Grossissement x100*
L'épithélium de surface est en métaplasie malpighienne (flèches). La tumeur siège au niveau du chorion et est constituée ici d'une prolifération vaguement fusiforme, mal limitée en périphérie. On note dès ce grandissement le cytoplasme abondant, éosinophile, des cellules tumorales. De discrets remaniements inflammatoires lymphocytaires chroniques, sans caractère de spécificité, sont présents en périphérie de la lésion.

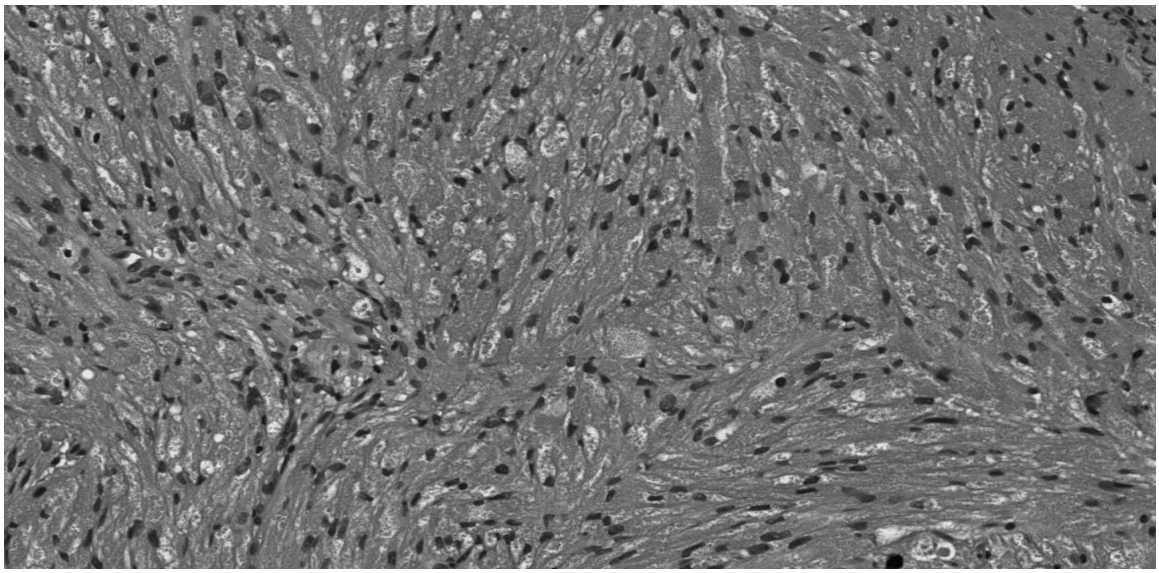


Figure 6 *: Coloration HES (Hématoxyline-Eosine-Safran) d'une tumeur à cellules granuleuses bénigne endobronchique. Grossissement x 200. Les cellules tumorales sont fusiformes, leur noyau est de petite taille, dépourvu d'atypie. Le caractère très particulier de la lésion est ici bien visible, à savoir que le cytoplasme des cellules tumorales est abondant, granuleux et éosinophile.*

Le cytoplasme est éosinophile et finement granuleux, marquant le PAS (*Periodic Acid Shiff*), diastase-résistant, confirmant la nature glycopeptidique des multiples granules cytoplasmiques. [13] La formation de ces dernières serait due à l'accumulation de lysosomes secondaires. Elles sont habituellement bien limitées, de tailles variables, les plus grosses pouvant présenter une organisation lamellaire. [6]

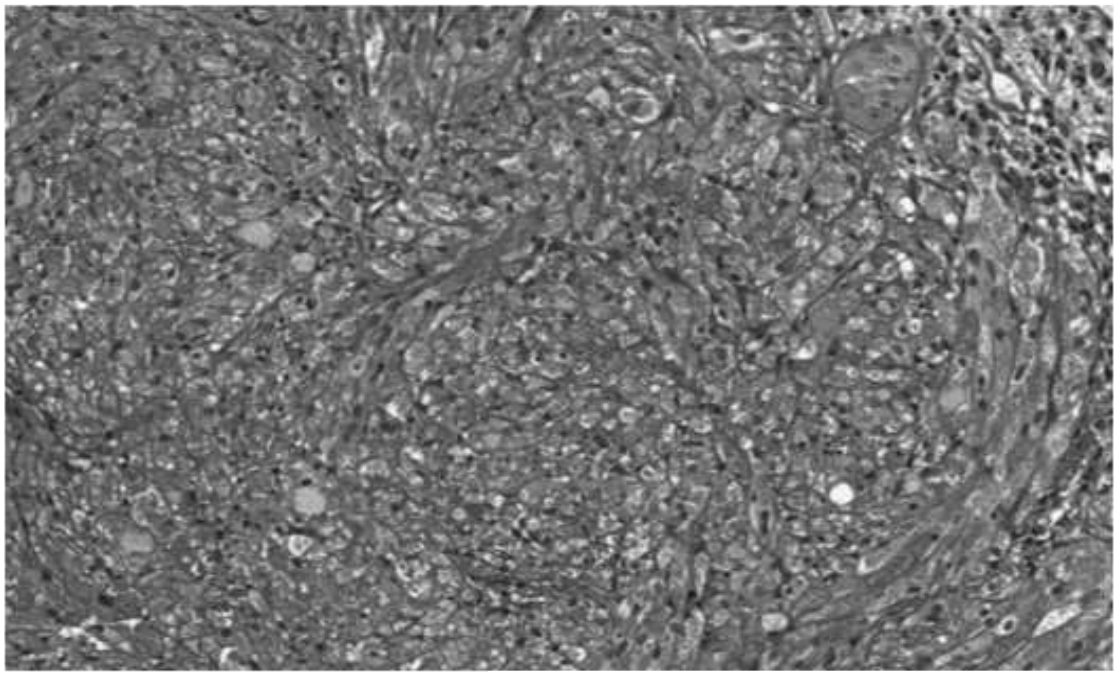


Figure 7 *: Marquage intense par le PAS (Periodic Acid Schiff) d'une tumeur à cellules granuleuses bénigne endobronchique. Grossissement x 200.*

Ces cellules s'organisent en rubans ou en mottes, divisés par de minces septa de tissu fibreux et plus rarement en larges bandeaux.

L'épithélium de surface peut être le siège d'une métaplasie avec pattern d'hyperplasie pseudo carcinomateuse, présente dans 10 à 50% des cas dans la littérature. [15, 60] Cette hyperplasie peut en imposer pour un carcinome bronchique invasif primitif, notamment épidermoïde, surtout en cas de prélèvements superficiels.

Les causes avancées pour expliquer ce phénomène sont avant tout mécaniques (irritation locale) ou chimiques (libération pendant l'apoptose des enzymes lysosomales accumulées.). Citons par ailleurs l'étude de Barkan et al. qui s'est intéressée à l'analyse de l'immunoréactivité des TCG par anticorps ciblant l'EGF, l'EGFR ou le TGFα.

Les résultats avancent qu'un immunomarquage pour le TGFα serait associé au développement d'une hyperplasie pseudo-carcinomateuse dans les TCG. [65]

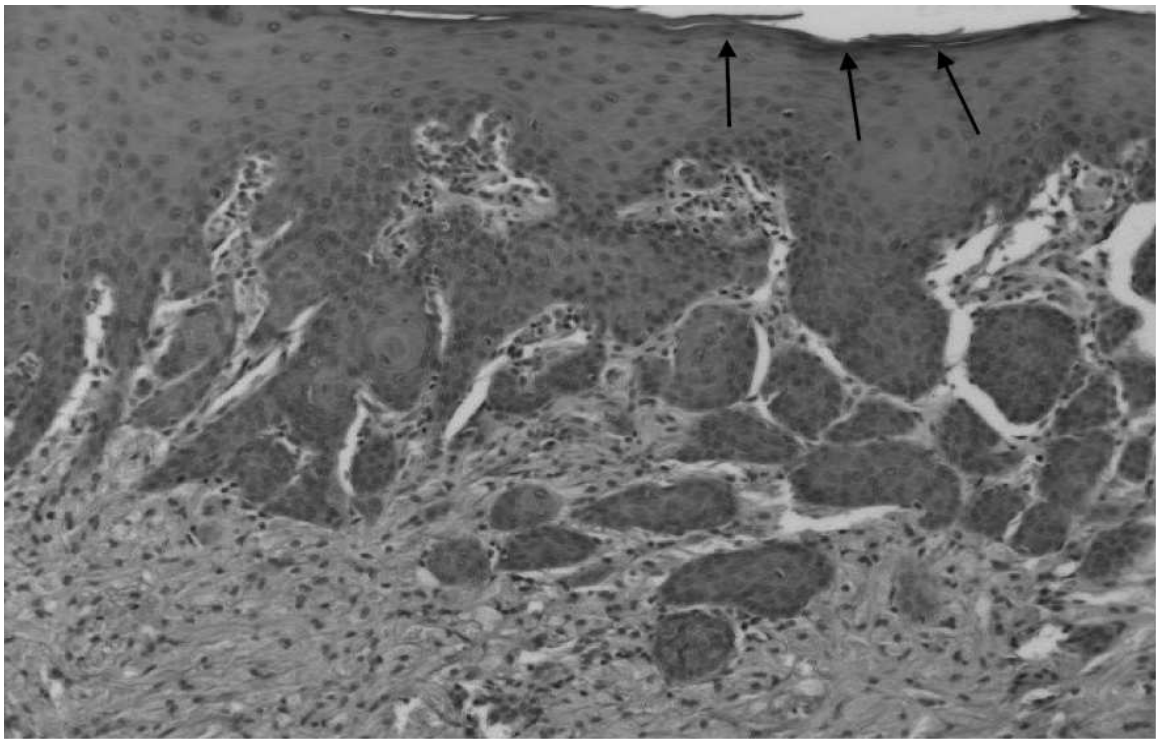


Figure 8 *: Coloration HES (Hématoxyline-Eosine-Safran), grossissement x 150 : hyperplasie pseudo carcinomateuse de l'épithélium de surface dans le cadre d'une tumeur à cellules granuleuses bénigne endobronchique. L'épithélium bronchique normal, pseudostratifié, cylindrique et cilié, a ici complètement disparu et est remplacé par un épithélium en métaplasie malpighienne complète, avec même début d'orthokératose à la partie toute superficielle de l'épithélium (flèches). Cet épithélium est hyperplasique et l'on note la présence de lobules profond pouvant faire discuter un carcinome épidermoïde micro-invasif. Néanmoins, il n'est pas visualisé de désorganisation architecturale -il existe une maturation de la profondeur vers la superficie-, d'atypie nucléo-cytoplasmique ou de rupture de la membrane basale. Au surplus, le chorion est le siège d'une prolifération de cellules au cytoplasme granuleux, éosinophile, qui doit faire redresser le diagnostic.*

Tant pour les lésions bénignes que pour les lésions malignes, il peut exister une infiltration péri-glandulaire, péri-nerveuse ou péri-cartilagineuse par contiguïté. [18] Parfois, les cellules granuleuses englobent et remplacent les cellules musculaires avec une possible extension le long du sarcolemme (membrane plasmique des fibres musculaires striées, assurant la diffusion des influx nerveux à l'ensemble de la fibre) dans les muscles striés, dans les muscles lisses et les tissus fibreux (tendons, fascia, ligaments) et rarement dans les ganglions lymphatiques.

2.3.3. Analyse cytologique et description en microscopie électronique

L'analyse cytologique est peu spécifique, retrouvant des cellules ovalaires ou polyédriques à petit noyau régulier, sans atypie et cytoplasme éosinophile et granuleux.

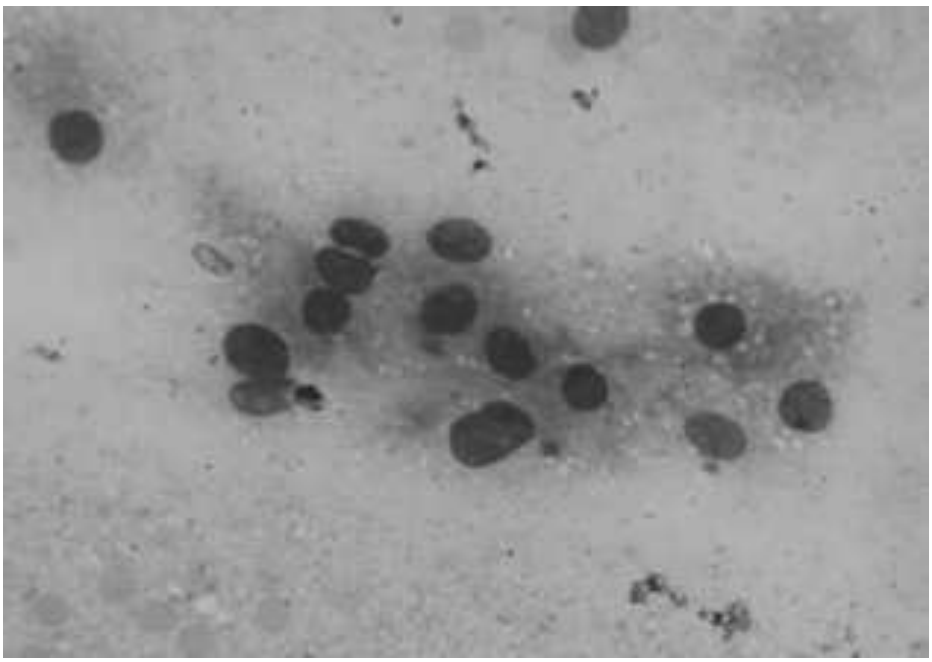


***Figure 9** : Analyse cytologique d'une tumeur à cellules granuleuses bénigne endobronchique à partir d'une cytoponction, après étalement sur lames et coloration par le May-Grunwald-Giemsa. Les cellules comportent un noyau rond ou ovalaire, régulier. Le cytoplasme est relativement abondant.*

Bien que délicate, l'analyse minutieuse en cytologie peut permettre d'orienter vers le diagnostic de TCG. [66-70] Cette possibilité est précieuse, notamment en cas de prélèvements ciblés par aspiration à l'aiguille fine (EBUS-TBNA, EUS-FNA) ou brossage cytologique (Echo-endoscopie par mini-sonde radiale).

En microscopie électronique, on décrit la présence d'autres cellules interstitielles angulaires, contenant des paquets de microtubules parallèles, de microfilaments et de matériel lipidique. Il existe parfois des vacuoles cytoplasmiques (contenant des fibres de myéline, de réticulum endoplasmique ou des mitochondries) et de petits nucléoles aspécifiques.

