



HAL
open science

Intérêt du Ki67 dans les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques en pathologie pulmonaire

Loïc Juquel

► **To cite this version:**

Loïc Juquel. Intérêt du Ki67 dans les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques en pathologie pulmonaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03428969

HAL Id: dumas-03428969

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03428969>

Submitted on 15 Nov 2021

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Intérêt du Ki67 dans les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques en
pathologie pulmonaire**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

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

Le 19 Octobre 2021

Par Monsieur Loic JUQUEL

Né le 3 janvier 1991 à Villeurbanne (69)

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

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
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

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

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	RUFO 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

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

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 DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

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 retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

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)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**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)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (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) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
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)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

**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)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
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**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

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)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-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 VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

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

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

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

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

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

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)

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

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

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

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

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

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)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (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)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-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)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

PHYSIOLOGIE 4402

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

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, merci pour votre passion de l'enseignement, votre pédagogie et pour la confiance que vous m'avez accordée en m'offrant le poste d'assistant hospitalo-universitaire au sein de votre équipe. Je suis extrêmement fier de pouvoir continuer à travailler et apprendre dans votre service.

A Monsieur le Professeur THOMAS Pascal, vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury de thèse, je vous remercie pour votre disponibilité et pour l'investissement que vous avez apporté à mon travail de thèse.

A Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent, vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury de thèse et je vous remercie pour l'intérêt que vous porterez à mon travail.

Au Docteur POIZAT Flora, je te remercie de faire partie de mon jury de thèse, merci pour ton enseignement, ta méthodologie et ta passion de la pathologie digestive que tu sais si bien transmettre.

AUX PROFESSEURS ET PRATICIENS HOSPITALIERS

A L'ÉQUIPE MÉDICALE DE L'HOPITAL NORD qu'il me tarde d'intégrer,

Au Docteur CASELLES Kévin, merci pour l'aide importante que tu m'as apportée dans ce travail et merci pour tes bons conseils depuis mon début d'internat, que ce soit dans l'apprentissage de la spécialité ou dans les choix des différents stages de mon cursus ;

Au Docteur DJEMLI Amina, merci pour tes connaissances, ton œil aguerri de cytologiste et ta sympathie ;

Au Docteur Jean-Philippe DALES, je te remercie pour ton enseignement, mais aussi pour ta bonne humeur ;

Au Docteur SECQ Véronique, merci pour ta pédagogie, la transmission de tes connaissances, mais aussi pour ton goût des plantes qui agrémentent le service d'une touche de douceur ;

Au Docteur TOUZLIAN Julien, merci d'être une oreille attentive, pour ton humour et ta sympathie, merci également pour ton tiroir rempli de sucreries ;

Au Docteur GIUSIANO Sophie, je te remercie pour ton expertise que tu sais très bien enseigner, mais aussi pour nos discussions toujours très intéressantes ;

Au Docteur BOURLARD Donatienne, merci pour ta porte toujours ouverte, pour tes conseils avisés et pour ta bonne humeur à toute épreuve.

A L'EQUIPE MEDICALE DE L'HOPITAL DE LA TIMONE,

Au Professeur DANIEL Laurent, merci pour votre disponibilité et votre rôle d'ancien coordinateur de DES que vous avez pris à cœur, merci également pour votre rôle de chef de service. Ce fut un réel plaisir de pouvoir apprendre vos côtés ;

Au Professeur FIGARELLA-BRANGER Dominique, merci pour votre investissement au sein du service, merci pour l'intérêt que vous apportez au bon épanouissement des internes ;

Au Docteur BOUVIER Corinne, merci d'avoir partagé avec moi votre expertise, merci de m'avoir fait confiance et merci pour les responsabilités que vous m'avez confiées ;

Au Docteur MACAGNO Nicolas, merci pour tous tes cours hyper pédagogiques que ce soit en dermatopathologie ou en tissus mous, merci pour ton investissement dans notre formation ;

Au Docteur ROJAT-HABIB Marie-Christine, merci pour votre enseignement mais aussi pour votre écoute ;

Au Docteur APPAY Romain, merci pour ta disponibilité et ta maîtrise sans pareil de l'informatique ;

Aux Docteurs BACHONGY Anaïs et HAFFNER Aurélie, merci de m'avoir supporté et accompagné tout au long de ce dernier semestre, je suis très heureux d'avoir vécu cette dernière ligne droite en votre compagnie.

Aux Docteurs LEPIDI Hubert LEPIDI, ESSAMET Wassim, FRITIH Radia, LARROQUE-BLANC Anne, DELGRANDE Jean, MAUES DE PAULA André, TORRENTS Julia, merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A L'EQUIPE MEDICALE DE L'IPC,

Aux Professeurs XERRI LUC et CHARAFE Emmanuelle, merci pour votre investissement dans la formation des internes et vos rôles de chef de service et coordonnateur de DES ;

Au Docteur THOMASSIN Jeanne, merci pour ton enseignement, ta joie de vivre, ta disponibilité et ton aide tout au long de mon parcours ;

Au Docteur AVENIN Morgan, merci pour ta sympathie, ton humour et tes conseils ;

Aux Docteurs DE BIASI Cécile, MESCAM Lénaïg, PACIENCIA Maria, DAUPLAT Marie Mélanie, TAIX Sébastien, merci pour votre accueil et pour les connaissances que vous m'avez transmis.

A L'EQUIPE MEDICALE DE TOULON, aux Docteurs JOURDAN-SOULIER Florence, CHAPEL Françoise, CHOUKHEIR Nisrine et GUDIN Amélie, quelle chance j'ai eu de vivre mon premier semestre dans votre équipe, votre pédagogie et votre bienveillance m'ont permis de débiter de la plus belle des façons.

A L'EQUIPE MEDICALE D'AVIGNON, aux Docteurs GRANIER Guillaume, VILLERET Julia, TASEI Anne-Marie, PANCIERI-COHEN Carole et CHESNAIS Anne-laure merci pour votre accueil et votre temps, j'ai été honoré de passer ces six mois en votre compagnie.

A TOUS LES AUTRES MEDECINS, que j'ai eu la chance de côtoyer, merci pour vos connaissances et pour la confiance que vous m'avez accordée et plus particulièrement aux Docteurs PATTE Jean-Hugues, CALVET Pierre, LAOUAR Inssaf, VACHERET Hélène, MATHOULIN-PORTIER Marie-Pierre, ROMANET Pauline.

AUX MEMBRES DES EQUIPES PARA-MEDICALES,

Mention spéciale pour Amélie, merci pour nos pauses terrasses et nos rires, merci à tous les techniciens et techniciennes avec qui j'ai adoré travailler, à Virginie, à Kenza, Sophie, Morgane, Hélène, Nicolas, Martin, Laurence, Mathilde, Joelle, Vérane, Benoît, Brigitte, Virginie, Flo, Fati et Mélanie.

AUX INTERNES

A mes co-internes, Clément, Amine, Bastien, Mathilda et Jessica, merci pour ce semestre, merci de m'avoir permis d'avancer sereinement dans ce travail et merci pour nos débats de matinées macroscopiques souvent très amusants.

Au membre de la meilleure des promos, Marie, Alexandre et Hussam, nous avons en quelques sortes grandi ensemble et je garderais d'excellents souvenirs de notre internat.

Une mention spéciale pour mon équipe de co-internes de Nord, Alexandra, Grégoire, Valentin, Elsa et Anna, je pense avoir vécu mon meilleur semestre avec vous, entre fous-rires et mat, nous avons travaillé dans une ambiance inoubliable.

A Coralie, merci d'avoir été une co-interne sur qui on peut compter, merci pour ton professionnalisme, ta méticulosité et tes conseils

A Hugo, avec qui je n'ai pas eu la chance de vivre un stage, je te remercie pour toute l'aide que tu m'as apporté dans ce travail, pour ta bonne humeur et pour tes talents de geek (in)soupçonnables.

A MA FAMILLE

A mes parents, je vous remercie pour le soutien inconditionnel que vous m'avez apporté pendant ces longues études. Vous avez grandement contribué à ma réussite et à mon épanouissement et je vous en suis sincèrement reconnaissant.

A mon petit frère, Jérôme, merci d'être comme tu es, drôle naturel et spontané.

A MES AMIS

A mon amie de toujours, Astrid. De nos fous rires, à nos moments les plus difficiles, nous avons vécu ensemble nos meilleures années. Nous avons été l'un pour l'autre d'un soutien d'acier, notre amitié durera toujours et je suis tellement fier de faire partie de ta famille aujourd'hui en étant devenu le parrain de tes deux filles Elena et Mila.

A Sébastien, pour ta présence, ton écoute et surtout pour me permettre de vivre pleinement ma folie. Ta sensibilité, ta force et ton altruisme sont pour moi une source d'inspiration et chaque jour passé avec toi est un cadeau.

A mes frères de cœur, Dorian, Théo, Benjamin, Lucas et Alexandre, merci pour tous ces moments simples qui sont devenus inoubliables. Avec vous je partage les meilleurs souvenirs de ma vie, on a grandi ensemble et j'espère que notre amitié durera toujours.

A mes amis qui ont rejoint ma fratrie, Loïc, Thibault, Saber et Marie merci d'avoir rejoint mon cercle d'amis le plus proche, je me sens vraiment chanceux de vous avoir rencontré et de pouvoir partager avec vous autant de moments fantastiques.

A Robin et Tristan, merci pour tous ces bons moments partagés, nos soirées, nos sorties.

A mon Crew de raviolis : Victor, Oriane, Baptiste, Digé, Chloé, Mattia et Noémie, cette année d'Erasmus passée à vos côtés restera à vie gravée dans ma mémoire. Je tiens sincèrement à vous remercier pour toutes les aventures que nous avons partagées et je suis impatient de pouvoir en vivre de nouvelles en votre compagnie, un merci également à Léo qui a rejoint notre troupe.

A Benz, merci de m'écouter lorsque j'en ai besoin, merci pour tes conseils avisés et pour notre complicité. Merci également pour ta folie douce et tous nos fous-rires.

A Laura, merci d'avoir toujours su avoir le bon mot, merci pour tous tes conseils, merci aussi de m'avoir fait découvrir la gastronomie asiatique que je ne cesse d'aimer.

A la Kolok bis, Ella, Astrid, Kevin, Charlie, Mehdi, Cass et Lina, merci pour nos soirées de folies et pour nos lendemains de soirées difficiles.

A Charlaïne et Léo, merci pour votre façon endiablée de twerker et merci pour vos oreilles attentives qui m'ont longuement écoutées me plaindre.

A Tracy, merci pour nos soirées à manger et à boire du thé, nos comérages et nos confessions.

A Anaïs merci pour tous nos petits tours dans le quartier à papoter.

A Héloïse et Julie, merci d'être des amies si merveilleuses et d'avoir été des alliées infailibles lors de notre dernier combat contre l'ECN, vous avez rendu cette année plus que supportable et je serais presque prêt à la revivre encore une fois, presque.

A Tim et Faustine, merci pour nos concours de pâtisseries qui se terminent en coma.

A Simon et Nicolas, mon équipe BU, merci pour nos rires et nos goûters, vous avez apporté énormément de bonnes ondes à mes longues journées de révisions.

A Philippe et Nizar, mes lointains collègues, merci pour nos réflexions, nos discussions, je suis très heureux de vous avoir ajouté à mon cercle d'amis.

A tous mes anciens colocataires d'internat, merci d'avoir égayé ces lieux et ces mois d'hivers et plus particulièrement à Neyla, Myriam, Michaël, Nicolas, Pierre, Bastien, Sarah, Alizée, Thibault, Gabrielle, Marie-Caroline, Lise-No et Claire.

A Paul-Rémy, Estelle, Camille, Théo, Mario, Clémence et Sara, merci pour nos déjeuners ensoleillés et nos rires partagés.

Table des matières

Liste des abréviations.....	2
Introduction.....	3
Matériel et Méthode.....	11
Patients et échantillons tumoraux.....	11
Coupes en paraffine.....	11
Immunohistochimie.....	11
Numérisation.....	12
Quantification du Ki67.....	12
Analyse statistique.....	18
Résultats.....	19
Description des effectifs.....	19
Comparaison de la survie globale entre CT et CA.....	22
Intérêt pronostique sur la survie globale des facteurs conventionnels.....	23
Corrélation entre les différentes méthodes de comptage et le comptage manuel.....	24
Intérêt diagnostique du Ki67.....	25
Intérêt pronostique sur la survie globale du Ki67.....	28
Survie sans métastase.....	32
Discussion.....	33
Conclusion.....	38
Annexes.....	41
1- Aires sous les courbes ROC diagnostiques en fonction de la méthode de comptage utilisée : ...	41
2- Tableaux des valeurs seuils de Ki67 pour le diagnostic de CT versus CA.....	42
Seuils pour ki67.lame.....	42
Seuils pour ki67.bas.....	43
Seuils pour ki67.haut.....	43
Seuils pour cpt.IA.bas.....	44
Seuils pour cpt.IA.bas.....	45
Seuils pour cpt.manuel.....	46
3- Aires sous les courbes ROC pronostiques en fonction de la méthode de comptage utilisée :.....	47
Références Bibliographiques.....	48

Liste des abréviations

TNE : Tumeurs neuroendocrines

CT : Carcinoïde typique

CA : Carcinoïde Atypique

CNEGC : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

CPC : Carcinome neuroendocrine à petites cellules

OMS : Organisation mondiale de la santé

ACP : Anatomie et Cytologie Pathologiques

IA : Intelligence artificielle

AUC : Aire sous la courbe

SG : Survie globale

SSM : Survie sans métastase

Introduction

En pathologie pulmonaire, les tumeurs neuroendocrines (TNE) se divisent en quatre catégories : le carcinoïde typique (CT), le carcinoïde atypique (CA), le carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC) et le carcinome neuroendocrine à petites cellules (CPC).

D'après la classification OMS (organisation mondiale de la santé) 2021, les tumeurs neuroendocrines pulmonaires doivent être regroupées à des fins pronostiques et thérapeutiques en trois groupes :

1/ les CT, qui sont des tumeurs malignes de bas grade bénéficiant d'un traitement chirurgical ;

2/ les CA qui sont des tumeurs malignes de grade intermédiaire bénéficiant d'un traitement chirurgical également [1] ;

3/ les CNEGC et CPC, qui sont des tumeurs malignes de haut grade avec un pronostic plus sombre, relevant le plus souvent d'un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

Le sous-typage des tumeurs neuroendocrines pulmonaires est un processus codifié dans lequel les quatre variantes histologiques sont classées par leur aspect morphologique, le nombre de mitoses établit sur 2 mm² et la présence de nécrose. Les aspects morphologiques évocateurs associés à l'expression immunohistochimique de marqueurs neuroendocrines (chromogranine, synaptophysine et CD56) sont nécessaires pour poser leur diagnostic.

Les tumeurs carcinoïdes pulmonaires CT et CA sont des tumeurs rares dont le taux d'incidence varie de 0,2 à 2/100 000 habitants/an aux Etats-Unis et en Europe et le rapport entre CT et CA est d'environ 8/10 [1]. Il s'agit de tumeurs rares représentant moins de 2 % de toutes les néoplasies pulmonaires. Il existe une prédominance féminine et l'incidence est la plus élevée entre la cinquième et la sixième décennie. Les CT ont une localisation intéressant préférentiellement la partie proximale ou intermédiaire d'un lobe pulmonaire alors que les CA sont plus fréquemment périphériques. Les CT sont généralement de plus petite taille que les CA. Morphologiquement, leur architecture est classiquement neuroendocrine en nids, en travées ou en rosettes, composées de cellules éosinophiles, monotones, cohésives aux

noyaux dont la chromatine est fine, d'aspect « poivre et sel ». S'il s'agit de CT, il n'y a pas de nécrose et le nombre de mitose est inférieur à 2 pour 2mm², s'il s'agit de CA le compte mitotique est compris entre 2 et 10 pour 2mm² et/ou il existe de la nécrose tumorale.

Les CPC et les CNEGC sont des tumeurs plus fréquentes que les tumeurs carcinoïdes et représentent respectivement environ 15 et 3% des néoplasies pulmonaires. Les CPC sont le plus souvent proximaux ou intermédiaires et les CNEGC plutôt périphériques. Les CPC présentent une architecture moins bien différenciée et sont souvent très nécrotiques avec des nappes de cellules monotones pouvant montrer par place quelques aspects de rosettes, des noyaux se déformant mutuellement et de très nombreuses mitoses (> 10 pour 2 mm²). Les CNEGC ont une architecture neuroendocrine évocatrice au faible grandissement mais montrent de larges plages de nécrose, des cellules aux noyaux souvent nucléolés ou vésiculeux et un index mitotique également très élevé (> 10 pour 2 mm²).

Les CT présentent généralement une longue espérance de vie avec des taux de survie global à 5 et 10 ans supérieur à 90 %. Les CA présentent une évolution clinique plus agressive et un taux de survie global à 5 ans allant de 56 à 87 %, qui est plus faible chez les patients avec ganglions positifs [2] [3]. Les CPC et les CNEGC ont un pronostic très défavorable avec une survie médiane superposable de 10 mois d'après l'OMS.

