



Contribution du pathologiste à l'orientation thérapeutique

2 avril 2026

Niort

Pierre MOREAU

Pathologiste Assistant – CHU de Poitiers



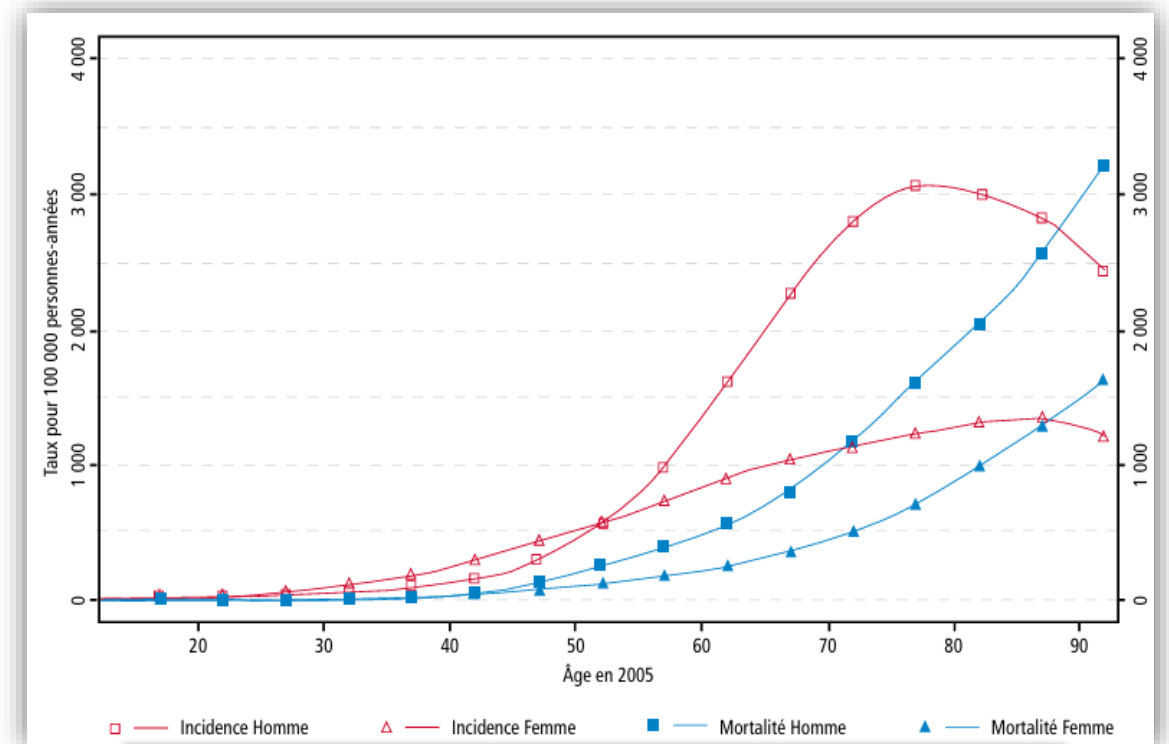
Liens d'intérêts

- Aucun



Introduction

- Le cancer : une pathologie du vieillissement
- Entre 1990 et 2023 : nx cas x 2
 - ↗ 98 % ♂ ; 104 % ♀



Lapôte-Ledoux et al. Binder Foucard F et al.