2.3.4. Analyse en immuno-histochimie

Les progrès de l'immunohistochimie ont permis d'optimiser le diagnostic des TCG, la pierre angulaire étant la mise en évidence d'un marquage intense pour la Protéine S-100 et la Neuron-specific-enolase (NSE), respectivement jusqu'à 100% et 90% des cas dans les études. [13]

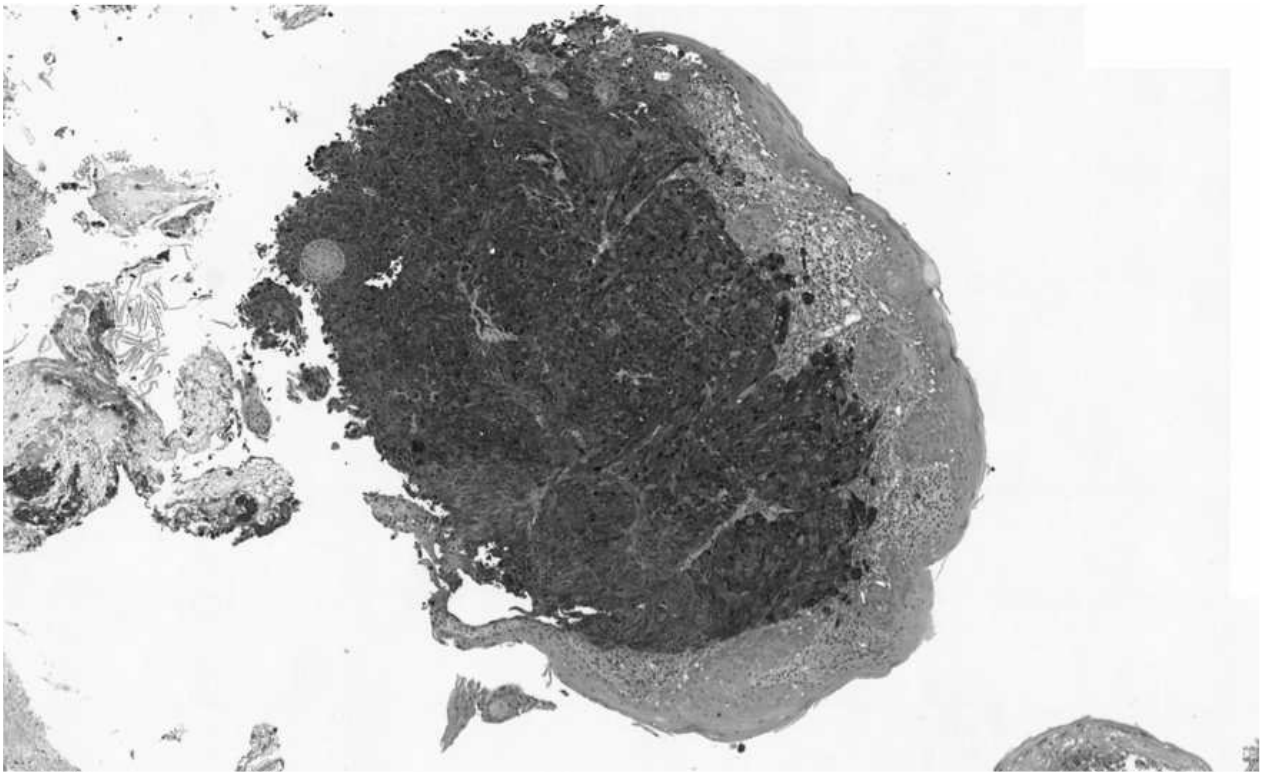


***Figure 10** : Immunomarquage pour la Protéine S-100 d'une tumeur à cellules granuleuses bénigne endobronchique. La prolifération tumorale, occupant le chorion, apparaît intensément marquée.*

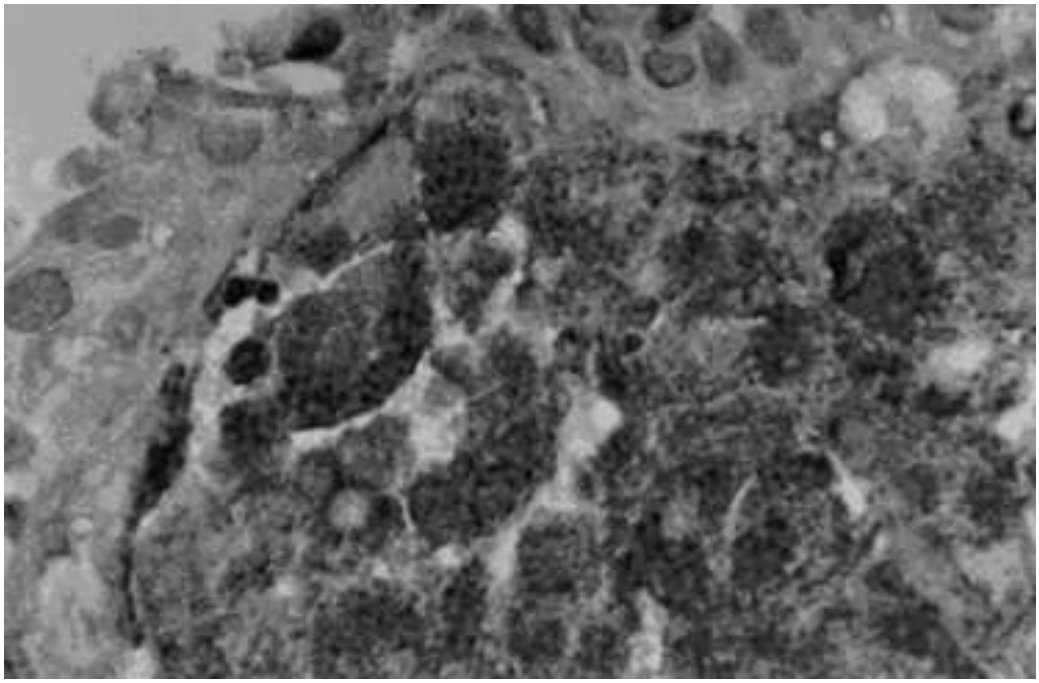


Figure 11 *: Immunomarquage intense pour la Protéine S-100 d'une tumeur à cellules granuleuses bénigne endobronchique, à plus fort grossissement (x400). Le marquage est diffus, avec renforcement cytoplasmique – à ce niveau, il est granuleux*

Le *tableau II* compile les résultats des immunomarquages dans le cadre des TCG.

Marquage positif	**Marquage négatif**
- Protéine S-100 - NSE *(neuron-specific enolase),* - Vimentine - Cathepsine B - Laminine - Inhibine - Calrétinine - CD68 (Kp1) - CD63 (NK1C3) - Protéines de la myéline (P0 et P2)	- Cytokératines (dont CK20, CK7 et AE1/AE3) - Chromogranine - Synaptophysine - GFAP *(Glial Fibrillary Acidic Protein)* - HMB-45 - CD34 - Actine muscle lisse - Desmine

Tableau II: *Résultats de l' analyse immunohistochimique des tumeurs à cellules granuleuses, d'après*[29,54,69]*. La négativité des cytokératines exclut le diagnostic de carcinome, celle d'HMB45 de mélanome (habituellement positif également pour la PS100). La négativité de la chromogranine et la synaptophysine sont en défaveur d'une lésion neuro-endocrine, en premier lieu une tumeur carcinoïde. Actine et desmine : élimine une prolifération musculaire. GFAP : un schwannome ou neurofibrome, CD34 une lésion vasculaire.*

La prolifération cellulaire des TCG bénignes est habituellement peu importante, objectivée par un taux faible de cellules positives pour le marqueur de prolifération cellulaire Ki67 (MIB-1). Ces résultats sont confirmés dans l'étude de Fanburg-Smith où toutes les lésions bénignes avaient un index de prolifération Ki67 < 2%.

Des études récentes se sont intéressées à l'étude de l'immunomarquage ou de l'expression de p53 dans ces lésions, permettant de manière prometteuse d'envisager de distinguer TCG bénignes et malignes.

Ainsi, dans l'étude de Fanburg-Smith, on notait pour toutes les TCG bénignes une absence de positivité des cellules tumorales pour p53. [71]

2.3.5. Etude cytogénétique

Plusieurs études récentes ont montré une association entre TCG bénignes et existence d'une diploïdie, sans altération génétique associée. [71,72]

L'analyse cytogénétique, de même que l'analyse en biologie moléculaire ne font actuellement pas partie des analyses de routine dans le cadre du diagnostic de TCG mais constituent des voies de recherche intéressantes pour l'avenir.

2.3.6. Diagnostics différentiels

Le *tableau III* récapitule les diagnostics différentiels à évoquer sur le plan anatomopathologique d'après les données de la littérature. Il s'agit d'une liste non exhaustive, à considérer selon la localisation tumorale.

- Carcinome épidermoïde - Tumeur carcinoïde - Métastases de tumeurs solides - Carcinome à cellules acineuses - Sarcome - Angiosarcome - Rhabdomysarcome - Leiomyosarcome - Histiocytome fibreux malin - Neurofibrome	- Prolifération histiocytaire (ex : malakoplakie, histiocytome) - Hibernome et Fibroxanthome - Lésions cicatricielles

***Tableau III** : Diagnostics différentiels histologiques des tumeurs à cellules granuleuses, d'après* [4,72,73]

2.4. Examens complémentaires

Il n'existe à ce jour pas d'examen biologique spécifique, tant en terme de diagnostic, de pronostic ou de suivi évolutif pour les TCG. Les marqueurs sériques tumoraux habituels sont négatifs.

Les examens d'imagerie pratiqués (Radiographie, échographie, TDM, IRM...) ne semblent pas discriminants dans le cas de lésions bénignes, retrouvant classiquement une lésion tissulaire homogène et peu spécifique. Il n'existe habituellement pas de nécrose, pas de calcification ni d'hypervascularisation.

La place des examens d'imagerie métabolique (TEP-TDM au 18-FDG notamment) n'est pas établie, tant pour le diagnostic que pour le suivi, mais pourrait permettre de distinguer les lésions bénignes et malignes. [74]

Bien qu'à priori peu spécifique dans le cadre des TCG, la réalisation d'examens complémentaires, revêt une place importante à plusieurs niveaux :

- recherche de complications loco-régionales,
- bilan pré-diagnostic ou pré-thérapeutique
- bilan d'extension dans le cadre des lésions malignes
- recherche des diagnostics différentiels.

2.5. Traitements

2.5.1. Abstention thérapeutique

Une abstention thérapeutique peut être discutée chaque fois que le pronostic vital et fonctionnel est respecté. [14] Une surveillance simple reste une option acceptable en cas de terrain débilité et chez les patients les plus fragiles, devant la morbi-mortalité non négligeable de certains traitements spécifiques, au regard de l'habituelle bénignité de ces lésions. Quelques cas exceptionnels de régression spontanée ont été rapportés. [42,75]

2.5.2. Traitement chirurgical

La résection chirurgicale complète reste le traitement de référence pour la majorité des auteurs. Du fait d'une invasion locale fréquente et parfois importante, les marges d'exérèse doivent être suffisantes (sans seuil retenu cependant dans la littérature) afin de garantir le contrôle local et éviter la récidive.

2.5.3. Traitement endoscopique

Tant au niveau ORL, oesophagien que broncho-pulmonaire, un traitement endoscopique est envisageable, sans qu'aucune modalité n'ait formellement fait la preuve de sa supériorité.

Ce traitement est particulièrement adapté pour les petites lésions (<1cm), sans invasion en profondeur, a fortiori pédiculées.

L'objectif de ces procédures reste l'exérèse complète en marges saines.

Citons d'autres méthodes plus exotiques, comme le cas clinique de Moreira avec injection d'alcool absolu au sein d'une TCG oesophagienne, sans argument pour une efficacité. [76]

2.6. Suivi et pronostic

En dehors des lésions malignes, les TCG sont des lésions d'évolution lente, grossissant habituellement de 5 à 10 mm par an.

Après résection, les récidives locales ne sont pas rares, de l'ordre de 1 à 3% en cas d'exérèse complète et de l'ordre de 15% en cas d'exérèse incomplète, toutes localisations confondues. [77,78]

Le délai moyen pour observer une récurrence est variable, souvent de l'ordre de 2 ans. Dans l'étude de Brooks, 77% des patients récidivaient effectivement dans les 2 ans suivant le traitement. [61,79]

La latence maximale avant d'observer une récurrence est de 7 ans dans la littérature, nécessitant légitimement une surveillance spécifique dans l'intervalle. [82]

Les modalités de cette surveillance ne sont pas consensuelles, mais associent volontiers examen clinique régulier et imagerie annuelle, pendant une durée minimale de 5 ans. [28]

Il n'existe pas de données quant à l'influence directe des TCG bénignes en terme de pronostic. Ce dernier semble surtout lié à l'impact fonctionnel et au risque de complications éventuelles, variable selon la localisation et le terrain.

A notre connaissance, aucun cas de transformation maligne d'une lésion bénigne préexistante n'a été rapporté.