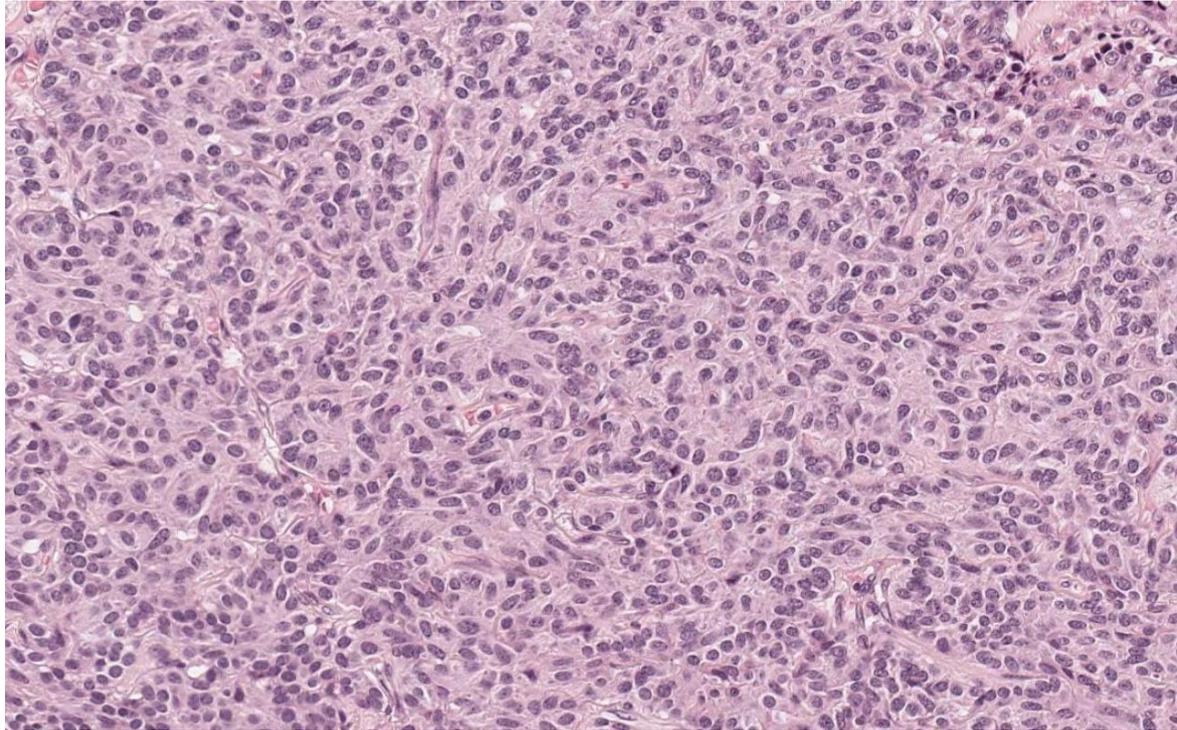


Image 1 : Carcinoïde typique : tumeur homogène comportant classiquement peu de stroma, composée de cellules monotones éosinophiles aux noyaux ronds et réguliers. L'activité mitotique est faible et la nécrose absente.

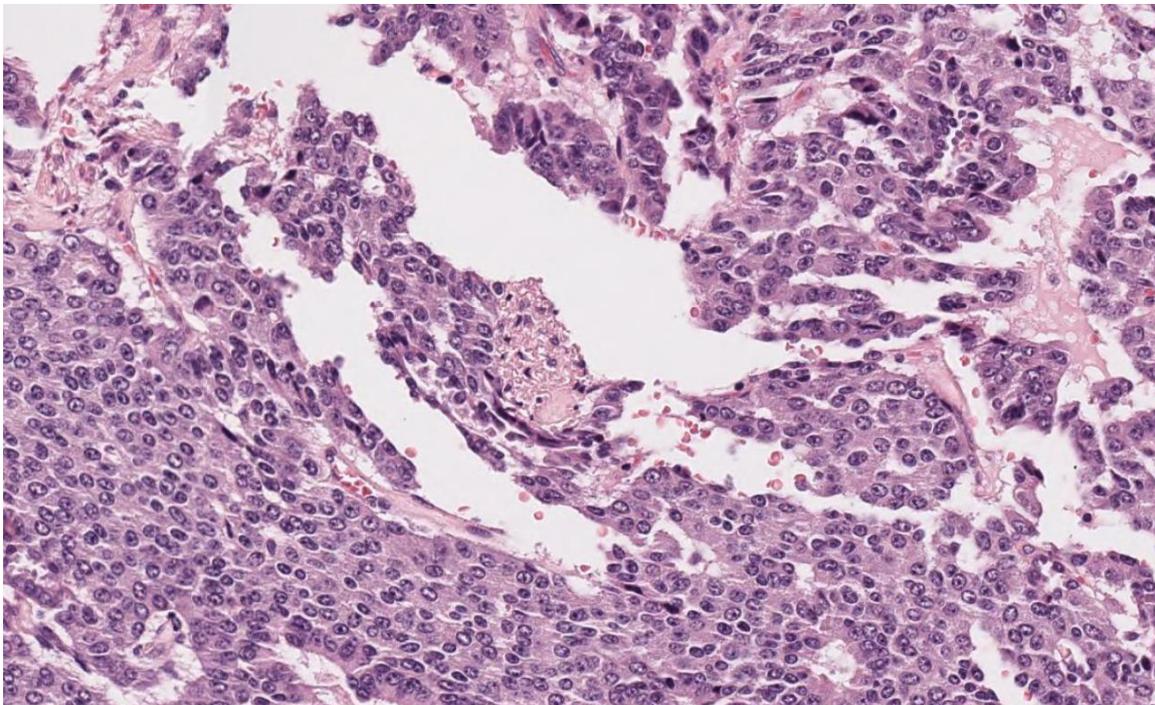


Image 2. Carcinoïde atypique : au fort grossissement, des zones de nécroses sont visibles.

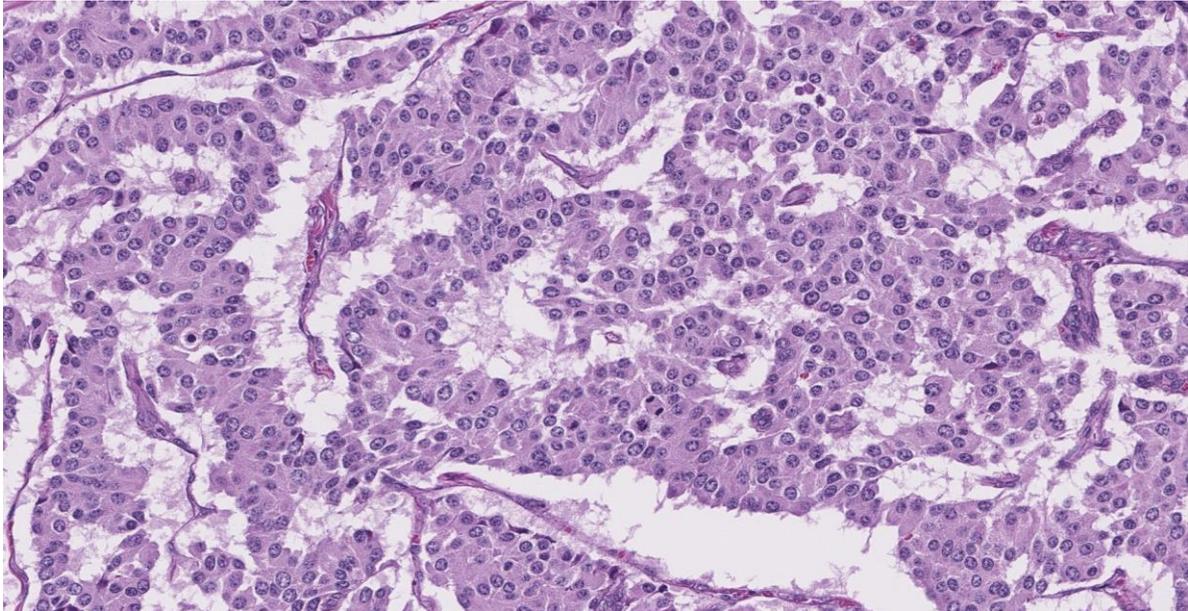


Image 3 : Carcinoïde atypique montrant des figures mitotiques

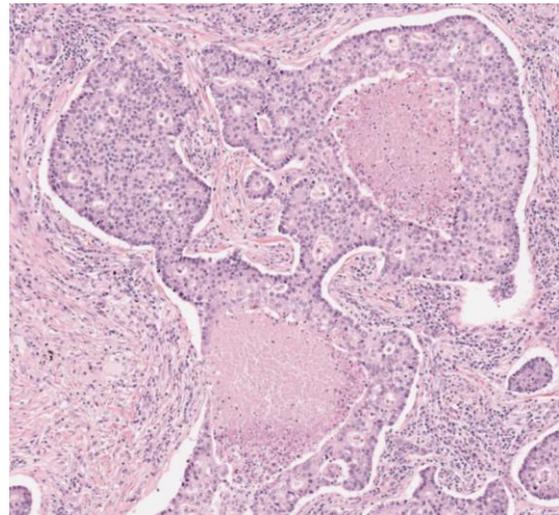
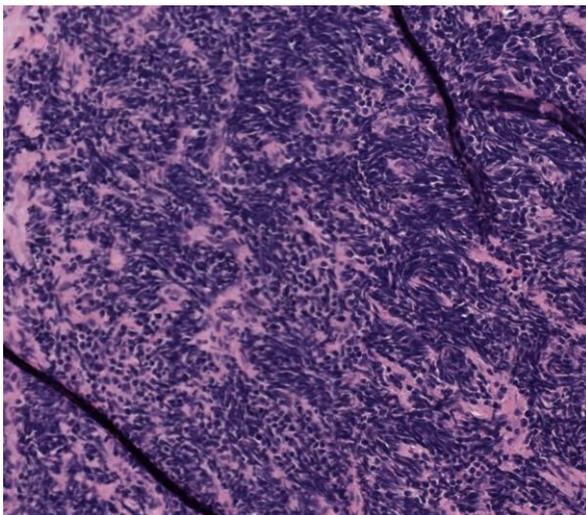


Image 4 : Carcinome neuroendocrine à petites cellules à gauche, carcinome neuroendocrine à grandes cellules à droite

Les métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux se développent chez 4 à 64 % des patients atteints de carcinoïdes, le plus souvent en association avec les CA (30 à 40% des cas) bien que présentes chez 5 à 20 % des patients atteint de CT [4] [5].

Les patients peuvent également présenter des métastases à distance, essentiellement dans le foie, les os, le cerveau, le tissu sous-cutané, les glandes sous-cutané et dans les glandes mammaires. Les métastases à distance sont rares dans les CT (5% des cas) et plus fréquentes dans les CA (20-30%) [6].

Pour la majorité des patients, le traitement chirurgical a une visée curatrice ce d'autant que les traitements chimio et radiothérapeutiques ont une efficacité limitée sur ces tumeurs [7] [8]. Le problème majeur avec les tumeurs carcinoïdes est qu'elles peuvent récidiver parfois plus de 10 ans après le diagnostic initial, souvent sous forme de maladie métastatique, ce qui ne peut être prédit de manière fiable au moment du diagnostic. Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif pour les maladies métastatiques et les critères histopronostiques prédictifs de cette récurrence manquent.

La classification en 3 grades est donc très fortement dépendante du compte mitotique. Or les mitoses sont parfois difficiles à reconnaître [9] et une forte variabilité inter observateur et intra observateur sur ce comptage mitotique a été mise en évidence dans quelques études [10].

Les tumeurs neuroendocrines ne sont pas limitées uniquement à la pathologie thoracique mais se retrouvent dans de nombreux autres organes et notamment en pathologie digestive. La classification 2010 des tumeurs neuroendocrines du tube digestif de l'OMS a intégré l'index de prolifération estimé à l'aide du Ki67 (Ki67) qui apporte une valeur pronostique [11] et diagnostique pour distinguer en 3 grades les tumeurs neuroendocrines bien différenciées [12]. Les tumeurs neuroendocrines digestives peu différenciées sont classées séparément.

L'antigène Ki-67, identifié par l'anticorps monoclonal Ki-67, est un antigène de 359 kD, non histone, à demi-vie courte, qui est codé par le gène MKI67, composé de 15 exons, qui se situe sur le chromosome 10 en position 10q26.2. Il s'agit d'une protéine jouant un rôle essentiel dans le contrôle et la synchronisation de la prolifération cellulaire, qui subit un mécanisme complexe de phosphorylation et de déphosphorylation post-traductionnel par les régulateurs clés du cycle cellulaire. Fonctionnellement, l'expression de Ki-67 est finement régulée par des microARN spécifiques, elle est produite pendant tout le cycle cellulaire, avec un maximum dans les phases G2 et M (phase de la mitose) et n'est pas exprimée en phase G0. Le comptage assisté par intelligence artificielle (IA) du Ki67, est considéré comme une

méthode alternative prometteuse. Les nouvelles méthodes de comptage automatisé du Ki67 visent à compter l'ensemble des cellules tumorales négatives et positives puis à en établir un rapport. Les méthodes automatisées présentent des propriétés d'objectivité, de rapidité et de haute répétabilité [13].

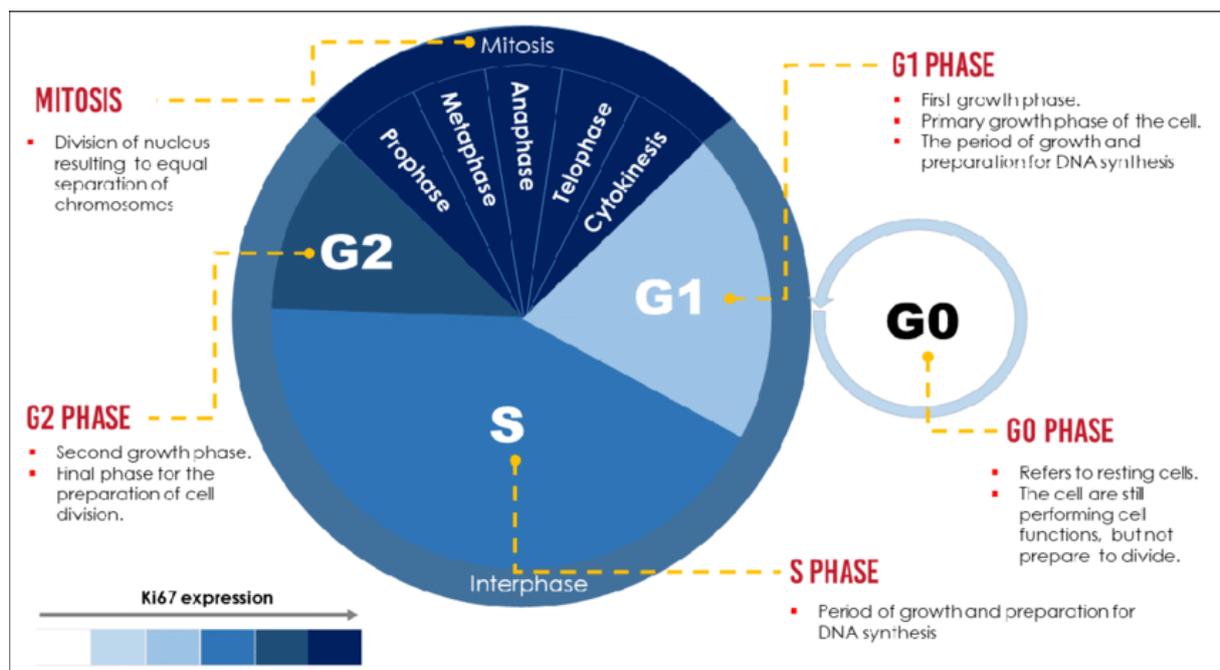


Schéma 1 : expression du Ki67 au cours du cycle cellulaire

La classification OMS 2019 des tumeurs neuroendocrines digestives définit de façon précise la méthode de quantification du marquage Ki67 par le compte d'au moins 500 cellules dans les régions les plus marquées "hot-spots", qui sont identifiées par balayage de la lame au faible grossissement et les classe comme suit :

1/ Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées de grade 1, définies comme des tumeurs neuroendocrines présentant un index mitotique inférieur à 2 pour 2 mm² et un Ki67 inférieur à 3 %.

2/ Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées de grade 2, définies comme des tumeurs neuroendocrines présentant un index mitotique compris entre 2 et 20 et/ou un Ki67 compris entre 3 et 20 %.

3/ Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées de grade 3, définis comme des tumeurs neuroendocrines présentant un compte mitotique supérieur à 20 et/ou un Ki67 supérieur à 20%.

4/ Les tumeurs neuroendocrines peu différenciées, présentant un compte mitotique supérieur à 20 et/ou un Ki67 supérieur à 20% et regroupant deux sous-types : les carcinomes neuroendocrines à petites cellules et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.

