



HAL
open science

Caractérisation morphologique et immunohistochimique des tumeurs neuroendocrines pulmonaires de haut grade opérées

Donatienne Bourlard

► **To cite this version:**

Donatienne Bourlard. Caractérisation morphologique et immunohistochimique des tumeurs neuroendocrines pulmonaires de haut grade opérées. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02368037

HAL Id: dumas-02368037

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02368037>

Submitted on 18 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Caractérisation morphologique et immunohistochimique des tumeurs
neuroendocrines pulmonaires de haut grade opérées**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 1^{er} Octobre 2019

Par Madame Donatienne BOURLARD

Née le 23 janvier 1990 à Grenoble (38)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

| | |
|---|------------------|
| Monsieur le Professeur GARCIA Stéphane | Président |
| Monsieur le Professeur THOMAS Pascal-Alexandre | Assesseur |
| Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent | Assesseur |
| Madame le Docteur POIZAT Flora | Assesseur |
| Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale | Assesseur |



**Caractérisation morphologique et immunohistochimique des tumeurs
neuroendocrines pulmonaires de haut grade opérées**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 1^{er} Octobre 2019

Par Madame Donatienne BOURLARD

Née le 23 janvier 1990 à Grenoble (38)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

| | |
|---|------------------|
| Monsieur le Professeur GARCIA Stéphane | Président |
| Monsieur le Professeur THOMAS Pascal-Alexandre | Assesseur |
| Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent | Assesseur |
| Madame le Docteur POIZAT Flora | Assesseur |
| Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale | Assesseur |

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

Asseseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

| | | | |
|----|------------------------|----|---------------------------|
| MM | AGOSTINI Serge | MM | FAVRE Roger |
| | ALDIGHIERI René | | FIECHI Marius |
| | ALESSANDRINI Pierre | | FARNARIER Georges |
| | ALLIEZ Bernard | | FIGARELLA Jacques |
| | AQUARON Robert | | FONTES Michel |
| | ARGEME Maxime | | FRANCOIS Georges |
| | ASSADOURIAN Robert | | FUENTES Pierre |
| | AUFFRAY Jean-Pierre | | GABRIEL Bernard |
| | AUTILLO-TOUATI Amapola | | GALINIER Louis |
| | AZORIN Jean-Michel | | GALLAIS Hervé |
| | BAILLE Yves | | GAMERRE Marc |
| | BARDOT Jacques | | GARCIN Michel |
| | BARDOT André | | GARNIER Jean-Marc |
| | BERARD Pierre | | GAUTHIER André |
| | BERGOIN Maurice | | GERARD Raymond |
| | BERNARD Dominique | | GEROLAMI-SANTANDREA André |
| | BERNARD Jean-Louis | | GIUDICELLI Roger |
| | BERNARD Pierre-Marie | | GIUDICELLI Sébastien |
| | BERTRAND Edmond | | GOUDARD Alain |
| | BISSET Jean-Pierre | | GOUIN François |
| | BLANC Bernard | | GRILLO Jean-Marie |
| | BLANC Jean-Louis | | GRISOLI François |
| | BOLLINI Gérard | | GROULIER Pierre |
| | BONGRAND Pierre | | HADIDA/SAYAG Jacqueline |
| | BONNEAU Henri | | HASSOUN Jacques |
| | BONNOIT Jean | | HEIM Marc |
| | BORY Michel | | HOUEL Jean |
| | BOTTA Alain | | HUGUET Jean-François |
| | BOURGEADE Augustin | | JAQUET Philippe |
| | BOUVENOT Gilles | | JAMMES Yves |
| | BOUYALA Jean-Marie | | JOUVE Paulette |
| | BREMOND Georges | | JUHAN Claude |
| | BRICOT René | | JUIN Pierre |
| | BRUNET Christian | | KAPHAN Gérard |
| | BUREAU Henri | | KASBARIAN Michel |
| | CAMBOULIVES Jean | | KLEISBAUER Jean-Pierre |
| | CANNONI Maurice | | LACHARD Jean |
| | CARTOUZOU Guy | | LAFFARGUE Pierre |
| | CAU Pierre | | LAUGIER René |
| | CHABOT Jean-Michel | | LE TREUT Yves |
| | CHAMLIAN Albert | | LEVY Samuel |
| | CHARREL Michel | | LOUCHET Edmond |
| | CHAUVEL Patrick | | LOUIS René |
| | CHOUX Maurice | | LUCIANI Jean-Marie |
| | CIANFARANI François | | MAGALON Guy |
| | CLEMENT Robert | | MAGNAN Jacques |
| | COMBALBERT André | | MALLAN- MANCINI Josette |
| | CONTE-DEVOLX Bernard | | MALMEJAC Claude |
| | CORRIOL Jacques | | MARANINCHI Dominique |
| | COULANGE Christian | | MARTIN Claude |
| | DALMAS Henri | | MATTEI Jean François |
| | DE MICO Philippe | | MERCIER Claude |
| | DESSEIN Alain | | METGE Paul |
| | DELARQUE Alain | | MICHOTEY Georges |
| | DEVIN Robert | | MILLET Yves |
| | DEVRED Philippe | | MIRANDA François |
| | DJIANE Pierre | | MONFORT Gérard |
| | DONNET Vincent | | MONGES André |
| | DUCASSOU Jacques | | MONGIN Maurice |
| | DUFOUR Michel | | MONTIES Jean-Raoul |
| | DUMON Henri | | NAZARIAN Serge |
| | ENJALBERT Alain | | NICOLI René |

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

| | | |
|-------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | LEVY Samuel | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | PONCET Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | KASBARIAN Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | ROBERTOUX Pierre | 31/08/2011 |

2009

| | | |
|------------------|-----------------|------------|
| M. le Professeur | DJIANE Pierre | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |

2010

| | | |
|------------------|----------------|------------|
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
|------------------|----------------|------------|

2011

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique | 31/08/2015 |

2012

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2015 |

2013

| | | |
|------------------|----------------------------|------------|
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUF0 Marcel | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2016 |

2014

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FUENTES Pierre | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

2015

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | COULANGE Christian | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2016 |

2016

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTES Bernard | 31/08/2019 |

2017

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard | 31/08/2018 |

2018

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2019 |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert | CHINOT Olivier | GRIMAUD Jean-Charles |
| ALBANESE Jacques | CHOSSEGROS Cyrille | GROB Jean-Jacques |
| ALIMI Yves | <i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i> | GUEDJ Eric |
| AMABILE Philippe | COLLART Frédéric | GUIEU Régis |
| AMBROSI Pierre | COSTELLO Régis | GUIS Sandrine |
| ANDRE Nicolas | COURBIERE Blandine | GUYE Maxime |
| ARGENSON Jean-Noël | COWEN Didier | GUYOT Laurent |
| ASTOUL Philippe | CRAVELLO Ludovic | GUYS Jean-Michel |
| ATTARIAN Shahram | CUISSET Thomas | HABIB Gilbert |
| AUDOUIN Bertrand | CURVALE Georges | HARDWIGSEN Jean |
| AUQUIER Pascal | DA FONSECA David | HARLE Jean-Robert |
| AVIERINOS Jean-François | DAHAN-ALCARAZ Laetitia | <i>HOFFART Louis Disponibilité</i> |
| AZULAY Jean-Philippe | DANIEL Laurent | HOUVENAEGHEL Gilles |
| BAILLY Daniel | DARMON Patrice | JACQUIER Alexis |
| BARLESI Fabrice | D'ERCOLE Claude | JOURDE-CHICHE Noémie |
| BARLIER-SETTI Anne | D'JOURNO Xavier | JOUVE Jean-Luc |
| BARTHET Marc | DEHARO Jean-Claude | KAPLANSKI Gilles |
| BARTOLI Christophe | DELAPORTE Emmanuel | KARSENTY Gilles |
| BARTOLI Jean-Michel | DELPERO Jean-Robert | KERBAUL François |
| BARTOLI Michel | DENIS Danièle | KRAHN Martin |
| BARTOLOMEI Fabrice | DISDIER Patrick | LAFFORGUE Pierre |
| BASTIDE Cyrille | DODDOLI Christophe | LAGIER Jean-Christophe |
| BENSOUSSAN Laurent | DRANCOURT Michel | LAMBAUDIE Eric |
| BERBIS Philippe | DUBUS Jean-Christophe | LANCON Christophe |
| BERDAH Stéphane | DUFFAUD Florence | LA SCOLA Bernard |
| <i>BERLAND Yvon Surnombre</i> | DUFOUR Henry | LAUNAY Franck |
| BERNARD Jean-Paul | DURAND Jean-Marc | LAVIEILLE Jean-Pierre |
| BEROUD Christophe | DUSSOL Bertrand | LE CORROLLER Thomas |
| BERTUCCI François | EUSEBIO Alexandre | LECHEVALLIER Eric |
| BLAISE Didier | FAKHRY Nicolas | LEGRE Régis |
| BLIN Olivier | <i>FAUGERE Gérard Surnombre</i> | LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale |
| BLONDEL Benjamin | FELICIAN Olivier | LEONE Marc |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie | FENOLLAR Florence | LEONETTI Georges |
| BONELLO Laurent | FIGARELLA/BRANGER Dominique | LEPIDI Hubert |
| BONNET Jean-Louis | FLECHER Xavier | LEVY Nicolas |
| <i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i> | FOURNIER Pierre-Edouard | MACE Loïc |
| BOUBLI Léon | <i>FRANCES Yves Surnombre</i> | MAGNAN Pierre-Edouard |
| BOUFI Mourad | FRANCESCHI Frédéric | <i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i> |
| BOYER Laurent | FUENTES Stéphane | MEGE Jean-Louis |
| BREGEON Fabienne | GABERT Jean | MERROT Thierry |
| BRETELLE Florence | GABORIT Bénédicte | METZLER/GUILLEMAIN Catherine |
| BROUQUI Philippe | GAINNIER Marc | MEYER/DUTOUR Anne |
| BRUDER Nicolas | GARCIA Stéphane | MICCALEF/ROLL Joëlle |
| BRUE Thierry | GARIBOLDI Vlad | MICHEL Fabrice |
| BRUNET Philippe | GAUDART Jean | MICHEL Gérard |
| BURTEY Stéphane | GAUDY-MARQUESTE Caroline | MICHEL Justin |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier | GENTILE Stéphanie | MICHELET Pierre |
| CASANOVA Dominique | GERBEAUX Patrick | MILH Mathieu |
| CASTINETTI Frédéric | GEROLAMI/SANTANDREA René | MOAL Valérie |
| CECCALDI Mathieu | GILBERT/ALESSI Marie-Christine | MONCLA Anne |
| CHAGNAUD Christophe | GIORGI Roch | MORANGE Pierre-Emmanuel |
| CHAMBOST Hervé | GIOVANNI Antoine | MOULIN Guy |
| CHAMPSAUR Pierre | GIRARD Nadine | MOUTARDIER Vincent |
| CHANEZ Pascal | GIRAUD/CHABROL Brigitte | <i>MUNDLER Olivier Surnombre</i> |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GONCALVES Anthony | NAUDIN Jean |
| CHARREL Rémi | GORINCOUR Guillaume | NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier |
| <i>CHARPIN Denis Surnombre</i> | GRANEL/REY Brigitte | NICOLLAS Richard |
| CHAUMOITRE Kathia | GRANVAL Philippe | OLIVE Daniel |
| CHIARONI Jacques | GREILLIER Laurent | OUAFIK L'Houcine |

| | | |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| PAGANELLI Franck | ROCHE Pierre-Hugues | THOMAS Pascal |
| PANUEL Michel | ROCH Antoine | THUNY Franck |
| PAPAZIAN Laurent | ROCHWERGER Richard | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès |
| PAROLA Philippe | ROLL Patrice | TRIGLIA Jean-Michel |
| <i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i> | ROSSI Dominique | TROPIANO Patrick |
| PELISSIER-ALICOT Anne-Laure | ROSSI Pascal | TSIMARATOS Michel |
| PELLETIER Jean | ROUDIER Jean | TURRINI Olivier |
| PERRIN Jeanne | SALAS Sébastien | VALERO René |
| PETIT Philippe | <i>SAMBUC Roland Surnombre</i> | VAROQUAUX Arthur Damien |
| PHAM Thao | SARLES Jacques | VELLY Lionel |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique | SARLES/PHILIP Nicole | VEY Norbert |
| PIQUET Philippe | SARLON-BARTOLI Gabrielle | VIDAL Vincent |
| PIRRO Nicolas | SCAVARDA Didier | VIENS Patrice |
| POINSO François | SCHLEINITZ Nicolas | VILLANI Patrick |
| RACCAH Denis | SEBAG Frédéric | VITON Jean-Michel |
| RANQUE Stéphane | SEITZ Jean-François | VITTON Véronique |
| RAOULT Didier | SIELEZNEFF Igor | VIEHWEGER Heide Elke |
| REGIS Jean | SIMON Nicolas | VIVIER Eric |
| REYNAUD/GAUBERT Martine | STEIN Andréas | XERRI Luc |
| REYNAUD Rachel | TAIEB David | |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth | THIRION Xavier | |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

| | | |
|---|--------------------------------------|-------------------------|
| ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>) | EBBO Mikaël | NGUYEN PHONG Karine |
| AHERFI Sarah | FABRE Alexandre | NINOVE Laetitia |
| ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>) | FAURE Alice | NOUGAIREDE Antoine |
| ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>) | FOLETTI Jean- Marc | OLLIVIER Matthieu |
| BARTHELEMY Pierre | FOUILLOUX Virginie | OVAERT Caroline |
| BEGE Thierry | FROMNOT Julien | PAULMYER/LACROIX Odile |
| BELIARD Sophie | GASTALDI Marguerite | PESENTI Sébastien |
| BERBIS Julie | GELSI/BOYER Véronique | RESSEGUIER Noémie |
| BERGE-LEFRANC Jean-Louis | GIUSIANO Bernard | REY Marc |
| BERTRAND Baptiste | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie | ROBERT Philippe |
| BEYER-BERJOT Laura | GONZALEZ Jean-Michel | SABATIER Renaud |
| BIRNBAUM David | GOURIET Frédérique | SARI-MINODIER Irène |
| BONINI Francesca | GRAILLON Thomas | SAVEANU Alexandru |
| BOUCRAUT Joseph | GRISOLI Dominique | SECQ Véronique |
| BOULAMERY Audrey | GUERIN Carole | SUCHON Pierre |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné | TABOURET Emeline |
| BUFFAT Christophe | GUIDON Catherine | TOGA Caroline |
| CAMILLERI Serge | HAUTIER/KRAHN Aurélie | TOGA Isabelle |
| CARRON Romain | HRAIECH Sami | TOMASINI Pascale |
| CASSAGNE Carole | KASPI-PEZZOLI Elise | TOSELLO Barthélémy |
| CHAUDET Hervé | L'OLLIVIER Coralie | TROUSSE Delphine |
| CHRETIEN Anne-Sophie | LABIT-BOUVIER Corinne | TUCHTAN-TORRENTS Lucile |
| COZE Carole | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina | VELY Frédéric |
| CUNY Thomas | LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>) | VION-DURY Jean |
| DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>) | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude | ZATTARA/CANNONI Hélène |
| DALES Jean-Philippe | LEVY/MOZZICONACCI Annie | |
| DAUMAS Aurélie | LOOSVELD Marie | |
| DEGEORGES/VITTE Joëlle | MANCINI Julien | |
| DELLIAUX Stéphane | MARY Charles | |
| DESPLAT/JEGO Sophie | MASCAUX Céline | |
| DEVILLIER Raynier | MAUES DE PAULA André | |
| DUBOURG Grégory | MILLION Matthieu | |
| DUFOUR Jean-Charles | MOTTOLA GHIGO Giovanna | |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

| | | |
|------------------------------|------------------------------|----------------|
| ABU ZINEH Mohammad | DEGIOANNI/SALLE Anna | RUEL Jérôme |
| BARBACARU/PERLES T. A. | DESNUES Benoît | THOLLON Lionel |
| BERLAND/BENHAIM Caroline | MARANINCHI Marie | THIRION Sylvie |
| BOUCAULT/GARROUSTE Françoise | MERHEJ/CHAUVEAU Vicky | VERNA Emeline |
| BOYER Sylvie | MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte | |
| COLSON Sébastien | POGGI Marjorie | |

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)
 MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)
 COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury

A Monsieur le Professeur GARCIA Stéphane,

Un immense merci d'avoir accepté de diriger mon travail et de présider ce Jury aujourd'hui. Merci pour ta grande disponibilité et tes conseils judicieux durant la réalisation de ce travail. C'est un grand honneur pour moi de rejoindre très prochainement l'équipe médicale du service d'Anatomopathologie de l'Hôpital Nord.