2.7. Particularités des lésions malignes

2.7.1. Données épidémiologiques

Décrites pour la première fois en 1945 par Ravich et al dans le cadre d'une tumeur de vessie avec métastases disséminées [81], les TCG malignes primitives sont particulièrement rares, représentant 1 à 2% de toutes les TCG [3], soit moins d'une centaine de cas rapportés jusqu'en 2003. [4]

Il semble exister une nette prédominance féminine, avec un sexe ratio de l'ordre de 2 à 2.4 femmes pour 1 homme d'après les plus grandes séries, et une fréquence plus élevée chez les sujets à peau noire. [4,82]

L'âge au diagnostic est de 48ans (extrêmes 23-82ans), avec une taille entre 0.5 et 17cm. Au moment du diagnostic, la moitié des patients présentaient une tumeur supérieure à 4cm. [4]

Tout comme les lésions bénignes, l'atteinte est potentiellement ubiquitaire, avec description dans la littérature d'atteintes cutanée, ORL, mammaire, vésicale, thyroïdienne, etc... [83]

Certaines localisations sont particulièrement à risque de malignité, notamment l'atteinte cardiaque, qu'elle soit primitive ou secondaire. [30]

2.7.2. Diagnostic positif

Le diagnostic de TCG maligne est basé sur des critères :

- cliniques :
  - taille > 4 cm
  - plages nécrotiques et/ou hémorragiques
  - croissance rapide
  - présence de localisations secondaires
- anatomopathologiques : [71]
  - existence d'une nécrose
  - organisation fusiforme
  - noyaux vésiculeux avec gros nucléoles
  - activité mitotique élevée (>2mitoses/10 HPF à 200 x grossissement)
  - rapport nucléocytoplasmique élevé
  - pléomorphisme

L'association de ces critères anatomopathologiques, énoncés par Fanburg-Smith en 1998 permet de poser le diagnostic de malignité :

- Aucun critère : TCG « bénigne »
- 1 ou 2 critère(s) : TCG « atypique » (bon pronostic, pas de métastase)
- 3 critères ou plus : « TCG maligne »

L'index de prolifération Ki67 est habituellement élevé dans les TCG malignes. Ainsi, d'après Fanburg-Smith et al.[71], 56% des lésions malignes avaient un Ki67 > 30%. De même, contrairement aux lésions bénignes, on notait pour 79% des TCG malignes une positivité pour p53 dans plus de 10% des cellules tumorales. [84]

Plusieurs auteurs rapportent également une association de lésions malignes avec une aneuploïdie ou une hyperploïdie, avec ou sans altération du caryotype [72,84,85]: gain de chromosome X, altération du chromosome 5 et 15, perte P16 en FISH [73], etc...

2.7.3. Présentation clinique

Les lésions malignes primitives sont volontiers plus volumineuses (>4cm), avec un potentiel d'infiltration locale important. Les complications loco-régionales sont fréquentes, empêchant parfois l'exérèse dans de bonnes conditions.



***Figure 12** : Multiples lésions cutanées correspondant à des tumeurs à cellules granuleuses malignes, d'après* [86]

Le diagnostic de TCG maligne doit faire pratiquer un bilan d'extension exhaustif à la recherche d'une dissémination métastatique loco-régionale ou systémique.

La dissémination métastatique semble emprunter à la fois la voie lymphatique (adénopathies loco-régionales de proche en proche) et la voie vasculaire avec métastases systémiques, essentiellement pulmonaires (dans environ 50% des cas), hépatiques ou osseuses. [23,85,87]

La réalisation d'une TEP-TEM au 18-FDG retrouve le plus souvent une activité métabolique intense, à la fois de la tumeur primitive et des localisations secondaires, sans pouvoir cependant retenir un seuil de positivité. Au niveau mammaire, l'analyse de Hoess et al. portant sur 51 patientes avance qu'un SUVmax>2.5 permettrait de différentier les lésions bénignes et malignes dans cette localisation. [74]



Figure 13 *: Multiples métastases parenchymateuses pulmonaires d'une tumeur à cellules granuleuses maligne*

2.7.4. Modalités thérapeutiques

En l'absence de localisation secondaire, un traitement radical pourra être entrepris, essentiellement pas résection chirurgicale élargie. Les TCG sont classiquement radio-résistantes[88], mais quelques cas rapportent une efficacité en cas de récidive locale ou de métastases inopérables. [89,90] Certains auteurs, considérant les GCT à haut risque de malignité (tumeur volumineuse, exérèse marginale, présence de mitoses, récidive) comme des sarcomes de bas grade, suggèrent l'apport d'une radiothérapie adjuvante post-opératoire, sans preuve formelle d'un quelconque bénéfice. [81,89]

En présence de localisations secondaires multiples, les perspectives thérapeutiques curatives sont limités et souvent inefficaces. Les TCG sont classiquement chimio-résistantes. Quelques cas isolés rapportent cependant une efficacité de certains protocoles (ex : PACLITAXEL associé à GEMCITABINE, suivi d'une radiothérapie de clôture), notamment pour prise en charge de TCG malignes. [91]

Citons également l'expérience récente rapportée par Conley sur l'utilisation du PAZOPANIB dans le cadre d'une TCG cutanée maligne, en récidive métastatique au niveau pulmonaire, 18 mois après exérèse complète en zone saine. L'analyse en biologie moléculaire retrouvait une hyper-expression très polymorphe de SRC, MET et VEGFa, faisant proposer un traitement par DASATINIB puis PAZOPANIB (inhibiteur des récepteurs au VEGF, utilisé notamment dans les sarcomes), avec une bonne réponse multi-sites depuis introduction de ce dernier. (92)

Une réponse tumorale sous PAZOPANIB est également notée par Morita et al. en 2015, chez un patient atteint d'une TCG maligne de l'orbite métastatique. (93)

2.7.5 Suivi et pronostic

Pour l'ensemble des TCG malignes, la médiane de survie globale est de 84 mois après le diagnostic et de 44 mois après découverte de la 1ère métastase. (87)

Pour les TCG malignes en résection complète, les récidives loco-régionales sont fréquentes (40%). Une récidive métastatique n'est également pas rare, le plus souvent dans les 2 ans suivant le diagnostic. (87)

Pour les TCG malignes métastatiques, les plus grandes séries retrouvent une médiane de survie de l'ordre de 36 mois au diagnostic et une survie moyenne de 52 mois. (35)

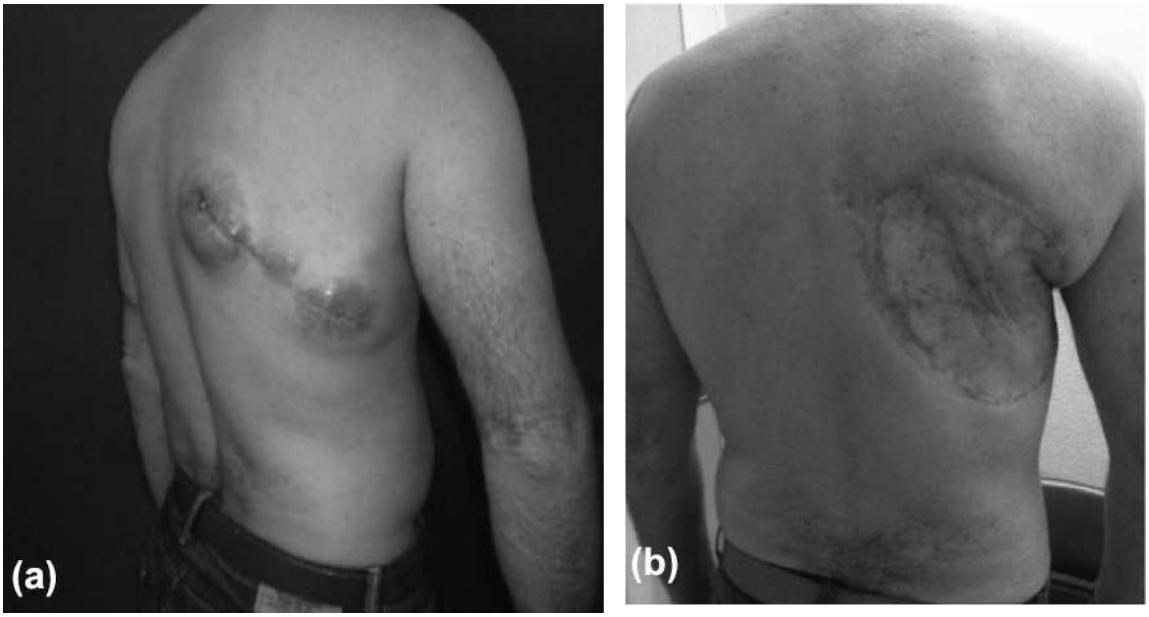


***Figure 14** : [a] Récidive locale à 6 mois de l'exérèse d'une tumeur à cellules granuleuses maligne cutanée. [b] Aspect post-opératoire après exérèse chirurgicale large et greffe cutanée, d'après*(94)

3. Etude multicentrique des cas de tumeurs à cellules granuleuses trachéales ou bronchiques

3.1. Objectif

Comme nous l'avons vu, l'incidence globale des tumeurs à cellules granuleuse est faible. Bien qu'habituellement bénignes, ces lésions peuvent être source de complications loco-régionales marquées, notamment au niveau des muqueuses, et motivent parfois une prise en charge invasive.

L'atteinte thoracique est particulièrement rare, estimée à moins de 10% de toutes les TCG, impliquant essentiellement l'arbre trachéo-bronchique et plus rarement le parenchyme pulmonaire ou le médiastin. Il existe à ce jour seulement 2 études épidémiologiques rétrospectives avec un faible nombre de patients atteints de TCG trachéales ou bronchiques. [16,28]

Le caractère méconnu de ces lésions au niveau thoracique, ainsi que les implications thérapeutiques potentiellement importantes nous ont amené à entreprendre une étude épidémiologique des TCG trachéo-bronchiques afin d'en améliorer les connaissances et la prise en charge.

L'objectif de notre travail était de recueillir les cas français de tumeurs à cellules granuleuses trachéales ou bronchiques et d'en dresser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, les données endoscopiques ainsi que les modalités de prise en charge et les données de suivi.

3.2. Méthodologie

Il s'agissait d'une étude épidémiologique descriptive, rétrospective et multicentrique, incluant tous les cas français de tumeurs à cellules granuleuses trachéales ou bronchiques rapportés par les membres du Groupe d'Endoscopie de Langue Française (GELF) qui comporte 202 membres, sous l'égide de la Société de Pneumologie en Langue Française (SPLF).

Les données recueillies portaient sur les critères suivants :

- caractéristiques épidémiologiques
- données cliniques
- caractéristiques endoscopiques
- examens d'imagerie
- prise en charge thérapeutique
- suivi

Pour se faire, un questionnaire anonymisé a été spécifiquement établi par nos soins, soumis à tous les membres du GELF, avec possibilité de retour par courrier ou par e-mail *(cf Annexe 2).* Les contributeurs étaient également invités à joindre les données iconographiques et les comptes rendus d'examens complémentaires pratiqués pour les dossiers correspondants.

Les données manquantes et de suivi ont été recueillies par notre équipe, par correspondance ou directement dans les dossiers médicaux institutionnels.

Concernant l'analyse statistique, les données quantitatives recueillies ont été décrites en valeur absolue et par leur pourcentage correspondant. Valeurs moyennes et médianes ont été calculées grâce au logiciel Excel.

3.3. Résultats

3.3.1. Epidémiologie

Entre 1994 et 2013, 35 TCG trachéo-bronchiques ont été diagnostiquées chez 30 patients dans 12 centres français. Les principaux résultats sur le plan épidémiologique sont rapportés dans le *tableau IV*

	Total (n=30 patients)	
Sex ratio (H/F)	1,5 (18/12)	
Age moyen au diagnostic, en années	48,0 (13-76)	
IMC moyen (kg/m²) ± écart-type	25,0 ± 6,1	
Antécédent de tabagisme actif		
oui	19	63%
non	4	13%
inconnu	7	23%
Ethylisme chronique		
oui	6	20%
non	4	13%
inconnu	20	67%
Ethnie		
caucasienne	20	67%
africaine	2	7%
hispanique	3	10%
asiatique	0	0%
inconnue	5	17%
Exposition professionnelle à l'amiante	2	7%
Antécédent de cancer	4	13%
- ORL	1	
- oesophagien	1	
- broncho-pulmonaire	2	
Cancer bronchopulmonaire synchrone	3	10%

Tableau IV : *Caractéristiques épidémiologiques pour 30 patients porteurs d'une tumeur à cellules granuleuses trachéale ou bronchique dans notre étude. (H : Homme ; F : Femme)*
Les données quantitatives sont décrites en valeur absolue et par leur pourcentage correspondant.

Il existait dans notre étude une nette prédominance masculine (sex-ratio à 1,5 en faveur du sexe masculin). L'âge moyen au diagnostic était de 48 ans et un antécédent de tabagisme actif, sevré ou non, était rapporté dans 63% des cas.

Deux patients (7%) rapportaient une exposition professionnelle à l'amiante.

Aucune pathologie sous-jacente reconnue comme à risque de développer des TCG (Syndrome LEOPARD, neurofibromatose…) et aucun antécédent personnel de TCG n'ont été rapportés. Aucun cas n'a été diagnostiqué durant la grossesse.

Un antécédent de cancer ORL, digestif ou pulmonaire était retrouvé chez 4 patients.

La coexistence avec un carcinome broncho-pulmonaire synchrone était relevée pour 3 patients fumeurs, soit 10% des cas (1 carcinome épidermoïde, 2 adénocarcinomes).

3.3.2. Caractéristiques cliniques

Les différents motifs de découverte sont résumées dans le *tableau V.*

	Total (n=30 patients)	
Motif de découverte		
Bilan de lésion pulmonaire asymptomatique	6	20%
Pneumopathie / pleurésie	5	17%
Hémoptysie	3	10%
Bilan d'extension d'un cancer ORL	2	7%
Stridor	2	7%
Dyspnée	1	3%
Altération de l'état général	1	3%
Toux chronique	1	3%
Inconnu	8	27%

Tableau V : *Modalités de découverte chez 30 patients porteurs d'une tumeur à cellules granuleuses trachéale ou bronchique dans notre étude.*
Les données quantitatives sont décrites en valeur absolue et par leur pourcentage correspondant.

Les modes de révélation principaux étaient : découverte fortuite (20%), pneumopathie récidivante (17%) ou hémoptysie (10%). L'existence d'un retentissement respiratoire mécanique par obstacle (stridor, toux ou dyspnée) n'était rapporté qu'en cas de lésions trachéales. Une altération de l'état général était rare, retrouvée chez seulement 1 patient.

La latence entre l'apparition des premiers signes et le diagnostic n'était pas connue.

3.3.3 Caractéristiques endoscopiques

Les principales caractéristiques endoscopiques sont rapportées dans le *tableau VI.*

	Total (n=35 lésions)	
Localisation trachéale	10	29%
Taille moyenne (mm)	23,8 (5-40)	
Localisation bronchique	25	71%
Latéralisation		
arbre bronchique droit	12 (48%)	48%
arbre bronchique gauche	13 (52%)	52%
Taille moyenne (mm)	9,8 (2-25)	
Aspect local		
lésion bourgeonnante	24	68%
épaississement muqueux	8	23%
lésion plane	3	9%
Couleur		
blanchâtre	6	17%
jaunâtre	4	11%
rouge / rosée	2	6%
inconnu	23	66%
Infiltration	13	37%
Hypervascularisation	7	20%
Couleur		
blanchâtre	6	17%
jaunâtre	4	11%
rouge / rosée	2	6%
inconnu	23	66%

***Tableau VI** : Caractéristiques endoscopiques pour 35 tumeurs à cellules granuleuses trachéales ou bronchiques chez 30 patients dans notre étude. Les données quantitatives sont décrites en valeur absolue et par leur pourcentage correspondant.*

Parmi les 35 TCG décrites, 10 d'entre elles atteignaient la trachée et 25 lésions intéressaient les bronches, sans latéralisation préférentielle ni prédominance au niveau lobaire ou segmentaire.