L'utilisation du Ki67 possède différents avantages, les biais inter et intra-observateur sont bien inférieurs à celui du compte mitotique [14][15], bien qu'il ne les supprime pas complètement [16] [17]. De plus, il est d'utilisation courante, familier des pathologistes et des cliniciens et bénéficie d'une forte disponibilité dans les différents laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques (ACP). Le comptage du Ki67 reste un défi raison de sa variabilité d'expression au sein d'une même tumeur. Actuellement, la mesure du Ki67 peut être divisée en deux méthodes principales : la méthode manuelle et la méthode assistée par logiciel de reconnaissance d'image. Les recommandations de comptage émises par la société nationale française de gastro-entérologie consistent à l'évaluation du Ki67 dans un champ d'au moins 500 cellules sur la zone de hot-spot, et non pas par l'évaluation de la valeur moyenne sur plusieurs champs. Aucune recommandation ne précise le seuil d'intensité de marquage du Ki67 à prendre en compte comme étant positif, cependant il est communément accepté que toutes les intensités de marquage soient interprétées comme tel. Le résultat est à exprimer en pourcentage de cellules positives par rapport au nombre de cellules tumorales total compté [18]. Il est également recommandé pour améliorer la reproductibilité de réaliser ce comptage sur une impression papier en couleur [19] [11].

Il existe plusieurs clones d'anticorps Ki-67 disponibles sur le marché, le clone Mib-1 s'est imposé comme étant le réactif le plus fiable pour reconnaître Ki-67 sur coupe en paraffine [20]. D'autres clones utilisés en routine ont une fiabilité équivalente comme le clone 30-9 [21]. Toutefois il est important de noter qu'il n'existe pas de protocole standardisé pour l'utilisation en laboratoire de cet anticorps ce qui peut conduire à une variabilité inter-laboratoire [22].

Selon la nouvelle classification de l'OMS 2021, le rôle principal du Ki-67 dans les tumeurs neuroendocrines du poumon est d'aider à distinguer les tumeurs carcinoïdes des CPC et CNEGC, en particulier dans les petites biopsies avec artefacts d'écrasement dans lesquelles l'identification des mitoses est difficile. Le rôle et l'intérêt du Ki-67 pour la différenciation entre carcinoïdes pulmonaires typiques et atypiques reste controversé et il n'y a actuellement aucun consensus concernant sa valeur diagnostic ou pronostic [23]. Toujours selon l'OMS et la littérature, des méthodes très variables de coloration et d'interprétation du Ki-67 ont été utilisées et aucun seuil cohérent n'a été trouvé pour le diagnostic différentiel entre CT et CA. En effet les seuils varient de 2,3 % à 4,15% pour les CT et de 9 % à 17,8 % pour les CA. Il est également précisé que le Ki67 ne doit pas être utilisé pour le diagnostic, bien que les tumeurs carcinoïdes ayant un Ki67 > 5% soient plus susceptibles d'être des CA. La recommandation est de poursuivre les recherches avant d'incorporer le KI-67 à la classification des tumeurs neuroendocrines pulmonaires. Cependant, une étude récente [24] a rapporté que le Ki67 peut améliorer la prédiction de l'issue de la maladie sans avoir toutefois de réel impact supplémentaire sur le diagnostic histologique alors que d'autres études proposent une classification en 3 grade basée sur le Ki67 [25] et suggère un intérêt pronostic [26].

L'hôpital Nord de Marseille est un centre de référence de chirurgie thoracique et de nombreux patients ont été opérés et sont suivis pour des tumeurs carcinoïdes pulmonaires. Cela nous a permis de constituer une cohorte unicentrique de patients pour lesquels du matériel histologique était disponible pour l'étude de l'intérêt du Ki67.

Les objectifs de notre étude ont alors été :

- De comparer différentes méthodes numériques de quantification à la méthode de référence ;
- D'évaluer la capacité diagnostique du marquage Ki67 dans la distinction CT et CA ;
- D'évaluer la valeur pronostique du marquage Ki67 dans la prédiction d'une récurrence ou d'un décès dans les CT et CA.

Matériel et Méthode

Patients et échantillons tumoraux

137 patients opérés entre janvier 2005 et septembre 2018 pour lesquels a été posé un diagnostic de carcinoïde typique ou atypique ont été sélectionnés à partir d'une base de données du service de chirurgie thoracique du Professeur Thomas de l'hôpital Nord de Marseille.

Les données cliniques comprenant l'âge au moment du diagnostic, le sexe, la date de l'opération, le type de résection et les données de suivi ont été extraites des dossiers électroniques ou papier des patients.

Les données anatomopathologiques comprenant la taille tumorale, le compte mitotique, le stade TNM, le siège tumoral, la nécrose, l'angioinvasion, le nombre de ganglions prélevés, le nombre de ganglions positifs et les limites d'exérèse ont été extraites des comptes rendus initialement rédigés par le pathologiste ayant posé le diagnostic tumoral.

Autorisation institutionnelle

L'utilisation des données de santé a été validée par le délégué de la protection des données de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille. Elle est considérée en règle vis-à-vis du règlement général sur la protection des données.

Coupes en paraffine

Pour chaque cas, deux blocs de tissu tumoral représentatifs de la pièce de résection primaire ont été sélectionnés pour une évaluation immunohistochimique sur coupes de 3 microns d'épaisseur.

Immunohistochimie

Les lames de tissu ont été déparaffinées dans du xylène, lavées à l'alcool benzylique, puis rincées à l'eau distillée. Les peroxydases endogènes ont été bloquées en incubant le tissu dans du peroxyde d'hydrogène. L'anticorps primaire Ki67 (clone 30-9 Ventana) a été appliqué sur le tissu. Puis la coloration a été réalisée à l'aide d'un système entièrement automatisé (système Benchmark XT ; Ventana Medical Systems Inc., Tucson, AZ).

Numérisation

Les lames ont été numérisées au grossissement x20 à l'aide d'un scanner de lame aperio scanscope.

Quantification du Ki67

Le Ki67 a été évalué par 6 méthodes par lame : une méthode par comptage manuel et cinq méthodes par analyse d'image numérique.

Le comptage manuel (cpt.manuel) est la méthode de référence utilisée en pathologie digestive. Il a été effectué sur une impression papier en couleur du hot-spot.

Le hot-spot a été défini après balayage de la lame, il s'agit de la zone comportant le plus de marquage positif du Ki67. Le Ki67 est d'expression hétérogène au sein d'une même lésion et en cas de doute lors de cette première évaluation semi-quantitative, plusieurs zones ont été comptées et la zone comportant le Ki67 le plus élevé a été retenue.

Pour chaque zone, 500 cellules tumorales ont été comptées : les 500 cellules ont d'abord été rayées les unes après les autres par un feutre noir, puis les cellules positives, toutes intensités de marquages confondues, ont été cerclées à l'aide d'un feutre rouge. Le rapport cellules positives/cellules totales a ensuite été exprimé en pourcentage.

L'analyse d'image numérique a été réalisée à l'aide de deux logiciels : Qupath et Calopix.

Qupath est un logiciel en accès libre créé par la faculté de médecine d'Edimbourg spécialement pour l'analyse d'image anatomopathologique et comprenant un algorithme de détection cellulaire intégrant une intelligence artificielle (IA) à calibrer.

Calopix est un logiciel acheté par l'APHM et couramment utilisé par les services d'anatomopathologie pour l'analyse d'image, il utilise un algorithme de détection de pixels.

Pour Qupath, une zone de 2 mm² englobant la zone de hot-spot a été sélectionnée. Après avoir été calibré sur les vingt premières lames analysées, l'algorithme de détection cellulaire intégrant une IA a ensuite été exécuté.

La calibration de Qupath a été faite en modifiant les paramètres suivants : image de détection (détection optimale de l'image), sigma (segmentation nucléaire), surface minimale (exclusion des petites cellules non tumorales telles que les cellules inflammatoires), surface

maximale (réduction du bruit immunohistochimique), le seuil de détection et le seuil d'intensité de détection minimal (réglage de l'intensité du marquage à partir de laquelle les cellules sont considérées comme des cellules Ki67-positives). A la suite de cette calibration, deux algorithmes ont été retenus différant par leur valeur de seuil d'intensité de détection minimal, nous les avons nommés seuil bas et seuil haut. Ensuite nous avons lancé les analyses pour chaque algorithme lame après lame sans autre ajustement. Quatre analyses ont été réalisées, deux analyses en seuil bas et deux analyses en seuil haut : les deux premières sur la même zone de 2 mm² centrées autour du hot-spot et les deux suivantes sur 500 cellules au niveau du hot spot. La détection des cellules positives rapportées à la détection totale des cellules tumorale donne l'index Ki67 en pourcentage.

Une dernière analyse avec un algorithme de détection de pixels colorés positivement avec le logiciel Calopix a été réalisée sur lame entière. Cette analyse sur lame entière demandant une forte puissance de calcul ne pouvait pas être réalisée par Qupath. Dans cette méthode, les cellules analysées comprenaient aussi bien les cellules tumorales que toutes les cellules des tissus adjacents (stroma, parenchyme pulmonaire non tumoral).

Ces analyses sont nommées comme suit :

- Ki67.lame : comptage par Calopix du Ki67 sur lame entière ;
- Ki67.haut : comptage par Qupath sur une zone tumorale de 2mm² du Ki67 utilisant un seuil de détection haut, c'est-à-dire prenant en compte uniquement les intensités de marquage immunohistochimique fortes ;
- Ki67.bas : comptage par Qupath la même zone que Ki67.haut utilisant un seuil bas, c'est-à-dire détectant toutes les intensités de marquage, y compris les faux marquages « bavage » ;
- cpt.IA.haut : comptage par Qupath sur une zone tumorale de 500 cellules du Ki67 utilisant un seuil de détection haut ;
- cpt.IA.bas : comptage par Qupath sur le même zone que cpt.IA.haut du Ki67 utilisant un seuil bas.

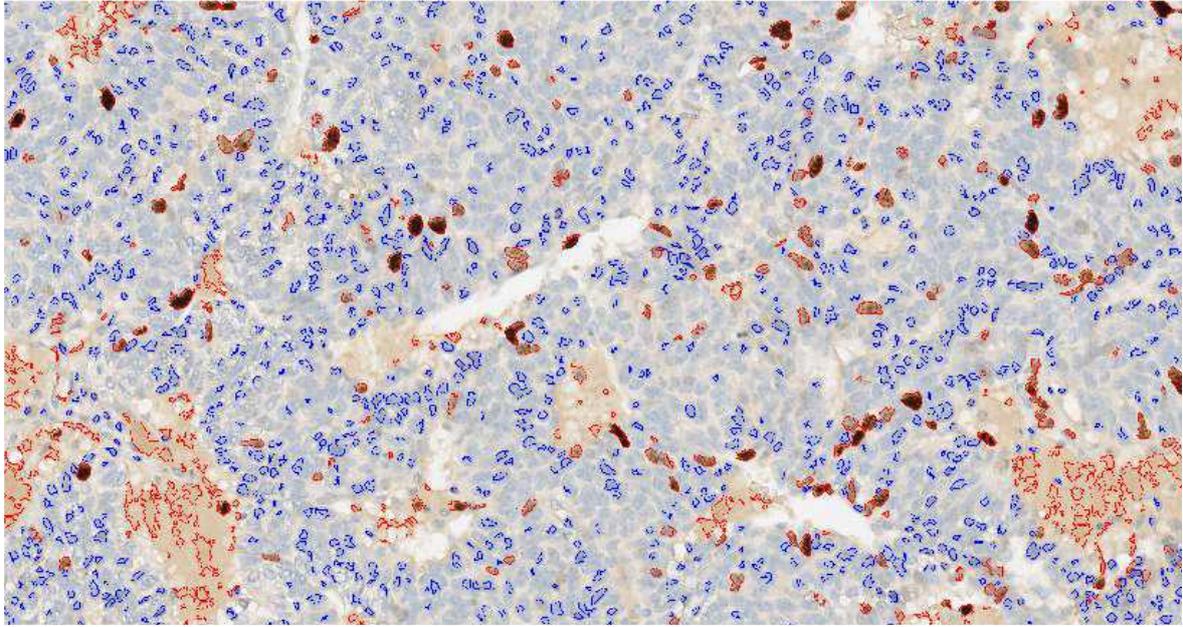


Image 5. Ki67.lame, comptage par Calopix : identification des pixels positifs (rouge) et négatifs (bleu) sur lame entière

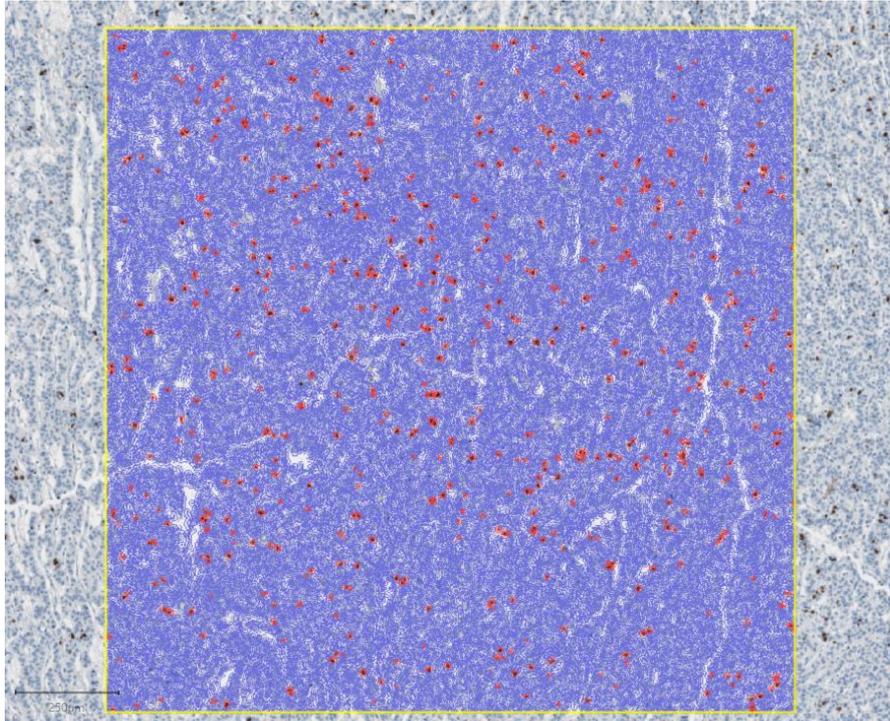


Image 6. Ki67.bas, comptage par Qupath du Ki67 sur une zone de 2mm² centré autour du hot-spot avec un seuil bas (Ki67 = 3.2%)

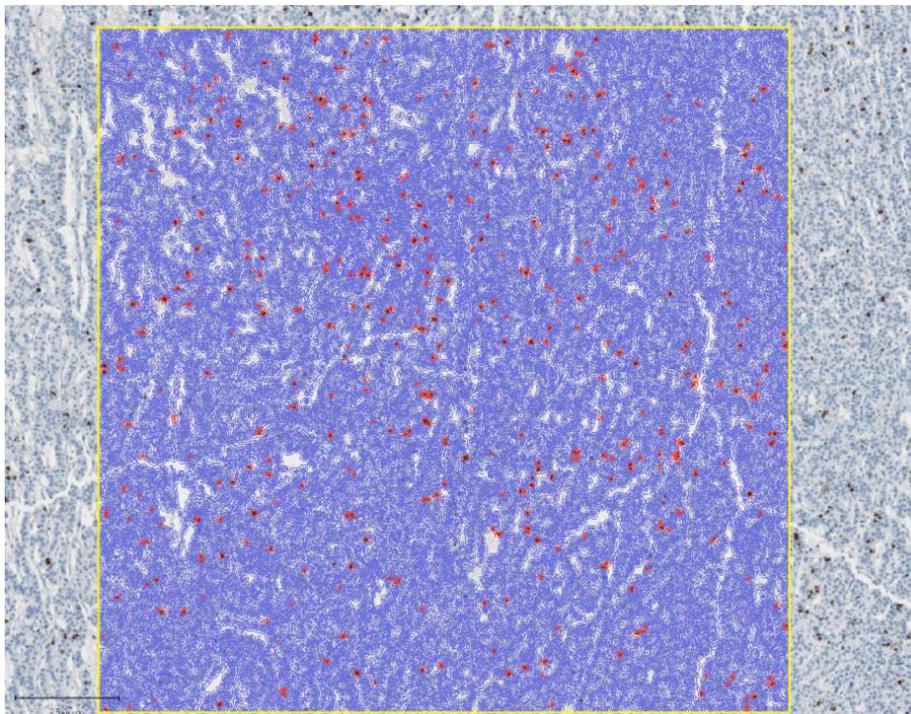


Image 7. Ki67.haut, comptage par Qupath du Ki67 sur la même zone qu'à l'image 6 avec un seuil haut (Ki67=2,1%).