A Monsieur le Professeur THOMAS Pascal-Alexandre,

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce Jury, je vous remercie pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, notamment en me donnant accès à votre base de données. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent,

Vous me faites l'honneur de participer à ce Jury, je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail à la lumière de votre expertise en Oncologie Pneumologique.

A Madame le Docteur POIZAT Flora,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de Thèse et ainsi d'apporter ton expertise dans le domaine de la pathologie neuroendocrine digestive. C'est avec un immense plaisir que je clôture cet internat à tes côtés. Merci pour toutes ces connaissances que tu m'as transmises.

A Madame le Docteur TOMASINI Pascale,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon Jury de Thèse et de l'intérêt que vous avez porté pour juger ce travail.

Aux Professeurs, à mes Maîtres

A Monsieur le Professeur GARCIA Stéphane,

Merci pour ton précieux enseignement notamment en pathologie thoracique et digestive. Je garde un excellent souvenir de nos nombreuses séances collégiales au multi-têtes où comme tu nous le répétais souvent il fallait apprendre à « regarder » les lames ! Merci pour la confiance que tu m'accordes en me permettant d'être AHU dans ton service, je t'en suis extrêmement reconnaissante.

A Madame le Professeur FIGARELLA-BRANGER Dominique,

Merci pour ces trois semestres effectués dans votre service qui furent très formateurs.

A Monsieur le Professeur DANIEL Laurent,

Merci pour votre disponibilité et votre aide précieuse quant à nos orientations futures. Merci pour votre enseignement en uropathologie, c'était un plaisir d'apprendre à vos côtés.

A Monsieur le Professeur XERRI Luc,

Je vous remercie pour ces deux semestres passés dans votre service et ces enseignements collégiaux au multi-têtes dans le but de percer les mystères de l'hématopathologie...

Aux MCU, Praticiens Hospitaliers et AHU

A toute l'équipe médicale de l'Hôpital Nord, je suis ravie et très honorée de vous rejoindre prochainement en tant qu'AHU.

Au Docteur Sophie Giusiano, merci pour ton précieux enseignement notamment en pathologie urologique mais également pour tes conseils éclairés lors des examens extemporanés. Je suis très contente de pouvoir poursuivre un bout de chemin avec toi.

Au Docteur Amina Djemli, merci pour ton aide précieuse en gynécopathologie et pour ta grande gentillesse. C'est avec un immense plaisir que je rejoins prochainement l'équipe Nordiste.

Au Docteur Jean-Philippe Dales, merci pour ton apprentissage en dermatopathologie, pour ta gentillesse et ta disponibilité en toutes circonstances.

Au Docteur Marion Carmassi, j'ai beaucoup apprécié travailler avec toi durant mes semestres à l'hôpital Nord. Merci pour ton enseignement de très grande qualité, pour ta bonne humeur et ta spontanéité.

Au Docteur Kevin Caselles, merci pour tous tes précieux conseils, ton calme et ton professionnalisme. J'ai énormément apprécié travailler avec toi et je suis heureuse de pouvoir poursuivre cela.

Au Docteur Julien Touzlian, ça y'est c'est mon tour... Ju, je ne te remercierai jamais assez pour tes conseils précieux dans la réalisation de ce travail et pour ta grande disponibilité. Merci pour ta générosité, ton écoute et pour toutes nos discussions enrichissantes durant nos différents semestres passés ensemble. Je suis très heureuse de poursuivre le chemin avec toi à l'Hôpital Nord.

A toute l'équipe médicale de l'Institut Paoli-Calmettes,

Au Docteur Jeanne Thomassin, on peut dire que tu m'as donné le goût de l'anapath et plus particulièrement de la pathologie mammaire. Avec toi tout paraît simple et limpide. Merci pour cet enseignement de très grande qualité, pour ta spontanéité et ton enthousiasme. Merci du fond du cœur Docteur Jean-Jeanne !

Au Docteur Flora Poizat, merci pour enseignement en pathologie digestive, pour ton professionnalisme, ta joie de vivre et ces heures de macro musicale !

Au Docteur Sébastien Taix, merci pour ton enseignement de très grande qualité lors de mes stages à l'IPC notamment en Hématopathologie.

Au Docteur Morgan Avenin, merci pour tous ces moments de bonne humeur et de rire, que ce soit dans les couloirs de l'IPC ou à Saint-Gervais. Merci aussi pour toutes ces belles découvertes musicales et tes conseils avisés.

Au Professeur Emmanuelle Charafe-Jauffret et aux Docteurs Maria Paciencia, Marie-Mélanie Dauplat, Cécile De Biasi et Lénaig Mescam, merci pour tout ce que vous m'avez appris, c'était un réel plaisir de travailler au sein d'une équipe comme la vôtre.

A toute l'équipe médicale de la Timone,

Au Docteur Nicolas Macagno, merci pour ton enseignement et ton expertise dans le domaine de la dermatopathologie ainsi que pour ton investissement dans la formation des internes et tes cours de DES de très grande qualité.

Au Docteur Corinne Bouvier, merci de m'avoir fait découvrir le monde de la pathologie osseuse qui peut paraître abstrait au premier regard mais qui grâce à tes explications l'est déjà beaucoup moins !

Au Docteur Aurélie Haffner, à mon assistante préférée, si consciencieuse et brillante ! Merci pour ces moments passés ensemble à l'IPC, l'Hôpital Nord ou bien Saint-Gervais. J'espère que l'on aura de nouveau l'occasion de travailler ensemble.

Au Professeur Hubert Lepidi et aux Docteurs Radia Fritih, Julia Torrents, Jean Del Grande, Wassim Essamet, André Maues de Paula, merci pour ces 3 semestres passés ensemble, j'ai beaucoup apprécié apprendre à vos côtés.

A toute l'équipe médicale d'Aix

Au Docteur Marie-Clotilde Charton-Bain, merci pour votre accueil et votre disponibilité durant mon stage effectué dans votre service. J'en garde un excellent souvenir et ce semestre restera un temps fort de mon internat.

Au Docteur Patrice Grelier, merci pour tout ce que tu m'as appris notamment en dermatopathologie, merci pour tes « lames devinettes », ton humour et ta gentillesse. Je n'oublierai jamais tes conseils avisés et bienveillants quant à l'exercice de notre métier. Tu

m'as fait confiance en me permettant d'effectuer mes premiers pas dans le monde du libéral et je t'en suis extrêmement reconnaissante.

Au Docteur Cristina Gavril, Cristina merci pour ta gentillesse et pour tout ce que tu m'as appris durant mon stage à l'Hôpital d'Aix. Merci aussi pour tes délicieuses boulettes !

A toute l'équipe médicale du service de Biologie Cellulaire de la Timone

Aux Docteurs Elise Kaspi, Diane Frankel, et au Professeur Patrice Roll, je vous remercie pour votre gentillesse et pour ces 6 mois passés dans votre service pendant lesquelles j'ai beaucoup appris en Cytologie.

Et aux autres médecins que j'ai eu la chance de rencontrer

Au Docteur Véronique Secq, merci pour ton enseignement de très grande qualité et pour ton expertise dans le domaine de la pathologie pulmonaire. Ce fut un plaisir d'apprendre à tes côtés.

A Inssaf, quand nous nous sommes rencontrées tu débutais tout juste ton assistanat. Merci pour toutes ces connaissances que tu m'as transmises durant mon stage à l'Hôpital d'Aix, c'était un réel plaisir de travailler avec toi et j'espère que l'occasion se présentera à nouveau.

Aux Docteurs Paoli-Labbé, je vous remercie pour votre accueil lors de mon remplacement au Centre de Pathologie Bastiais. Ce fut une expérience extrêmement enrichissante.

A mes co-internes,

Tout d'abord un grand merci à **Anaïs, Alexandra, Ilona, Claire, Romain et Thomas** pour votre aide et votre soutien pendant ce semestre, sans vous cela aura été beaucoup plus compliqué. Merci de m'avoir écoutée et soutenue pendant mes instants de doute, merci pour ces moments de rire et de complicité.

A Anaïs, ma co-interne pour la troisième fois, merci pour ta joie de vivre et ton rire si communicatif. C'est toujours un plaisir de travailler en ta compagnie. T'es vraiment « une cool-girl ». Je te souhaite 6 mois de bonheur en Nouvelle-Ca !

A Alexandra, j'ai débuté mon internat avec toi et je le termine à tes côtés également. Merci pour ta sensibilité, ton attention et pour tous ces moments de rire (et de coméage), c'était un immense plaisir de travailler à toi.

A Ilona, j'admire ton sérieux et ton professionnalisme. Ce fut un plaisir de travailler ensemble.

A Claire, notre dermato préférée ! Merci pour ce semestre, pour ton dynamisme, ta joie de vivre et ton optimisme exemplaire.

A Romain, nous avons été co-internes à deux reprises durant les semestres d'été. C'était très agréable de travailler à côté, merci pour ta grande disponibilité et ta sérénité en toutes circonstances. Je te souhaite plein de bonheur avec ta fille Lisa.

A Thomas (Kevin), notre radiologue préféré ! Merci pour ton soutien mais également pour ton aide précieuse en macrro. Ce fut une très belle rencontre, je suis heureuse d'avoir fait ta connaissance. Grâce à toi je connais désormais la date de naissance de Mylène !

Merci à tous mes co-internes anatomopathologistes :

A Hugo, dit Nihoush, quelle belle rencontre en ce semestre d'hiver à l'Hôpital Nord ! C'était ton premier stage et tu m'as littéralement bluffée par ta grande maturité. Merci pour tous ces bons moments passés en ta compagnie sur la piste de danse ou derrière le multi-tête. J'admire ton optimisme et ta cool-attitude, j'ai hâte d'être ta chef pour te montrer qui est vraiment picolette...

A Hugo T, j'ai eu le plaisir de commencer l'anapath à tes côtés et j'ai appris à te connaître au fil des mois, d'abord en appréciant ton sérieux puis en découvrant cet humour toujours bien placé. Merci pour ces deux très agréables semestres au Nord.

A Loïc, nous n'avons pas eu l'occasion de réaliser un stage ensemble mais cela aurait été avec grand plaisir. Tu as une motivation et une énergie débordante, merci de prendre autant à cœur ton rôle de référent qui n'est pas toujours de tout repos !

Et à tous les autres : Kim, Clémence, Coralie, Elicia, Agathe, Marie, Alexandre, Bastien et Thomas, avec qui j'espère avoir la chance de travailler un jour.

A tous mes anciens co-internes « moldus » **Anaïs G, Emeline, Elsa, Floriane, Arnaud, Jérôme, Camille et Sarah**, un grand merci pour votre aide et pour ce regard nouveau que vous apportez à notre spécialité.

Un petit mot particulier à **Jérôme**, mon statisticien préféré, je ne te remercierai jamais assez pour toute l'aide que tu m'as apportée dans la réalisation de mes statistiques. Merci pour ton calme, ta patience et ta persévérance face à mes tableaux pas toujours parfaits. Je te souhaite plein de bonheur et de réussite pour la suite et espère avoir l'occasion de travailler de nouveau avec toi.

A tous les membres des équipes paramédicales et plus particulièrement :

A Mélanie Bentobji, je ne te remercierai jamais assez pour l'aide que tu m'as apportée dans les débuts de ma thèse. Ce fut une très belle rencontre, j'espère avoir l'occasion de travailler avec toi de nouveau.

A Guylaine, ma Guigui, quelle joie de te retrouver tous les matins en macro lors de mon stage à Aix, on papotait, on refaisait le monde... merci pour ton aide, ta gentillesse et ta générosité.

A Florence, Mélanie, Séverine, Candice, Julie et Cindy, les filles merci du fond du cœur pour ces moments de fous rires notamment en « frais » ! Vous formez une équipe formidable. J'espère que l'on aura bientôt l'occasion de se retrouver autour d'un verre au Blackstone !

Merci à toute l'équipe de l'hôpital Nord, que je vais rejoindre : **Chantal, Cathy, Valérie, Samia, Kim, Laurence, Sylvie, Geneviève, Joëlle, Christian, Rachid, Kenza, Leyla, Sophie, Hélène, Lucienne, Amélie, Florence.**

A tous mes amis Marseillais (d'adoption ou non)

A Camille, ma rencontre de l'année 2018, le grand cru, la perle rare... Tout a commencé autour d'une sleeve... et maintenant nous voilà devenues inséparables. Merci pour tout, merci d'être une amie parfaite et d'être présente en toutes circonstances, merci pour ta joie de vivre, ton humour, ta générosité et ton accent anglais. Bientôt nous serons amenées à travailler ensemble à Nord et je suis sûre que ce sera une très belle collaboration #Toubi&Doni.

A mes minimoyes préférés : Ferréole et Laure

Fefou, tout a commencé lors de notre première année d'internat... quel bonheur de t'avoir rencontrée avec tous ces moments magiques passés ensemble, que ce soit dans les calanques, en courant, à Puy, ou tout simplement autour d'un verre. Merci d'être si présente et attentionnée, merci pour cette belle amitié.

Martinou, je me souviens de notre rencontre à l'internat comme si c'était hier. Merci pour tous ces beaux moments d'amitié sportifs et festifs passés en ta compagnie, merci pour ta bonne humeur, ton humour et ta spontanéité. Le meilleur est devant nous, je t'attends à Nord de pied ferme !

A mes supers nanas des Urg : Clémentine, Chloé, Marine et Dalia

J'adore les moments que l'on passe ensemble, notamment au café de la Banque (le QG), à la plage ou sur les pistes de ski. Bientôt notre week-end tant attendu, j'ai hâte de la suite ! **Clem**, ma belle blonde merci d'être toujours présente et à l'écoute, **Chlo** merci pour tes bons conseils et ta joie de vivre, **Marinou** merci pour ton « peps » et pour toutes nos belles soirées, durant lesquelles je redécouvre à chaque fois ta passion pour le chant (cf Clara Luciani).

A Charlotte, Charlie, ma voisine de palier, parce qu'il y avait le feu à la 209... à notre belle rencontre à l'internat. Merci pour tes petites attentions qui me vont droit au cœur.

A Marjo, merci pour ta joie de vivre et pour tous ces bons moments passés ensemble à Marseille ou Pré-Ro. Et pour les prochains que j'espère nombreux.

A François, Françoille, merci pour tous ces moments incroyables passés ensemble que ce soit sur les pistes de ski de Serre-Che ou bien dans les splendides parcs du Kenya à traquer les cheetah !

A François, Poupou, parce qu'on était 4 jeunes pleins d'avenir dans notre mini-bus en plein coeur du Masai-Mara... Merci pour ces fantastiques souvenirs de vacances !

Et à tous les autres dont j'ai eu la chance de faire la connaissance depuis le début de mon internat : Marie A, Abira, Charlotte, Lisa, Anne-Claire, Vinette, Ugo, Robin, Thomas R...