Introduction

Rôle du pathologiste

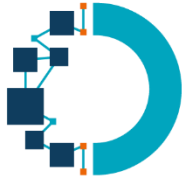
- LE DIAGNOSTIC
- LE PRONOSTIC
- LE TRAITEMENT PERSONNALISÉ



Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

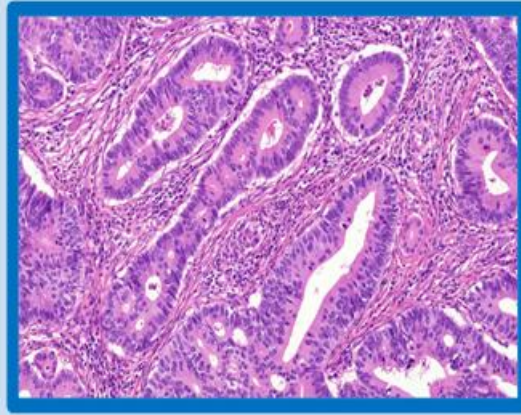
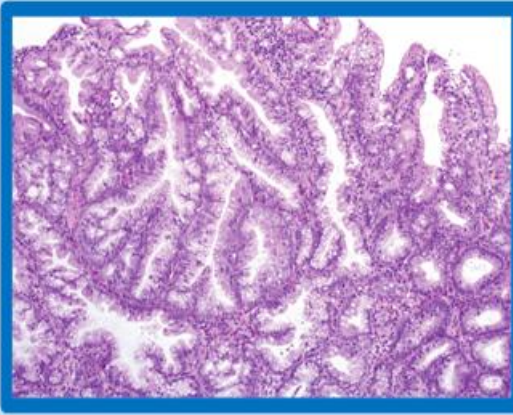
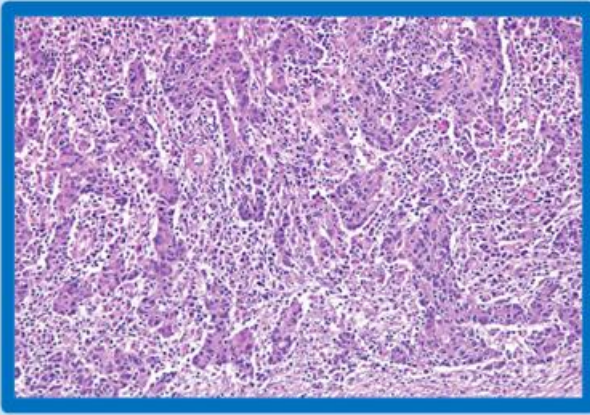
Les principaux

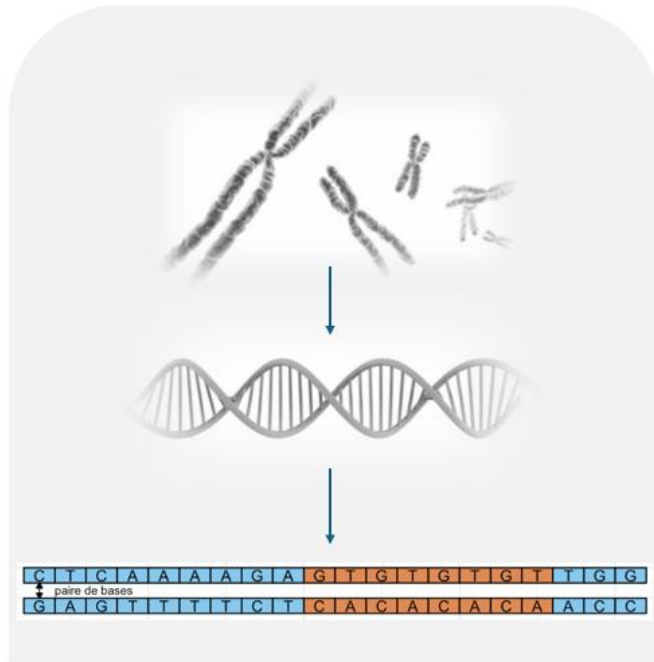
- Protéines MMR
- PDL-1 : TPS CPS TAP
- HER2
- Claudine 18.2
- FOLR1



Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

Les microsatellites

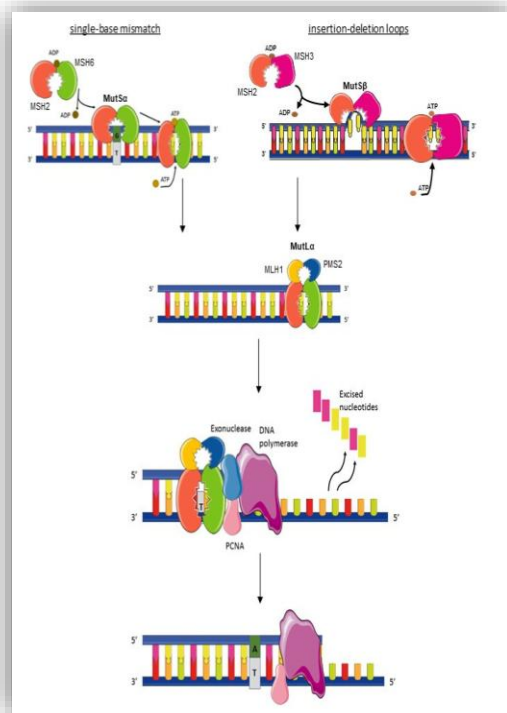
| Instabilité chromosomique | Instabilité épigénétique | Instabilité microsatellitaire |
|---|--|--|
|  |  |  |





Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

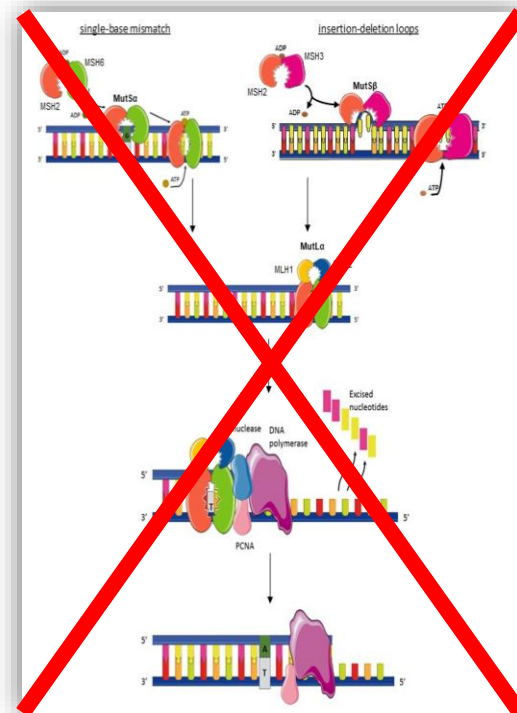
Système MMR



Système MMR
proficient = pMMR

Stabilité
microsatellitaire =
MSS

Phénotype RER +



Système MMR
deficient = dMMR