La taille des lésions était plus importante en cas d'atteinte trachéale avec un diamètre moyen de 23,8mm (5-40mm) contre 9,8mm (2-25mm) pour les tumeurs bronchiques.

A noter qu'il existait une proportion plus importante de femmes en cas d'atteinte trachéale (sexe ratio en faveur du sexe féminin à 1,5).

L'aspect endoscopique était celui d'une lésion endoluminale polypoïde (68%) (Figure *15a*) ou plus rarement un épaississement muqueux (23%) (*Figure 15b*), voire une lésion plane (9%) (*Figure 15c*). Il n'existait pas de prédominance de tel ou tel type de lésions en fonction de la localisation trachéale ou bronchique.

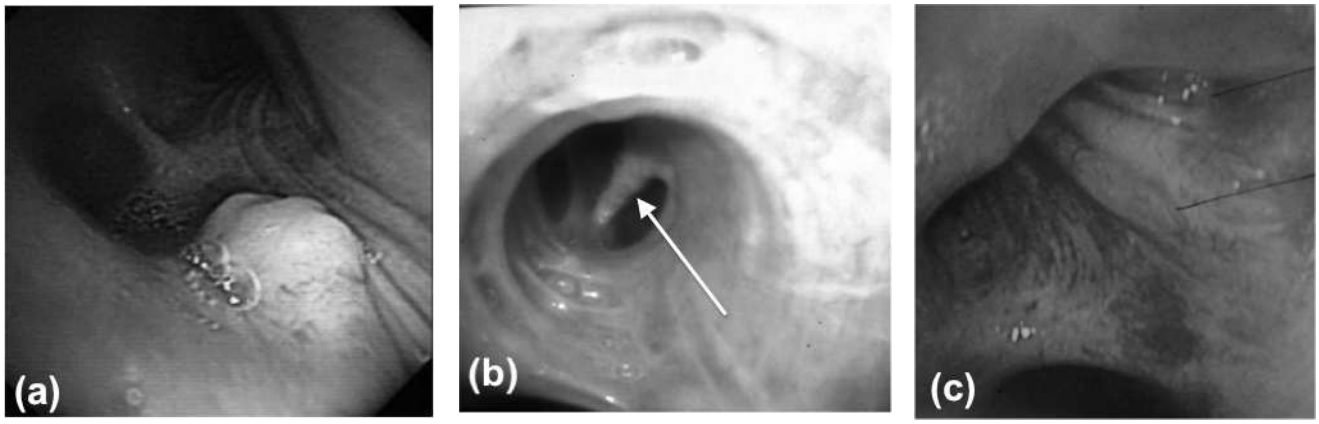


***Figure 15** : Aspects endoscopiques de tumeurs à cellules granuleuses rencontrées dans notre étude. (a) lésion endoluminale polypoïde, (b) épaississement muqueux, (c) lésion plane*

Une atteinte multifocale était présente chez 3 patients (10% des cas) : 2 patients avec 2 lésions et 1 patient avec 4 lésions endotrachéobronchiques.

3.3.4. Caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques

Toutes les TCG diagnostiquées se sont avérées bénignes, en l'absence de signe clinique ou anatomo-pathologique de malignité.

Dix lésions (29%) présentaient une hyperplasie pseudo-carcinomateuse de l'épithélium de surface.

L'analyse en immunohistochimie retrouvait un marquage constant pour la Protéine S-100 (PS100) dans tous les cas rapportés.

3.3.5. Caractéristiques radiologiques

Dans notre étude, tous nos patients ont bénéficié d'un scanner thoracique, au bilan initial ou durant le suivi. Ces examens ne révélaient pas de particularité concernant la morphologie des lésions en elle même. Aucun cas suspect de localisation secondaire d'une TCG n'a été rapporté. La présence d'adénomégalies médiastinales était retrouvée chez 2 individus.

L'évaluation de l'invasion loco-régionale vers la profondeur était sensibilisée par la réalisation d'une IRM thoracique chez 2 de nos patients, porteurs d'une lésion trachéale.

Une TEP-TDM au 18-FDG a été pratiquée pour cinq patients (17%), avec une fixation jugée « modérée » de la TCG pour 2 d'entre eux.

3.3.6. Modalités de prise en charge

Les principales modalités de traitement sont rapportées dans le *tableau VII*

	Total (n=30 patients)	
Traitement endobronchique	12	40,0%
résection mécanique seule	3	25%
thermocoagulation	4	33%
cryothérapie	3	25%
NdYAG laser	2	17%
Traitement chirurgical	4	13,3%
Abstension thérapeutique	7	23,3%
Inconnu	7	23,3%

Tableau VII: *Modalités de prise en charge chez 30 patients porteurs d'une tumeur à cellules granuleuses trachéale ou bronchique dans notre étude. Les données quantitatives sont décrites en valeur absolue et par leur pourcentage correspondant.*

Douze patients ont bénéficié d'un traitement endoscopique, essentiellement pour ablation programmée (50%), désobstruction en urgence (25% des cas) ou contrôle d'une hémoptysie (17%). Une exérèse complète, sans résidu microscopique était obtenue chez 9 patients (75% des cas), sans influence selon la méthode employée. Aucune complication n'a été signalée après traitement endoscopique

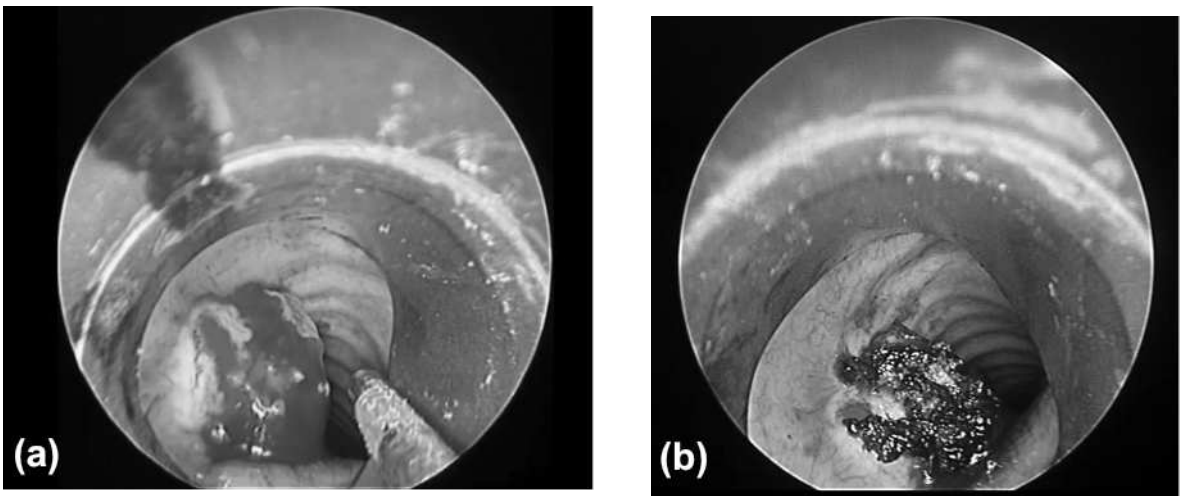


Figure 16 : *Exemple de traitement endoscopique par résection mécanique et thermocoagulation d'une tumeur à cellules granuleuses trachéale bénigne : (a) cliché per-procédure, (b) cliché post-procédure*

Une exérèse chirurgicale a été pratiquée chez 4 patients : 1 patient avec sténose trachéale et 3 patients pour une lésion bronchique (2 pour carcinome bronchique associé, 1 pour lequel l'indication opératoire n'a pas été retrouvée). Une exérèse microscopique complète était obtenue dans tous les cas après résection chirurgicale.

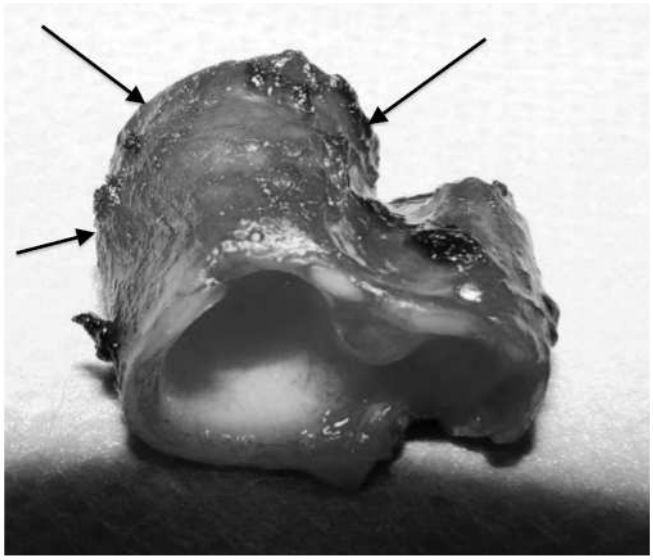


Figure 17*: Traitement chirurgical par résection-anastomose trachéale d'une volumineuse tumeur à cellules granuleuses bénigne circonférentielle.*

Sept patients n'ont pas reçu de traitement spécifique et ont bénéficié d'une surveillance simple.

Trois patients ont bénéficié d'une chimiothérapie, au motif d'un carcinome bronchique associé et non de la TCG en elle même, sans influence manifeste sur cette dernière. Aucun patient n'a bénéficié de radiothérapie dans notre étude.

Les modalités de prise en charge n'étaient pas connues pour 7 patients.

3.3.7. Suivi

La médiane de suivi, évaluable pour 24 patients, était de 19.1 mois, sans récidive après résection complète.

Chez les 7 patients non traités, la croissance tumorale était lente, de l'ordre de 3.5 mm par an en moyenne.

Aucun cas de transformation maligne n'a été rapporté après contrôle endoscopique en cas de résection incomplète ou de tumeur laissée en place.

La surveillance était le plus souvent annuelle avec évaluation clinique, tomodensitométrique et endoscopique.

Trois décès sont survenus pendant la période de suivi. L'imputabilité directe ou indirecte de la TCG trachéobronchique n'a été retenue dans aucun d'entre eux.

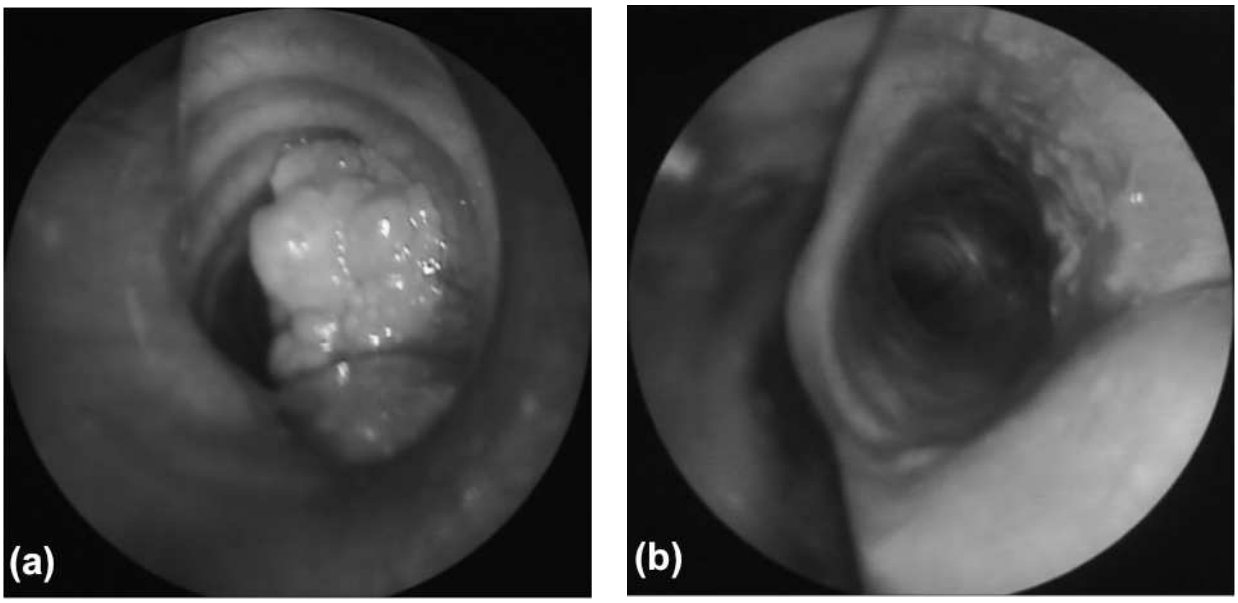


***Figure 18** : Suivi évolutif après traitement endoscopique d'une tumeur à cellules granuleuses trachéale bénigne, confirmant l'absence de récidive locale. (a) Aspect pré-thérapeutique (b) Contrôle au cours du suivi.*

4. Discussion

4.1. Principaux messages concernant l'atteinte thoracique et comparaison aux données de la littérature

4.1.1. Incidence des formes broncho-pulmonaires

Décrite pour la première fois par Frenckner en 1938[95], l'atteinte broncho-pulmonaire des TCG est particulièrement rare, avec une incidence estimée entre 2 et 10% de toutes les TCG dans la littérature. [26-29] En 2010, la plus grande série rétrospective de Van der Maten et al., portant sur 31 tumeurs chez 30 patients, évaluait cette incidence à 2 cas pour 100000 habitants en population générale. [28]

4 atteintes sont à considérer au niveau thoracique[26-29]:

- atteinte endo-trachéobronchique (90% des cas)
- atteinte parenchymateuse pulmonaire (essentiellement lésions secondaires malignes)
- atteinte médiastinale
- atteinte pleurale : un cas décrit, correspondant à la localisation secondaire d'une TCG maligne musculaire.

Notre étude portait exclusivement sur les lésions endotrachéales ou endobronchiques, de loin les plus fréquentes et les mieux décrites dans la littérature. Comme figuré dans le *tableau VIII,* il n'existe que peu d'études à ce sujet, toutes rétrospectives, avec des effectifs limités.