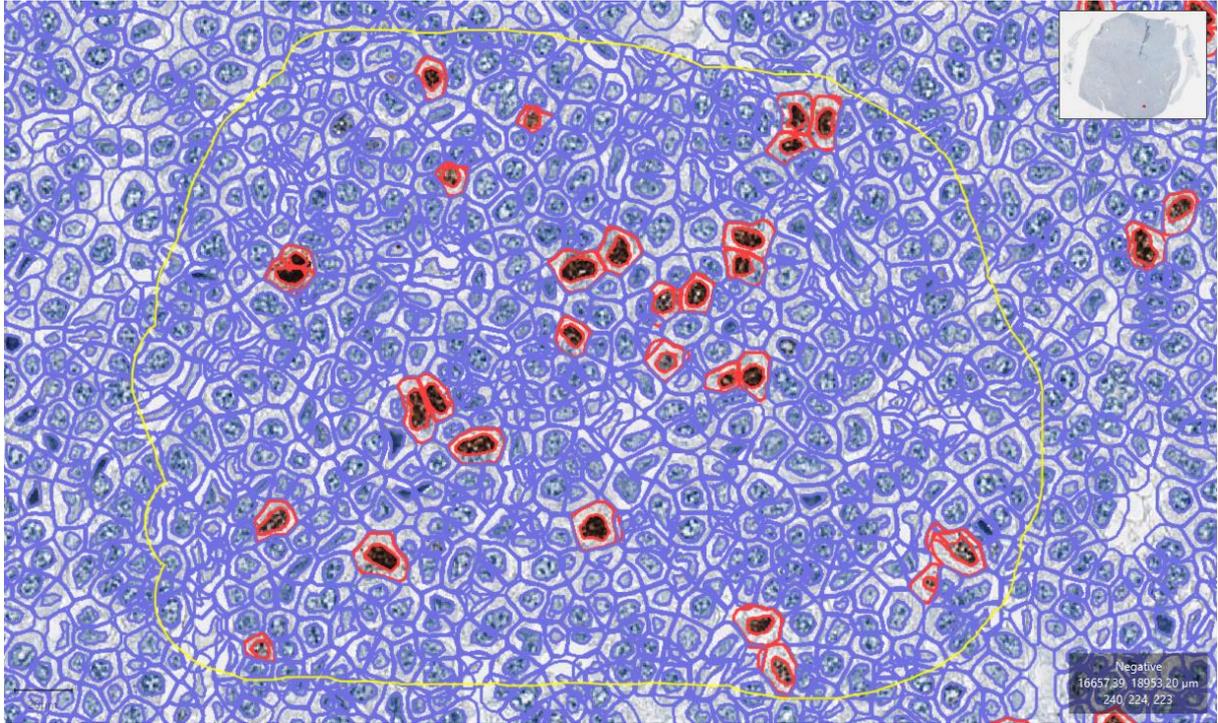


Image 8. Cpt.IA.bas, comptage par Qupath sur 500 cellules au niveau du hot spot (seuil bas)

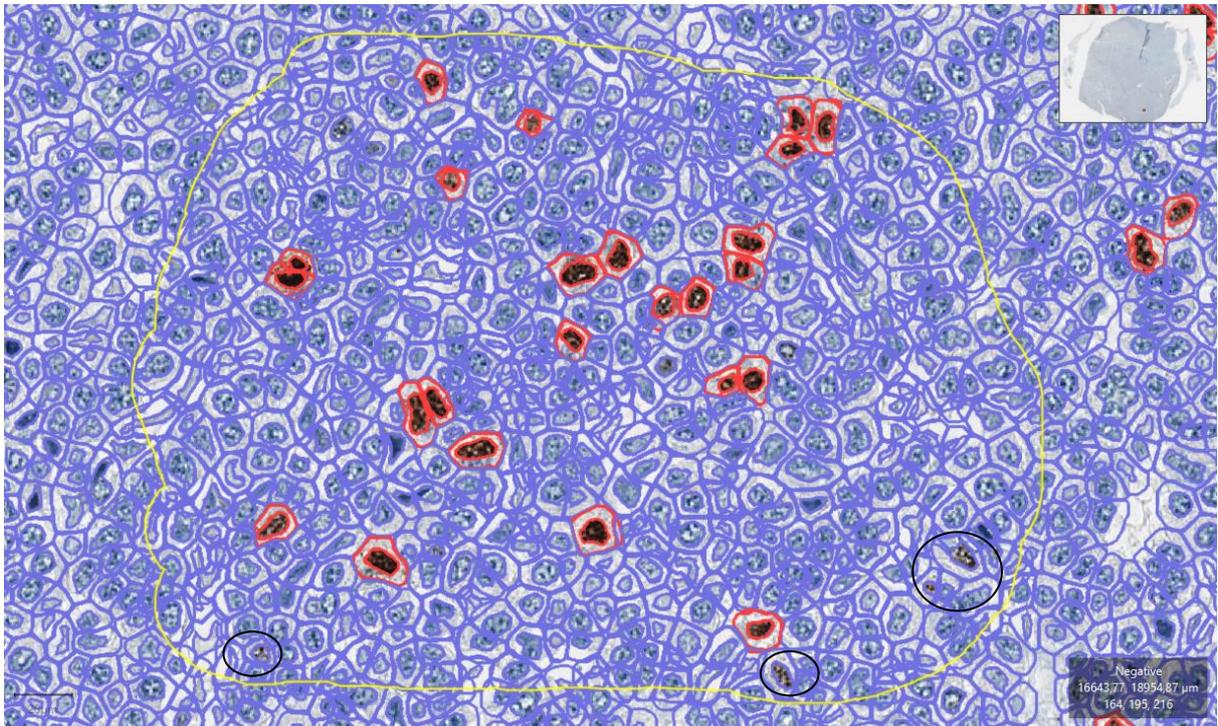


Image 9. Cpt.IA.haut, comptage par Qupath sur la même zone qu'à l'image 8 (seuil haut)

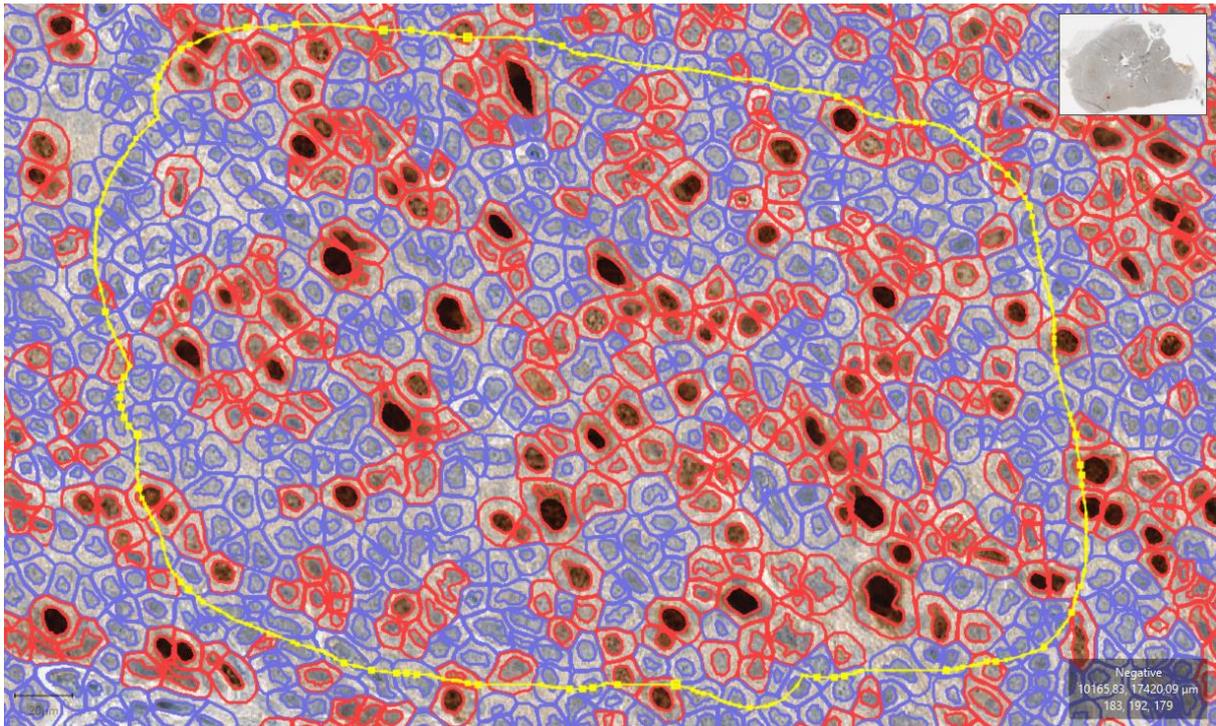


Image 10. Cpt.IA.bas, Comptage par Qupath sur 500 cellules au niveau du hot-spot, avec bavage cytoplasmique de l'anticorps interprété comme positif (seuil bas)

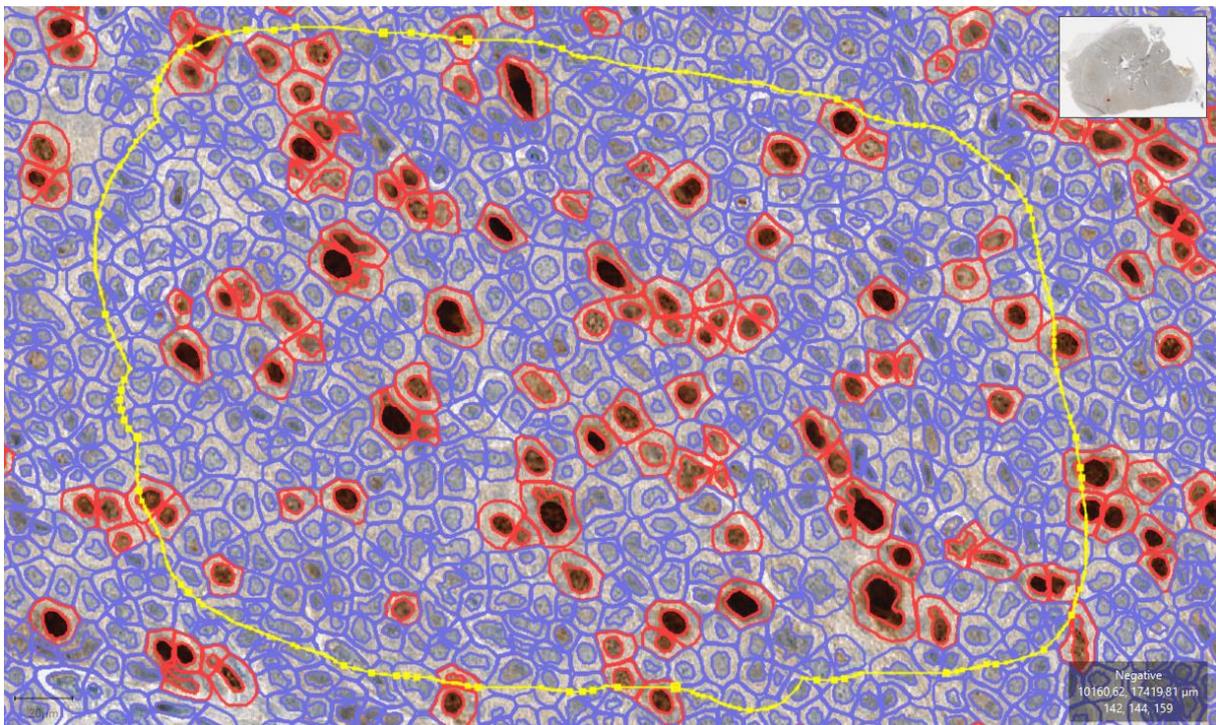


Image 11. Cpt.IA.haut, Comptage par Qupath sur la même zone qu'à l'image 10, avec bavage cytoplasmique de l'anticorps corrigé par un seuil de détection haut, mais ne comptant pas certains marquages nucléaires de faible intensité

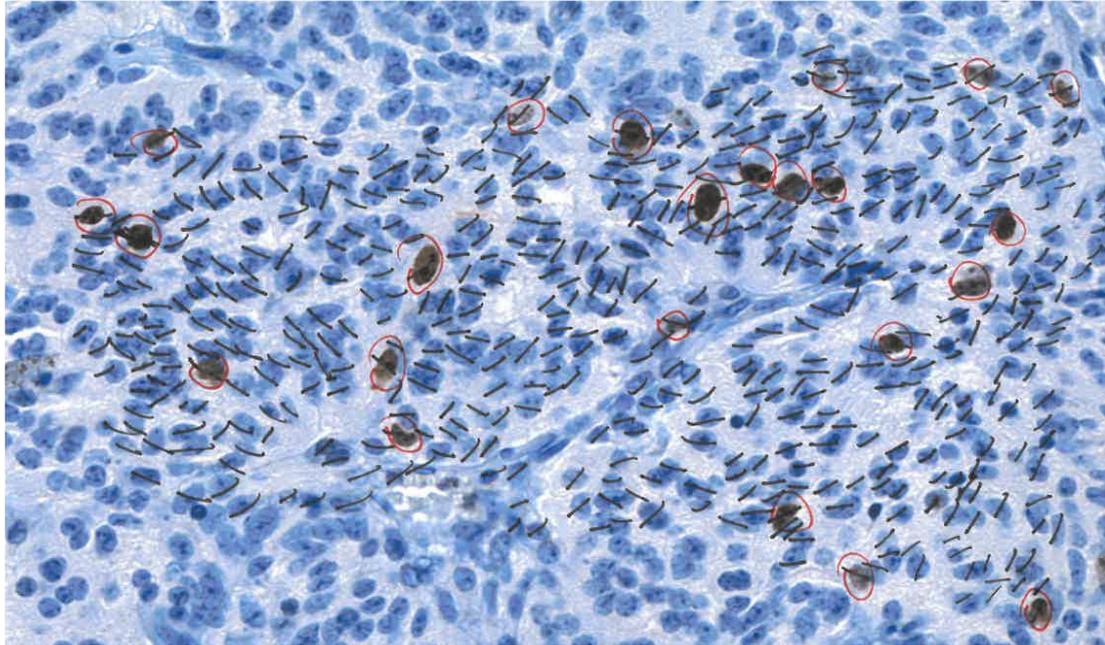


Image 12. Cpt.manuel : Comptage manuel d'un hot-spot sur photo imprimée en couleur

Analyse statistique

Les variables continues ont été décrites par leur moyenne, écart-type, valeur minimum et maximum. Les variables catégorielles ont été décrites par leur effectif et pourcentage.

Les variables continues ont été comparées par le test non paramétrique U de Mann-Whitney. Les variables catégorielles ont été comparées par le test du chi-deux ou par le test de Fisher, selon les conditions d'applications.

Les corrélations entre les différentes mesures de Ki67 ont été estimées et testées par la méthode de Pearson.

La survie sans événement a été estimée par la méthode de Kaplan-Meyer et les distributions de survie sans événement ont été comparées par le test du log-rank. Les distributions des différentes mesures de Ki67 ont été catégorisées par leur valeur médiane.

Pour les différentes mesures de Ki67, nous avons utilisé l'approche par courbe ROC pour rechercher d'éventuels seuils permettant de classer les patients selon leur statut vis-à-vis des événements (présence vs absence) et selon le diagnostic (carcinoïde typique vs carcinoïde atypique). Nous avons estimé les aires sous la courbes ROC (AUC) ainsi que les valeurs de sensibilité, spécificité avec leurs intervalles de confiance à 95 % respectifs.

Les tests ont été réalisés en situation bilatérale et ont été considérés comme statistiquement significatifs pour $p \leq 0,05$. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 3.1.0).

Résultats

Description des effectifs

Parmi les 137 patients analysés, 110 présentaient un diagnostic de carcinoïde typique, 26 un diagnostic de carcinoïde atypique et 1 le diagnostic de carcinoïde, nos (sans autre précision). Le patient présentant le diagnostic de carcinoïde, nos a bénéficié d'une biopsie chirurgicale et le diagnostic n'a pas pu être réévalué sur pièce opératoire, car il s'est avéré que la biopsie avait emporté toute la lésion. Ce patient a été exclu de l'étude. L'âge moyen au diagnostic était de 53.29 ans, 87 patients étaient des femmes et 49 des hommes.

Au moment du diagnostic les patients présentant un diagnostic initial de carcinoïde typique avait un âge moyen de 54.26 ans, 74 étaient des femmes et 36 des hommes. Une localisation tumorale multifocale a été retrouvée chez 7 patients. Le siège tumoral était proximal pour 69 patients, intermédiaire pour 19 patients, périphérique pour 16 patients et de siège inconnu pour 6 patients. Douze patients avaient été opérés d'une résection atypique, 86 d'une lobectomie, 5 d'une lobectomie élargie et 7 d'une bilobectomie. Le nombre moyen de ganglions prélevés était de 13,7. La taille tumorale moyenne était de 21 mm et variait de 3 à 100 mm. D'après la classification TNM 8^e édition de 2017 : 21 patients étaient au stade T1a, 46 au stade T1b, 17 au stade T1c, 13 au stade T2a, 4 au stade T2b, 5 au stade T3 et 2 au stade T4 ; 80 étaient au stade N0, 13 au stade N1 et 6 au stade N2. Une ou plusieurs métastases ganglionnaires étaient présentes chez 19 patients. Sept patients avaient une angio-invasion et 1 était en limites non saines.