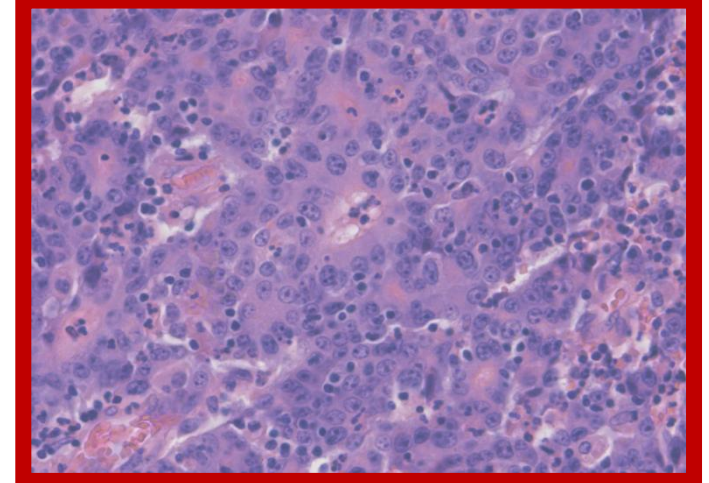
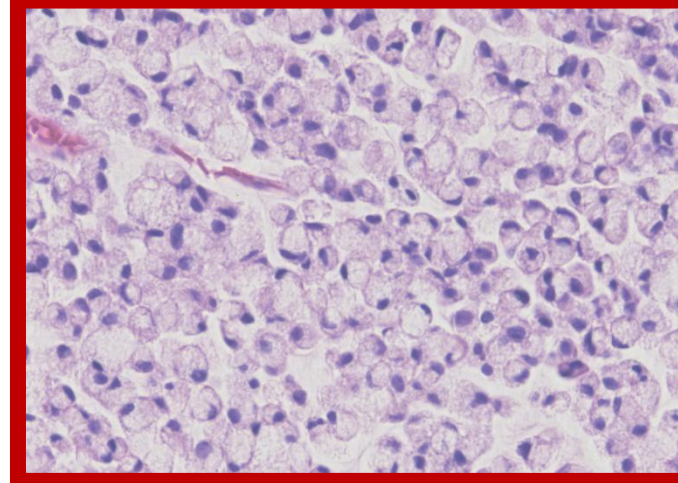
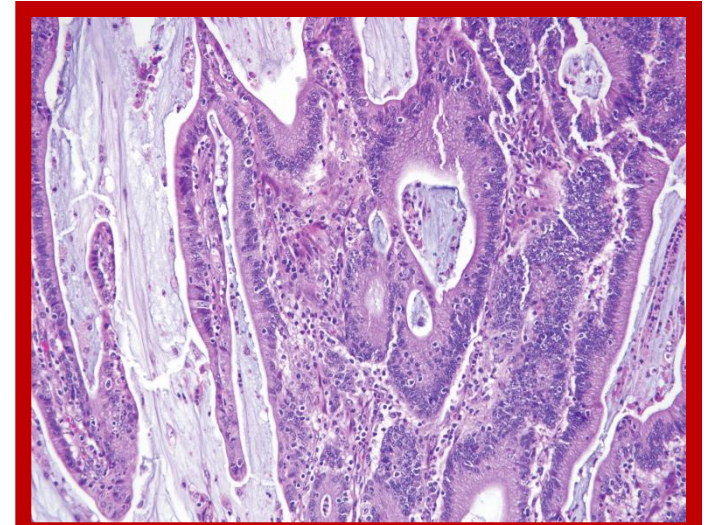
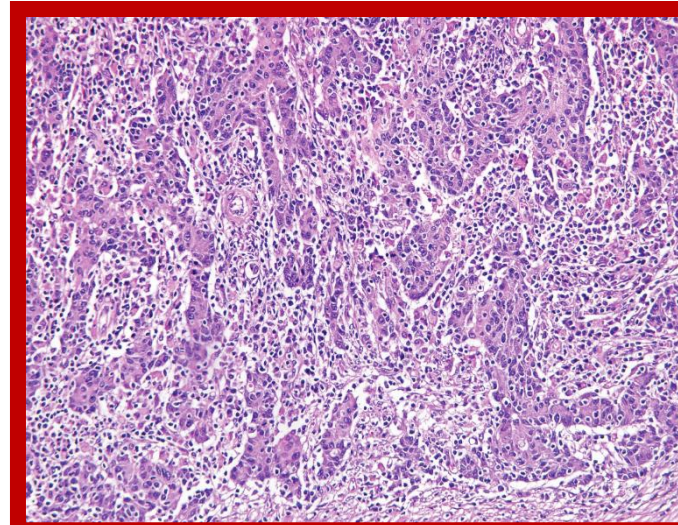
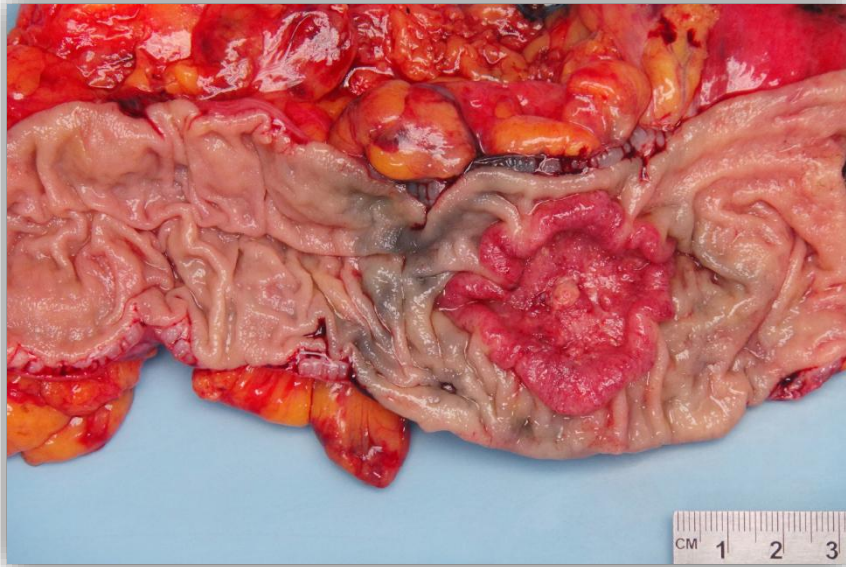
Instabilité
microsatellitaire =
MSI