Auteurs	Année	Type d'étude	Effectifs
Ostermiller et al. [96]	1970	Revue des cas cliniques de la littérature	44 cas rapportés à l'époque
Valenstein et al. [97]	1978	Revue des cas cliniques de la littérature	48 cas rapportés à l'époque
Hernandez et al. [60]	1984	Revue des cas cliniques de la littérature	82 cas rapportés à l'époque
Redjaee et al. [58]	1990	Etude rétrospective	4 patients / 9 TCG
Deavers M et al. [16]	1995	Etude rétrospective	20 patients / 23 TCG
Villena et al. [98]	1997	Etude rétrospective	8 patients / 9 TCG
Van der Maten et al. [28]	2003	Etude rétrospective	30 patients / 31 TCG

***Tableau VIII** : Principales études portant sur les tumeurs à cellules granuleuses trachéobronchiques.*

Le faible effectif (35 tumeurs chez 30 patients) de notre cohorte rétrospective, nationale et multicentrique atteste également de la rareté de cette pathologie au niveau trachéobronchique.

4.1.2. Caractéristiques épidémiologiques

Nous avons déjà évoqué précédemment la prédominance féminine des TCG.
C'est également classiquement le cas dans l'atteinte trachéo-bronchique *(60% dans l'étude de Van der Maten).* [28,99] Plusieurs cas de TCG endotrachéo-bronchiques, révélés durant la grossesse ont également été rapportés.[43,44] L'hypothèse avancée est celle d'une possible influence homonale, sous dépendance du statut oestrogénique.[43,44,45,46]
Nos résultats étaient discordants sur ce point, avec une prédominance masculine nette, rejoignant les conclusions de la grande série de Billeret Lebranchu et al. portant sur 263 patients, tous sites confondus, avec un sex-ratio homme/femme de 2 pour 1.[100]
Les revues de la littérature de Valenstein et Deavers concluent à une égale répartition hommes/femmes [16,97] alors que Villena et al. rapportent une atteinte trachéo-bronchique exclusivement masculine chez 8 patients. [98]

L'hypothèse d'un biais de recrutement dans ces études est possible, le diagnostic de TCG étant fréquemment établi de manière fortuite devant des considérations cliniques majoritairement masculines (tabagisme, bilan d'extension d'un cancer ORL ou digestif...).[45,101] Un antécédent de tabagisme est ainsi fréquemment retrouvé : 63% des patients dans notre étude, 68% dans la série hollandaise de 2003.[28] Les auteurs s'accordent cependant à dire que l'association entre tabagisme et TCG trachéobronchique est probablement fortuite, sans constituer formellement un facteur de risque reconnu.[28]

Concernant l'ethnie, il est communément admis dans la littérature que les patients d'origine africaine ou afro-américaine seraient plus fréquemment atteints.[3] Il semble en être de même concernant l'atteinte thoracique, essentiellement sur les données de cas cliniques isolés, sans explication physiopathologique.[16,102] Nous n'avions pas confirmé ce résultat dans notre étude, avec une répartition harmonieuse sur le plan ethnique.

Concernant l'âge au diagnostic, nos données sont cohérentes avec la littérature, avec une survenue préférentielle entre la 3ème et la 5ème décennie.
Les formes pédiatriques de TCG trachéobronchiques restent exceptionnelles, intéressant essentiellement la muqueuse trachéale,[103,104] avec un retentissement fonctionnel parfois marqué et une prise en charge souvent invasive (ex :

pneumonectomie gauche pour volumineuse TCG bénigne lobaire supérieure gauche de 8cm chez un garçon de 6 ans).[105] Un seul cas pédiatrique était rapporté dans notre travail, chez une enfant de 13 ans, atteinte d'une volumineuse lésion trachéale infiltrante traitée chirurgicalement par résection-anastomose de trachée.

4.1.3. Topographie de l'atteinte endo-trachéobronchique

Conformément aux données de la littérature, l'incidence des lésions trachéales était plus faible que celle des lésions bronchiques: 29% dans notre travail, 35% dans la grande étude multicentrique hollandaise de Van der Maten,[28] 15% dans la revue de la littérature de Hernandez et al.[60] Ces lésions trachéales siègent classiquement pour 2/3 d'entre elles en trachée cervicale et pour 1/3 en trachée thoracique ; nous notions une égale répartition dans notre étude.[44,104] L'habituelle prédominance féminine en cas d'atteinte trachéale[28,44,106] était également rapportée dans notre travail, sans qu'aucune explication physiopathologique ne soit avancée.

Concernant l'atteinte bronchique, les lésions semblent siéger essentiellement au niveau des segments proximaux, rarement en distalité.[102] Nous ne retrouvions pas de latéralisation préférentielle ni de prédominance lobaire, en accord avec les données de Deavers et Hernandez.[16,60] Plusieurs auteurs décrivent une possible atteinte préférentielle de l'arbre bronchique droit, mais avec des effectifs disparates (8 cas dans l'étude de Villena et al*., 48 cas dans la revue de Valenstein et al.).* [97,98] Cutlan et al. ont quant à eux noté la prédominance de ces lésions au niveau des bifurcations bronchiques[27], ce que nous n'avons pas confirmé.

Une atteinte endotrachéale ou endobronchique, multicentrique et synchrone est habituellement rapportée entre 3 et 18% des cas[26,28,60,96,97,107], et jusqu'à 25% dans la série de Deavers.[16] Dans notre étude, il existait une atteinte multifocale chez 3 patients (10% des cas), essentiellement au niveau bronchique (80% des lésions multifocales).

Aucune TCG extra-thoracique, synchrone ou métachrone n'a été rapportée dans notre travail, bien qu'une telle atteinte soit décrite de manière non exceptionnelle dans la littérature.[98,108] Radjaee et al. soulignent notamment l'association fréquente entre atteinte broncho-pulmonaire et de la langue ou la peau dans 16% des cas.[58]

4.1.4. Coexistence avec un carcinome broncho-pulmonaire primitif

L'association synchrone d'une TCG avec une néoplasie pulmonaire, rénale ou œsophagienne représente 13% des cas.[26,64,109] L'existence d'un carcinome bronchopulmonaire primitif n'est donc pas exceptionnelle, sans toutefois pouvoir en dégager l'incidence spécifique ou quelque facteur de risque dans la littérature.

Il s'agit en effet souvent de cas isolés, rapportant l'association avec un adénocarcinome[27,111,112,113], un carcinome épidermoïde[27,110], un carcinome muco-épidermoïde[27], un carcinome à petites cellules[114,115] ou une tumeur carcinoïde[28], le plus souvent dans le même lobe.

Dans notre travail, 3 patients (10% des cas), tous fumeurs, étaient concernés : un carcinome épidermoïde et deux adénocarcinomes.

La variété des histologies considérées fait évoquer à Venur et al. le caractère probablement fortuit de cette association. [113]

Les auteurs insistent néanmoins sur la nécessité d'une prudence particulière et recherche systématique d'un éventuel cancer associé en cas de découverte de TCG pulmonaire, associée à une surveillance régulière. [28,113]

L'association à d'autres lésions endobronchiques non invasives (hamartochondrome pulmonaire, hyperplasie adénomateuse atypique...)[113], ainsi qu'à une tuberculose maladie [116-118], ont été rapportées.

Enfin, comme dans notre étude, aucune transformation maligne d'une TCG pré-existante n'a été décrite dans la littérature.

4.1.5. Présentation clinique

Comme confirmé dans notre travail, les TCG trachéobronchiques sont le plus souvent asymptomatiques et découvertes de manière fortuite, à la fois en imagerie ou en bronchoscopie. C'est le cas pour la moitié des patients dans la série rétrospective de Deavers.[16] La découverte à l'occasion du bilan ou suivi d'une néoplasie (notamment pulmonaire ou ORL) n'est pas rare. [28,29,101]

Les lésions symptomatiques s'expriment habituellement par une hémoptysie (25% des cas) [60,119,120], parfois massive[121], une pneumopathie récidivante[58], une toux chronique[14,122], et plus rarement par une dyspnée ou une douleur thoracique. Sauf exception, l'état général est conservé et il n'existe pas de signes généraux. Citons

cependant un cas atypique de TCG bénigne endobronchique révélée par existence d'une hypercalcémie, résolutive après résection tumorale.[123]

Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic est souvent long, de 11,2 mois d'après l'étude d'Hernandez.[60]

Bien qu'habituellement bénignes au niveau broncho-pulmonaires, les TCG peuvent être source de complications, parfois sévères : invasion loco-régionale avec retentissement fonctionnel[61], atélectasies[124,125], bronchectasies, hémoptysies massives...[119,120]

La présence d'adénopathies médiastinales réactionnelles est parfois rapportée, sans signification de malignité.[16,27]

Les conclusions de notre étude semblent cohérentes avec les données de la littérature concernant la présentation clinique, confirmant la fréquence des formes asymptomatiques au niveau trachéobronchique.

4.1.6. Caractéristiques endoscopiques

La taille moyenne des TCG trachéobronchiques est variable de 10 à 20mm selon les séries[19,60], les lésions trachéales étant constamment plus volumineuses que les lésions bronchiques[28,60]: 10,7mm/5,6mm chez Van der Maten et al., 23,8mm/9,8mm dans notre étude.[28,60]

Certaines tumeurs très volumineuses ont été décrites, jusqu'à 65mm dans la plus grande revue de 1984. [60]

L'existence d'une infiltration péri-lésionnelle est fréquente, évaluée entre 40 à 48% des cas dans les plus grandes séries[16,54,60,106] et 38% dans notre étude. Dans leur analyse en 1980, Daniel et al. concluent que les lésions avec un diamètre supérieur ou égal à 8mm étaient significativement associées à risque d'invasion de la paroi trachéale ou bronchique. [106]

Concernant l'aspect macroscopique, il s'agit le plus souvent d'une lésion endo-luminale homogène, pédiculée, arrondie mais non encapsulée, atone, de couleur blanchâtre ou jaunâtre et de surface lisse ou polypoïde.[19,60]

La consistance est classiquement ferme sous la pince.[4,54,60] Nécrose, saignement ou hypervascularisation sont rares.[4,54]

D'autres aspects sont connus : épaississement muqueux, lésion plane voire découverte fortuite sans lésion macroscopique.[60,61]

Bien que limitées, les informations concernant l'aspect macroscopique dans notre travail semblent correspondre aux données habituelles sur le sujet.

4.1.7. Caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques

Les TCG trachéales ou bronchiques sont des lésions bénignes. Aucun cas de malignité n'a été rapporté au niveau trachéo-bronchique dans la littérature.[28,60]
Il en va de même dans notre travail où aucun critère de malignité n'a été retrouvé lors de l'analyse anatomopathologique des 35 tumeurs diagnostiquées.

Les caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques sont communes à toutes les TCG, sans spécificité au niveau trachéobronchique avec notamment un marquage constant pour le protéine S-100 (100% des cas dans notre étude).

L'activité réplicative de ces lésions est faible, avec dans notre étude moins de 2% cellules positives pour le marqueur de prolifération cellulaire Ki67 (MIB-1) chez tous nos patients.

Comme nous l'avons vu, la présence fréquente d'une hyperplasie pseudo-carcinomateuse peut en imposer pour un carcinome épidermoïde, surtout en cas de prélèvements superficiels. Elle concernait 29% des cas dans notre étude, ce qui est cohérent avec les données communes. Il semble donc important d'obtenir des prélèvements multiples et assez profonds voire de rebiopsier au besoin afin d'établir le diagnostic avec certitude.

L'analyse cytologique (sur aspirations, brossages ou lavage bronchiolo-alvéolaire) est souvent délicate et les résultats peu spécifiques, rendant cette étude habituellement peu informative prise indépendamment.[70]

Les analyses en microscopie électronique et en biologie moléculaire ne font pas partie des examens réalisés en routine.

4.1.8. Examens complémentaires pratiqués

Le *tableau IX* résume les différents examens complémentaires habituellement pratiqués et leur apport en cas de TCG trachéobronchique, sur la base des données de la littérature.

Examen pratiqué	Apport
TDM thoracique avec injection de produit de contraste	➢ Diagnostic positif: lésion endo-trachéobronchique régulière, bien définie, réhaussement homogène faible, absence de calcification ou de densité graisseuse. ➢ Recherche de diagnostics différentiels ➢ Recherche de complications (invasion locale, atélectasie, bronchectasies) ➢ Bilan pré-thérapeutique ➢ Suivi évolutif
TEP-TDM au 18-FDG	➢ Orientation vers la bénignité ? (pas de SUV seuil)
IRM thoracique avec injection de Gadolinium	➢ Recherche de complications (invasion/extension péri-trachéale) ➢ Bilan pré-thérapeutique

***Tableau IX** : Examens complémentaires habituellement pratiqués dans le cadre du bilan initial, pré-thérapeutique ou lors du suivi des tumeurs à cellules granuleuses trachéobronchiques, d'après*[16,26,28,113,126-129]

En raison de sa petite taille et de sa localisation endo-trachéobronchique, la tumeur est souvent difficilement visible sur la radiographie thoracique.
Les manifestations radiographiques éventuelles sont essentiellement dues au retentissement sur le poumon d'aval en cas d'obstruction bronchique.[58]

Dans notre étude, les examens complémentaires pratiqués chez nos patients n'ont révélé de spécificité particulière et s'intègrent dans le bilan et la surveillance « classique » de lésions thoraciques bénignes.

4.1.9. Diagnostics différentiels

Le *tableau X* à pour ambition de résumer, de manière non exhaustive les différents diagnostics différentiels évoqués, à la lumière des examens complémentaires effectués et des données de la bronchoscopie.