Les patients présentant un diagnostic initial de carcinoïde atypique avaient un âge moyen de 49.19 ans, comptaient 13 femmes et 13 hommes. Une localisation tumorale multifocale a été retrouvée chez 2 patients. Le siège tumoral était proximal pour 17 patients, intermédiaire pour 6 patients et périphérique pour 3 patients. Trois patients avaient été opérés d'une résection atypique, 18 d'une lobectomie, 3 d'une bilobectomie et 2 d'une pneumonectomie. Le nombre moyen de ganglions prélevés était de 16,65. La taille tumorale moyenne était de 34 mm et variait de 5 à 120 mm. D'après la classification TNM 8^e édition

de 2017 : les patients étaient 2 au stade T1a, 6 au stade T1b, 5 au stade T1c, 7 au stade T2a, 4 au stade T3 et 2 au stade T4 ; 12 patients étaient au stade N0, 8 au stade N1 et 5 au stade N2. Une ou plusieurs métastases ganglionnaires étaient présentes chez 13 patients. Dix patients présentaient de la nécrose et avaient une angio-invasion et aucun n'était en limites non saines.

	Variable	Carcinoïde Typique	Carcinoïde Atypique
Caractéristiques cliniques	Nombre	110	26
	Age moyen	54.26	49.19
	Femmes	74	13
	Hommes	36	13
Siège tumoral	Multifocal	7	2
	Proximal	69	17
	Intermédiaire	19	6
	Périphérique	16	3
	Siège inconnu	6	0
Geste opératoire	Résection atypique	12	3
	Lobectomie	86	18
	Lobectomie élargie	5	0
	Bilobectomie	7	3
	Pneumonectomie	0	2
Nombre moyen de ganglions prélevé		13.7 (1-33)	16.65 (1-40)
Caractéristiques histologiques	Taille tumorale moyenne (mm)	21 (3-100)	34 (5-120)
	Stade T1a	21	2
	T1b	46	6
	T1c	17	5
	T2a	13	7
	T2b	4	0
	T3	5	4
	T4	2	2
	Stade N0	80	12
	N1	13	8
	N2	6	5
	Patients avec métastase(s) ganglionnaire(s)	19	13
	Nécrose	0	10
	Angio-invasion	7	10
Limites non saines	1	0	

Tableau 1 – Description des effectifs

Comparaison de la survie globale entre CT et CA

Les 136 patients ont été suivis pendant 2 à 15 ans et l'évènement pris en compte dans l'étude de la survie a été le premier survenant : récurrence ou décès. Pendant la durée de suivi, 21 patients (15.4 %) ont présenté un évènement. Parmi ces 21 patients ayant présentés un évènement, 7 ont récidivés sous forme de métastase hépatique (4 sont décédés des suites de ces métastases) et 14 sont décédés d'autres causes. En raison du faible effectif de patients décédés des suites de leur tumeur, il ne nous a pas été possible de réaliser des analyses de survie spécifique.

Une proportion de 26.92 % des patients ayant un diagnostic de CA a présenté un évènement contre une proportion de 12.72% des patients ayant un diagnostic de CT. Une analyse statistique a été réalisée et montre de manière significative une meilleure survie à 1 an, 5 ans et 10 ans des CT par rapport au CA (tableau 2). Toutefois en raison du chevauchement des courbes de survie lors de la première année de suivi les courbes de survie de Kaplan-Meier montrent une p-value légèrement supérieure à 0.05 (figure1).

	Survie à 1an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	p-value
CT	98% (96-1)	91% (85-97)	84% (76-92)	p=0.0289
CA	88% (77-1)	77% (62-95)	71% (54-92)	

Tableau 2 : probabilité de survie dans le temps. Entre parenthèse : intervalle de confiance.

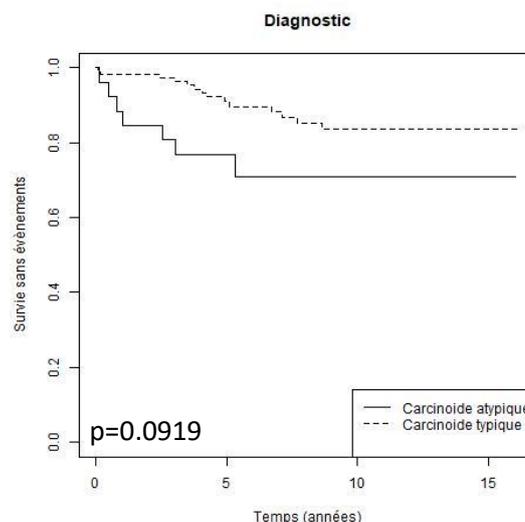


Figure 1 : Courbes de survie selon le diagnostic.

Intérêt pronostique sur la survie globale des facteurs conventionnels

Une analyse statistique a été réalisée pour connaître la valeur pronostique des variables catégorielles que sont le sexe, la nécrose et l'angio-invasion ainsi que la valeur pronostique des variables continues que sont l'âge, la taille tumorale, le nombre de ganglions positifs et les mitoses. Le statut 0 correspond à la survie sans évènement, le statut 1 à la survie avec évènement.

Variable	Classe	Statut 0	Statut 1	p-value
Sexe	Femmes	68.7	38.1	0.00723
	Hommes	31.3	61.9	
Nécrose	Présence	5.22	19.05	0.04792
	Absence	94.78	80.95	
Angio-invasion	Présence	12.28	14.29	0.72894
	Absence	87.72	85.71	

Tableau 3 : survie selon les variables catégorielles. Les résultats sont exprimés en pourcentage.

Variable	Statut	Valeur moyenne (min-max)	Ecart-type	Effectif	p-value
Age	0	50.49 (15-82)	17.69	115	<0.000001
	1	68.67 (38-84)	9.78	21	
Taille	0	23.55 (3-100)	15.4	114	0.32593
	1	25.25 (5-120)	27.74	20	
Ganglions positifs	0	0.47 (0-6)	1.1	110	0.76598
	1	0.58	1.26	19	
Mitoses	0	1.35 (0-8)	1.48	114	0.23737
	1	1.83 (0-7)	2.53	21	

Tableau 4 : survie selon les variables continues. Les résultats sont exprimés en valeur absolue.

Un âge moyen à 50.49 ans (contre 68.87 pour le groupe de statut 1), l'absence de nécrose et le sexe féminin étaient de bons facteurs pronostiques tous statistiquement significatifs. La taille tumorale, le nombre de ganglions positifs, le compte mitotique et l'angio-invasion au moment du diagnostic n'avaient pas de valeur pronostique.

Des courbes de survie selon le stade T, de la classification TNM 8^e édition 2017 ont également été réalisées et ne montraient pas de résultats significatifs. Seuls les tumeurs de stade T4 montraient une tendance à une survie plus péjorative (figure 2).

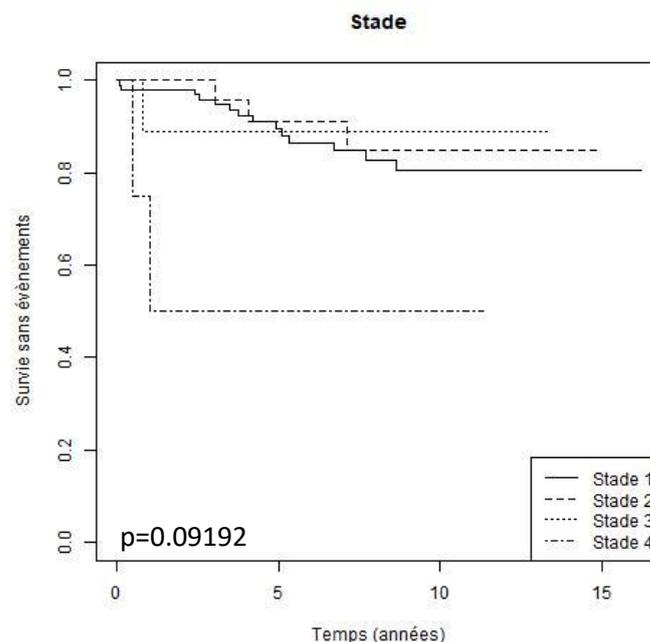


Figure 2. Courbes de survie selon le stade T

Corrélation entre les différentes méthodes de comptage et le comptage manuel

Les méthodes de quantification utilisées dans ce travail ont été comparées à la méthode de référence en pathologie neuroendocrine digestive (figure 3). Les coefficients de corrélation (présentés après chaque méthode entre parenthèse), ont été estimés et testés par la méthode de Pearson. Les trois méthodes les plus fortement corrélées à la méthode de comptage manuel étaient le « cpt.IA.haut » (0.98), le « cpt.IA.bas » (0.96) et le « Ki67.haut » (0.94). La quantification sur lame entière et la méthode « Ki67.bas » étaient peu corrélées à la méthode de référence (respectivement 0.48 et 0.44).

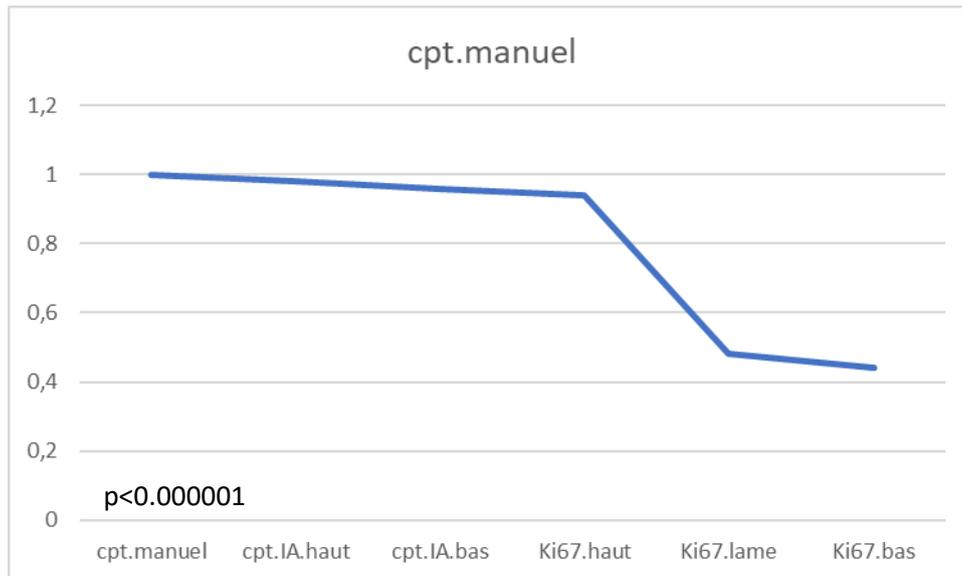


Figure 3 : Corrélation des différentes méthodes de comptage au comptage manuel

La méthode de comptage assisté par logiciel d'intelligence artificielle cpt.IA.haut était celle la mieux corrélée au comptage manuel, suivaient les méthodes cpt.IA.bas et Ki67.haut.

Intérêt diagnostique du Ki67

Nous avons testé la capacité diagnostique du Ki67, en cherchant un seuil susceptible de permettre la distinction entre CT et CA. Les résultats sont détaillés dans le tableau 5 et dans la courbe ROC, figure 4. Quatre méthodes de comptage étaient pertinentes et donnaient des résultats significatifs : trois assistées par IA et la méthode de comptage manuel (« Ki67.haut », « cpt.IA.haut », « cpt.IA.bas » et « cpt.manuel »). Les deux autres (« Ki67.lame » et « Ki67.bas »), comme attendu en raison de leur mauvaise corrélation à la méthode de comptage manuel, ne montraient pas de résultats statistiquement significatifs.

Méthode de comptage	Diagnostic	Ki67 moyen (min-max)	Ecart de moyennes	Ecart-type	p-value
Cpt.manuel	CT	3.63 (0-31)	8.25	3.63	<0.000001
	CA	11.88 (1.6-47.2)		11.88	
Cpt.IA.bas	CT	4.32 (0.4-46)	10.26	5.38	<0.000001
	CA	14.58 (1.6-54.3)		14.47	
Cpt.IA.haut	CT	3.1 (0-27.9)	7.23	3.55	<0.000001
	CA	10.33 (1.2-42.3)		10.69	
Ki67.haut	CT	2.1 (0-31.2)	5.21	3.55	<0.000001
	CA	7.37 (0.4-41.6)		9.62	
Ki67.lame	CT	5.15 (0.3-52.9)	4.17	8.51	0.06152
	CA	9.32 (1-79.2)		15.36	
Ki67.bas	CT	3.45 (0.2-42.4)	2.87	6.16	0.06629
	CA	6.32 (0-42.9)		10.24	

Tableau 5 : valeurs moyennes du Ki67 de chaque méthode de comptage en fonction du diagnostic (%).

La technique qui séparait le mieux CT et CA était cpt.IA.bas avec un écart de moyenne de 10.26 points et ce de manière significative. La méthode de comptage manuel (cpt.manuel) donnait également de bons résultats et montrait un écart de moyennes de 8.25 points entre les groupes CT et CA. Les méthodes cpt.IA.haut et Ki67.haut produisaient également des résultats significatifs et des écarts de moyennes respectivement de 7.23 et 5.21 points.

Les courbes ROC (figure 4) des 3 techniques pertinentes assistées par IA se confondaient avec celle du comptage manuel. Les aires sous la courbe pour cpt.manuel, cpt.IA.bas, cpt.IA.haut et Ki67.haut était respectivement de 0.84, 0.83, 0.83 et 0.81. Ces différentes méthodes de comptage sont similaires et ont une valeur diagnostique équivalente.

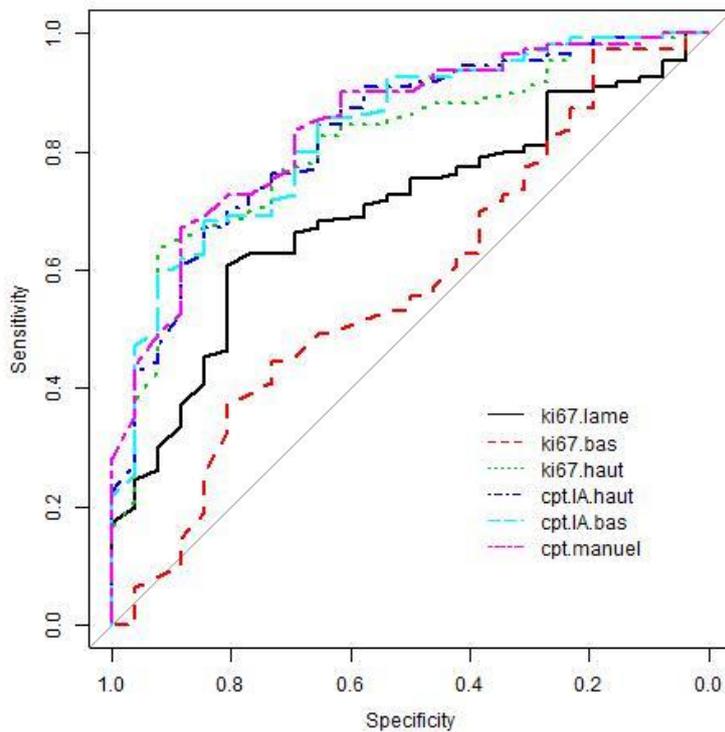


Figure 4 : courbes ROC, diagnostic CA versus CT. L'ensemble des aires sous la courbe est disponible en annexe.

Pour chaque technique de comptage pertinente nous avons recherché, à partir des courbes ROC ci-dessus, la valeur diagnostique pour laquelle le compromis entre sensibilité et spécificité était le meilleur et le seuil à partir duquel la spécificité du diagnostic de CT était de 100%.

Méthode	Valeur diagnostic	Sensibilité	Spécificité
Cpt.manuel	4.5	75.45	73.08
	1.5	28.18	100
Cpt.IA.bas	4.95	71.82	73.08
	1.55	21.82	100
Cpt.IA.haut	3.65	76.36	73.08
	1.15	22.73	100
Ki67.haut	2.25	76.36	73.08
	0.35	16.36	100

Tableau 6 : valeurs diagnostiques du Ki67 selon les différentes méthodes de comptage. Le détail des sensibilités et spécificité de l'ensemble des valeurs est disponible en annexe.

La méthode de comptage manuel montre l'aire sous la courbe la plus grande et est donc la meilleure. Avec un seuil de 1.5% elle permet d'éliminer le diagnostic de CA avec une spécificité de 100%. Toutefois avec cette méthode, la valeur de compromis optimale de Ki67 à 4.5%, permet de faire le diagnostic différentiel entre CT et CA avec une sensibilité et une spécificité respectivement de seulement 75.45% et 73.08%. Les trois autres méthodes produisent des valeurs avec des sensibilités et des spécificités comparables.

Intérêt pronostique sur la survie globale du Ki67

De même pour chaque technique de comptage nous avons recherché la valeur pronostique du Ki67 concernant la survie globale (SG). Aucune méthode n'a pu mettre en évidence de manière statistiquement significative de différence entre les deux groupes de survie avec et sans évènement. Le statut 0 correspond à la SG sans évènement et le statut 1 à la SG avec évènement.