A tous mes amis grenoblois rencontrés pendant l'externat,

A la coloc de la rue d'Arcole, ou bien devrais-je dire la famille ?!

A Vera, quel bonheur de t'avoir au quotidien ! Merci pour tous ces moments de complicité, de rire et de partage. Merci d'être à l'écoute et de très bon conseil. J'admire ton dynamisme et ta motivation débordante. Je suis heureuse de t'avoir encore près de moi les 6 prochains mois !

A Laurie, en 2010 nous fêtions nos 20 ans au Col de Porte avec pour thème « ce que vous avez toujours rêvé d'être ». Eh bien voilà, je crois que l'on y est ! Merci d'avoir été présente durant tout ce temps et pour tous ces fabuleux moments de rire, de voyage et d'amitié. Merci aussi à **Colin**, le 4^{ème} coloc que l'on a tout de suite adoré, pour ta bonne humeur (sauf le matin) et ton humour légendaire ! Maintenant vous êtes prêts à vous envoler pour Tahiti... On se retrouve là-bas alors !

A Eva, que ce soit à Grenoble durant nos années d'externat, à Santander pour notre Erasmus ou bien en backpack en Inde ou Birmanie je n'oublierai jamais ces moments de partage, de rire et de complicité. Notre amitié durera toute une vie, on se l'était promis ! Merci pour tout...

A Hélène, quelle belle rencontre en cette fin d'externat, j'admire ta générosité débordante et ta motivation en toute circonstance ! Quand est-ce que l'on repart en mer ? Merci pour ces moments magiques à bord du Cormoran.

A Charlotte, parce que si l'on est une bande de potes aussi soudée c'est grâce à toi, à ton sens de l'organisation et à ta motivation pour tous nous réunir. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble depuis nos 20 ans, pour ta grande générosité et ton enthousiasme.

A Ariane & Sarah, au meilleur groupe de sous-conf de tous les temps, je n'oublierai jamais ces moments de rire (et de désarroi) durant cette année compliquée. Merci pour votre gentillesse et votre humour, grâce à vous tout s'est bien passé !

A Marj, LA Marj, merci d'être toi tout simplement, merci pour toutes tes anecdotes incroyables et pour ta grande générosité. **A Juline & Justine**, mes Bordelaises préférées, merci pour votre gentillesse et cet accueil toujours parfait dans le sud-ouest. **A Lena**, c'est toujours un plaisir de te passer du temps en ta compagnie et à **Elisa** notre dermato préférée !

A Lukas, merci pour toutes ces belles années passées ensemble, pour ces souvenirs impérissables que je garde de l'Inde et du Ladakh, pour ta gentillesse, ton humour et ces belles découvertes musicales.

A Yoann, Chichou, merci pour ton humour et cette autodérision que toi seul ne maîtrise. Merci aussi pour toutes nos discussions très enrichissantes et nos conneries permanentes !

A Quentin & Edouard, Poup & Doud, les toulousains, merci pour votre accueil sans faille et votre humour inégalable. Merci pour ces moments d'amitiés et pour tous ceux à venir.

A Arthur, LE Capitaine, merci d'organiser ces croisières de rêve depuis 2 ans. Je t'attends de pied ferme à Marseille, on aura l'occasion de profiter de la mer et on ne sera pas très loin de Briançon pour glisser sur les pistes de skating !

A Samuel, Sam, j'ai pu apprécier tes grandes qualités pendant ces quelques années et notamment à bord du Cormoran : ton enthousiasme, ton humour (toujours très fin) et ta joie de vivre. Merci pour nos discussions et pour tes conseils avisés.

Sylvain, quelle semaine magique à bord du Cormoran, je vous souhaite bon vent en Martinique ! **A Antoine, la Pouleta**, au Docteur House de la bande, merci pour toutes ces belles années, pour ton humour sans faille. C'est bientôt ton tour aussi, ça vaut bien un petit Gange non ?! **A Lucas**, quand est-ce que tu viens faire un tour par chez nous ? J'ai hâte de ta prochaine venue surprise ! **A Jules**, Julio de la Casa, à **Adrien** notre nouveau surfeur et **Etienne** le futur calédonien, merci pour ces moments passés ensembles !

A mes chers amis de longue date

A Sandra, mon amie de toujours, voilà maintenant presque 15 ans que l'on se connaît et rien ne change malgré les kilomètres qui nous séparent. Merci d'être une amie si fidèle et d'être présente en toutes circonstances. Et surtout merci à toi et à P.A de m'avoir choisie comme marraine de Charlie, c'est une grande fierté et une immense joie de voir grandir cette boule d'amour.

A Clara, merci pour ces nombreux moments de complicité, de confiance, de rire, et de sport entre terre et mer. Merci pour cette belle amitié que l'on partage depuis de nombreuses années. Vivement les prochaines Olympiades, cette-fois ci je ne les raterai sous aucun prétexte !

A Deborah, ma Deb, malgré la distance les rendez-vous sont là et toujours aussi incroyables. Merci d'être présente au quotidien dans ma vie malgré les kilomètres, merci pour tous ces moments d'amitié où l'on défait et refait le monde. Vivement que l'on soit voisines !

A Nils, Nini, mon ami de longue date. Merci pour ces moments de complicité et d'affection, pour nos fous rires et nos week-ends sportifs (un peu) et festifs (beaucoup !).

A Marie, ma Marinette, à nos souvenirs qui me semblent maintenant un peu lointains. Je n'oublie rien et j'admire ce que tu es devenue.

A Mégane, c'est toujours un immense plaisir de te retrouver, je garde des souvenirs inoubliables de nos vacances en Indonésie. Merci d'être présente aujourd'hui, je suis extrêmement touchée.

Mais aussi...

A Guillaume, merci pour ton soutien sans faille et pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien. La vie est douce à tes côtés. Parce que l'on forme une équipe et que le meilleur reste à venir...

A ma famille

A mes parents, sans qui tout cela ne serait jamais arrivé... Merci du fond du cœur de n'avoir jamais cessé de croire en moi durant ces longues années d'études, de m'avoir soutenue, aidée (et supportée) autant que vous le pouviez. Vous m'avez très tôt donné le goût de la médecine, et je suis très fière de vous le rendre aujourd'hui. Merci pour tous vos précieux conseils autant sur le plan professionnel que personnel.

A mon frère Romain, merci pour ton soutien durant toutes ces années, merci d'avoir été là à ta façon. Je suis très fière de toi, j'admire ton parcours et ce que tu es devenu.

A mes grands-parents, Mumm et Jef, merci de nous avoir tous réunis si souvent dans ce magnifique chalet de Lanslevillard, j'en garde des souvenirs inoubliables. Merci pour votre gentillesse et l'affection que vous m'avez apportées au cours des années.

A Anne, Nanou, ma deuxième Maman, je n'oublie pas toutes nos discussions et tes conseils avisés. Merci pour ta générosité et ces si bons moments passés ensemble.

A Maë, ma cousine, à la sœur que je n'ai jamais eue, à notre grande complicité et notre relation si privilégiée. Merci pour tous ces beaux moments partagés ensemble, entre Lanslevillard, Aix, Briançon, ou dans notre nid haut-perché grenoblois ! Merci pour ton enthousiasme en toute situation, ta générosité et tes très bons conseils. Merci à toi et à **Romain** pour votre accueil toujours si chaleureux.

A Clément et Guillaume, mes cousins, merci pour tous ces beaux moments passés en famille, c'est toujours un immense plaisir de vous retrouver lors des déjeuners du dimanche chez Mumm&Jef. Vous voilà maintenant tous les deux au Canada, il est temps que je me décide à vous rendre visite !

A Christophe, mon Parrain et à **Véro**, ma Marraine, merci pour votre gentillesse et votre attention à mon égard durant toutes ces années.

A Pierrette et Jean-Georges, ou Tata et Tonton, merci d'avoir veillé sur moi pendant de si nombreuses années, c'est aussi grâce à vous si j'en suis arrivée là !

Table des matières

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION..... | 2 |
| MATERIELS ET METHODES | 6 |
| 1. Patients et critères d'inclusion | 6 |
| 2. Autorisation institutionnelle..... | 6 |
| 3. Histologie | 6 |
| 4. Immunohistochimie | 7 |
| 5. Analyses statistiques | 8 |
| RESULTATS..... | 9 |
| 1. Caractéristiques des patients | 9 |
| 2. Caractéristiques histologiques | 10 |
| 3. Caractéristiques immunohistochimiques | 13 |
| 4. Courbes de survie..... | 19 |
| DISCUSSION | 20 |
| CONCLUSION..... | 27 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 28 |
| ANNEXES..... | 32 |
| Annexe 1 : Abréviations | 32 |
| Annexe 2. Caractéristiques cliniques de la cohorte CA..... | 33 |

INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) pulmonaires représentent approximativement 20% de la totalité des cancers pulmonaires. Dans la dernière classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) datant de 2015 les tumeurs neuroendocrines pulmonaires forment un groupe qui comprend d'un côté les tumeurs neuroendocrines carcinoïdes typiques (CT) qui représentent les tumeurs de bas grade et les carcinoïdes atypiques (CA) les tumeurs de grade intermédiaire, de l'autre côté les tumeurs neuroendocrines de haut grade (TNEHG) appelées également carcinomes neuroendocrines (CNE) à petites cellules (PC) ou à grandes cellules (GC) (1). Leurs pronostics sont très différents, avec d'une part les tumeurs CT et CA qui sont des lésions lentement évolutives et rarement métastatiques et d'autre part les tumeurs de haut grade très agressives, avec une croissance rapide et une dissémination métastatique fréquente et précoce. Les TNE pulmonaires forment donc un groupe hétérogène, l'OMS et la littérature considéraient d'ailleurs qu'il n'y avait pas de continuité lésionnelle entre les tumeurs de bas grade et de haut grade (1,2).

Sur le plan de la localisation, les TNEHG-PC ainsi que les tumeurs CT sont généralement des lésions centrales, hilaires ou bien endobronchiques, tandis que les TNEHG-GC sont préférentiellement périphériques. Les tumeurs CA peuvent être centrales ou périphériques. (2)

Le diagnostic de ces différentes entités repose sur des critères architecturaux et cytologiques. Les tumeurs CT ont une architecture typiquement neuroendocrine en rosette, trabéculaire ou encore en nids et sont composées de cellules généralement monomorphes, de forme polygonale, avec un noyau non nucléolé et renfermant une chromatine finement granulaire. Ces tumeurs ne présentent pas de nécrose ou que très focalement et le nombre de mitoses pour 2 mm² est égal à 0 ou 1. Les tumeurs CA ont une morphologie similaire et c'est la présence de nécrose punctiforme ou bien d'un index mitotique compris entre 2 et 10 mitoses pour 2 mm² qui permettra de les classer comme "atypiques".

Les TNEHG ont un aspect histologique très différent. Il s'agit de tumeurs peu différenciées à l'architecture diffuse, en nappes, avec une nécrose extensive et de très nombreuses mitoses (> 10 mitoses / 2mm²). La distinction entre une TNEHG-PC et une TNEHG-GC ne repose pas, comme pourrait le faire supposer leur nom, sur la taille des cellules mais sur deux autres critères cytologiques : le rapport nucléocytoplasmique et la présence ou non d'un nucléole. En effet les cellules des TNEHG-GC possèdent un large cytoplasme, un faible rapport nucléocytoplasmique et un nucléole bien visible. Les cellules des TNEHG-PC possèdent un cytoplasme très réduit et

un nucléole le plus souvent absent ou à peine visible. Ces critères restent peu précis et la distinction entre ces deux types tumoraux n'est pas toujours aisée pour le pathologiste (3).

Le diagnostic de la majorité des TNEHG-PC se fait à un stade avancé et/ou métastatique, et à la vue de leur importante chimiosensibilité leur prise en charge de première intention repose sur l'association concomitante d'une chimiothérapie systémique (association d'etoposide avec des sels de platine) et d'une radiothérapie thoracique. Néanmoins, les exceptionnelles formes localisées, sans extension ganglionnaire médiastinale prouvée à la médiastinoscopie, peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale première (4). La prise en charge des TNEHG-GC est moins standardisée, en effet il s'agit d'une pathologie rare et il est donc difficile de conduire des essais cliniques randomisés. La chirurgie première doit également être envisagée pour les stades I et II à visée curative mais également diagnostique (5).

Le dogme qui veut qu'il n'y ait aucune continuité lésionnelle entre les tumeurs CT ou CA d'une part, et les TNEHG d'autre part est remis en cause par des travaux récents introduisant le concept de « carcinome neuroendocrine secondaire ». Ces carcinomes neuroendocrines pourraient naître de tumeurs carcinoïdes. En effet la présence d'altérations génétiques partagées supporte l'idée que les tumeurs de bas grade pourraient évoluer vers des lésions de haut grade par l'accumulation de nouvelles mutations au cours de la progression tumorale (6). D'autres carcinomes neuroendocrines secondaires dériveraient de carcinomes bronchiques non neuroendocrines, soit dans le cadre de tumeurs combinées à double composante (neuroendocrine et non neuroendocrine), soit par la transformation d'un carcinome non à petites cellules (adénocarcinome par exemple) en un carcinome neuroendocrine induite par les traitements (en particulier les traitements ciblés des mutations de l'EGFR). Ceux-ci seraient de localisation préférentiellement périphérique et seraient médiés par une voie de signalisation moléculaire alternative, différente de celle des carcinomes neuroendocrines classiques, dits primaires (7,8). Des nouvelles entités ont également été décrites comme des « carcinomes neuroendocrines avec une morphologie carcinoïde », elles associent une morphologie de tumeur de bas grade et des critères histologiques de tumeur neuroendocrine de haut grade (nécrose un peu plus importante et index mitotique élevé) (9).

Bien que les TNE digestives soient morphologiquement identiques à celles rencontrées dans le thorax, leur classification est différente et repose sur un système de grading histologique associant des critères morphologiques, le compte mitotique mais surtout la mesure de l'index de prolifération par l'immunomarquage du Ki67. L'intérêt diagnostique, pronostique et l'implication du Ki67 dans le grading des tumeurs pulmonaires a été largement étudié mais

reste encore débattu à priori pour des raisons méthodologiques (reproductibilité, méthodes de comptage, choix du cutoff...) et biologiques (variabilité dans le choix des anticorps et des protocoles en fonction des différentes études) (10). La classification OMS des TNE digestives a été mise à jour en 2017 (11) et classe ces tumeurs en quatre catégories. Il y a tout d'abord les TNE de Grade 1, 2 ou 3 (G1, G2 ou G3) : il s'agit de tumeurs à la morphologie bien différenciée, dont le grade est établi sur leurs capacités prolifératives évaluées à partir de l'index mitotique et de l'index Ki67. En effet le Ki67 a été reconnu comme un important facteur pronostique de la survie (12). Les tumeurs G1 ont un index mitotique < 2 mitoses / 2 mm^2 et un Ki67 $< 3\%$. Les tumeurs G2 possèdent des capacités prolifératives intermédiaires avec un index mitotique compris entre 2 et 20 mitoses / 2 mm^2 et un Ki67 entre 3 et 20%. Les tumeurs G3 ont été récemment individualisées dans la classification OMS 2017 (13), il s'agit de TNE bien différenciées mais dont les capacités prolifératives sont élevées avec un index mitotique > 20 mitoses / 2 mm^2 et un Ki67 $> 20\%$. La quatrième catégorie correspond aux carcinomes neuroendocrines qui sont des tumeurs peu différenciées avec des capacités prolifératives élevées (les mêmes que pour les TNE G3). Deux sous-types morphologiques sont également reconnus, les carcinomes à petites cellules et ceux à grandes cellules, comme dans le poumon. Cette classification OMS valide donc l'existence de tumeurs bien différenciées, de grade 3, associant une morphologie bien différenciée mais des capacités prolifératives proches des tumeurs de haut grade. La reconnaissance de cette entité à un intérêt clinique, pronostique et thérapeutique puisque leur pronostic est plus péjoratif que celui des tumeurs G1 et G2 mais néanmoins meilleur que celui des carcinomes neuroendocrines peu différenciés (14,15).