Entités	Bénin/Malin	Spécificités en imagerie
Tumeur à cellules granuleuses endobronchique	Bénin	- Lésion régulière, bien limitée - Signes post-obstructifs d'aval: atélectasie, bronchectasies, trappage alvéolaire - Absence de fixation à la TEP-TDM
Carcinome bronchique primitif	Malin	- Remaniements péri-lésionnels (nodules, verre dépoli), caractère angio-dépendant - Fixation à la TEP-TDM
Carcinoïde	Malin	- Vascularisation importante avec réhaussement artériel - Localisation essentiellement endobronchique. - Signes post-obstructifs d'aval fréquent - Fixation modérée à la TEP-TDM
Métastases endo-trachéobronchiques (sein, rein, colon-rectum, sarcome, col utérin)	Malin	- Souvent multiples, endobronchiques et parenchymateuses - Nécrose centrale avec réhaussement - Fixation à la TEP-TDM
Carcinome adénoïde kystique primitif du poumon	Malin	- Lésion endo-tracheobronchique bien définie ou épaississement muqueux circonférentiel sténosant - Invasion locale et de la graisse médiastinale
Lipome	Bénin	- Lésion pédiculée - Densité graisseuse (-50 à -100HU), absence de calcification
Hamartome ou hamartochondrome	Bénin	- Calcifications en pop-corn (25% des cas) - Faible densité (contenu lipidique) - Croissance lente
Papillome trachéo-bronchique	Bénin	- Localisation trachéale préférentielle
Tumeur nerveuse (Schwanome, neurinome, neurofibrome)	Bénin	- Localisations trachéale ou bronchique exceptionnelles.
Chondrome	Bénin	- Développement aux dépens du cartilage bronchique
Hemangiome	Bénin	- Plus fréquent chez l'enfant - Important réhaussement à la phase artérielle, de la périphérie vers le centre.
Leiomyome	Bénin	- Nodule endotrachéobronchique arrondi, lobulé, à contenu homogène avec réhaussement homogène. - Si volumineux : parfois calcifications, réhaussement hétérogène et extension extra-luminale

***Tableau X** : Diagnostics différentiels à évoquer devant une lésion endotrachéale ou endobronchique pouvant correspondre à une TCG ; caractère bénin/malin, et spécificités d'imagerie, d'après*[26,44,127]

4.1.10. Modalités de prise en charge

Les modalités de prise en charge générales des TCG (énoncées à la section 2.5*)* restent valables pour le traitement des formes endotrachéales ou endobronchiques.

Une abstention thérapeutique avec surveillance simple est une option viable, en l'absence d'argument clinique ou histologique de malignité, et devant la croissance lente de ces lésions.[28], particulièrement chez les patients les plus fragiles.

Cependant, la plupart des auteurs, soulignant le potentiel d'invasion locale ou loco-régionale, recommandent la résection complète de ces lésions.[16,26,28] A ce titre, une résection chirurgicale radicale est souvent proposée.[19] Dans tous les cas, le traitement doit permettre une résection complète avec exérèse en marges saines, sans résidu microscopique. L'objectif étant de garantir le contrôle local et d'éviter les récidives.

Traitement endoscopique

Un traitement endoscopique serait envisageable si tous les critères suivants sont réunis: [4,16,28]

- TCG endotrachéale ou endobronchique sans signe histologique de malignité.
- Taille < 10mm (absence d'infiltration locale).
- Retentissement fonctionnel limité.
- Absence d'indication chirurgicale formelle.

En cas de traitement endoscopique, le taux d'exérèse complète était élevé (75% des cas) dans notre série, contrairement à ce qui était rapporté dans les études précédentes, mais datant toutes de plus de 25 ans. [60,106,119,120] Il est probable que les limites techniques de l'époque aient limité le bénéfice apporté par le traitement endoscopique.

Les modalités actuelles du traitement endoscopique des TCG rejoignent celles des lésions endobronchiques bénignes : résection mécanique à la pince, électro-thermocoagulation, NdYAG laser, plasma argon, cryothérapie.

Quelque soit la méthode utilisée, les résultats semblent équivalents en terme d'efficacité sur le contrôle local, sans effet secondaire notable. C'était également le cas dans notre étude.

Le traitement endoscopique était réalisé de manière programmée dans 50% des cas et dans 25% des cas pour désobstruction urgente chez nos patients. Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant les indications thérapeutiques retenues.

Traitement chirurgical

Les indications chirurgicales reconnues dans la littérature sont : [4,16,28]

- TCG endotrachéale ou endobronchique avec signes histologiques de malignité.
- Taille > 10mm (potentielle infiltration locale).
- Mise en jeu du pronostic fonctionnel ou vital.
- Absence de contre-indication chirurgicale.

Les modalités chirurgicales doivent garantir une exérèse complète, sans résidu : résection segmentaire atypique ou plus fréquemment lobectomie voire pneumonectomie.[122,125,132,133] La place du curage ganglionnaire n'est pas établie mais celui-ci serait souhaitable en raison de la fréquence des dissémination ganglionnaires et de la coexistence fréquence d'une néoplasie bronchique synchrone.[82]

Le traitement chirurgical permet un contrôle local excellent, avec un taux d'éxérèse complète de 100% dans notre travail. Les caractéristiques fonctionnelles individuelles et le risque de morbi-mortalité doivent cependant être pris en compte.

Les données de la littérature soulignent l'absence d'indication actuelle d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie pour les TCG endobronchiques, en l'absence de bénéfice formel.[26,87]

Dans ces situations difficiles, soulignons l'importance d'une approche multi-disciplinaire afin d'optimiser la prise en charge (Pneumologues, chirurgiens, oncologues, anatomopathologistes, radiologues, gériatres...)

4.1.11. Suivi

Les données de suivi confirment l'évolution spontanément lente des tumeurs laissées en place.[133] Il en était de même dans notre travail, sans pouvoir établir de vitesse de croissance.

L'incidence des récidives locales dépend de la qualité du contrôle local et serait à ce titre plus élevée en cas de traitement endoscopique, puisque ne garantissant pas une résection complète. [60] En l'absence d'indication chirurgicale formelle, le traitement endoscopique nous semble cependant être une option sûre et viable pour les tumeurs infra-centimétriques.

A noter qu'en cas de résection chirurgicale incomplète avec atteinte microscopique marginale, une récidive locale pourrait survenir jusqu'à 8% des cas. [134]

Après traitement (endoscopique ou chirurgical), la majorité des auteurs suggèrent une surveillance annuelle par fibroscopie et examen d'imagerie pendant les 5 ans

suivant le traitement.[28,103,106] Un tel suivi annuel multimodal était d'ailleurs fréquemment pratiqué dans notre étude.
Nous rejoignons ces recommandations pratiques, du fait de la possibilité de récidive dans l'intervalle.

Aucune transformation maligne d'une lésion endotrachéale ou endobronchique laissée en place ou d'exérèse incomplète n'a été décrite.

4.2. Points positifs de l'étude

Notre étude constitue à ce jour la plus importante série portant sur les tumeurs à cellules granuleuses trachéales ou bronchiques. Il s'agit de localisations rares de lésions qui le sont tout autant. Dans un soucis d'exhaustivité, notre analyse a porté tant sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, endoscopiques, que sur la prise en charge thérapeutique et le suivi des patients. La création, par nos soins, d'un questionnaire spécifique de recueil des différents cas a concouru à tendre vers cette exhaustivité.
Le caractère multicentrique de notre travail permet d'en améliorer la cohérence et de limiter certains biais de sélection.
Ce travail nous a permis d'entreprendre une véritable revue de la littérature des tumeurs à cellules granuleuses en général, mais aussi et surtout de leur localisation endo-trachéobronchique. Les données rétrospectives recueillies dans notre étude sont cohérentes avec les conclusions des plus importantes études menées précédemment sur le sujet.

4.3. Limites de l'étude

Ce travail n'est cependant pas dépourvu de limites. Ainsi, le caractère rétrospectif de notre recueil induit fatalement des difficultés, tant en terme de recueil des données initiales, qu'en terme de suivi. Aussi, malgré nos efforts pour limiter ces biais, nous déplorons l'existence d'une proportion non négligeable de données manquantes et de patients perdus de vue au cours du suivi.
Les effectifs sont par ailleurs peu importants, limités par l'incidence faible des tumeurs à cellules granuleuses au niveau thoracique.
Un recueil prospectif des données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques semble donc indispensable afin d'améliorer la connaissance de ces tumeurs rares mais potentiellement à risque de complications locales. La perspective de pouvoir également traiter des autres localisations thoraciques primitives (médiastin, plèvre) et secondaire permettrait également de mieux connaître ces lésions particulières.

5. Conclusion et perspectives

Les tumeurs à cellules granuleuses sont des lésions ubiquitaires, avec un tropisme préférentiel pour la sphère ORL, le tissu cutané, la glande mammaire, le tube digestif puis le poumon.

L'atteinte endotrachéale, et a fortiori endobronchique, est de loin la localisation la plus fréquente au niveau thoracique. Aucune lésion primitive maligne n'a été décrite à ce niveau. La coexistence non exceptionnelle d'une tumeur à cellules granuleuses trachéo-bronchique avec les principaux cancers des voies aéro-digestives supérieures (et notamment le carcinome bronchique primitif) suggère l'influence du terrain éthylo-tabagique. Cela confirme surtout la nécessité d'un bilan initial exhaustif et d'un suivi régulier chez ces patients. Les lésions supra-centimétriques étant fréquemment associées à un risque d'infiltration loco-régionale, une exérèse large, essentiellement par voie chirurgicale est préconisée. Le traitement endoscopique reste cependant une option viable dans bon nombre de cas, permettant une résection complète et un taux de contrôle local excellent avec une morbi-mortalité réduite. La croissance des lésions laissées en place est lente et aucun cas de dégénérescence maligne n'est rapporté. Le pronostic des tumeurs à cellules granuleuses endotrachéales ou endobronchiques est excellent mais une surveillance radiologique et fibroscopique annuelle est préconisée du fait du terrain et du retentissement fonctionnel possible en cas de croissance tumorale.

6. Références bibliographiques

1. **Weber CO**. Anatomische Untersuchung einer hypertrophischen Zunge nebst Bemerkungen uber die Neubildung quergestreifter Muskelfasern. *Virchows Arch (A*) 1854;7:115-125.
2. **Abrikossoff A**. Uber myome ausgehend von der guergestreiften willkurlichen muskulatur. *Arch Pathol Anat* 1926;260:215-33.
3. **Ordonez NG**. Granular cell tumor: a review and update. *Adv Anat Pathol*. 1999;6:186-203.
4. **Jiang M**, Anderson T, Nwogu C, Tan D. Pulmonary malignant granular cell tumor. *World J Surg Oncol*. 2003;1(1):22
5. **http://www.pathologyoutlines.com**/topic/lungtumorgranularcelltumor.html
6. **Gray S,** Gruenfeld G. Myoblastoma. *Am J Cancer* 1937;30:699-708.
7. **Sobel J**, Marquet E, Avrin E, and Schwarz R. Granular cell myoblastoma. An electron microscopic and cytochemical study illustrating the genesis of granules and aging of myoblastoma cells, *American Journal of Pathology* 1971;65:59-78.
8. **Abenoza P**, Sibley RK. Granular cell myoma and schwannoma: fine structural and immunohistochemical study. *Ultrastruct Pathol.* 1987;11(1):19–28.
9. **Mazur MT**, Shultz JJ, Myers JL. Granular cell tumor. Immunohistochemical analysis of 21 benign tumors and one malignant tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 1990;114(7):692–6.
10. **Nakazato Y**, Ishizeki J, Takahashi K, Yamaguchi H. Immunohistochemical localization of S-100 protein in granular cell myoblastoma. *Cancer.* 1982;49(8):1624-8.
11. **Nakazato Y**, Ishizeki J, Takahashi K, Yamaguchi H. Immunohistochemical localization of S-100 protein in granular cell myoblastoma. *Cancer.* 1982;49(8):1624-8.
12. **Troncoso P**, Ordonez NG, Raymond AK, Mackay B. Malignant granular cell tumor: immunocytochemical and ultrastructural observations. *Ultrastruct Pathol.* 1988;12(1):137–44.
13. **Ayadi L**, Fakhfakh IS, Khabir A, Charfi S, Bahri I, Sellami A, Hédi MH, Makni S, Sellami-Boudawara T Abrikosoff's tumor: A clinicopathologic study of nine cases. *La Tunisie Medicale* 2011;895(5):430-433
14. **Hocqueloux L**, Jaussaud R, Strady A, Betbeze P, Pluot M, Deville JF. Granular-cell tumor: review of the literature a propos of a case of bronchial site. *Rev Med Interne*. 1996;17(5):415-8.
15. **Lack EE**, Worsham GF, Callihan MD, et al. Granular cell tumor: a clinicopathologic study of 110 patients. *J Surg Oncol* 1980;13:301-16.
16. **Deavers** M, Guinee D, Koss MN, Travis WD. Granular cell tumors of the lung. A clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:627- 35.
17. **Khansur T**, Balducci L,Tavassoli M. Granular cell tumor: clinical spectrum of the benign and malignant entity. *Cancer* 1987;60:220-222.
18. **Bomfin LE**, Alves F, De Almeida OP, Kowalski LP, Perez DE. Multiple granular cell tumors of the tongue and parotid gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107:10–3.
19. **Joung MK**, Lee YJ, Chung CU, Lee JE, Jung SS, Kim SY, Kim JO. A case of granular cell tumor of the trachea. *Korean J Intern Med.* 2007;22(2):101-5.

20. **McCluggage WG**, Sloan S, Kenny BD, Alderdice JM, Kirk SJ, Anderson NH. Fine needle aspiration cytology (FNAC) of mammary granular cell tumour: A report of three cases. *Cytopathology* 1999;10:383–9.
21. **De Simone N**, Aggon A, Christy C. Granular cell tumor of the breast: Clinical and pathologic characteristics of a rare case in a 14-year-old girl. *J Clin Oncol*. 2011;29:656–7.
22. **Levavi H,** Sabah G, Kaplan B, Tytiun Y, Braslavsky D, Gutman H. Granular cell tumor of the vulva: six new cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;273(4):246-9.
23. **Matsumoto H**, Kojima Y, Inoue T, Takegana S, Tsuda H, Kobayashi A, Watanabe K. A malignant granular cell tumor of the stomach: report of a case. *Surg Today* 1996;26:119-122.
24. **Johnston MJ**, Helwig EB. Granular celltumors of the gastrointestinal tract and perianal region: a study of 74 cases. *Dig Dis Sci* 1981;26:807-16.
25. **Germain MA**, Hureau J, Gouget I et al. Tumeur d'Ahrikossoff de l'cesophage. Une observation originale. Revue de la litterature. *Chirurgie* 1992;118:107-13
26. **Meyer MA**, Becker JM, Quinones W. Endobronchial granular cell tumor: a case report. *J Radiol Case Rep*. 2010;4(8):29-35.
27. **Cutlan RT**, Eltorky M. Pulmonary granular cell tumor coexisting with bronchogenic carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 2001;5:74-9.
28. **Van der Maten J**, Blaauwgeers JL, Sutedja TG, Kwa HB, Postmus PE, Wagenaar SS. Granular cell tumors of the tracheobronchial tree. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126(3):740-3.
29. **Colby TV**, Koss MN, Travers WD. Miscellaneous tumors and tumors of uncertain histogenesis. In: Rosai J, editor. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Lower Respiratory Tract. Washington, DC: Armed Forces Institut of Pathology; 1995. pp. 465–94.
30. **Gualis J**, Carrascal Y, de la Fuente L, Echevarría JR. Heart transplantation treatment for a malignant cardiac granular cell tumor: 33 months of survival. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(5):679-81.
31. **Lapid O**, Shaco-Levy R, Krieger Y, Kachko L, Sagi A. Congenital Epulis. *Pediatrics* 2001;107;e22.
32. **Mohamad Zaini Z**, Farah CS. Oral granular cell tumor of the lip in an adult patient. *Oral Oncol Extra*. 2006;2:109–111.
33. **Landry J**, Regnier S, Carlotti A, De Maricourt S, Cerceau M.Tumeur d'Abrikossoff de l'ongle: une localisation inhabituelle. *Ann Dermatol Venereol* . 2005 ;132:1165-1170.
34. **Callejo SA**, Kronish JW, Decker SJ, Cohen GR, Rosa RH Jr. Malignant granular cell tumor metastatic to the orbit. *Ophthalmology*. 2000 Mar;107(3):550-4.
35. **Latusiński J,** Kuźniar A. Tumor Abrikossoff of the nasopharynx. *Otolaryngol Pol.* 2004;58:1195-7.
36. **Takayama Y**, Hasuo K, Takahashi N, Nishimiya M, Nonoshita T, Takita Y, Kuroki H. Granular cell tumor presenting as an intradural extramedullary tumor. *Clin Imaging.* 2004;28(4):271-3.
37. **Chae SW**, Sohn JH, Shin HS. Granular cell tumor of the parotid gland. A case report. *Acta Cytol.* 2002;46(3):550-4.