Méthode de comptage	Statut	Ki67 moyen (min-max)	Ecart de moyennes	Ecart-type	p-value
Cpt.manuel	0	4.57 (0-31)	4.12	4.9	0.65781
	1	8.69 (1-47.2)		13.32	
Cpt.IA.bas	0	5.64 (0.4-46.5)	4.16	7.15	0.71099
	1	9.8 (1-54.3)		14.94	
Cpt.IA.haut	0	3.87 (0-27.9)	3.95	4.15	0.6754
	1	7.82 (1-42.3)		12.43	
Ki67.haut	0	2.54 (0-31.2)	3.65	3.76	0.69751
	1	6.19 (0.2-41.6)		11.01	
Ki67.bas	0	3.5 (0-42.4)	3.26	6.17	0.24368
	1	6.76 (0.3-42.9)		10.97	
Ki67.lame	0	6.13 (0.3-79.2)	1.14	10.85	0.58152
	1	4.99 (0.3-18.4)		5.92	

Tableau 7 : valeur pronostique du Ki67 selon les différentes de comptage (%).

Des courbes ROC (figure 5) selon les différentes méthodes de comptage ont été réalisées et aucune n'avait de valeur pronostique. En effet, ces courbes croisent la diagonale et n'ont ni de sensibilité ni de spécificité suffisante pour établir un pronostic.

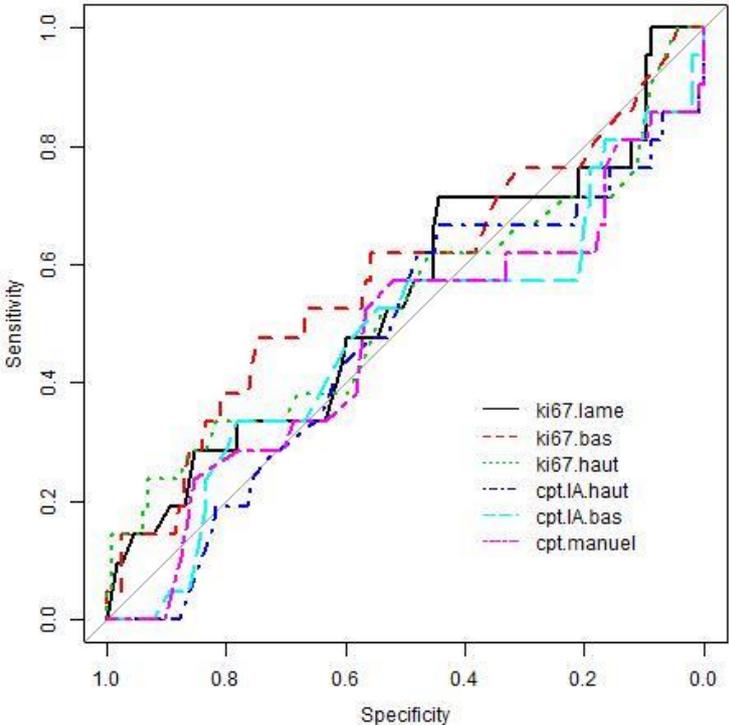


Figure 5 : courbes ROC, intérêt pronostic du Ki67. Le détail de l'ensemble des aires sous la courbe est disponible en annexe.

Des courbes de survies (figure 6) pour chaque méthode ont été réalisées avec la valeur médiane du Ki67 en l'absence de valeur seuil significative. Elles confirment l'absence de pertinence pronostique du Ki67. En effet, les courbes ont tendance à se superposer ou à se croiser et les résultats obtenus ne sont pas significatifs.

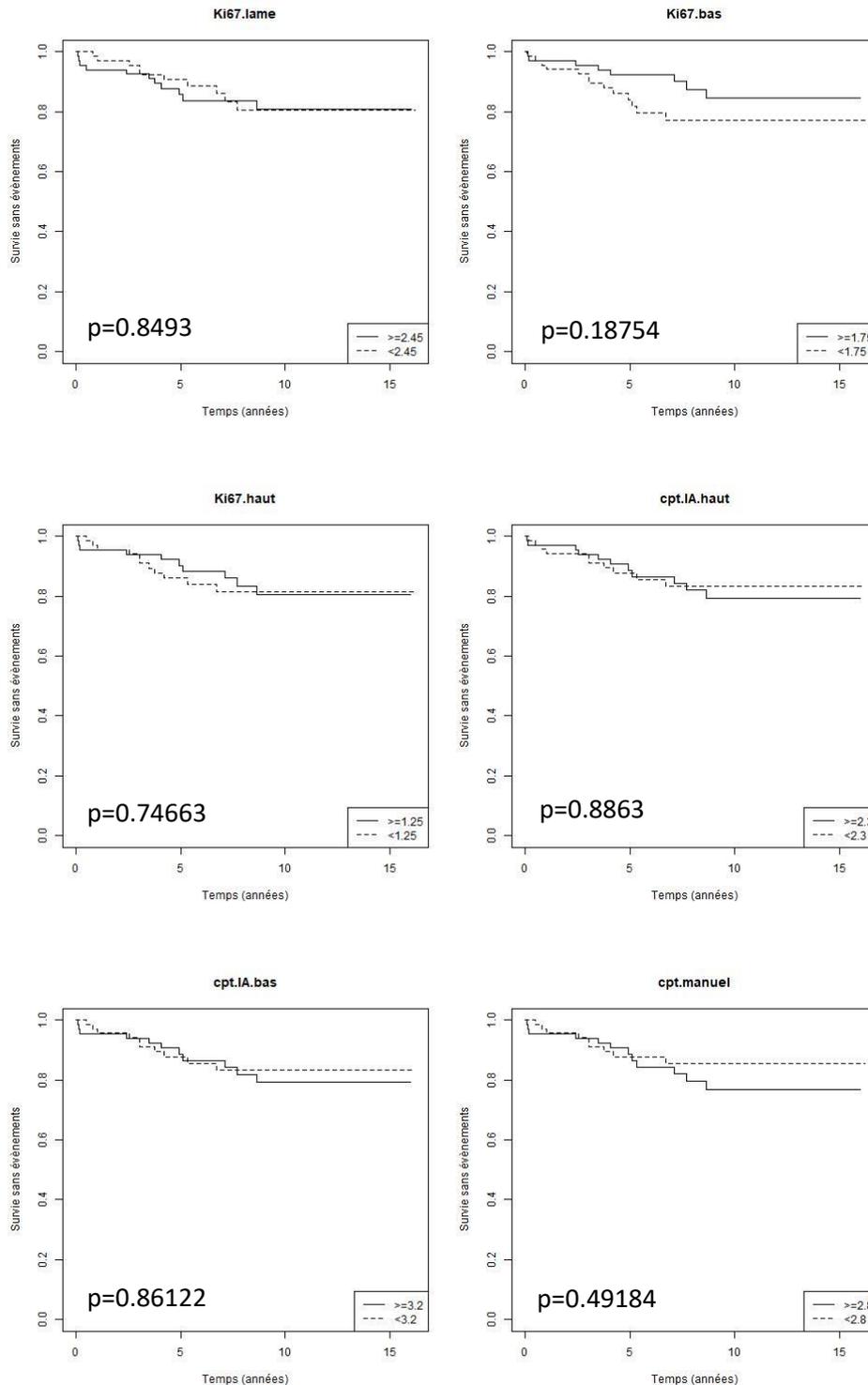


Figure 6 : courbes de survie selon la valeur médiane du Ki67 pour chaque méthode.

Ces résultats, non significatifs, s'expliquent par le fort chevauchement mis en évidence entre les résultats de Ki67 des deux groupes (box-plot figure 7).

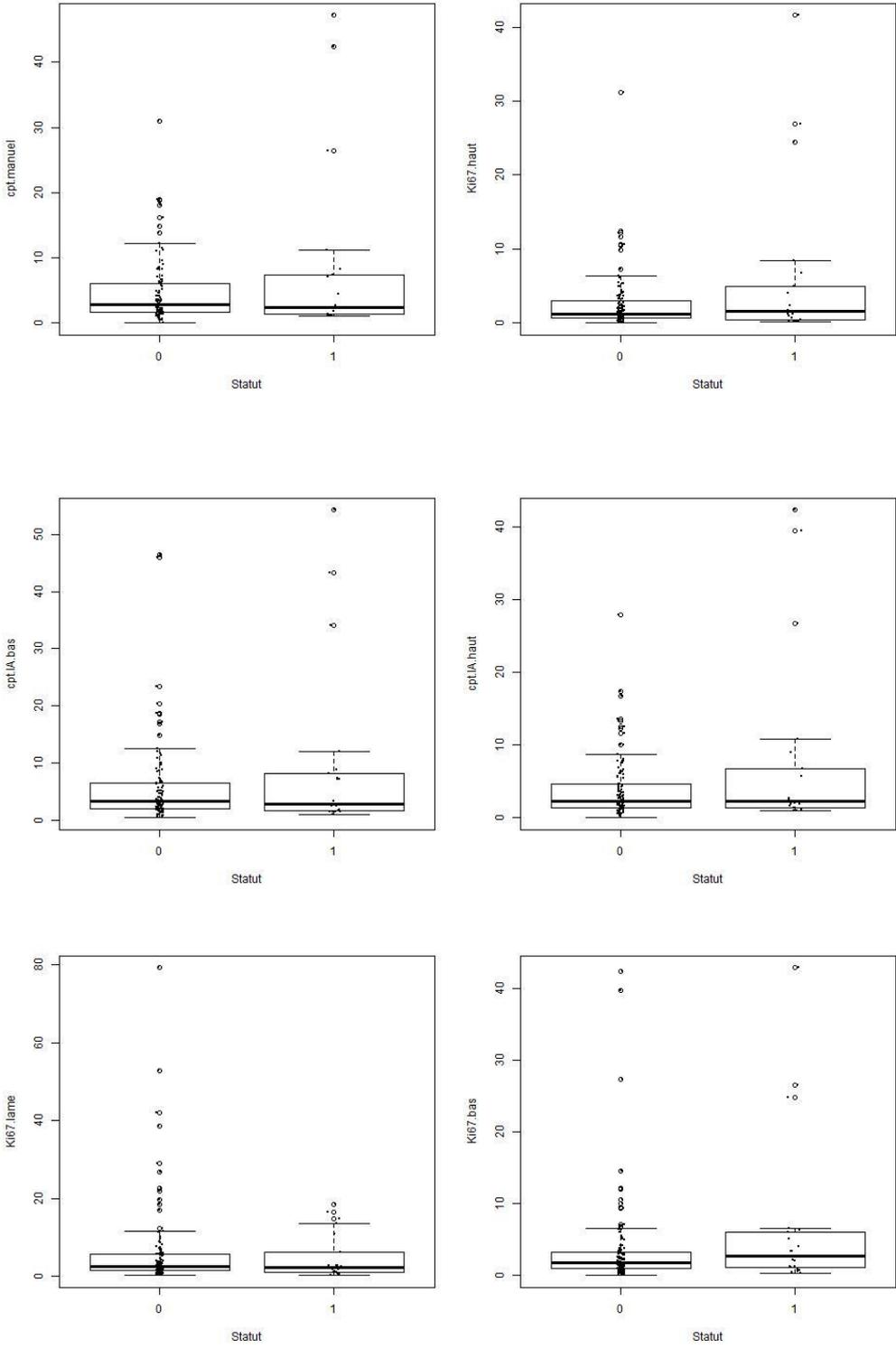


Figure 7 : « Box-plots » du Ki67 selon la survie globale d'après les différentes méthodes de comptage.

Survie sans métastase

Nous nous sommes ensuite intéressés à la survie sans métastase (SSM) : sans survenue de métastase (statut SSM 0) et avec survenue de métastase (statut SSM 1). En raison du faible effectif ayant présenté un évènement (7), il n'a pas été possible de faire des analyses de survie par la méthode de Kaplan-Meier ni d'étudier les distributions de survie par le test du log-rank ni de réaliser des courbes ROC pour mettre en évidence une valeur seuil. Seul le test non paramétrique U de Mann-Whitney a pu être utilisé pour comparer les valeurs moyennes de Ki67 selon les différentes méthodes de comptage.

Méthode de comptage	Statut SSM	Ki67 moyen (min-max)	Ecart de moyennes	Ecart-type	p-value
Cpt.manuel	0	4.4 (0-31.0)	15.7	4.74	0.00175
	1	20.1 (2.4-47.2)		18.5	
Cpt.IA.bas	0	5.4 (0.4-46.5)	17.2	6.86	0.00191
	1	22.6 (3.2-54.3)		20.8	
Cpt.IA.haut	0	3.7 (0-27.9)	15.2	4.03	0.000914
	1	18.9 (2.4-42.3)		17.0	
Ki67.haut	0	2.4 (0-31.2)	13	3.64	0.00111
	1	15.4 (1.7-41.6)		15.6	
Ki67.bas	0	3.3 (0-42.4)	12.9	5.87	0.000867
	1	16.2 (2.1-42.9)		15.5	
Ki67.lame	0	5.8 (0.3-79.2)	3	10.4	0.055
	1	8.8 (2.0-18.4)		7.14	

Tableau 8 : valeurs moyennes du Ki67 selon la survenue ou non de métastases.

La technique qui séparait le mieux les groupes de survie avec et sans métastase était cpt.IA.bas avec un écart de moyennes de 17.2 points et ce de manière significative, le Ki67 moyen du groupe ayant présenté une métastase était significativement plus élevé à 22.6%. La méthode de comptage manuel (cpt.manuel) donnait également de bons résultats et montrait un écart de moyennes de 15.7 points entre les groupes CT et CA et le Ki67 moyen

du groupe ayant présenté une métastase était significativement plus élevé à 20.1%. Les méthodes cpt.IA.haut, Ki67.haut et Ki67.bas produisaient également des résultats significatifs et des écarts de moyennes respectivement de 15.2, 13 et 12.9 points.

Discussion

Les objectifs de notre travail étaient de comparer différentes méthodes numériques de quantification du Ki67 à la méthode de référence et d'étudier les valeurs diagnostique et pronostique du marquage Ki67 dans les tumeurs neuroendocrines pulmonaires bien différenciées (carcinoïdes). Pour cela nous avons constitué une cohorte rétrospective monocentrique de 136 patients opérés et suivis par l'équipe de chirurgie thoracique du Pr P Thomas.

Les caractéristiques anatomo-cliniques de notre population étaient comparables aux données de la littérature. L'âge moyen était de 53.29 ans et le sexe-ratio F/H était supérieur à 1. Les CT étaient de plus petite taille que les CA. La survie globale était meilleure dans le groupe CT que dans le groupe CA à 1 an, 5 ans et 10 ans.

Malgré un suivi de 2 à 15 ans seuls 4 patients sont décédés des suites de leur tumeur et il ne nous a pas été possible d'étudier la survie spécifique. Parmi les facteurs pronostiques classiquement utilisés, seuls la nécrose, l'âge et le sexe avaient une valeur pronostique sur la survie globale. Concernant le stade T, selon la TNM 2017 8^e édition, seul le stade T4 montrait une tendance pronostique avec une survie plus péjorative de ces patients. La taille tumorale, le nombre de ganglion positifs, l'angio-invasion et le compte mitotique pris isolément étaient sans valeur pronostique. Une grande étude de 2021 de He et al [27] réalisée sur 1956 patients présentant un diagnostic de tumeur carcinoïde (CT ou CA) et s'intéressant à la survie spécifique montre une valeur pronostique du stade T, de la taille tumorale et du nombre de ganglions positifs.

En l'absence de consensus sur la méthode de comptage de Ki67 validé en pathologie pulmonaire, nous avons testé cinq méthodes informatisées par logiciels d'analyse d'image et la méthode de comptage manuel qui est la référence dans les TNE digestives.

Une des difficultés de la quantification du Ki67 est la présence de cellules positives non tumorales, essentiellement des cellules endothéliales des nombreux capillaires présentes dans les TNE et des éventuelles cellules inflammatoires. L'œil du pathologiste évite la plupart de ces pièges, ce que ne peut pas faire l'analyse d'image. De plus l'IA est susceptible de prendre en compte un marquage non spécifique lié à un problème technique (« bavage »).

La première méthode numérisée a été le comptage du Ki67 sur lame entière par logiciel d'analyse d'image sans intervention humaine. Dans ce cas, le résultat était exprimé en pourcentage de pixels marqués sans distinction des structures histologiques. Cette approche visait à tester une autre stratégie que celle des « hot-spots ». Cette méthode est peu corrélée au comptage de référence (coefficient de corrélation à 0.48) et ne produit aucun résultat significatif. Le logiciel prenant en compte toutes les intensités de marquage de Ki67 sur l'ensemble de la lame (les surfaces et les marquages des cellules non tumorales, du stroma et du tissu adjacent), un grand nombre d'éléments indésirables et de surfaces non tumorales était inclus dans le calcul final et l'hétérogénéité de la zone d'analyse était donc augmentée. Il n'a pas été possible d'appliquer cette analyse de lame entière avec le logiciel Qupath en raison de la puissance de calcul nécessaire à la quantification des cellules pour des lésions mesurant plusieurs cm².