Phénotype RER -

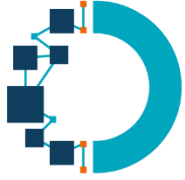


Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

Phénotype MSI



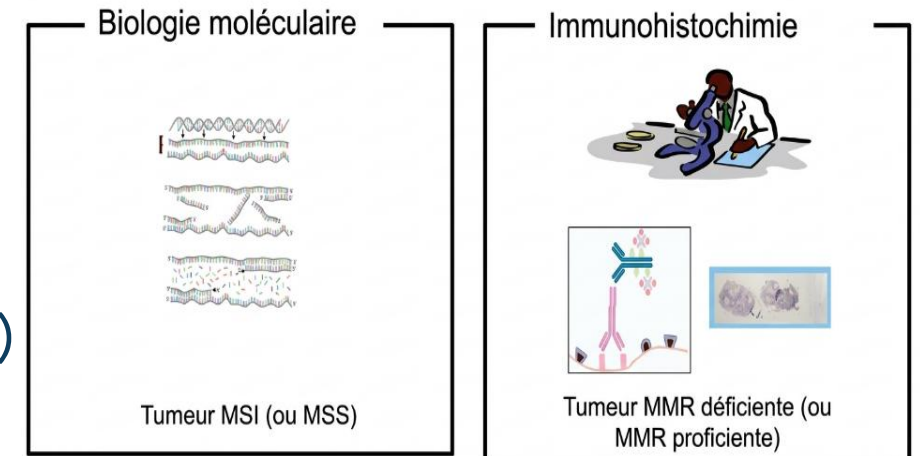
Iris D. Nagtegaal



Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

TEST MMR

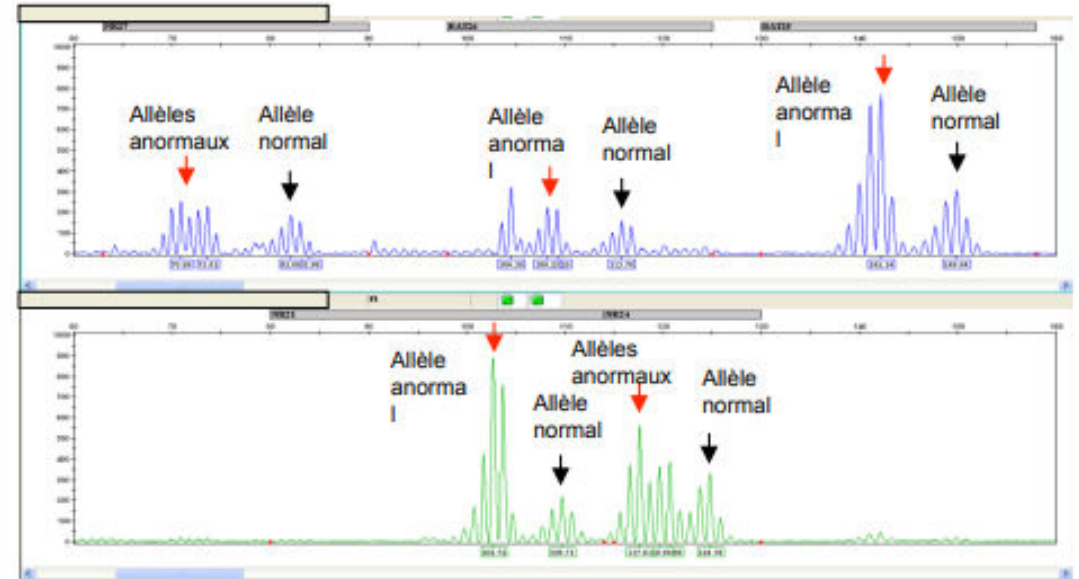
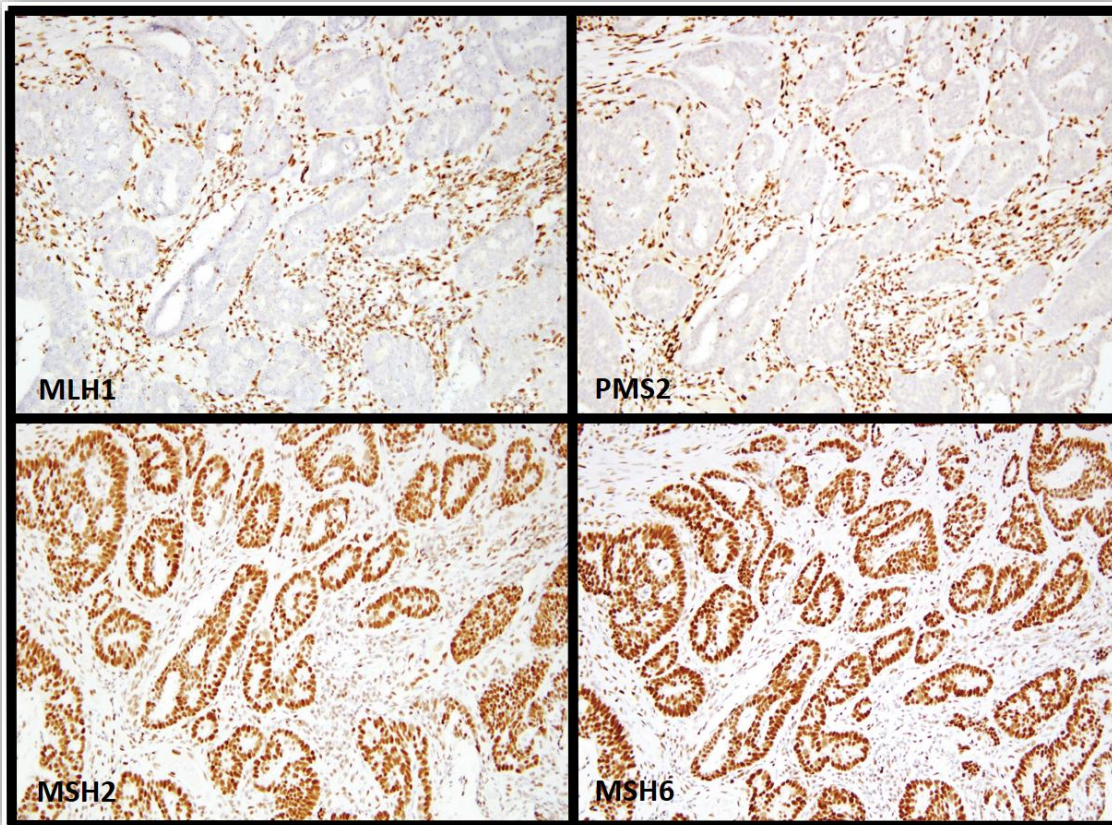
- Intérêts :
 - diagnostique ;
 - pronostique ;
 - théranostique (réponse à l'immunothérapie).
- Immunohistochimie (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)
 - Concordance moléculaire 96%
 - Conditions pré-analytiques (fixation +++)