Ces TNE G3 sont rares et le diagnostic de ces lésions reste complexe. Des marqueurs immunohistochimiques ont fait preuve de leur intérêt essentiellement en pathologie pancréatique pour le moment. Ainsi, les carcinomes neuroendocrines pancréatiques, tout comme ceux de localisation pulmonaire, présentent très fréquemment des mutations inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeur *P53* et *Rb1* (16–18). Ces mutations peuvent être détectées par immunohistochimie, en effet lorsque le gène *P53* est muté il s'en suit une accumulation de la protéine P53, détectable en immunohistochimie au niveau nucléaire. La protéine Rb1 codée par le gène *Rb1* est détectable dans les cellules normales alors que son expression disparaît dans les cellules tumorales (16,19). Ces deux altérations ne sont que très rarement retrouvées dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées digestives et dans les tumeurs carcinoïdes pulmonaires (20).

Deux autres marqueurs sont également proposés pour distinguer les tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées des carcinomes neuroendocrines : il s'agit de DAXX et ATRX. Des mutations de ces gènes codant pour ces protéines sont retrouvées dans environ 40% des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées mais sont absentes dans les carcinomes neuroendocrines (21,22). Ces mutations peuvent être détectées par immunohistochimie, en effet lorsque les gènes sont mutés les protéines perdent leur localisation nucléaire et le marquage devient négatif. L'intérêt de ces anticorps n'a à ce jour pas été évalué en pathologie pulmonaire neuroendocrine.

Une réflexion sur l'uniformisation de la classification des néoplasies neuroendocrines entre les différents organes est en cours de réflexion, notamment par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et l'OMS (23). Cela permettrait de réduire les contradictions et incohérences qui persistent entre les différents systèmes de grading utilisés en fonction du site. Ceux-ci proposent en effet d'uniformiser les classifications avec d'un côté les carcinomes neuroendocrines, tumeurs de haut-grade sur le plan histologique et de la dissémination, et d'un autre côté les tumeurs neuroendocrines, avec un potentiel métastatique qui dépend du site tumoral et du grade tout en respectant les spécificités liées aux différents organes (24). En effet, dans certaines localisations comme l'hypophyse ou les parathyroïdes la majeure partie des TNE présentent un très faible risque métastatique alors que dans le pancréas ou l'intestin grêle les métastases sont fréquentes pour les TNE.

L'objectif de notre travail était :

- Tout d'abord de réévaluer les diagnostics histologiques de tumeurs neuroendocrines de haut grade opérées, à la lumière des critères histologiques de la classification OMS actuelle en étudiant l'expression de marqueurs immunohistochimiques utilisés en pathologie pulmonaire, l'anticorps anti-TTF1, et en pathologie neuroendocrine, l'index Ki67.
- Ensuite, de rechercher des tumeurs correspondant aux nouvelles entités décrites récemment : les carcinomes neuroendocrines secondaires, dérivant de carcinomes bronchiques non neuroendocrines et/ou de tumeurs carcinoïdes, ainsi que des « carcinomes neuroendocrines avec une morphologie carcinoïde ».
- Et enfin d'appliquer aux tumeurs pulmonaires les outils immunohistochimiques utilisés dans les TNE digestives (RB1, TP53, DAXX et ATRX) et d'évaluer leur intérêt en pratique courante.

MATERIELS ET METHODES

1. Patients et critères d'inclusion

Notre étude était une étude observationnelle, rétrospective et uni-centrique. Elle portait sur les tumeurs neuroendocrines de haut grade ayant bénéficié d'une résection chirurgicale dans le service de Chirurgie Thoracique du Pr P THOMAS à Marseille (Hôpital Timone puis Hôpital Nord), de Mai 2007 à Janvier 2018. Elle regroupait 35 cas au total.

Pour permettre la comparaison de certains critères histo-pronostiques étudiés dans ce travail, une cohorte de 13 cas de tumeurs carcinoïdes atypiques opérées entre septembre 2011 et août 2018 a également été constituée.

Les données cliniques incluant l'âge, le sexe, la localisation tumorale, le siège de la tumeur, le stade clinique, l'administration d'un traitement adjuvant et/ou néoadjuvant et la survie ont été extraites d'une base de données établie par le service de Chirurgie Thoracique ainsi qu'à partir des dossiers patients informatisés.

2. Autorisation institutionnelle

Concernant les données de santé, l'utilisation de celles-ci a été validée par le délégué de la Protection de données de l'AP-HM (DPO) et considérée en règle vis-à-vis du Règlement Général sur la Protection des Données

3. Histologie

Les lames HES (Hématoxyline-Eosine-Safran), provenant de tissus fixés au formaldéhyde tamponné 4% et enrobés en paraffine, des pièces opératoires des TNE de haut grade ont été revues de façon collégiale par un binôme constitué d'une pathologiste junior (DB) et d'un pathologiste senior spécialisé en pathologie pulmonaire (SG).

Les critères étudiés sont ceux issus de la classification OMS 2015 actuelle et des récentes publications (1,25):

- L'architecture des tumeurs a été classée en deux sous-groupes : organoïde (bien différenciée) et diffuse (peu différenciée), une architecture organoïde correspondait à une architecture typiquement neuroendocrine (nids, travées, rosettes, etc...) tandis

qu'une architecture diffuse correspondait à une disposition des cellules en larges plages ou en nappes.

- La nécrose a été évaluée et caractérisée : nécrose focale, expansive ou type comédo-nécrose. Le compte mitotique a été réalisée sur 2 mm² au fort grossissement (x40) en choisissant les zones où l'activité mitotique était la plus importante.
- L'existence d'une association avec un contingent tumoral non neuroendocrine a été notifiée pour les tumeurs composites.

Lorsqu'un diagnostic était modifié cela était notifié. Les diagnostics histologiques de la cohorte des tumeurs CA ont également été revus et confirmés.

4. Immunohistochimie

Les techniques immunohistochimiques ont été réalisées sur des coupes de 4 µm, de prélèvements fixés au préalable au formaldéhyde tamponné 4% puis inclus en paraffine, avec la procédure de détection DAB de chez Ventana XT OptiView v4 sur des automates Benchmark XT ultra.

Les anticorps utilisés sont décrits ci-dessous :

Afin de confirmer la nature neuroendocrine de ces lésions les anticorps anti-synaptophysine, chromogranine A et CD56 ont été réalisés :

- Synaptophysine : dilution 1:8, clone DAK-SYNAP, Dako
- Chromogranine A : 1:400, clone DAK-A3, Dako
- CD56 : dilution 1:100, clone 123C3.D5, Cellmarque

Les anticorps anti-TTF1, Ki-67, P53, RB1, DAXX et ATRX ont été réalisés selon les protocoles suivants :

- TTF1 : dilution 1:100, clone 8G7G3/1, Mesnarini diagnostics
- Ki-67 : prédilué, clone 30-9, Ventana Roche
- P53 : dilution 1 :50, clone D0-7, Dako
- RB1 : dilution 1:800, clone Rb (4H1) Mouse mAb Cell Signaling
- DAXX : dilution 1:500, clone HPA008736, Sigma-Aldrich
- ATRX : dilution 1:100, clone HPA001906, Sigma-Aldrich.

L'expression de TTF1 a été déterminée comme positive s'il existait un marquage nucléaire diffus concernant l'ensemble des cellules ou bien focal, c'est-à-dire concernant seulement quelques cellules.

L'évaluation du Ki67 a été réalisée de façon indépendante par les deux pathologistes lecteurs, par méthode de comptage manuel, en analysant la totalité de la surface tumorale sur une lame préalablement choisie et en sélectionnant les zones dites de « hotspot », c'est-à-dire celles où il y avait le plus de noyaux tumoraux marqués. Ce compte a été effectué sur un minimum de 2000 cellules.

Une expression nucléaire et intense de P53 pour plus de 25% des cellules tumorales était considérée comme anormale et signait une mutation du gène *P53*. La protéine RB1 était considérée comme mutée si l'on observait une perte complète de son expression nucléaire, avec comme témoin interne positif les cellules endothéliales (26).

Pour les anticorps DAXX et ATRX nous nous sommes appuyés sur ce qui est réalisé pour la pathologie neuroendocrine pancréatique : l'immunomarquage était considéré comme positif c'est-à-dire normal, donc le gène muté si au moins 5% des cellules néoplasiques possédaient un marquage nucléaire. L'immunomarquage était considéré comme négatif, perdu, donc le gène muté, s'il y avait une perte de l'expression nucléaire par la totalité des cellules avec comme témoins internes positifs les lymphocytes et les cellules endothéliales (27,28).

5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT (addinsoft, New York, USA). La comparaison des groupes a été réalisée avec le test de Student. Nous avons construit des courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale (intervalle de confiance 0,95).

RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

Au total 35 patients avec un diagnostic de TNEHG opérées (TNEHG-PC ou TNEHG-GC) ont été sélectionnés et après relecture 34 ont été inclus dans l'étude.

Leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1. L'âge médian au moment du diagnostic était de 64,5. Les patients étaient pour environ 2/3 d'entre eux des hommes (68%). 79,4% des tumeurs étaient de localisation périphérique. Dans ce travail nous avons considéré comme périphériques les tumeurs accessibles à un traitement chirurgical par lobectomie ou wedge (27 tumeurs) alors que les tumeurs proximales étaient celles réséquées par pneumonectomie (7 tumeurs).

Au moment du diagnostic pour 73,5% des patients le stade clinique était un stade I ou II, sans extension ganglionnaire le plus souvent, ou en tout cas sans extension ganglionnaire médiastinale ni sous-carénaire. La taille tumorale médiane mesurée lors de l'examen macroscopique était de 28 mm (19 – 59 mm). L'administration d'un traitement adjuvant et/ou néoadjuvant concernait 79,4% des patients alors que 20,6% n'avait pas reçu de traitement complémentaire à la chirurgie en raison de l'âge, de comorbidités ou bien d'un refus.

Sur les 34 cas de TNEHG sélectionnées pour la relecture (l'un d'eux a été d'emblée retiré de notre étude au moment de la relecture car il s'agissait en fait d'une tumeur CA) nous avons retrouvé 2 cas de TNEHG-PC composite. Pour la première il s'agissait de l'association avec un contingent d'adénocarcinome et pour la deuxième avec un contingent de carcinome à grandes cellules (non neuroendocrine).

Cinq diagnostics ont été modifiés, passant de TNEHG-PC à TNEHG-GC ou inversement.

Dans un but d'homogénéisation de la cohorte, n'ont été retenues pour la suite des analyses que les TNEHG pulmonaires opérées pures et périphériques, soit 25 cas au total, avec exclusion de 7 TNHEG proximales (toutes des TNEHG-PC) ainsi que des 2 tumeurs composites.

| Variable | | Patients (n=34) |
|-----------------------|----------------------------|-----------------|
| Age médian (années) | | 64,5 (47 - 77) |
| Sexe | Homme | 23 (67,6%) |
| | Femme | 11 (32,4%) |
| Localisation tumorale | Périphérique | 27 (79,4%) |
| | Proximale | 7 (20,6%) |
| Taille T médiane (mm) | | 28 (19 - 59) |
| Stade | IA | 15 (44,1%) |
| | IIA | 2 (5,9%) |
| | IIB | 8 (23,5%) |
| | IIIA | 4 (11,8%) |
| | IIIB | 2 (5,9%) |
| | IVA | 3 (8,8%) |
| Type de résection | Résection atypique (wedge) | 2 (5,9%) |
| | Lobectomie | 25 (73,5%) |
| | Pneumonectomie | 7 (20,6%) |
| Traitement médical | Absence | 7 (20,6%) |
| | Néo-adjuvant | 3 (8,8%) |
| | Adjuvant | 21 (61,8%) |
| | Néo-adjuvant et adjuvant | 3 (8,8%) |

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avec une TNEHG opérée

2. Caractéristiques histologiques

Les 25 cas de tumeurs neuroendocrines de haut-grade opérées périphériques et pures ont été classées en trois catégories diagnostiques en fonction de leurs caractéristiques histologiques morphologiques et cytologiques. Les aspects architecturaux ainsi que les critères cytologiques et histo-pronostiques des différentes catégories diagnostiques ont été répertoriés dans le Tableau 3.

Le sous-type TNEHG-PC était le plus important et comprenait 16 tumeurs au total. Il s'agissait, conformément aux données de l'OMS et de la littérature de tumeurs à l'architecture diffuse, le plus souvent en nappe sans architecture neuroendocrine reconnaissable, parfois sous forme de nids, très nécrotiques et avec une cytologie caractéristique. En effet les cellules possédaient un noyau ovalaire, arrondi ou bien fusiforme et une chromatine finement granulaire, avec un nucléole peu ou non visible. Le cytoplasme de ces cellules était très réduit. Le nombre de mitoses était toujours très important, en moyenne 80 mitoses/2 mm² (Figure 1).

Le groupe des TNEHG-GC a été divisé en deux. Le premier sous-groupe correspondait aux TNEHG-GC « classiques » (n = 4). Ces tumeurs présentaient une architecture diffuse. Les cellules étaient pléomorphes et présentaient un cytoplasme abondant, un noyau plutôt rond ou ovalaire avec un nucléole proéminent. Une nécrose extensive, en carte de géographie était présente dans tous les cas, et le nombre de mitoses avoisinait celui des TNEHG-PC et était en moyenne de 70 mitoses/2mm² (Figure 1).

L'autre sous-groupe diagnostique comprenait 5 tumeurs, classées comme TNEHG-GC selon l'OMS mais ressemblant morphologiquement à des tumeurs carcinoïdes. En effet leur architecture était neuroendocrine, bien différenciée, organoïde, formant des nids, des rosettes ou des travées (Figure 2). Les cellules étaient monomorphes, peu atypiques, non ou faiblement nucléolées, avec une chromatine « poivre et sel », un faible rapport nucléocytoplasmique et un cytoplasme abondant éosinophile. Les atypies cyto-nucléaires restaient discrètes à modérées, la nécrose était visualisée focalement sur un mode punctiforme ou bien de comédonécrose, mais jamais sous une forme extensive. En revanche le compte mitotique était toujours supérieur à 10 mitoses / 2 mm² ce qui nous a permis d'exclure le diagnostic de tumeur carcinoïde atypique, avec un nombre de mitoses / 2mm² allant de 15 à 40, soit en moyenne 28 mitoses (Figure 3).