Deux méthodes de comptage sur une zone tumorale hotspot de 2 mm² par logiciel d'analyse d'image ont été utilisées. Ces méthodes intégrant de l'intelligence artificielle permettent l'individualisation des cellules tumorales. Elles visent à reproduire la démarche humaine sur un plus grand nombre de cellules (environ 20 000 cellules). Deux seuils ont été testés : un seuil détectant toutes les intensités de marquage (Ki67.bas) comme dans la méthode de référence, le second ne quantifiant que les marquages fortement positifs (Ki67.haut). La méthode Ki67.haut est fortement corrélée à notre standard (coefficient de corrélation à 0.94) alors que le comptage Ki67.bas obtient de mauvais résultats (coefficient de corrélation à 0.44). L'utilisation d'un seuil haut par l'IA sur une plus grande surface donne donc de meilleurs résultats que l'utilisation d'un seuil bas. Dans cette approche, par rapport à la méthode de référence, 2 paramètres sont modifiés : le nombre de cellules comptées et l'intensité du marquage. Le fait d'augmenter le nombre de cellules prises en compte conduit à une « dilution » du hotspot que l'on semble compensée en ne comptant que les cellules fortement marquées. Par rapport à la méthode « lame entière » la reconnaissance précise

des cellules tumorales ainsi que la standardisation de la zone à quantifier tant dans sa surface (2mm²) que dans sa topographie (centrée autour du hot-spot) augmente la spécificité des éléments cellulaires détectés.

Les deux dernières méthodes réalisées par logiciels d'analyse d'image intégraient le même système d'intelligence artificielle permettant l'individualisation des cellules tumorales. Comme dans la méthode standard, nous avons compté environ 500 cellules (entre 500 et 550) au niveau du « hot-spot » avec 2 seuils de détection : un seuil prenant en compte toutes les intensités de marquage (cpt.IA.bas) et un seuil prenant en compte les intensités de marquage fort (cpt.IA.haut). Ces deux méthodes étaient fortement corrélées à notre méthode standard avec des coefficients de corrélation respectivement de 0.96 et 0.98. Ceci montre l'efficacité de l'IA dans la segmentation des cellules. La présence de quelques artefacts pris en compte par la méthode utilisant un seuil de détection bas n'influence que très peu la corrélation à la méthode de référence. Ces résultats nous montrent l'importance du comptage dans le hot-spot pour l'augmentation de la spécificité et de la reproductibilité des résultats. L'intensité du marquage a moins d'importance, le fait de pouvoir limiter le comptage aux cellules fortement marquées permet probablement d'éliminer certains marquages indésirables.

Très peu d'études ont comparé le comptage manuel au comptage informatisé du Ki67 en pathologie pulmonaire. Swarts et al [26] comparant 147 CT et 54 CA retrouvaient des résultats de Ki67 plus élevés avec le comptage manuel. Dans leur étude, avec le comptage manuel, l'indice de prolifération Ki67 variait de 0 à 25 % alors qu'il variait de 0 à 16% pour le comptage automatisé. Cela était dû principalement à une surestimation par le comptage automatisé du nombre de cellules tumorales totales.

De plus nombreuses études ont été réalisées en pathologie neuroendocrine digestive. L'article princeps qui a conduit à l'adoption de la quantification manuelle sur impression papier est probablement celui de Reid et al en 2015 [11]. Ces auteurs ont comparé le comptage manuel sur impression papier et automatisé du Ki67 dans 68 tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées. La zone de comptage n'a pas été prédéfinie pour les différentes méthodes et a été choisie de manière arbitraire. L'image imprimée était la méthode la plus fiable et la plus reproductible, mais prenait plus de temps que le comptage automatisé. Le comptage automatisé était le plus coûteux (le coût du

système automatisé a été estimé à 50 000-150 000 dollars américains). Cette méthode n'a pas été retenue car il existait une incapacité relative du logiciel à distinguer les cellules tumorales Ki67-positives des autres types de cellules marquées au Ki67 (lymphocytes, cellules endothéliales, cellules stromales) qui a contribué de manière significative au surcomptage et à des indices Ki67 élevés erronés. Des coupes trop épaisses contribuaient également à des erreurs de logiciel. De plus, la présence d'un pigment de fond abondant a entraîné de graves erreurs de calcul de la part de l'instrument et des indices Ki67 augmentés dans certaines tumeurs. Inversement, le système automatisé semblait également sous-compter occasionnellement dans certains cas, car il ne tenait pas compte des noyaux modérément colorés, en raison d'un manque de calibrage approprié de l'instrument. Cette étude suggère que ces erreurs peuvent être évitées ou minimisées si les hot-spots sont présélectionnés et si le logiciel est pré-étalonné pour éviter l'analyse des tissus non tumoraux.

Nos analyses ont été effectuées uniquement sur des coupes fines de 3 microns et des progrès significatifs ont été réalisés avec le logiciel Qupath. Tout d'abord, la possibilité d'un étalonnage en amont pour diminuer la reconnaissance des cellules non tumorales (notamment les cellules inflammatoires de plus petite taille) a augmenté la qualité des analyses. Ensuite, nous avons démontré que l'utilisation d'un seuil de détection haut, ne prenant pas en compte le bruit de fond nous permettait d'obtenir des résultats mieux corrélés au comptage manuel. Nous confirmons aussi que l'utilisation du comptage dans une zone de hot-spot augmente significativement la reproductibilité. Notre étude montre donc une équivalence de résultats entre des méthodes de comptages automatisées et la méthode de comptage manuel.

Nous avons ensuite étudié quelle méthode de quantification du Ki67 avait la meilleure valeur diagnostique. C'est la méthode de référence du comptage manuel sur 500 cellules sur impression papier de la zone tumorale de hot-spot qui s'est avérée être la méthode la plus performante pour le diagnostic différentiel entre CT et CA. Avec cette méthode, les valeurs moyennes différaient significativement avec un Ki67 moyen à 3.6% pour les CT et à 11.9% pour les CA. Avec un seuil de 4.5 %, nous obtenions une sensibilité de 75.45% et une spécificité de 73.08%. L'OMS suggère une valeur diagnostique proche, à 5%. Un abaissement de ce seuil augmentait encore plus la spécificité mais diminuait significativement la

sensibilité. Ainsi un seuil de Ki67 à 1.5% avait une spécificité à 100% et était donc capable d'éliminer le diagnostic de CA, mais la sensibilité était de seulement 37.27%. Les méthodes assistées par IA les mieux corrélées au comptage manuel avaient une valeur diagnostique similaire.

Il ne semble donc pas pertinent de séparer les CT des CA sur la seule base de leur caractère prolifératif. L'utilisation de ce seuil comme seul critère diagnostique risquerait de donner des parts de faux-positifs ou de faux-négatifs non négligeables.

Les CT/CA sont classés selon leur prolifération évaluée par l'index mitotique mais aussi selon un autre élément qui entre en compétition avec cette prolifération : c'est la nécrose. Une tumeur peu proliférative mais comportant de la nécrose sera classée CA. Dans notre étude, 2 des 10 patients présentant de la nécrose avait un Ki67 < 4.5 % avec la méthode de comptage manuel.

L'utilisation du Ki67 pourrait toutefois apporter une aide diagnostique non négligeable sur des petits échantillons tumoraux biopsiques parfois artéfactés. L'OMS propose déjà le Ki67 comme outil de diagnostic différentiel entre les tumeurs carcinoïdes et les tumeurs neuroendocrines de haut grade (CPC/CNEGC) en stipulant qu'une tumeur neuroendocrine ayant un Ki67 > 30% sera plus probablement de haut grade. De la même manière, notre travail montre qu'en cas de Ki67 inférieur à 1.5%, la spécificité du diagnostic de CT est excellente.

Enfin, nous avons également voulu tester la capacité du Ki67 à prédire la récurrence ou le décès des tumeurs carcinoïdes. Concernant la survie globale, le Ki67 ne semble pas avoir de valeur pronostique indépendante quelle que soit la méthode de comptage utilisée. Les valeurs moyennes de Ki67 entre les groupes de survie sans événement et les groupes de survie avec événement n'étaient pas différentes significativement. Les courbes de survie se croisent et ont tendance à se superposer. L'aire sous les courbes ROC des différentes méthodes était également peu satisfaisante et aucun seuil ayant une sensibilité et une spécificité suffisantes n'a pu être mis en évidence. Cela étant dû au fort chevauchement des résultats de Ki67 entre les deux groupes de survie.

En raison du faible nombre d'effectif étant décédé de la maladie (4), il n'a pas été possible d'effectuer des analyses statistiques de survie spécifique. Néanmoins les moyennes des deux

groupes de survie avec et sans métastase ont été comparées. Elles étaient significativement différentes pour l'ensemble des méthodes de comptage excepté la méthode de comptage sur lame entière. Avec le comptage manuel, une valeur moyenne pour le groupe de survie sans métastase à 4.4% a été retrouvée contre une valeur moyenne à 20.1% pour le groupe de survie avec métastase. Ainsi les tumeurs carcinoïdes ayant un Ki67 élevé autour des 20% sont plus susceptibles de présenter des métastases.

Prédire le pronostic des tumeurs carcinoïdes reste complexe. Peu de patients décèderont des suites de la maladie et obtenir des effectifs présentant un nombre d'évènements suffisant pour permettre d'étudier la survie spécifique nécessite de grandes cohortes et un suivi très long. De plus grands effectifs avec un plus grand nombre de patients ayant présenté un évènement nous auraient peut-être permis de mieux appréhender la valeur pronostique du Ki67 sur la survie et notamment sur la survie spécifique. Notre analyse montre que des critères pronostiques conventionnels pris isolément tels que la taille tumorale, les métastases ganglionnaires, l'angio-invasion et les mitoses ne sont pas de bons facteurs prédictifs de la survie globale. L'existence de nécrose peut également peser dans ce résultat. En effet, l'analyse des facteurs pronostiques conventionnels montre sa forte valeur pronostique. Excepté l'âge et le sexe, il s'agissait du seul critère pronostique significatif de notre étude, ce résultat reste cependant de faible valeur car seulement 10 de nos patients présentaient de la nécrose (4 ayant survécu sans évènement et 6 ayant présenté un évènement). La nécrose ne peut donc pas être prise avec certitude comme facteur pronostique indépendant.

Enfin, l'évolution de certains patients est déconcertante, dans notre cohorte un patient présentant un diagnostic de CT a présenté une métastase hépatique à 3 ans de suivi alors qu'un autre patient ayant un diagnostic de CA montre une survie à 15 ans sans évènement.

Conclusion

Alors que l'index Ki67 s'est imposé comme un facteur pronostique majeur dans les TNE digestives, la dernière classification de l'OMS des TNE pulmonaire le mentionne comme « désirable » sans définir clairement sa place dans la démarche diagnostique. Notre travail a été de mettre au point différents algorithmes de quantification explorant différemment la

sélection des zones de comptage, le nombre de cellules nécessaires et le seuil de positivité, le tout comparé à la méthode de référence qu'est le comptage manuel.

Notre travail testant plusieurs approches de quantification sur une cohorte rétrospective de 136 patients porteurs de carcinoïdes nous a permis de préciser plusieurs points.

Les outils d'analyse d'image modernes comprenant une couche d'intelligence artificielle permettent l'individualisation des cellules et produisent des résultats équivalents à la fastidieuse méthode de référence du comptage manuel sur une photo imprimée. On note également que la quantification numérique est peu sensible aux variations du seuil de détection. En comptage manuel, tout signal, aussi faible soit-il, doit être pris en compte or la technique d'immunomarquage, bien que très standardisée, peut s'accompagner de légers phénomènes de bruit de fond qui parasitent la quantification. Ces progrès font que la quantification numérique du Ki67 et plus largement des immunomarquages quantitatifs (récepteurs hormonaux, HER2...) devrait s'imposer dans un avenir proche. Le gain de temps, d'ergonomie et de reproductibilité devraient encore s'accroître avec le passage des Service d'ACP au tout numérique. A l'image du CHU de Rennes, pionnier dans cette démarche, l'avenir de la spécialité passe par une numérisation de la totalité des lames produites et une interprétation sur écran d'ordinateur plutôt qu'au microscope. Dans ce nouveau paradigme, l'utilisation intégrée de logiciels d'analyse d'image deviendra la règle. Dans notre travail, nous avons utilisé le logiciel Qupath, libre de droit, et réalisé différents paramétrages concernant le seuil, la taille des objets à quantifier, qui ont permis d'obtenir d'excellents résultats. Cette démarche est adaptée à un travail exploratoire mais pas à une utilisation à visée diagnostique réelle puisqu'il y aurait un risque, en cas de paramétrage individuel erroné, de perte de reproductibilité. De tels logiciels auront vocation à être industrialisés et devront faire l'objet d'une certification qui engendreront donc un coût supplémentaire.

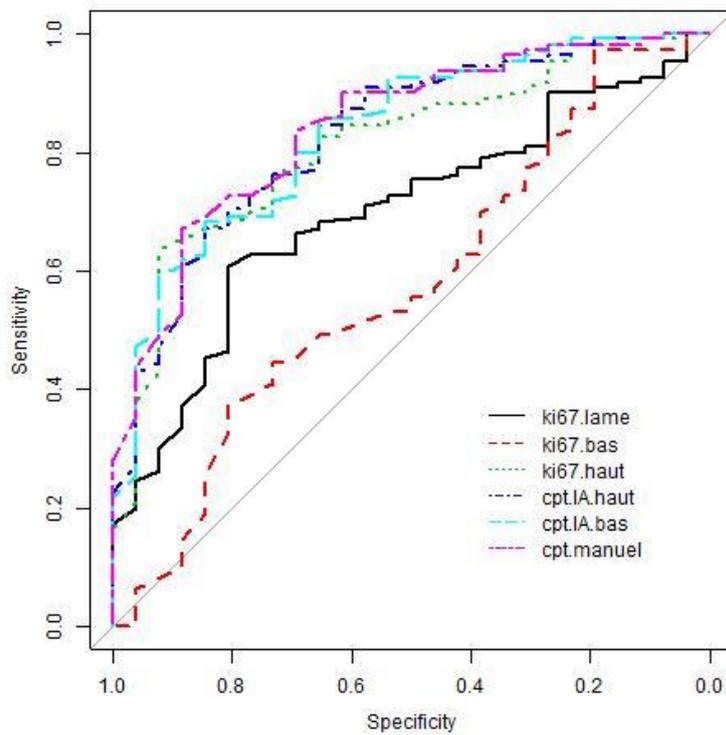
Nous avons testé nos algorithmes de quantification du Ki67 à la recherche d'un seuil qui aurait une valeur diagnostique et constituerait un critère diagnostique supplémentaire, en complément de l'index mitotique et de la présence de nécrose. Les méthodes les plus fiables sont la quantification manuelle et les techniques numériques équivalentes. Cela montre que, comme leur morphologie, les TNE digestives et pulmonaires partagent des critères pronostiques qui justifient la poursuite de travaux visant à construire une classification commune. La sensibilité et la spécificité sont toutefois insuffisantes pour

pouvoir intégrer ce marqueur comme élément du diagnostic. Néanmoins, on note que, tout comme l'OMS recommande de classer en tumeur neuroendocrine de haut grade, toute TNE même bien différenciée présentant un index Ki67 supérieur à 30%, notre travail suggère qu'aucun carcinoïde atypique ne présente d'index Ki67 inférieur à 1,5%.

Enfin, nous avons exploré la valeur pronostique de nos différentes quantifications du Ki67. De manière générale, la détermination du pronostic des TNE est complexe. On le voit dans notre travail, les tumeurs carcinoïdes surviennent généralement entre la cinquième et la sixième décade et sont de bon pronostic ce qui fait que la mortalité spécifique de notre cohorte est trop faible pour en tirer des conclusions significatives. Toutefois un Ki67 élevé autour des 20% semble associé à un plus haut risque de présenter une métastase. Pour des raisons d'effectif, l'étude de la valeur pronostique du Ki67 dans les TNE pulmonaires relève probablement d'un travail multicentrique.

Annexes

1- Aires sous les courbes ROC diagnostiques en fonction de la méthode de comptage utilisée :



- Aire sous la courbe ROC ki67.lame : 0.7 et IC à 95 % : 0.6 ; 0.8
- Aire sous la courbe ROC ki67.bas : 0.58 et IC à 95 % : 0.5 ; 0.7
- Aire sous la courbe ROC ki67.haut : 0.81 et IC à 95 % : 0.7 ; 0.9
- Aire sous la courbe ROC cpt.IA.haut : 0.83 et IC à 95 % : 0.7 ; 0.91
- Aire sous la courbe ROC cpt.IA.bas : 0.83 et IC à 95 % : 0.7 ; 0.92
- Aire sous la courbe ROC cpt.manuel : 0.84 et IC à 95 % : 0.8 ; 0.92

2- Tableaux des valeurs seuils de Ki67 pour le diagnostic de CT versus CA.

Les tableaux sont présentés selon les différentes méthodes de comptage en fonction de leur sensibilité et de leur spécificité.