38. **Barrande** G, Kujas M, Gancel A, Turpin G, Bruckert E, Kuhn JM, Luton JP. Granular cell tumors. Rare tumors of the neurohypophysis. *Presse Med.* 1995;24(30):1376-80.
39. **Tanaka Y**, Sasaki Y, Kobayashi T et al. Granular cell tumor of the corpus cavernosum of the penis. *J Ural* 1991;146:1596-7
40. **Sabet SJ**, Tarbet KJ, Lemke BN, Smith ME, Albert DM. Granular cell tumor of the lacrimal sac and nasolacrimal duct: no invasive behavior with incomplete resection. *Ophthalmology.* 2000;107(11):1992-4
41. **Porta N**, Mazzitelli R, Cacciotti J, Cirenza M, Labate A, Lo Schiavo MG, Laghi A, Petrozza V, Della Rocca C. A case report of a rare intramuscular granular cell tumor. *Diagn Pathol.* 2015;10(1):162.
42. **Strong EW**, McDivitt RW, Bransfield RD. Granular cell myoblastoma. *Cancer* 1970;25: 415–421.
43. **Benisch BM**, Abt AB, Abramson A. Granular cell myoblastoma of trachea associated with pregnancy. *Chest* 1973 May;63(5):832-3.
44. **Ipakchi R**, Zager WH, de Baca ME, Bloedon E, McCue PA, Zwillenberg D. Granular cell tumor of the trachea in pregnancy: a case report and review of literature. *Laryngoscope*. 2004;114(1):143-7.
45. **Dunn TB**, Green AW. Cysts of the epididymis, cancer of the cervix, granular cell myoblastoma and other lesions after estrogen injection in newborn mice. *J Natl Cancer Inst*. 1963;31:425-55.
46. **Markovits JE**, Sahota PS: Aromatase inhibitors prevent spontaneous granular cell tumors in the distal female reproductive tract of Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol*. 2000;28:799-801.
47. **Finkel G**, Lane B. Granular cell variant of neurofibromatosis: ultrastructure of benign and malignant tumors. *Hum Pathol.* 1982(10):959-63.
48. **Schrader KA**, Nelson TN, De Luca A, Huntsman DG, McGillivray BC. Multiple granular cell tumors are an associated feature of LEOPARD syndrome caused by mutation in PTPN11. *Clin Genet 2009*: 75: 185–189.
49. **Tomson N**, Abdullah A, Tan CY. Multiple granular cell tumors in a child with growth retardation. Report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2006; 45(11):1358-61.
50. **Bakos L**. Multiple cutaneous granular cell tumours with systemic defects: a distinct entity? *Int J Dermatol* 1993;32:432–435.
51. **http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de**/artikel?id=2270
52. **http://www.pediatricsconsultant360.com**/content/congenital-epulis
53. **Rifkin RH**, Blocker SH, Palmer JO, Ternberg JL. Multiple granular cell tumors. A familial occurrence in children. *Arch Surg*. 1986;121(8):945-7.
54. **http://www.pathologyoutlines.com**/topic/lungtumorgranularcelltumor.html
55. **Battistella M**, Cribier B, Feugeas JP, Roux J, Le Pelletier F, Pinquier L, Plantier F. Cutaneous Histopathology Section of the French Society of Dermatology. Vascular invasion and other invasive features in granular cell tumours of the skin: a multicentre study of 119 cases. *J Clin Pathol.* 2014;67(1):19-25.

56. Gayen T, Das A, Shome K, Bandyopadhyay D, Das D, Saha A. Granular Cell Tumor: An Uncommon Benign Neoplasm. *Indian J Dermatol.* 2015;60(3):322.

57. Lipkin-Moore Z, Thomas RM, Rothstein RD. Multifocal synchronous granular cell tumors of the gastrointestinal tract. *ACG Case Rep J*. 2014;1(4):193-5.

58. Redjaee B, Rohatgi PK, Herman MA. Multicentric endobronchial granular cell myoblastoma. *Chest* 1990;98:945-48

59. Hornick JL. *Practical Soft Tissue Pathology*: *A Diagnostic Approach, 1st edition:* A Volume in the Pattern Recognition Series, Elsevier Health Sciences, 2013, 592 pages *(174-6).*

60. Hernandez G, Haponik E, Summer W. Granular cell tumour of the bronchus : bronchoscopic and clinical features. *Thorax* 1986 ;41:927-931

61. Andre E, Thurm C, Cervellione K, Ren S, Patel K. Endobronchial granular cell tumor and concomitant adenocarcinoma of the lung in a 60-year-old male. *Lung cancer* 2012; 142:625A.

62. http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastgct.html

63. An JS, Han SH, Hwang SB, Lee JH, Min BW, Um JW, Lee ES, Park HR, Kim YS. Granular cell tumors of the abdominal wall. *Yonsei Med J*. 2007;48(4):727-30.

64. Colby TV, Koss MN, Travis WD. Atlas of tumor pathology / Tumors of the lower respiratory tract, Washington D.C: Armed Forces Institute of Pathology; Bethesda, 1995. 3rd series, fasc 13

65. Barkan GA, Paulino AF. Are epidermal growth factor and transforming growth factor responsible for pseudoepitheliomatous hyperplasiaassociated with granular cell tumors? *Ann Diagn Pathol.* 2003;7(2):73-7.

66. Guillou L, Gloor E, Anani PA, Kaelin R. Bronchial granular-cell tumor. Report of a case with preoperative cytologic diagnosis on bronchial brushings and immunohistochemical studies. *Acta Cytol.* 1991;35(4):375-80.

67. Chen KT. Cytology of bronchial benign granular-cell tumor. *Acta Cytol.* 1991;35(4):381-4.

68. Smith AR, Gilbert CF, Strausbauch P, Silverman JF. Fine needle aspiration cytology of a mediastinal granular cell tumor with histologic confirmation and ancillary studies. A case report. *Acta Cytol.* 1998;42(4):1011-6.

69. Koshy J, Schnadig V, Nawgiri R. Is fine needle aspiration cytology a useful diagnostic tool for granular cell tumors? A cytohistological review with emphasis on pitfalls. *Cytojournal.* 2014;11:28.

70. Thomas L, Risbud M, Gabriel JB, Caces W, Chauhan PM. Cytomorphology of granular-cell tumor of the bronchus. A case report. *Acta Cytol.* 1984;28(2):129-32.

71. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998;22:779-94.

72. Nasser H, Danforth RD Jr, Sunbuli M, Dimitrijevic O. Malignant granular cell tumor: case report with a novel karyotype and review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. 2010; 14(4):273-8.

73. Ogino S, al-Kaisi N, Abdul-Karim FW. Cytopathology of oncocytic carcinoid tumor of the lung mimicking granular cell tumor. A case report. *Acta Cytol.* 2000;44(2):247-50

74. **Hoess C**, Freitag K, Kolben M, Allgayer B, Laemmer-Skarke I, Nathrath WB, Avril N, Roemer W, Schwaiger M, Graeff H. FDG PET evaluation of granular cell tumor of the breast. *J Nucl Med* 1998;39:1398-401.
75. **Fisher ER**, Welchsler H. Granular cell myoblastoma: a misnomer. *Cancer* 1962; 15: 936–945.
76. **Moreira LS**, Dani R. Treatment of granular cell tumor of the esophagus by endoscopic injection of dehydrated alcohol. *Am J Gastroenterol* 1992;87:659-61.
77. **Sposto M.R.,** Navarro C.M., de Andrade C.R. Granular cell tumour (Abrikossof tumour): case report. *Oral. Oncol*. 2006;42:194-197.
78. **Becelli R**, Perugini M, Gasparini G, Cassoni A, Fabiani F. Abrikossoff's tumour. *J. Craniofac. Surg* 2001;12:78–81.
79. **Brooks J**. Malignant granular cell tumors (« myoblastomas »). In : Williams CJ, Krikorian JG, Green MR, Raghavan D, eds. *Textbook of uncommon cancer.* Sussex, United Kingdom : John Wiley & son's LTD, 1988:669-82
80. **Gomard-Mennesson E**, Isaac S, Freymond N, et al. Pulmonary metastases from Abrikossoff's tumor. Transformation capability of a benign granular cell tumor. *Rev Mal Respir. 2007*;24:900-904.
81. **Ravich A**, Stout AP, Ravich RA. Malignant granular cell myoblastoma involving the urinary bladder. *Ann Surg* 1945 ;121:361-372.
82. **Elkousy H**, Harrelson J, Dodd L, Martinez S, Scully S. Granular cell tumors of the extremities. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;(380):191-8.
83. **Jardines L**, Cheung L, LiVolsi V, Hendrickson S, Brooks JJ. Malignant granular cell tumors: report of a case and review of the literature. *Surgery* 1994 ;116:49-54.
84. **Papachristou DJ**, Palekar A, Surti U, Cieply K, McGough RL, Rao UN. Malignant granular cell tumor of the ulnar nerve with novel cytogenetic and molecular genetic findings.*Cancer Genet Cytogenet.* 2009;191(1):46-50.
85. **Parayno** PP, August CZ. Malignant granular cell tumor. Report of a case with DNA ploidy analysis. *Arch Pathol Lab Med.* 1996;120(3):296-300.
86. **Kanat O**, Ozguc H, Yalcinkaya U, Cubukcu E. A case of granular cell tumor with an interesting clinical course. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(2):193-5.
87. **Aksoy S**, Abali H, Kilickap S, Harputluoglu H, Erman M. Metastatic granular cell tumor: a case report and review of the literature. *Acta Oncol.* 2006;45(1):91-4.
88. **Simsir A**, Osborne BM, Greenebaum E. Malignant granular cell tumor: a case report and review of the recent literature. *Hum Pathol.* 1996;27(8):853–8.
89. **Rosenthal SA**, Livolsi VA, Turrisi AT. Adjuvant radiotherapy for recurrent granular cell tumor. *Cancer* 1990;65:897-900
90. **Friedman DI**, Rao NA, Sadun AA et al. Malignant granular cell tumor of the posterior orbit. *Orbit* 1990;9: 155-63
91. **Kanat O**, Yalcinkaya U, Akbunar T, Kurt E, Evrensel T, Manavoglu O. Gemcitabine plus paclitaxel may be a promising chemotherapy regimen for metastatic granular cell tumour. *Clin Oncol.* 2008;20(1):93-6.

92. **Conley AP**, Koplin S, Caracciollo JT, Reed DR, Webber NP, Attia S. Dramatic response to pazopanib in a patient with metastatic malignant granular cell tumor. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):107-10.
93. **Morita S**,Hiramatsu M, Sugishita M, Gyawali B, Shibata T, Shimokata T, Urakawa H, Mitsuma A, Moritani S, Kubota T, Ichihara S, Ando Y. Pazopanib monotherapy in a patient with a malignant granular cell tumor originating from the right orbit: A case report. *Oncology Letters*. 2015;10(2):972-4
94. **McGuire LS**, Yakoub D, Möller MG, Rosenberg A, Livingstone A. Malignant granular cell tumor of the back: a case report and review of the literature. *Case Rep Med.* 2014; 794648.
95. **Frenckner P**. Occurrence of so called myoblastomas in mouth and upper air passages. Report of five cases. *Acta Otolaryngol* 1938;26:689-701.
96. **Ostermiller** WE, Comer TF, Vakil HC. Endobronchial granular cell myoblastoma. A report of three cases and review of the literature. *Ann Thorac Surg*. 1970;9:143-8.
97. **Valenstein** SL, Thurer RJ. Granular cell myoblastoma of the bronchus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978;76:465-8.
98. **Villena V**, Asensio Sánchez S, De Miguel Poch E, Hernández Blasco L, Alfaro Abreu J, Martín, Escribano P. Tracheobronchial granular-cell tumors. A report of 8 cases. *Arch Bronconeumol.* 1997;33(9):434-7.
99. Peterson LJ. Granular-cell tumor review of the literature and report of a case. *Oral Surg.* 1974;37(5):728–35.
100. Billeret Lebranchu V. Granular cell tumor. Epidemiology of 263 cases. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1999;47(1):26-30.
101. Saint-Blancard P, Natali F, Dufau JP, L'Her P, Le Vagueresse R. Endobronchial granular cell tumor. A report of two cases in the course of staging of ORL cancers. *Arch Anat Cytol Pathol*. 1998;46(3):204-7.
102. Robinson JM, Knoll R, Henry DA. Intrathoracic granular cell myoblastoma. *South Med J.* 1988 Nov;81(11):1453-7.
103. Finck C, Moront M, Newton C, Timmapuri S, Lyons J, Rozans M, de Chadarevian JP, Halligan G. Pediatric granular cell tumor of the tracheobronchial tree. *J Pediatr Surg.* 2008;43(3):568-70.
104. Desai DP, Maddalozzo J, Holinger LD. Granular cell tumor of the trachea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(4):595-8.
105. Badyal RK, Vasishta RK, Kakkar N, Mishra AK. Benign granular cell tumor of the lung in a child–a case report. *Fetal Pediatr Pathol.* 2014;33(3):191-5.
106. Daniel TM, Smith RH, Faunce HF, Sylvest VM. Transbronchoscopic versus surgical resection of the tracheobronchial granular cell myoblastoma. Suggested approach based on follow-up of all treated cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;8:898-903.
107. Young CD, Gay RM. Multiple endobronchial granular cell myoblastomas discovered at bronchoscopy. *Hum Pathol.* 1984;15(2):193-4.
108. McLain WC, Olsen GN, Wooldridge D, Almond CH, Boykin AB. Endotracheal granular cell myoblastoma. A failure of laser therapy. *Chest.* 1984;86(1):136-7.