Les caractéristiques cliniques des patients en fonction du type histologique sont résumées dans le Tableau 2. L'âge médian était de 57 ans pour les TNEHG-GC et de 65,5 ans pour les TNEGC-PC. Les trois-quarts de ces dernières ont été diagnostiqués à un stade IA et ont bénéficié pour la grande majorité (94%) d'une lobectomie pulmonaire. Les patients du sous-groupe de TNEHG avec une morphologie carcinoïde avaient un âge médian de 71 ans, il s'agissait pour 80% d'hommes. La taille tumorale médiane était plus importante pour ce sous-groupe : 43 mm, contre 19,5 mm et 20,5 mm pour les TNEHG-PC et GC respectivement.

| Variable | | TNEHG-PC (n = 16) | TNEHG-GC (n = 4) | TNEHG-carci* (n = 5) |
|-----------------------|------------------------|-------------------|------------------|----------------------|
| Age médian (années) | | 65,5 (47 - 77) | 57 (50 - 76) | 71 (60 - 72) |
| Sexe | Homme | 12 (75%) | 2 (50%) | 4 (80%) |
| | Femme | 4 (25%) | 2 (50%) | 1 (20%) |
| Taille T médiane (mm) | | 19,5 (11 - 65) | 20,5 (15 - 99) | 43 (28 - 80) |
| Stade | IA | 12 (75%) | 2 (50%) | 0 |
| | IIA | 1 (6%) | 0 | 1 (20%) |
| | IIB | 1 (6%) | 1 (25%) | 2 (40%) |
| | IIIA | 0 | 0 | 1 (20%) |
| | IIIB | 0 | 0 | 1 (20%) |
| | IVA | 2 (13%) | 1 (25%) | 0 |
| Type de résection | Résection atypique | 1 (6%) | 0 | 1 (20%) |
| | Lobectomie | 15 (94%) | 4 (100%) | 4 (80%) |
| Traitement médical | Absence | 5 (31%) | 2 (50%) | 0 |
| | Néo-adjuvant | 1 (6%) | 1 (25%) | 0 |
| | Adjuvant | 10 (63%) | 1 (25%) | 5 (100%) |
| | Néo-adjuvant+ adjuvant | 0 | 0 | 0 |

* TNEHG-carci = TNEHG avec une morphologie carcinoïde

Tableau 2. Caractéristiques des patients en fonction du type histologique

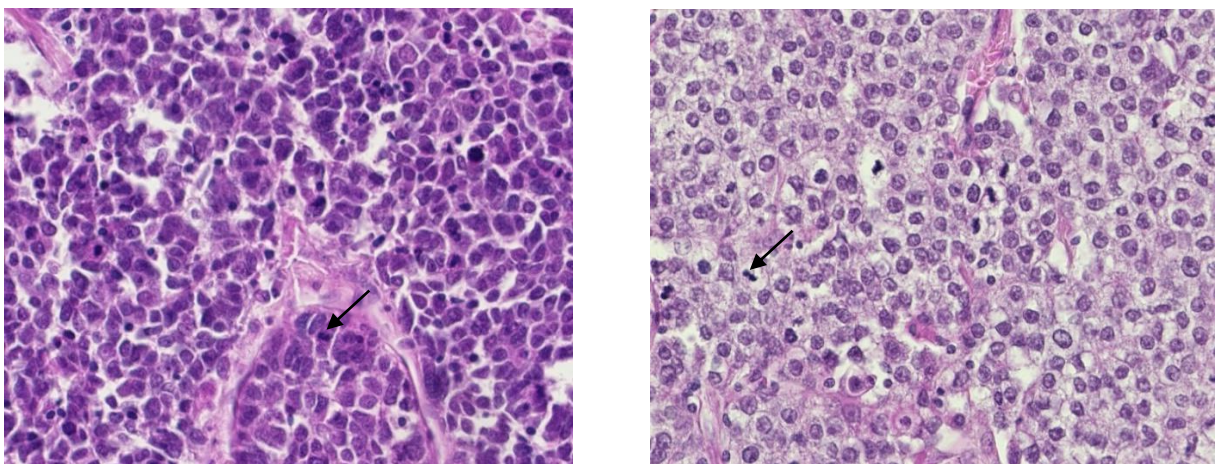


Figure 1. A gauche il s'agit de l'aspect histologique d'un TNEHG-PC classique, les cellules possèdent un cytoplasme réduit et un noyau non nucléolé. A droite il s'agit d'un TNEHG-GC, dont les noyaux des cellules paraissent plus espacés à cause du cytoplasme plus important. Les noyaux sont nucléolés. A noter sur les deux images la présence de nombreuses figures mitotiques (flèches).

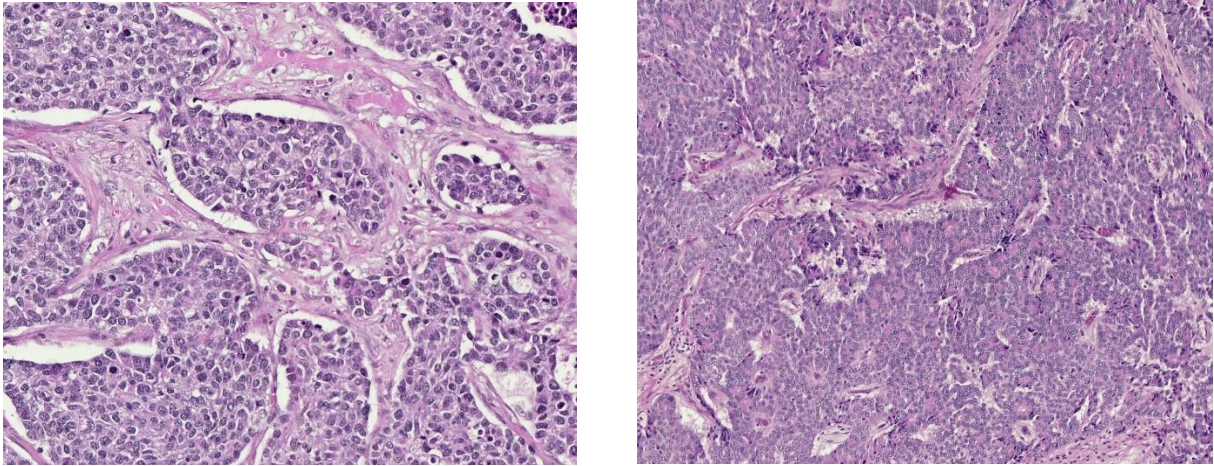


Figure 2. A gauche comme à droite il s'agit de deux TNE de haut-grade avec une morphologie carcinoides. Leur architecture reste organoïde, en nids ou en pattern insulaire (gauche) ou avec un pattern lobulaire et acinaire (à droite).

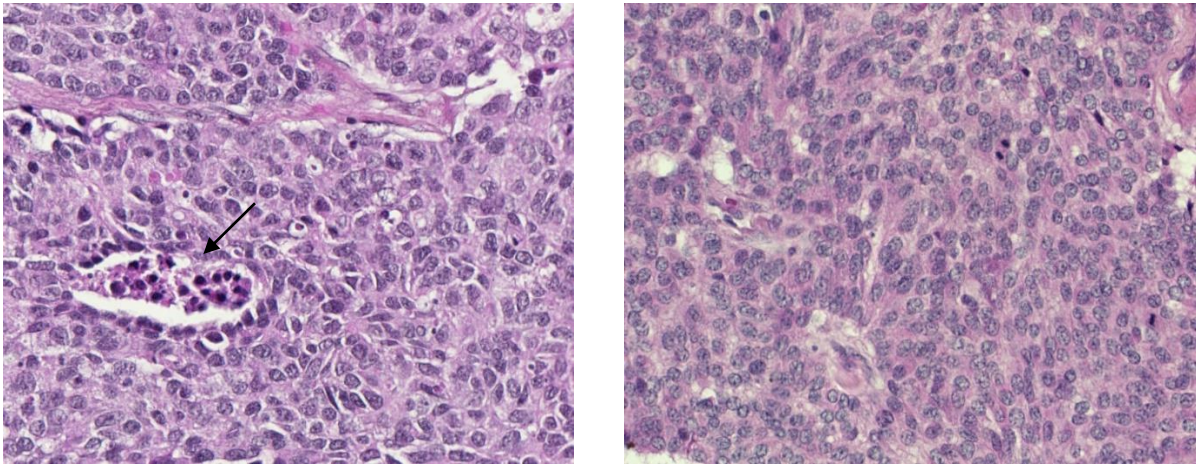


Figure 3. Les cellules tumorales des TNE de haut-grade avec une morphologie carcinoides sont monomorphes et possèdent des noyaux aux contours anguleux, rarement nucléolés, et un assez large cytoplasme (à gauche). La chromatine est « poivre et sel ». Quelques figures mitotiques sont visualisées ainsi qu'une nécrose focale (flèche).

3. Caractéristiques immunohistochimiques

L'expression du TTF1 ainsi que l'index de prolifération évalué en immunohistochimie à l'aide de l'anticorps anti-Ki67 ont été comparées en fonction du type histologique (Tableau 3). 75% des TNEHG-PC comme des TNEHG-GC étaient TTF1-positives, contre seulement 40% des TNEHG avec une morphologie carcinoides. Mais cette différence n'était pas significative avec

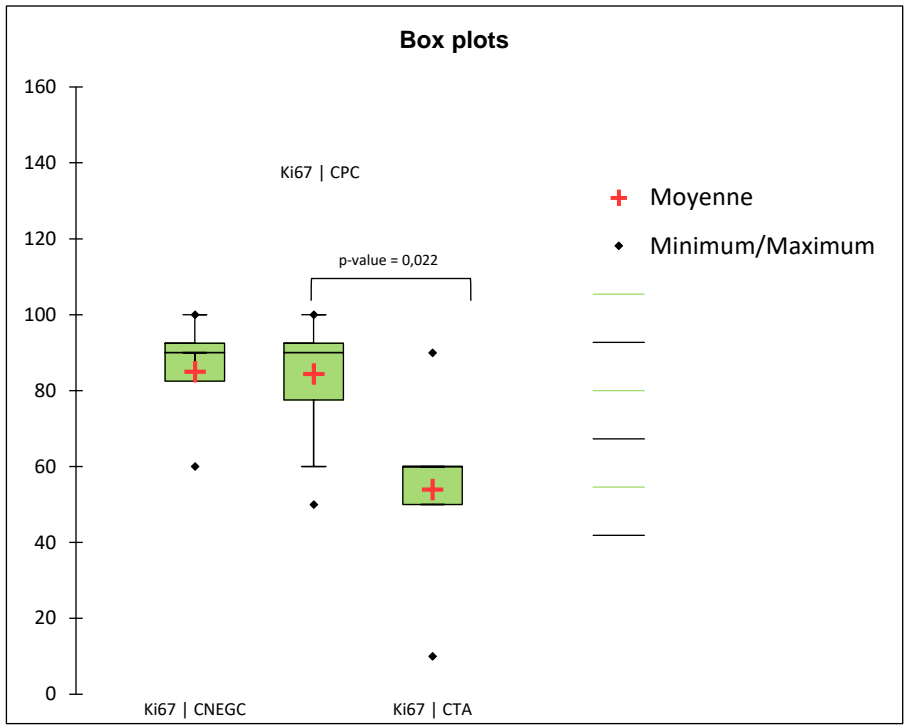
une p-value égale à 0,39. En comparaison 15% (2/13) des tumeurs carcinoïdes atypiques étaient TTF1-positives.

L'index de prolifération moyen évalué à l'aide du Ki67 était plus important pour les groupes TNEHG-PC et TNEHG-GC (85 et 84,4% respectivement) que pour le groupe TNEHG avec morphologie carcinoïde avec une moyenne du Ki67 à 54% (10% - 90%). Cette différence était statistiquement significative entre le groupe TNEHG-PC et le groupe TNEHG avec une morphologie carcinoïde (p-value = 0,022) mais ne l'était pas entre le groupe TNEHG-GC et le groupe TNEHG avec morphologie carcinoïde (p-value = 0,099) (Graphique 1). En comparaison, la moyenne du Ki67 retrouvée au sein de notre cohorte de 13 tumeurs carcinoïdes atypiques était de 3%.

| Diagnostic | | TNEHG-PC (n = 16) | TNEHG-GC (n = 4) | TNEHG-carci* (n = 5) |
|--------------|-----------|------------------------------------|---|--|
| Architecture | Diffuse | 16 | 4 | 0 |
| | Organoïde | 0 | 0 | 5 |
| Histologie | Cytologie | Haut rapport NC Nucléole absent | Faible rapport NC, Nucléole proéminent | Faible rapport NC Nucléole discret / absent |
| | Nécrose | Massive | Massive | Punctiforme / comédo |
| | Mitoses | 80 | 70 | 28 |
| TTF1 | Positif | 12 (75%) | 3 (75%) | 2 (40%) |
| | Négatif | 4 (25%) | 1 (25%) | 3 (60%) |
| Ki67 (%) | | 85 (50 – 100) | 84,4 (60 – 100) | 54 (10 – 90) |