Seuils pour ki67.lame

Valeurs seuils et Se et Sp avec leurs IC à 95 % (UCI : borne inférieure ; LCI : borne supérieure) :

Seuil	Se	Se.LCI	Se.UCI	Spe	Spe.LCI	Spe.UCI
66.05	100	100	100	3.85	0	11.54
22.35	95.45	90.91	99.09	7.69	0	19.23
17.65	92.73	87.27	97.27	11.54	0	26.92
15.65	91.82	86.36	96.36	15.38	3.85	30.77
12.9	90.91	85.45	95.45	19.23	7.69	34.62
11.1	90	83.64	95.45	26.92	11.54	46.15
6.4	80.91	72.73	88.18	30.77	15.38	50
6.05	80	71.82	87.27	34.62	19.23	53.85
5.95	79.09	70.91	86.36	38.46	19.23	57.69
5.65	77.27	69.09	85.45	42.31	23.08	61.54
5	75.45	67.27	83.64	50	30.77	69.23
4.05	72.73	63.64	80.91	53.85	34.62	73.08
3.85	70.91	61.82	79.09	57.69	38.46	76.92
3.4	68.18	59.09	77.27	65.38	46.15	84.62
3.15	66.36	57.27	75.45	69.23	50	84.62
2.75	62.73	53.64	71.82	76.92	61.44	92.31
2.65	60.91	51.82	70	80.77	65.38	96.15
1.95	45.45	36.36	54.55	84.62	69.23	96.15
1.75	37.27	28.18	46.36	88.46	76.92	100
1.45	30	21.82	38.18	92.31	80.77	100
1.15	24.55	16.36	32.73	96.15	88.46	100
0.95	17.27	10	24.55	100	100	100

Seuils pour ki67.bas

Valeurs seuils et Se et Sp avec leurs IC à 95 % (UCI : borne inférieure ; LCI : borne supérieure) :

Seuil	Se	Se.LCI	Se.UCI	Spe	Spe.LCI	Spe.UCI
42.65	100	100	100	3.85	0	11.54
12.1	97.27	93.64	100	19.23	7.69	34.62
6.15	87.27	80.91	92.73	23.08	7.69	38.46
5	82.73	75.45	90	26.92	11.54	46.15
3.65	77.27	69.09	84.57	30.77	15.38	50
3.25	72.73	64.55	80.91	34.62	15.38	53.85
3.05	70	61.82	79.09	38.46	19.23	57.69
2.45	62.73	53.64	71.82	42.31	23.08	61.54
2.25	57.27	49.07	66.36	46.15	26.92	65.38
2.05	55.45	46.36	64.57	50	30.77	69.23
1.85	52.73	43.64	61.82	53.85	34.62	73.08
1.75	51.82	43.61	60.91	57.69	38.46	76.92
1.65	50	40.91	60	61.54	42.31	80.77
1.55	49.09	40	58.18	65.38	46.15	84.62
1.45	45.45	36.36	54.55	69.23	53.75	88.46
1.35	44.55	35.45	53.64	73.08	53.85	88.46
1.15	37.27	28.18	46.36	80.77	65.38	96.15
0.95	25.45	18.18	34.55	84.62	69.23	96.15
0.65	14.55	8.18	20.93	88.46	76.92	100
0.35	6.36	1.82	10.91	96.15	88.46	100
-Inf	0	0	0	100	100	100

Seuils pour ki67.haut

Valeurs seuils et Se et Sp avec leurs IC à 95 % (UCI : borne inférieure ; LCI : borne supérieure) :

Seuil	Se	Se.LCI	Se.UCI	Spe	Spe.LCI	Spe.UCI
36.4	100	100	100	3.85	0	11.54
11.95	99.09	97.27	100	19.23	7.69	34.62
10.55	98.18	95.45	100	23.08	7.69	42.31

Seuil	Se	Se.LCI	Se.UCI	Spe	Spe.LCI	Spe.UCI
6.95	95.45	91.82	99.09	26.92	11.54	46.15
5.15	90.91	85.45	96.36	30.77	11.54	50
4.65	89.09	82.73	94.55	38.46	19.23	57.69
4.1	88.18	81.82	93.64	46.15	26.92	65.38
3.9	86.36	80	92.73	50	30.77	69.23
3.75	85.45	78.18	91.82	53.85	34.62	73.08
3.4	84.55	77.27	90.91	61.54	42.31	80.77
3	82.73	75.45	90	65.38	46.15	84.62
2.25	76.36	68.18	84.55	73.08	53.85	88.46
1.85	70	60.91	79.09	76.92	61.54	92.31
1.65	67.27	58.18	76.36	84.62	69.23	96.15
1.5	63.64	54.55	72.73	92.31	80.77	100
0.85	38.18	29.09	47.27	96.15	88.46	100
0.35	16.36	10	23.64	100	100	100

Seuils pour cpt.IA.bas

Valeurs seuils et Se et Sp avec leurs IC à 95 % (UCI : borne inférieure ; LCI : borne supérieure) :

Seuil	Se	Se.LCI	Se.UCI	Spe	Spe.LCI	Spe.UCI
33.65	100	100	100	7.69	0	19.23
15.1	99.09	97.27	100	19.23	3.85	34.62
12.9	98.18	95.45	100	23.08	7.69	38.46
11.2	96.36	92.73	99.09	26.92	11.54	46.15
9.45	95.45	90.91	99.09	34.62	15.38	53.85
7.95	94.55	90	98.18	42.31	23.08	61.54
7.2	91.82	86.36	96.36	50	30.77	69.23
6.5	90.91	85.45	96.36	57.69	38.46	76.92
5.85	87.27	80.91	93.64	61.54	42.31	80.77
5.45	84.55	77.27	90.91	65.38	46.15	84.62
3.65	76.36	68.18	83.64	73.08	53.85	88.46
3.45	72.73	64.55	80.91	76.92	61.44	92.31
3.05	70	60.91	78.18	80.77	65.38	96.15

Seuil	Se	Se.LCI	Se.UCI	Spe	Spe.LCI	Spe.UCI
2.75	67.27	58.18	75.45	84.62	69.23	96.15
2.35	60.91	50.91	70	88.46	76.92	100
1.95	47.27	38.18	56.36	92.31	80.77	100
1.75	42.73	33.64	51.82	96.15	88.46	100
1.15	22.73	15.45	30.91	100	100	100

Seuils pour cpt.IA.bas

Valeurs seuils et Se et Sp avec leurs IC à 95 % (UCI : borne inférieure ; LCI : borne supérieure) :

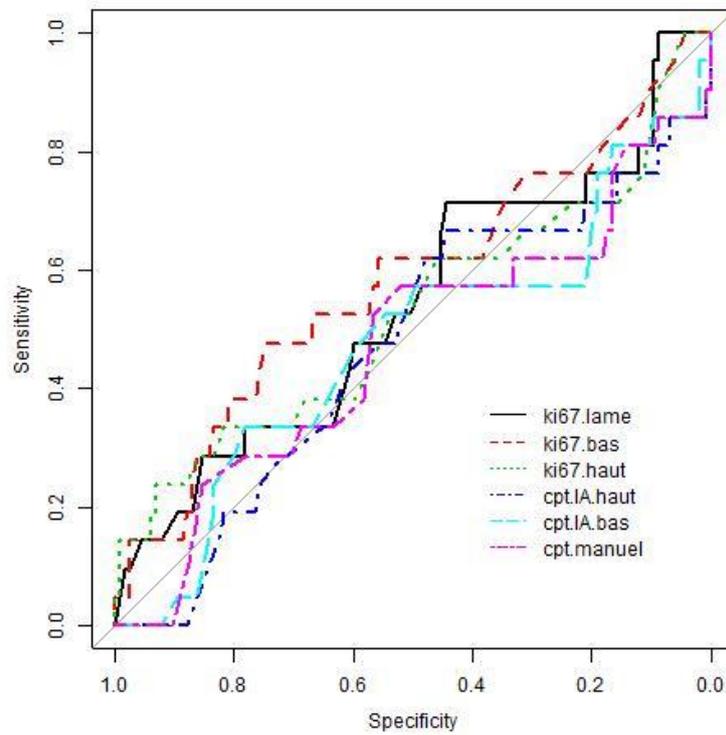
Seuil	Se	Se.LCI	Se.UCI	Spe	Spe.LCI	Spe.UCI
46.25	100	100	100	7.69	0	19.23
19.55	99.09	97.27	100	23.08	7.69	42.31
17.9	98.18	95.45	100	26.92	11.54	46.15
15.85	96.36	92.73	99.09	30.77	15.38	50
12.25	95.45	90.91	99.09	34.62	15.38	53.85
11.05	93.64	88.18	97.27	42.31	23.08	61.54
9.3	92.73	87.27	97.27	53.85	34.62	73.08
7.25	86.36	79.98	91.82	57.69	38.46	76.92
7	85.45	78.18	91.82	65.38	46.15	84.62
6.1	80	72.7	87.27	69.23	50	84.62
4.95	71.82	63.64	80	73.08	53.85	88.46
4.35	69.09	60	77.27	80.77	65.38	92.31
3.95	68.18	59.09	76.36	84.62	69.23	96.15
3.35	61.82	52.73	70.91	88.46	76.92	100
3.15	59.09	50	68.18	92.31	80.77	100
2.5	47.27	38.18	57.27	96.15	88.46	100
1.55	21.82	14.55	30	100	100	100

Seuils pour cpt.manuel

Valeurs seuils et Se et Sp avec leurs IC à 95 % (UCI : borne inférieure ; LCI : borne supérieure) :

Seuil	Se	Se.LCI	Se.UCI	Spe	Spe.LCI	Spe.UCI
36.7	100	100	100	7.69	0	19.23
22.7	99.09	97.27	100	11.54	0	23.08
15.5	98.18	95.45	100	26.92	11.54	46.15
13	97.27	93.64	100	30.77	15.38	50
11.3	96.36	92.73	99.09	34.62	19.23	53.85
8.5	93.64	89.09	98.18	46.15	26.92	65.38
7.1	90	84.55	95.45	61.54	42.31	80.77
6.3	85.45	79.09	91.82	65.38	46.15	84.62
6.1	83.64	76.36	90	69.23	50	84.71
4.5	75.45	67.27	83.64	73.08	53.85	88.46
3.7	72.73	64.55	80.91	80.77	65.38	96.15
3.5	69.09	60	77.27	84.62	69.23	96.15
3.3	67.27	58.18	75.45	88.46	76.92	100
2.3	49.09	39.09	58.18	92.31	80.77	100
2.1	43.64	34.55	52.73	96.15	88.46	100
1.5	28.18	20	37.27	100	100	100

3- Aires sous les courbes ROC pronostiques en fonction de la méthode de comptage utilisée :



3

Figure 5 : courbes ROC, intérêt pronostic du Ki67. Le détail de l'ensemble des aires sous la courbe est disponible en annexe.

- Aire sous la courbe ROC ki67.lame : 0.54 et IC à 95 % : 0.4 ; 0.69
- Aire sous la courbe ROC ki67.bas : 0.58 et IC à 95 % : 0.4 ; 0.73
- Aire sous la courbe ROC ki67.haut : 0.53 et IC à 95 % : 0.4 ; 0.68
- Aire sous la courbe ROC cpt.IA.haut : 0.47 et IC à 95 % : 0.3 ; 0.61
- Aire sous la courbe ROC cpt.IA.bas : 0.47 et IC à 95 % : 0.3 ; 0.62
- Aire sous la courbe ROC cpt.manuel : 0.47 et IC à 95 % : 0.3 ; 0.62

Références Bibliographiques

- [1] M. E. Caplin *et al.*, « Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids », *Annals of Oncology*, vol. 26, n° 8, p. 1604-1620, août 2015.
- [2] W. D. Travis, « Advances in neuroendocrine lung tumors », *Annals of Oncology*, vol. 21, p. vii65-vii71, oct. 2010.
- [3] G. Maurizi *et al.*, « Long-term results after resection of bronchial carcinoid tumour: evaluation of survival and prognostic factors », *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, vol. 19, n° 2, p. 239-244, août 2014.
- [4] A. E. Hendifar, A. M. Marchevsky, et R. Tuli, « Neuroendocrine Tumors of the Lung: Current Challenges and Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Disease », *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 12, n° 3, p. 425-436, mars 2017.
- [5] J.-C. Das-Neves-Pereira *et al.*, « Individual risk prediction of nodal and distant metastasis for patients with typical bronchial carcinoid tumors☆☆☆ », *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 34, n° 3, p. 473-478, sept. 2008.
- [6] N. Rekhtman, « Neuroendocrine tumors of the lung: an update », *Arch Pathol Lab Med*, vol. 134, n° 11, p. 1628-1638, nov. 2010.
- [7] P. Luigi Filosso *et al.*, « F-001THE IMPACT OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON ATYPICAL CARCINOIDS OF THE LUNG: A PROPENSITY SCORE ANALYSIS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF THORACIC SURGEONS LUNG NEUROENDOCRINE DATABASE », *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, vol. 21, n° suppl_1, p. S1-S1, août 2015.
- [8] T. Walter *et al.*, « Evaluation of the combination of oxaliplatin and 5-fluorouracil or gemcitabine in patients with sporadic metastatic pulmonary carcinoid tumors », *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, vol. 96, n° Journal Article, p. 68-73, 2016.
- [9] C. A. Bertram *et al.*, « Are pathologist-defined labels reproducible? Comparison of the TUPAC16 mitotic figure dataset with an alternative set of labels », *arXiv:2007.05351 [cs, eess, q-bio]*, vol. 12446, p. 204-213, 2020.
- [10] F. Wilm *et al.*, « How Many Annotators Do We Need? -- A Study on the Influence of Inter-Observer Variability on the Reliability of Automatic Mitotic Figure Assessment », *arXiv:2012.02495 [cs]*, janv. 2021.
- [11] M. D. Reid *et al.*, « Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies », *Mod Pathol*, vol. 28, n° 5, p. 686-694, mai 2015.
- [12] F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban, et N. D. Theise, « WHO classification of tumours of the digestive system. », *WHO classification of tumours of the digestive system.*, n° Ed. 4, 2010.
- [13] A. Laurinavicius *et al.*, « A methodology to ensure and improve accuracy of Ki67 labelling index estimation by automated digital image analysis in breast cancer tissue », *Breast Cancer Res*, vol. 16, n° 2, p. 3390, avr. 2014.
- [14] A. Warth *et al.*, « Interobserver agreement of proliferation index (Ki-67) outperforms mitotic count in pulmonary carcinoids », *Virchows Arch*, vol. 462, n° 5, p. 507-513, mai 2013.
- [15] S. Gunia *et al.*, « Ki67 staining index and neuroendocrine differentiation aggravate adverse prognostic parameters in prostate cancer and are characterized by negligible inter-observer variability », *World J Urol*, vol. 26, n° 3, p. 243-250, juin 2008.

- [16] « Challenges in Ki-67 assessments in pulmonary large-cell neuroendocrine carcinomas* - Walts - 2021 - Histopathology - Wiley Online Library ».
- [17] J. Ogino *et al.*, « Validity and reproducibility of Ki-67 assessment in gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas », *Pathology International*, vol. 63, n° 2, p. 102-107, 2013.
- [18] J.-Y. Scoazec, « Classification et facteurs pronostiques des tumeurs neuroendocrines intestinales », *Colon Rectum*, vol. 11, n° 4, Art. n° 4, nov. 2017.
- [19] « Comparison of different anti-Ki67 antibody clones and hot-spot sizes for assessing proliferative index and grading in pancreatic neuroendocrine tumours using manual and image analysis - Owens - 2020 - Histopathology - Wiley Online Library ».
- [20] Pelosi *et al* « Ki-67 Antigen in Lung Neuroendocrine Tumors: Unraveling a Role in Clinical Practice - ScienceDirect ». *Journal of Thoracic Oncology* Volume 9, Issue 3, March 2014, Pages 273-284.
- [21] R. Horii *et al.*, « Performance analysis of the anti-Ki67 antibody clone 30-9 for immunohistochemical staining of breast cancer », *Breast Cancer*, vol. 27, n° 6, p. 1058-1064, nov. 2020.
- [22] « Quality assessment of Ki67 staining using cell line proliferation index and stain intensity features - Lanng - 2019 - Cytometry Part A - Wiley Online Library ».
- [23] V. Grøndahl *et al.*, « Characteristics of 252 patients with bronchopulmonary neuroendocrine tumours treated at the Copenhagen NET Centre of Excellence », *Lung Cancer*, vol. 132, p. 141-149, juin 2019.
- [24] A. E. Walts, D. Ines, et A. M. Marchevsky, « Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors », *Mod Pathol*, vol. 25, n° 9, p. 1258-1264, sept. 2012.
- [25] A. M. Marchevsky, A. Hendifar, et A. E. Walts, « The use of Ki-67 labeling index to grade pulmonary well-differentiated neuroendocrine neoplasms: current best evidence », *Mod Pathol*, vol. 31, n° 10, p. 1523-1531, oct. 2018.
- [26] D. R. A. Swarts *et al.*, « Limited additive value of the Ki-67 proliferative index on patient survival in World Health Organization-classified pulmonary carcinoids », *Histopathology*, vol. 70, n° 3, p. 412-422, 2017.
- [27] Y. He, F. Zhao, Q. Han, Y. Zhou, et S. Zhao, « Prognostic nomogram for predicting long-term cancer-specific survival in patients with lung carcinoid tumors », *BMC Cancer*, vol. 21, n° 1, p. 1-13, févr. 2021.

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.