109. Al-Ghamdi AM, Flint JDA, Muller NL, Stewart KC. Hilar pulmonary granular cell tumor: a case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2000;4(4):245-51.

110. Hurwitz SS, Conlan AA, Gritzman MC, et al. Coexisting granular cell myoblastoma and squamous carcinoma of the bronchus. *Thorax* 1982;37:392-3.

111. Gabriel JB Jr, Thomas L, Mendoza CB, et al. Granular cell tumor of the bronchus coexisting with a bronchogenic adenocarcinoma: a case report. *J Surg Oncol* 1983;24:103-6.

112. Rodgers DR. Coincidental pulmonary granular cell schwannoma and bronchogenic adenocarcinoma. *Alaska Med.* 1973;15(1):4-5.

113. Venur VA, Zhang G, Farver C, Mukhopadhyay S, Raymond DP, Velcheti V. Coexistent pulmonary granular cell tumor and adenocarcinoma of the lung. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(4):262-4

114. Betsill WL. Cytomorphology of granular cell tumors: A description of four cases. *Acta Cytol.* 1982;26 :734-735

115. Lauro S, Trasatti L, Bria E, Gelibter A, Larosa G, Vecchione A. Malignant bronchial Abrikossoff's tumor and small cell lung cancer: a case report and review. *Anticancer Res*. 2001;21(1B):563-5.

116. Yoon Y, Curry K. Concurrence of granular cell tumor and Mycobacterium tuberculosis. *South Med J*. 2005;98(10):1034-5.

117. Lang SM, Specht D, Hecker E, Ortmann J. Granular cell tumour in a patient with pulmonary tuberculosis. *Pneumologie.* 2008;62(3):158-61.

118. Feillet N, Girault C, Benhamou D, Testard J, Metayer J, Muir JF. A benign broncho-pulmonary lesion may hide another. Association of a granular cell tumor and an intrapulmonary lymphatic ganglion. *Rev Mal Respir.* 1993;10(6):551-3.

119. Kommel RM, Berstein J. Granular cell myoblastoma of the bronchus. Report of case. *Harper Hosp Bull* 1960;18 :20-4.

120. Ramsey JH. Bronchial granular cell myoblastomas. *Arch Otolaryngol* 1955 ;62 :81-3

121. Mullen CV, Hewan-Lowe K, Gilman MJ. Massive hemoptysis associated with granular cell tumor of the bronchus. *South Med J* 1983;76:1452.

122. Fang HY, Wu CY, Huang HJ, Lin YM. Granular cell tumor of the lung. *Lung*. 2010; 188(4):355-7.

123. Gabriel JB Jr, Thomas L, Kondlapoodi P, Haque N, Chauhan PM. Granular cell tumor of the bronchus: a previously unreported cause of hypercalcemia. *J Surg Oncol.* 1983;24(4):338-40.

124. Abdulhamid I, Rabah R. Granular cell tumor of the bronchus. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 30(5):425-8.

125. Shinohara H, Tsuchida M, Hashimoto T, Satoh S, Takeshige M, Hayashi J. Large bronchial granular cell tumor. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57(9):484-7.

126. Coleman BG, Arger PH, Stephenson LW. CT features of endobron- chial granular cell myoblastoma. *J Comput Assist Tomogr* 1984;8: 998–1000.

127. Guarnieri T, Cardinale L, Macchia G, Cortese G, Veltri A. Multiphasic multidetector computed tomography study of a rare tracheal tumor : granular cell tumor. *Case Rep Pulmonol.* 2014;807430.

128. Machida E, Haniuda M, Eguchi T, Kurai M, Yamanda T, Amano J, Ota H. Granular cell tumor of the mediastinum. *Intern Med.* 2003;42(2):178-81.
129. Marciniak E, Choi J, Sachdeva A, Deepak J. EBUS diagnosis of granular cell tumor after negative mediastinoscopy. *Chest*. 2013;144(4_MeetingAbstracts):14A-14A.
130. Cheng AP, Dong MJ, Fu LP, Zhao LJ, Wang XG, Sun WY. A rare case of pulmonary malignant granular cell tumor detected with 18F-FDG PET/CT imaging. *Clin Nucl Med*. 2014;39(9):816-8.
131. Thomas de Montpréville V, Dulmet EM. Granular cell tumours of the lower respiratory tract. *Histopathology.* 1995;27(3):257-62.
132. Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y. Complete removal of a bronchial granular cell tumor by bronchoplasty. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55(7):465-7.
133. Honigmann P, Walz A, Bussmann C, Lerf B. Spontaneous bleeding of an Abrikossoff's tumor a case report. *J Cardiothorac Surg.* 2009;4:57.
134. Kang EH, Lee SH, Na YS, Choi TY, Namgung J, Jeoung BO, Lee HP, Kim JI, Yum HK, Choi SJ, Cho HJ, Lee HK. Two cases of asymetric granular cell tumor of the bronchus detected incidentally by bronchoscopy. *Tuberc Respir Dis.* 1999*;* 46:122-128.

7. Annexes

7.1. Annexe 1
Biographie d'A.Abrikossoff

Aleksei Ivanovich Abrikossoff ou Abrikosov (1875-1955) a mené ses études de médecine à l'université de Moscou.

Diplomé docteur en médecine en 1899, il a d'abord exercé à l'institut universitaire d'anatomopathologie de Moscou, avant d'y être nommé professeur honoraire en 1918.

A partir de 1938, Il participe à la création de la *Moscow Society of Pathologists.*

Entre 1944 et 1951, il exerce la fonction de directeur de *l'Institute of Normal and Pathological Morphology of the Academy of Medical Sciences of the USSR*

Ses domaines de recherche principaux portaient sur la tuberculose pulmonaire, l'étude anatomo-pathologique des ganglions sympathiques et les tumeurs d'origine musculaire.

En 1926, il mène la première analyse détaillée d'une tumeur à cellules granuleuses (rebaptisée « tumeur d'Abrikossoff »), pensant à l'époque que celle ci dérivait d'une origine myogène.



Figure 19 :
Photographie d'Aleksei Ivanovich Abrikossoff (1875-1955)

Il fut décoré de deux *Orders of Lenin* ainsi que d'un *Order of the Red Banner of Labor*, pour l'ensemble de ses travaux et reçu en 1942 le *State Prize of the USSR.*

Sa femme, Fanya Davidovna Vulf-Abrikosova (1895-1965), également pathologiste, fut la première à mettre en évidence les dépôts tissulaires de protéine de Bence-Jones en 1927.

Leur fils unique, Alexei Alexeyevich Abrikosov (1928-???) fut co-lauréat du prix Nobel de physique en 2003.

7.2. Annexe 2
Questionnaire de recueil des cas

VOS COORDONNEES

Nom : Prénom : Centre :

Mail : Téléphone :

CONCERNANT LE PATIENT

Sexe : ☐ Femme ☐ Homme

Initiales :

Date de naissance : Année du diagnostic:

Origine éthnique : ☐ Caucasien ☐ Asiatique ☐ Africain ☐ Hispanique ☐ Autre

Indice de masse corporelle : kg/m²

Perte de poids récente : ☐ oui ☐ non

Tabagisme : ☐ oui / précision : non

Ethylisme : ☐ oui ☐ non

ANTECEDENTS

- Antécédent personnel ou familial de tumeur d'Abrikossof :
  ☐ oui / précision : ☐ non
- Antécédents néoplasiques :
  ☐ oui / précision : ☐ non
- Antécédents pulmonaires :
  ☐ oui / précision : ☐ non
- Antécédents ORL
  ☐ oui / précision : ☐ non
- Autres antécédents notables :

CONCERNANT LA TUMEUR

MODE DE REVELATION

☐ Altération de l'état général ☐ Dyspnée ☐ Hémoptysie ☐ Toux
☐ Découverte fortuite endoscopique Découverte fortuite radiologique ☐ Autre / Précision :

EXAMEN ENDOSCOPIQUE BRONCHIQUE

Nombre de lésion(s) :
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ > 5
☐ Absence de lésion macroscopiquement visible

Topographie / Localisation :

☐ trachée ☐ carène

☐ arbre bronchique droit
☐ tronc souche ☐ lobe sup ☐ lobe moyen ☐ lobe inf
☐ bronche segmentaire / Précision :
☐ bronche sous-segmentaire / Précision :

☐ arbre bronchique gauche
☐ tronc souche ☐ culmen ☐ lingula ☐ lobe inf
☐ bronche segmentaire / Précision :
☐ bronche sous-segmentaire / Précision :

Aspect endobronchique :

Taille : mm Couleur :

Aspect macroscopique :
☐ lésion bourgeonnante ☐ lésion plane ☐ ulcération ☐ Autre / Précision :

Infiltration ?
☐ oui ☐ non

Aspect hypervascularisé ?
☐ oui ☐ non

Biopsies per-fibroscopiques ?
☐ oui ☐ non

➔ nombre de biopsies ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ > 3

➔ sensation sous la pince ☐ Dur ☐ Rénitent ☐ Mou ☐ Autre / Précision :

ANATOMOPATHOLOGIE *Joindre si possible le compte-rendu d'anatomopathologie*

Description en microscopie optique

- Type(s) cellulaire(s) représenté(s) :
- Morphologie cellulaire :
- Index mitotique :
- Organisation architecturale :
- Invasion / Extension au tissu péri-bronchique ? ☐ oui ☐ non
- Emboles vasculaires ? ☐ oui ☐ non

Etude immuno-histochimique

Positivité : ☐ Proteine S-100 ☐ CD-68 ☐ NGFR-5 (nerve growth factor receptor-5)
☐ Calrétinine ☐ NSE ☐ Inhibine alpha
☐ MITF (microphthalmia-associated transcription factor)

IMAGERIE *Joindre si possible le compte-rendu des examens*

TDM thoracique réalisée ?
☐ oui ☐ non
➔ Description radiologique :

Pet scanner réalisé ?
☐ oui ☐ non
➔ Description radiologique :

CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE

Date de diagnostic :

Date d'instauration du traitement :

TRAITEMENT

☐ **Abstention thérapeutique**

☐ **Traitement endoscopique**
☐ Résection à la pince ☐ LASER ☐ Cryothérapie ☐ Thermo-coagulation ☐ Curiethérapie ☐ Autre
➔ Nombre de séances :
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ >3
➔ Complications :

☐ **Traitement chirurgical**
☐ Résection atypique ☐ Lobectomie Autre :
➔ Complications :

☐ **Radiothérapie**
➔ Modalités :
➔ Complications :

☐ **Chimiothérapie**
➔ Modalités :
➔ Complications :

MODALITES DE SURVEILLANCE

☐ contrôle endoscopique
- ➔ rythme : ☐ 3mois ☐ 6 mois ☐ 1 an ☐ 2 ans ☐ 5 ans
- ➔ Nouvelles biopsies ☐ oui ☐ non

☐ surveillance radiologique
- ➔ rythme : ☐ 3mois ☐ 6 mois ☐ 1 an ☐ 2 ans ☐ 5 ans

☐ surveillance clinique

EVOLUTION

☐ Stabilité
☐ Complication loco-régionale / Précision :
☐ Dissémination – métastases / Précision :
☐ Transformation néoplasique / Précision :
☐ Guérison complète / Précision :
☐ Récidive / Précision :

SURVIE

☐ Toujours en vie
☐ Décès / date - cause
☐ Inconnu-perdu de vue

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Merci de votre collaboration.

Résumé

Tumeurs à cellules granuleuses trachéo-bronchiques : résultats d'une étude française multicentrique.

Introduction

Les tumeurs à cellules granuleuses (TCG ou tumeurs d'Abrikossoff) sont des lésions rares, ubiquitaires et le plus souvent bénignes. L'atteinte trachéale ou bronchique est rare. L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques, endoscopiques et les modalités de prise en charge des patients présentant une TCG trachéo-bronchique.

Méthodes

Il s'agissait d'une étude nationale rétrospective multicentrique, menée auprès des membres du Groupe d' Endoscopie de Langue Française. Tous les cas français de TCG trachéales ou bronchiques rapportés entre 1994 et 2013 ont été recueillis.

Résultats

Trente-cinq TCG (10 trachéales, 25 bronchiques) ont été décrites chez 30 patients. L'âge moyen au diagnostic était de 48 ans, avec une prédominance d'hommes (sex ratio = 1.5), le plus souvent fumeurs (83% des patients). Un carcinome bronchique synchrone était retrouvé chez 3 patients (10%). Les modes de découverte fréquents étaient : hémoptysie (14%), pneumopathie récidivante (23%) ou découverte fortuite (27%). En endoscopie, il s'agissait souvent d'une lésion unique blanchâtre, bien limitée, sans hypervascularisation. Le diamètre tumoral était plus important pour les TCG trachéales (23.8mm) que pour les TCG bronchiques (9.8mm). Aucun critère histologique de malignité n'a été retrouvé. Douze patients ont bénéficié d'un traitement endoscopique, avec une résection complète dans 75%des cas, sans effet secondaire. Une exérèse chirurgicale a été pratiquée chez 4 patients, avec une résection complète dans tous les cas. Aucun cas de récidive n'a été rapporté durant les 19 mois de suivi médian. Une décision d'abstention thérapeutique était retenue chez 7 patients. Les informations concernant le traitement étaient manquantes pour 7 autres cas.

Conclusion

Notre travail constitue la plus grande série de TCG trachéo-bronchiques. Malgré leur caractère bénin, le retentissement fonctionnel est parfois sévère et la coexistence avec un carcinome bronchique fréquente. Quand une exérèse est indiquée, le traitement endoscopique permet une résection complète sans récidive dans la plupart des cas. Aucun cas de dégénérescence maligne n'a été décrit.

Mots clef : Bronchoscopie, tumeurs bénignes, traitement