*TNEHG-carci = TNEHG avec une morphologie carcinoïde

Tableau 3. Critères histologiques et cytologiques, expression de TTF1 et Ki-67



Graphique 1. Index de prolifération Ki67

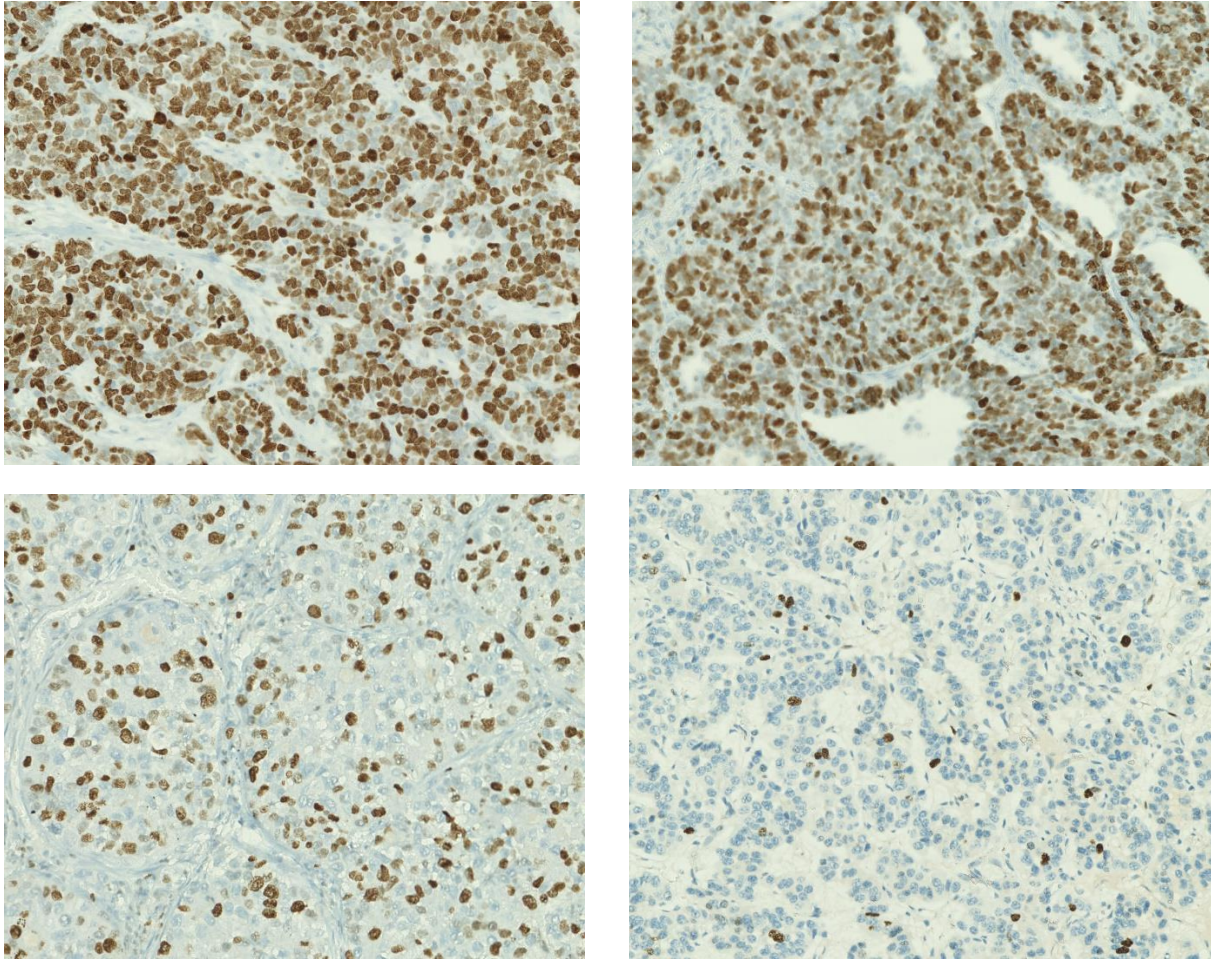


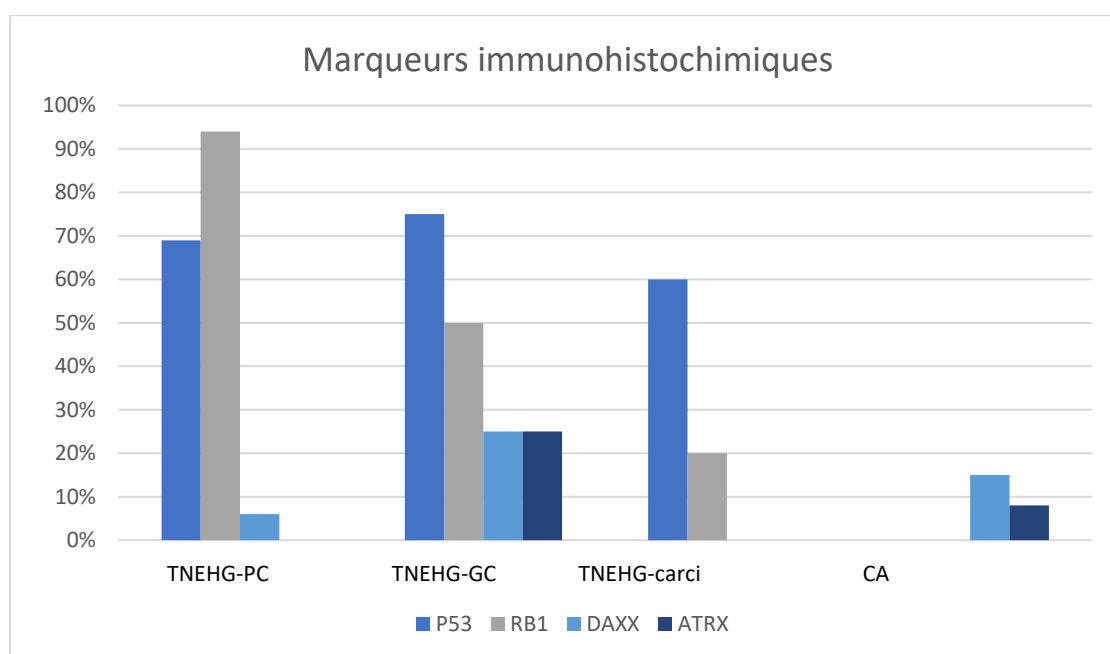
Figure 3. Il s'agit de l'index de prolifération évalué en immunohistochimie à l'aide du marqueur Ki67. En haut à gauche il s'agit d'une TNEHG-PC (Ki67 = 90%) et en haut à droite d'une TNEHG-GC (Ki67 = 80%). En bas à gauche il s'agit d'un exemple de TNE de haut grade avec une morphologie carcinoïde (Ki67 = 60%) et en bas à droite comme élément de comparaison une tumeur CA (Ki67 = 5%).

Nous avons également voulu savoir si, par analogie à ce qu'il a été montré dans les TNE du tube digestif nous pouvions distinguer les carcinomes des tumeurs bien différenciées (G1, G2 ou G3) à l'aide marqueurs immunohistochimiques en comparant notre série à une cohorte de tumeurs carcinoïdes atypiques. Les résultats des immunohistochimies sont présentés dans le Tableau 4 ainsi que dans le Graphique 2, en fonction des différents groupes.

| IHC | | TNEHG-PC (n=16) | TNEHG-GC (n=4) | TNEHG-carci* (n=5) | CA (n=13) |
|------|----------|-----------------|----------------|--------------------|-----------|
| P53 | <i>1</i> | 11 (69%) | 3 (75%) | 3 (60%) | 0 |
| | <i>0</i> | 5 (31%) | 1 (25%) | 2 (40%) | 13 (100%) |
| RB1 | <i>1</i> | 15 (94%) | 2 (50%) | 1 (20%) | 0 |
| | <i>0</i> | 1 (6%) | 2 (50%) | 4 (80%) | 13 (100%) |
| DAXX | <i>1</i> | 1 (6%) | 1 (25%) | 0 | 2 (15%) |
| | <i>0</i> | 15 (94%) | 3 (75%) | 5 (100%) | 11 (85%) |
| ATRX | <i>1</i> | 0 | 1 (25%) | 0 | 1 (8%) |
| | <i>0</i> | 16 (100%) | 3 (75%) | 5 (100%) | 12 (92%) |

1 = muté, *0* = non muté * TNEHG-carci = TNEHG avec une morphologie carcinoïde

Tableau 4. Marqueurs immunohistochimiques



Graphique 2. Expression des marqueurs immunohistochimiques par les différentes catégories diagnostiques

Les mutations des gènes *P53* et *RB1* étaient fréquemment rencontrées dans les TNEHG. En effet 10 TNEHG-PC sur 16 (62,5%) présentaient la co-mutation des gènes *P53* et *RB1* se traduisant par la présence des formes mutées de ces deux protéines en immunohistochimie.

Quatre possédaient uniquement la mutation *RB1* et une uniquement celle de *P53*. Une seule des 4 TNEHG-GC présentait la co-mutation *P53/RB1* (25%), 2 seulement celle de *P53* et 1 seulement celle de *RB1*. Une seule des TNEHG avec une morphologie carcinoïde présentait la co-mutation *P53/RB1* (Figure 4), 2 étaient mutées uniquement pour *P53* (Figure 5) et les 2 restantes ne renfermaient aucune des deux mutations. Ces deux mutations n'étaient jamais détectées dans la cohorte des tumeurs CA.

En ce qui concerne les mutations des gènes *ATRX* et *DAXX* celles-ci n'ont été que très rarement retrouvées sans qu'il ne ressorte de différence entre les sous-groupes. Une mutation du gène *DAXX* était présente chez les TNEHG-PC ainsi que GC, 2 dans le groupe CA. Une mutation du gène *ATRX* a été retrouvée chez une TNEHG-GC et une tumeur CA. Aucune des TNEHG avec une morphologie carcinoïde ne présentait de mutation pour ces gènes.

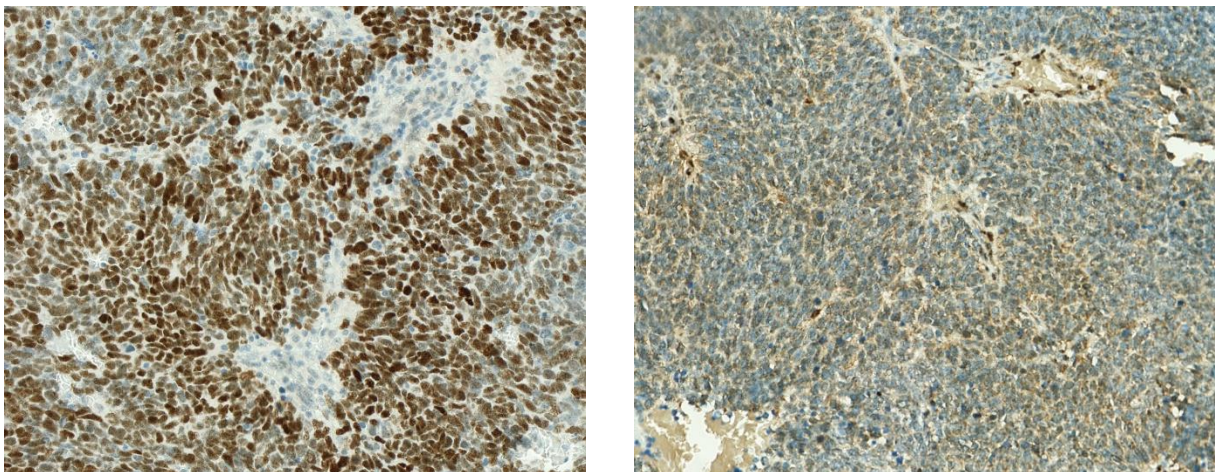


Figure 4. Il s'agit d'une TNEHG-PC classiquement muté pour le gène *P53*, avec surexpression de la protéine P53 (à gauche), et pour le gène *RB1* se traduisant par une perte d'expression nucléaire de la protéine RB1 (à droite).

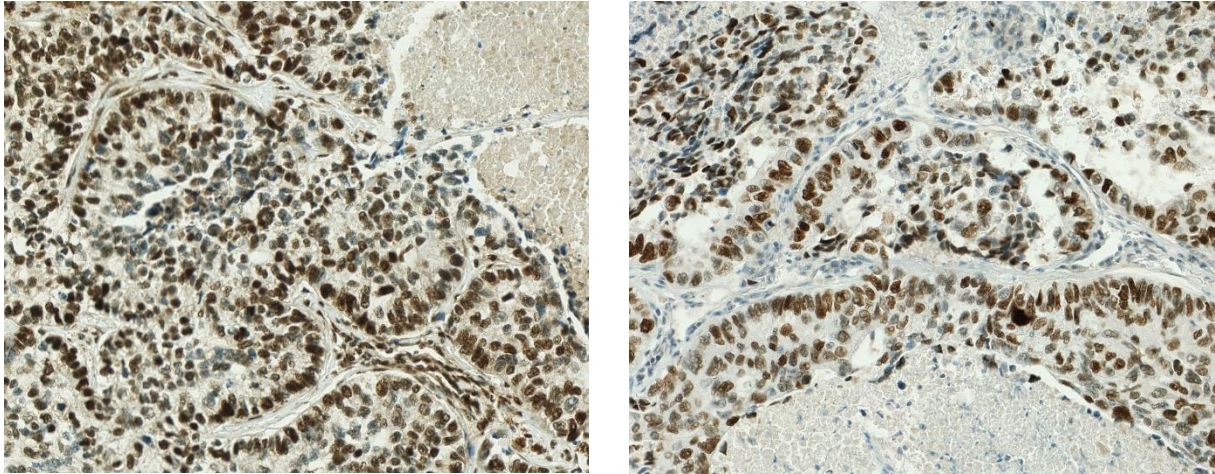
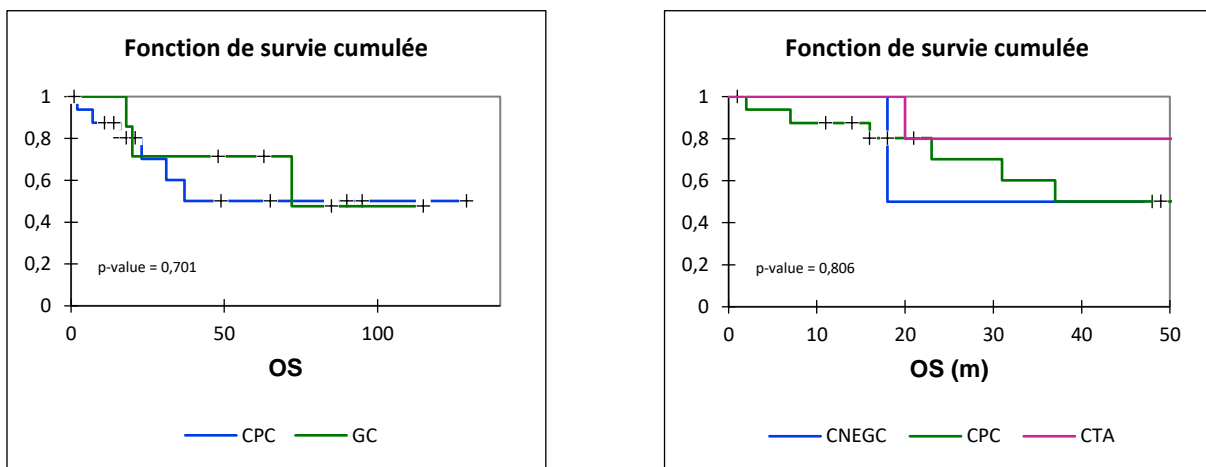


Figure 5. Il s'agit d'une TNEHG-GC mutée pour le gène *P53* (à gauche) mais conservant la forme sauvage du gène *RB1* avec conservation de l'expression de la protéine (à droite)

4. Courbes de survie

Les courbes de survie globale selon Kaplan-Meier incluant tous les patients opérés avec un diagnostic de TNEHG périphérique et pure ont été réalisées en séparant d'abord les deux grands sous-types principaux initiaux TNEHG-PC et TNEHG-GC : le temps de survie moyen était quasiment similaire, respectivement de 58,4 et de 56,8 mois. En isolant les TNEHG avec une morphologie carcinoïde dans le groupe des TNEHG-GC la survie moyenne globale de ceux-ci était de 61 mois contre 18 mois pour les « vrais » TNEHG-GC. Ces résultats n'ont cependant pas montré de différence statistiquement significative (p-value Log-rank = 0,806).



Graphique 3. Courbes de survie (Kaplan-Meier)

DISCUSSION

L'objectif de notre travail était de réexaminer les TNE de haut grade, opérées pendant la période de Mai 2007 à Janvier 2018 inclus, à la lumière des données récentes de la littérature, suggérant une physiopathologie des lésions lobaires périphériques différente de celle des lésions hilaires.

Les TNEHG ne sont pas des tumeurs rares mais leur agressivité fait qu'elles sont rarement éligibles à un traitement chirurgical (4,5). Ainsi, sur la période étudiée, alors que plus de 2200 tumeurs ont été réséquées chirurgicalement dans le service de Chirurgie Thoracique du Professeur Thomas et plus de 1100 carcinomes neuroendocrines pris en charge dans le Service d'Oncologie Thoracique du Pr Barlesi, nous n'avons pu isoler que 34 cas.

Notre objectif était de rechercher au sein des TNEHG pulmonaires opérées des entités décrites dans la littérature récente : i) des tumeurs composites supposées être des carcinomes neuroendocrines "secondaires" ne dérivant pas, comme les carcinomes neuroendocrines dits primaires, des cellules souches neuroendocrines mais de tumeurs non neuroendocrines (adénocarcinomes ou carcinome épidermoïde) ou alors même des carcinoïdes typiques ou atypiques. ii) des tumeurs actuellement considérées comme des TNEHG-GC mais dotées d'une morphologie proche de celle des CA. C'est pour pouvoir identifier ces entités, par définition hétérogènes, de façon fiable que nous avons choisi d'étudier des pièces chirurgicales largement échantillonnées plutôt que des biopsies forcément exigües réalisées sur des lésions médiastinales. De même les lésions périphériques nous ont paru plus adaptées car selon des publications récentes ces tumeurs neuroendocrines secondaires prendraient naissance préférentiellement au niveau des bronchioles et des alvéoles (8).

Le faible effectif de notre cohorte, et donc de nos différents sous-types tumoraux individualisés, représente l'une des limites de notre étude et justifie l'absence de significativité statistique pour certains de nos critères étudiés.

Dans notre étude les TNEHG-PC sont le sous-type de tumeurs périphériques le plus fréquemment retrouvé (64%). Pour ce groupe nous n'avons pas retrouvé de caractéristiques morphologiques et cytologiques différentes de celles des TNEHG-PC proximaux, médiastinaux, biopsiés. L'expression du TTF1 ainsi que du Ki67 étaient semblables à ce qui a été décrit dans la littérature et la classification OMS 2015(1). L'agressivité habituelle de ces tumeurs et la rareté des cas résécables avaient conduit certains auteurs à remettre en cause la place de la chirurgie dans l'arsenal thérapeutique. Des études récentes ont montré l'intérêt de la chirurgie dans les stades précoces, sans envahissement ganglionnaire, avec un accroissement

significatif de la survie globale chez les patients ayant eu une lobectomie. Cette association a également été mise en évidence pour les stades N1 ou N2 mais nécessiterait cependant des essais randomisés supplémentaires (29).

Le second sous-type, constitué par les TNEHG-GC (N = 9) a été subdivisé en 2 groupes : les TNEHG-GC « classiques » (N = 4) et les TNEHG à la morphologie carcinoïde (N = 5).

Nous avons donc mis en évidence 4 tumeurs périphériques pour lesquelles le diagnostic était celui de TNEHG-GC « classique ». Dans la littérature il s'agit d'une tumeur rare, représentant 2,1 à 3,5% des tumeurs réséquées chirurgicalement (30). Il s'agit du groupe de tumeurs neuroendocrines pulmonaires dont le diagnostic est le plus difficile histologiquement, notamment sur biopsie. Leurs critères diagnostiques sont moins précis, ce qui en fait parfois un diagnostic d'élimination et elles présentent des similitudes morphologiques avec des tumeurs non-neuroendocrines nécessitant la réalisation de marqueurs immunohistochimiques tels que TTF1, P40 et des marqueurs neuroendocrines (1). La principale difficulté reste celle du diagnostic différentiel avec une TNEHG-PC, car contrairement à leur appellation respective « à petites » ou « à grandes » cellules leur diagnostic ne repose pas sur la seule taille des cellules. La littérature montre d'ailleurs une grande variabilité diagnostique inter observateurs (3,31,32). Ainsi, lors de la constitution de notre cohorte, lors de la relecture, 5 diagnostics ont en effet été revus et modifiés passant de TNEHG-PC à TNEHG-GC, ou l'inverse.

Nous avons identifié 5 lésions associant un aspect de tumeur bien différenciée, carcinoïde, mais dont l'index mitotique était supérieur à 10 mitoses / 2 mm² (15 à 36 mitoses/2mm²) les classant donc parmi les TNEHG en accord avec les recommandations de l'OMS (1,33). Ce type de tumeurs a été décrit à plusieurs reprises dans la littérature et fait partie des entités en cours d'individualisation. En effet, Quinn et al (34) dans un travail comparable au notre ont rapporté 12 cas de TNE pulmonaires de ce type sur une période de 20 ans dans une série de TNE réséquées. Ces tumeurs étaient pour 8 d'entre elles situées en périphérie. L'architecture ainsi que les caractéristiques cytologiques étaient similaires à celles que nous avons décrites dans nos résultats. Le compte mitotique était situé entre 11 et 61 mitoses/2mm².

L'hétérogénéité morphologique des TNEHG-GC se retrouve à l'échelon moléculaire. En effet dans l'étude menée par Rekhtman et al (18), les profils génomiques de 45 cas de TNEHG-GC réséquées chirurgicalement ont été définis en utilisant la technique du NGS (Next Generation Sequencing) et ceci a permis de classer ces tumeurs en trois sous-types en fonction de leur profil moléculaire : le sous-type « *CPC-like* » arborant la co-mutation bi-allélique des gènes *P53* et

RBI classiquement retrouvée dans les TNEHG, le sous-type « *CNPC-like* » ne présentant pas la mutation de *RBI* mais plutôt les mutations rencontrées dans les carcinomes non à petites cellules - non neuroendocrines (gènes *STK11* et de la voie *KRAS*, comme dans les adénocarcinomes bronchiques par exemple) et la catégorie « *carcinoïde-like* » (la plus faiblement représentée, avec 2 cas) caractérisée par un faible taux de mutations en comparaison aux deux précédentes (1 ou 2 contre une moyenne de 13 pour les autres). Ces deux tumeurs arboraient la mutation *MEN1*, caractéristique des tumeurs carcinoïdes (35). Il y a donc un substratum moléculaire à individualiser ce sous-type agressif de TNEHG bien différenciée.

Cette entité a d'ailleurs été décrite il y a plusieurs années dans le tractus digestif principalement dans le pancréas et figure dans la nouvelle classification OMS 2017. Nous rappellerons que la classification OMS 2010 considérait que toutes les tumeurs de haut-grade G3 étaient morphologiquement peu différenciées et étaient donc classées en carcinomes neuroendocrines. Il existait la même hétérogénéité morphologique qu'en pathologie thoracique, avec des TNE bien différenciées associées à un index de prolifération élevé, strictement supérieur à 20 mitoses / 2 mm² et un Ki67 strictement supérieur à 20% (14). L'individualisation de cette nouvelle catégorie de TNE bien différenciées G3 n'a pas uniquement un intérêt descriptif, mais également un enjeu thérapeutique et pronostique. En effet plusieurs études dont celle de l'équipe de Raj et al. ont montré que dans le pancréas le pronostic de ces tumeurs était meilleur que celui des CNE peu différenciés, avec une médiane de survie globale de 52,2 mois contre 10,1 mois (15). De plus il est apparu que cette nouvelle catégorie de TNE G3, avaient une meilleure réponse aux traitements utilisés dans les TNE qu'aux sels de platine utilisés pour les CNE G3 (24,36,37).

En pathologie digestive l'OMS 2017 propose des marqueurs immunohistochimiques pour distinguer les TNE G3 des CNE G3 dans les cas complexes où la différenciation serait difficile à caractériser (38). En effet dans le pancréas les TNE G3 s'avèrent posséder un profil mutationnel similaire aux TNE de grade inférieur (G1 et G2) c'est-à-dire mutées pour les gènes *ATRX* et *DAXX* mais pas pour *P53* et *Rb1*, à l'inverse des carcinomes neuroendocrines peu différenciés G3 (26,39). Notre étude montre que cette aide diagnostique immunohistochimique ne peut être généralisée à la pathologie pulmonaire. En effet, il n'a été mis en évidence qu'un taux très faible de mutations des gènes *DAXX* et *ATRX* dans nos cohortes de TNE pulmonaires, toutes catégories confondues sans aucune différence entre les différents sous-groupes. (La mutation *DAXX* a été retrouvée pour 1 TNEHG-PC, 1 TNEHG-GC, 2 CA et pour aucune des

TNEHG avec une morphologie carcinoïde. La mutation du gène *ATRX* a été retrouvée seulement chez 1 TNEHG-GC et 1 CA).

Quant aux mutations de *P53* et *RBI* détectées par immunohistochimie nous les avons effectivement retrouvées dans la grande majorité des cas de TNEHG-PC périphériques, même si ce n'était pas le cas pour la totalité d'entre elles (*P53* 69% et *RBI* 94%). En comparaison d'autres études ont montré que les mutations de *P53* étaient retrouvées dans plus de 90% des TNEHG-PC et celles de *RBI* dans plus de 65% (16,40–42). Dans une autre étude menée par George et al. le génome de 152 cas de TNEHG-PC a été séquencé par NGS et la quasi-totalité des cas (150/152) arboraient les 2 mutations inactivatrices bi-alléliques des gènes *RBI* et *P53* (17). Les TNEHG-PC périphériques pures ne seraient donc pas différentes sur le plan mutationnel de celles rencontrées plus classiquement en région hilare. Nos chiffres sont tout de même inférieurs à ceux de la littérature, peut-être à cause de la moindre sensibilité de la technique immunohistochimique par rapport à celle du séquençage NGS.

Dans une seconde étude George et al. (43) ont étudié cette fois-ci le génome des TNEHG-GC et ont rapporté deux-sous types moléculaires différents comme dans l'étude de Rekhtman : le groupe « *CPC-like* » caractérisé par la co-mutation *P53/RBI* et le groupe « *CNPC-like* » caractérisé par des mutations des gènes *STK11*, *KEAP1* et ceux de la voie de signalisation *RAS* en plus de la mutation *P53*. Au total la mutation *P53* était retrouvée chez 92% des TNEHG-GC et celle de *RBI* dans 42% des cas. Nos chiffres s'en rapprochent malgré le faible effectif de notre cohorte de TNEHG-GC (*P53* 75% et *RBI* 50%). Dans notre étude une seule TNEHG-GC présentait le profil avec le co-mutation *P53/RBI* et 2 étaient mutées uniquement pour *P53* mais ne présentaient pas d'inactivation de la protéine RB1. Il serait intéressant de séquencer le génome de ces deux derniers cas pour étudier leur profil moléculaire exact et le comparer au profil « *CNPC-like* » décrits récemment.

En ce qui concerne nos 5 TNEHG avec une morphologie carcinoïde, une seule présentait le phénotype mutationnel classique des TNEHG : la co-mutation *P53/RBI*. Une possédait uniquement la mutation *P53* et d'eux d'entre elles ne montraient ni mutation de *P53* ni mutation de *RBI*. Là aussi l'étude immunohistochimique à elle seule apporte des informations assez limitées et il serait intéressant ici d'utiliser les techniques moléculaires afin d'étudier le génome, notamment de ces deux dernières tumeurs. Nous pouvons en effet nous demander si celles-ci ne pourraient pas présenter un profil mutationnel « *carcinoïde-like* » comme celui décrit par l'équipe de Rekhtman. Pour ces tumeurs il pourrait également être intéressant de savoir si elles

partagent des altérations génomiques avec les tumeurs carcinoïdes, appuyant ainsi la possibilité d'une continuité lésionnelle entre les tumeurs de bas grade et celles de haut-grade (6).

Comme attendu, les formes mutées des protéines P53 et RB1 n'ont jamais été retrouvées dans notre cohorte de tumeurs CA. Ceci est en accord avec les données de la littérature où ces évènements restent très rares (35).

Si ces outils immunohistochimiques ne semblent pas pouvoir être utilisés comme une aide au diagnostic différentiel entre TNE et CNE à l'instar de ce qu'il se fait en pathologie digestive, l'utilisation des anticorps anti-P53 et RB1 à la recherche des mutations des gènes *P53* et *RB1* reste intéressante dans un objectif de caractérisation et de démantèlement des TNEHG-GC.

En plus de leurs particularités morphologiques les TNEHG avec une morphologie carcinoïde semblent constituer un groupe pronostique particulier. Un marqueur diagnostique et pronostique majeur en pathologie neuroendocrine digestive, mais absent en pathologie thoracique, est l'index de prolifération mesuré par l'immunodétection du Ki67. Pelosi et al. (10) ont pourtant rapporté les résultats de trois grandes études montrant que les valeurs du Ki67 étaient différentes en fonction des catégories diagnostiques. Ces études renfermaient au total 628 cas de TNE pulmonaires réévaluées. Les valeurs du Ki67 étaient comprises entre 2,3% et 4,15% pour les tumeurs CT, entre 9% et 17,8% pour les tumeurs CA, entre 47,5% et 70% dans les TNEHG-GC et entre 64,5% et 77,5% pour les TNEHG-PC. Ces différences de valeurs de Ki67 sont retrouvées de façon significative dans de nombreuses études mais d'autres ont montré qu'il existait des recouvrements entre les différentes valeurs seuils des tumeurs biologiquement adjacentes (CT et CA, CA et CNEGC, et enfin CNEGC et CBPC) (44). De plus son rôle pronostique, essentiellement étudié dans les tumeurs carcinoïdes, n'a pas toujours donné de résultats concluants et suffisants (45). Enfin des auteurs ont soulevé les problèmes de l'hétérogénéité intra-tumorale dans la distribution du Ki67 ainsi que de la méthodologie et de la reproductibilité dans sa quantification (10). Ces difficultés sont bien identifiées en pathologie digestive où après de multiples études il a été établi que la meilleure méthode de quantification était le comptage manuel, dans une zone de hotspot, sur une photo imprimée d'une lame HES préalablement scannée et rendue numérique (46,47). Dans la démarche d'homogénéisation de la classification des TNE entre les différents organes qui débute il est fort probable que cette pratique s'étende aux TNE pulmonaires.

Dans notre étude nous avons quantifié des valeurs différentes du Ki67 entre nos trois sous-groupes de TNE. Il en ressort que les TNEHG à morphologie carcinoïde ont un index moyen

de 54% contre 84,4% pour les TNEHG-GC et 85% pour les PC. Cette différence est statistiquement significative entre nos TNEHG à morphologie carcinoïde et les TNEHG-PC ($p = 0,022$) mais pas avec les TNEHG-GC ($p = 0,099$). Les valeurs des Ki67 étant presque les mêmes entre les TNEHG-PC et les TNEHG-GC, il est probable que l'absence de significativité puisse s'expliquer par un manque de puissance due au très faible effectif de notre cohorte de TNEHG-GC. Le Ki67 pourrait donc être utile au diagnostic différentiel de ces TNEHG avec une morphologie carcinoïde bien différenciée, si cette catégorie venait un jour à faire partie de la classification des TNE pulmonaires. On note d'ailleurs que la seule indication du Ki67 retenue par l'OMS est le diagnostic différentiel entre une tumeur carcinoïde atypique et une TNEHG notamment à grandes cellules et ce particulièrement sur biopsie (1). C'est dans ce spectre lésionnel que l'on retrouve les TNEHG avec une morphologie carcinoïde.

Cependant on note que le spectre des valeurs du Ki67 des TNEHG avec une morphologie carcinoïde est très large, allant jusqu'à 90%. Ceci est comparable à ce qui est observé dans le système digestif, en effet il n'y a pas de valeur seuil supérieure décrivant les TNE bien différenciées G3 ($Ki67 > 20\%$). C'est un argument faisant des TNEHG avec morphologie carcinoïde des TNE bien différenciées, agressives, et non des précurseurs des TNEHG-GC.

Nous avons examiné les survies globales des patients de notre série. L'aspect des courbes montre que les survies globales des groupes TNEHG-PC et GC sont similaires (56,8 vs 56,4 mois). A noter que ces survies prolongées, supérieures à celles observées dans la littérature (29), peuvent s'expliquer par un grand nombre de tumeurs de stade IA dans notre cohorte de TNEHG-PC périphériques. En démembrant le groupe TNEHG-GC avec d'un côté les TNEHG-GC « classiques » et de l'autre les TNEHG avec une morphologie carcinoïde la survie moyenne de ces dernières a tendance à être nettement supérieure, avec 61 mois contre 18 mois pour les TNEHG-GC « classiques », malgré une absence de significativité de cette différence. Nous n'avons pas pu réaliser une analyse multivariée en fonction du stade clinique de diagnostic à cause de nos faibles effectifs, ces données sont donc à interpréter avec prudence et il serait intéressant de compléter nos résultats par des études prospectives rassemblant un plus grand nombre de cas.

Dans notre catégorie de TNEHG avec une morphologie carcinoïde, 4 patients sur 5 ont développé des métastases à distance et 2 sont décédés de leur maladie. En comparaison, concernant le suivi des patients de l'étude de Quinn et al. rapportant 12 cas de carcinomes neuroendocrines de haut-gade avec une morphologie carcinoïde, tous ont développé des métastases et 7 sont décédés de leur tumeur. Il s'agit donc d'un sous-type de tumeur qui reste

agressif et qui justifie pour le moment qu'on le classe dans la catégorie des tumeurs de haut-grade même si leurs caractéristiques morphologiques sont à la frontière entre le groupe des tumeurs carcinoïdes atypiques et des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.

Selon les directives de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) le traitement de référence des TNEHG-GC est une chimiothérapie à base de sels de platine et d'etoposide, comme pour les TNEHG-PC, mais une chimiothérapie de type « carcinome non à petites cellules – non épidermoïde » peut également être utilisée (48). Des études récentes ont montré que les patients traités avec une chimiothérapie de type « carcinome non à petites cellules » avaient un meilleur pronostic que ceux traités avec une chimiothérapie type « carcinome à petites cellules » (49–51). Cette hétérogénéité biologique mise en évidence dans le groupe des TNEHG-GC pourrait expliquer l'hétérogénéité de réponse aux chimiothérapies. Une analyse récente a en effet démontré que ces tumeurs qui présentaient un phénotype sauvage pour le gène *RBI*, « *CNPC-like* », avaient un meilleur pronostic lorsqu'elles étaient traitées par une chimiothérapie de type « carcinome non à petites cellules », tandis qu'il n'était pas observé de différence de survie pour ceux porteurs de la mutation *RBI* (52). Ceci suggère que le profil moléculaire pourrait guider le clinicien dans le choix de la meilleure option thérapeutique pour le traitement de ces tumeurs. De plus la présence de tumeurs « *carcinoïde-like* » au sein des TNEHG-GC pourrait également expliquer parfois les mauvais taux de réponse de ces tumeurs aux chimiothérapies classiques à cause de leur moindre chimiosensibilité, comme ce qui est observé en pathologie digestive pour les tumeurs bien différenciées G3 (15).

Enfin, dans notre hypothèse de départ, nous avons évoqué la possibilité de l'existence de tumeurs composites associant soit une composante non neuroendocrine, soit une composante neuroendocrine bien différenciée à une TNEHG, définie comme secondaire. Dans toutes les lésions analysées, nous n'avons identifié que 2 tumeurs composites : une association TNEHG-PC avec un adénocarcinome et une association TNEHG-PC avec carcinome à grandes cellules (non neuroendocrine). Nous n'avons retrouvé aucun cas présentant une association de TNHG peu différenciée avec un contingent carcinoïde.

CONCLUSION

L'objectif de ce travail était de rechercher, parmi une cohorte de TNEHG opérées sur une période de 11 années, les types tumoraux récemment décrits et individualisés. Les très exceptionnelles TNE composites (2 cas) n'ont pu être étudiées, en revanche nous avons pu comparer 5 cas de TNEHG avec une morphologie carcinoïde aux autres TNEHG.

Il en ressort que ces tumeurs mêmes rares semblent former un sous-type tumoral à part entière :

- i) leur diagnostic est accessible à la morphologie en appliquant les critères diagnostiques utilisés en pathologie digestive, ii) certains travaux de biologie moléculaire plaident également en faveur de leur appartenance au groupe des tumeurs carcinoïdes, iii) leur pronostic semble différent des autres TNEHG avec 2 critères à la fois logiques et contradictoires : leur pronostic spontané est meilleur que celui des autres TNEHG (prolifération moins marquée) mais leur réponse à la chimiothérapie moins bonne (comme les tumeurs carcinoïdes). Notre travail ciblait des pièces opératoires pour des raisons d'échantillonnage mais nous avons, dans notre pratique diagnostique quotidienne, déjà identifié de telles tumeurs sur des biopsies de lésions médiastinales. Il ne s'agit donc pas uniquement de tumeurs périphériques et leur fréquence, probablement sous-évaluée, reste à établir. Quoiqu'il en soit l'intérêt de leur individualisation est certain et participe au démantèlement du groupe trop hétérogène des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (TNEHG-GC). Sa dénomination finale reste à définir, dans un contexte d'homogénéisation des tumeurs neuroendocrines tous organes confondus ; ce pourrait être les « tumeurs neuroendocrines bien différenciées de haut grade ».

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol.* 1 sept 2015;10(9):1243-60.
2. Swarts DRA, Ramaekers FCS, Speel E-JM. Molecular and cellular biology of neuroendocrine lung tumors: Evidence for separate biological entities. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* déc 2012;1826(2):255-71.
3. den Bakker MA, Willemsen S, Grünberg K, Noorduijn LA, van Oosterhout MFM, van Suylen RJ, et al. Small cell carcinoma of the lung and large cell neuroendocrine carcinoma interobserver variability. *Histopathology.* févr 2010;56(3):356-63.
4. Stinchcombe TE. Current Treatments for Surgically Resectable, Limited-Stage, and Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist.* déc 2017;22(12):1510-7.
5. Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *J Thorac Oncol.* août 2015;10(8):1133-41.
6. Pelosi G, Bianchi F, Dama E, Simbolo M, Mafficini A, Sonzogni A, et al. Most high-grade neuroendocrine tumours of the lung are likely to secondarily develop from pre-existing carcinoids: innovative findings skipping the current pathogenesis paradigm. *Virchows Arch.* avr 2018;472(4):567-77.
7. Meder L, König K, Ozretić L, Schultheis AM, Ueckerth F, Ade CP, et al. NOTCH, ASCL1, p53 and RB alterations define an alternative pathway driving neuroendocrine and small cell lung carcinomas. *Int J Cancer.* 15 févr 2016;138(4):927-38.
8. Derks JL, Leblay N, Lantuejoul S, Dingemans A-MC, Speel E-JM, Fernandez-Cuesta L. New Insights into the Molecular Characteristics of Pulmonary Carcinoids and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas, and the Impact on Their Clinical Management. *J Thorac Oncol.* juin 2018;13(6):752-66.
9. Quinn AM, Chaturvedi A, Nonaka D. High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung With Carcinoid Morphology: A Study of 12 Cases. *Am J Surg Pathol.* févr 2017;41(2):263-70.
10. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 Antigen in Lung Neuroendocrine Tumors: Unraveling a Role in Clinical Practice. *J Thorac Oncol.* mars 2014;9(3):273-84.
11. RV L, RY O, G K, J R. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>
12. McCall CM, Shi C, Cornish TC, Klimstra DS, Tang LH, Basturk O, et al. Grading of Well-differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors Is Improved by the Inclusion of Both Ki67 Proliferative Index and Mitotic Rate. *Am J Surg Pathol.* nov 2013;37(11):1671-7.
13. Klöppel G, Klimstra DS, Hruban RH, Adsay V, Capella C, Couvelard A, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Update on the New World Health Organization Classification. *J Thorac Oncol.* 2017;22(5):7.

14. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, Pellegrinelli A, Spaggiari P, Albarello L, et al. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):85-93.
15. Raj N, Valentino E, Capanu M, Tang LH, Basturk O, Untch BR, et al. Treatment Response and Outcomes of Grade 3 Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Based on Morphology: Well Differentiated Versus Poorly Differentiated. *Pancreas*. mars 2017;46(3):296-301.
16. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J, Seidel D, Kasper LH, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet*. oct 2012;44(10):1104-10.
17. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*. août 2015;524(7563):47-53.
18. Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, Naidoo J, Arora A, Won H, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Reveals Small Cell Carcinoma-like and Non-Small Cell Carcinoma-like Subsets. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 juill 2016;22(14):3618-29.
19. Yachida S, Vakiani E, White CM, Zhong Y, Saunders T, Morgan R, et al. Small Cell and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas of the Pancreas are Genetically Similar and Distinct From Well-differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors: *Am J Surg Pathol*. févr 2012;36(2):173-84.
20. Walter RFH, Vollbrecht C, Christoph D, Werner R, Schmeller J, Flom E, et al. Massive parallel sequencing and digital gene expression analysis reveals potential mechanisms to overcome therapy resistance in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Cancer*. 2016;7(15):2165-72.
21. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR Pathway Genes Are Frequently Altered in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Science*. 4 mars 2011;331(6021):1199-203.
22. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Scarpa A, Chang DK, Nones K, Corbo V, Patch A-M, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature*. mars 2017;543(7643):65-71.
23. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018;31(12):1770-86.
24. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med*. oct 2017;33(5):324-30.
25. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth edition - WHO - OMS - [Internet]. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4007#>
26. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, O'Reilly E, Dhall D, Jih L, et al. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors with a Morphologically Apparent High-Grade Component: A Pathway Distinct from Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2016;22(4):1011-7.

27. de Wilde RF, Heaphy CM, Maitra A, Meeker AK, Edil BH, Wolfgang CL, et al. Loss of ATRX or DAXX expression and concomitant acquisition of the alternative lengthening of telomeres phenotype are late events in a small subset of MEN-1 syndrome pancreatic neuroendocrine tumors. *Mod Pathol.* juill 2012;25(7):1033-9.
28. Yadav R, Kakkar A, Sharma A, Malik PS, Sharma MC. Study of clinicopathological features, hormone immunoexpression, and loss of ATRX and DAXX expression in pancreatic neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol.* 2 août 2016;51(8):994-9.
29. Wakeam E, Acuna SA, Leighl NB, Giuliani ME, Finlayson SRG, Varghese TK, et al. Surgery Versus Chemotherapy and Radiotherapy For Early and Locally Advanced Small Cell Lung Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Survival. *Lung Cancer.* juill 2017;109:78-88.
30. Fernandez FG, Battafarano RJ. Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: An Aggressive Neuroendocrine Lung Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* sept 2006;18(3):206-10.
31. Travis WD, Gal AA, Colby TV, Klimstra DS, Falk R, Koss MN. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol.* mars 1998;29(3):272-9.
32. Marchevsky AM, Gal AA, Shah S, Koss MN. Morphometry Confirms the Presence of Considerable Nuclear Size Overlap Between “Small Cells” and “Large Cells” in High-Grade Pulmonary Neuroendocrine Neoplasms. *Am J Clin Pathol.* oct 2001;116(4):466-72.
33. den Bakker MA, Thunnissen FBJM. Neuroendocrine tumours—challenges in the diagnosis and classification of pulmonary neuroendocrine tumours. *J Clin Pathol.* oct 2013;66(10):862-9.
34. Quinn AM, Chaturvedi A, Nonaka D. High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung With Carcinoid Morphology: A Study of 12 Cases. *Am J Surg Pathol.* févr 2017;41(2):263-70.
35. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, Sun R, Ozretić L, Seidal D, et al. Frequent mutations in chromatin-remodeling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun.* 27 mars 2014;5:3518.
36. Vélayoudom-Céphise F-L, Du villard P, Foucan L, Hadoux J, Chougnet CN, Leboulleux S, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer.* oct 2013;20(5):649-57.
37. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* août 2015;22(4):657-64.
38. Singhi AD, Klimstra DS. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases. *Histopathology.* janv 2018;72(1):168-77.
39. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas: *Am J Surg Pathol.* sept 2016;40(9):1192-202.
40. Takahashi T, Nau M, Chiba I, Birrer M, Rosenberg R, Vinocour M, et al. p53: a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science.* 27 oct 1989;246(4929):491-4.

41. Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol.* avr 2001;28(2 Suppl 4):3-13.
42. Mori N, Yokota J, Akiyama T, Sameshima Y, Okamoto A, Mizoguchi H, et al. Variable mutations of the RB gene in small-cell lung carcinoma. *Oncogene.* nov 1990;5(11):1713-7.
43. George J, Walter V, Peifer M, Alexandrov LB, Seidel D, Leenders F, et al. Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. *Nat Commun [Internet].* 13 mars 2018 [cité 23 mars 2019];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849599/>
44. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albin A, Bresaola E, Marchiò C, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res.* oct 2017;6(5):513-29.
45. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* sept 2012;25(9):1258-64.
46. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DS. Objective Quantification of the Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic System: A Comparison of Digital Image Analysis With Manual Methods. *Am J Surg Pathol.* déc 2012;36(12):1761-70.
47. Reid MD, Bagci P, Ohike N, Saka B, Seven IE, Dursun N, et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mai 2015;28(5):686-94.
48. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 20 oct 2015;33(30):3488-515.
49. Derks JL, van Suylen RJ, Thunnissen E, den Bakker MA, Groen HJ, Smit EF, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: does the regimen matter? *Eur Respir J.* juin 2017;49(6):1601838.
50. Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, Woo KM, Sima CS, Fiore JJ, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinico-Pathologic Features, Treatment, and Outcomes. *Clin Lung Cancer.* sept 2016;17(5):e121-9.
51. Christopoulos P, Engel-Riedel W, Grohé C, Kropf-Sanchen C, von Pawel J, Gütz S, et al. Everolimus with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for metastatic large-cell neuroendocrine lung carcinoma: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol.* 1 août 2017;28(8):1898-902.
52. Molecular Subtypes of Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome | *Clinical Cancer Research [Internet].* [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/24/1/33.long>.

ANNEXES

Annexe 1 : Abréviations

| | |
|----------|--|
| ATRX | Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked |
| CA | Carcinoïde atypique |
| CIRC | Centre international de recherche sur le cancer |
| CNE | Carcinome neuroendocrine |
| CNEGC | Carcinome neuroendocrine à grandes cellules |
| CNPC | Carcinome non à petites cellules |
| CPC | Carcinome à petites cellules |
| CT | Carcinoïde typique |
| DAXX | Death domain-associated protein |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| HES | Hématéine Eosine Safran |
| NGS | Next Generation Sequencing |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| P53 | Protéine 53 |
| RB1 | Rétinoblastome 1 |
| TNE | Tumeur neuroendocrine |
| TNEHG | Tumeur neuroendocrine de haut grade |
| TNEHG-GC | Tumeur neuroendocrine de haut grade à grandes cellules (= CNEGC) |
| TNEHG-PC | Tumeur neuroendocrine de haut grade à petites cellules (= CPC) |
| TTF-1 | Thyroid Transcription Factor -1 |

| Variable | Carcinoïdes Atypiques (n = 13) | |
|------------------------------|--------------------------------|---|
| Age médian (années) | 62 (15 - 82) | |
| Sexe | Homme | 6 |
| | Femme | 7 |
| Taille tumorale médiane (mm) | 23 (5 - 65) | |
| Stade pTNM | pT1N0 | 3 |
| | pT1N1 | 3 |
| | pT1N2 | 1 |
| | pT2N0 | 1 |
| | pT2N1 | 1 |
| | pT2N2 | 2 |
| | pT3N0 | 1 |
| | NC | 1 |

Annexe 2. Caractéristiques cliniques de la cohorte CA

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : La classification OMS 2015 sépare les tumeurs neuroendocrines pulmonaires (TNE) en 2 groupes indépendants : les tumeurs carcinoïdes typiques ou atypiques et les TNEHG (tumeurs neuroendocrines de haut grade) à petites cellules (PC) et à grandes cellules (GC). L'objectif de notre travail était de réévaluer les diagnostics histologiques des TNEHG périphériques opérées, à la recherche d'entités récemment décrites : les carcinomes neuroendocrines dits « secondaires » (composites) ainsi que les « TNEHG avec une morphologie carcinoïde » et de les caractériser sur le plan immunohistochimique par analogie aux TNE digestives.

Matériels et Méthodes : Notre étude concernait les cas de TNEHG opérées entre mai 2007 et janvier 2018 dans le service de Chirurgie Thoracique du Pr Thomas, Hôpital Nord, à Marseille. Les diagnostics ont été réévalués sur lame HES. Nous avons également étudié des marqueurs immunohistochimiques utilisés dans les TNE digestives pour leur pronostic (Ki67) et leur différenciation (P53, RB1, DAXX et ATRX).

Résultats : 34 pièces opératoires concernant des TNEHG ont été incluses dans l'étude. Parmi celles-ci 27 tumeurs étaient périphériques, dont 16 TNEHG-PC qui ne présentaient pas de différence avec les TNEHG-PC hilaires. Parmi les 9 TNEHG-GC 5 avaient une morphologie carcinoïde. Ces tumeurs d'individualisation récente formaient un groupe morphologiquement homogène et étaient caractérisées par une architecture bien différenciée, un index de prolifération moyen de 54% (vs 85% pour les TNEHG-PC p-value = 0,022 et 84,4% pour les GC), un meilleur pronostic (survie globale de 61 mois vs 18 mois pour les TNEHG-GC « classiques »). Les marqueurs de différenciation proposés n'apportaient pas d'utilité au diagnostic. Les très exceptionnelles (n = 2) tumeurs composites « secondaires » n'ont pu être étudiées.

Conclusion : Nous avons isolé au sein des TNEHG-GC des tumeurs avec une morphologie carcinoïde qui partagent les caractéristiques du groupe des tumeurs neuroendocrines bien différenciées de grade 3 décrites en pathologie digestive. L'intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique de leur individualisation est certain et participe au démantèlement du groupe très hétérogène des TNEHG-GC.

Mots-clés : classification OMS – TNE pulmonaires – facteurs pronostiques.