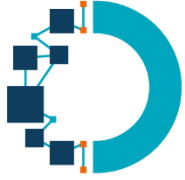


Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

TEST MMR



Wendy L Frankel

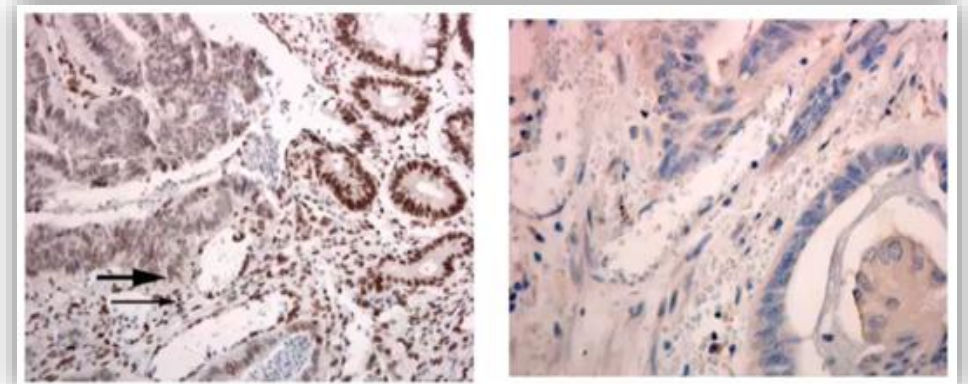


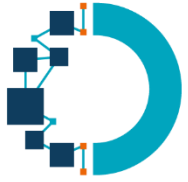
Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

TEST MMR

Profils d'expression possible en IHC

1. Expression normale de 4 protéines MMR (pMMR-IHC)
2. Expression anormale-perte d'expression de protéines (dMMR-IHC)
 1. Perte MLH1/PMS2
 2. Perte MSH6/MSH2
 3. Perte isolée de PMS2
 4. Perte isolée de MSH6
 5. Perte clonale
 6. Perte complexe
3. Expression équivoque (indéterminée ou douteuse)
4. Non interprétable



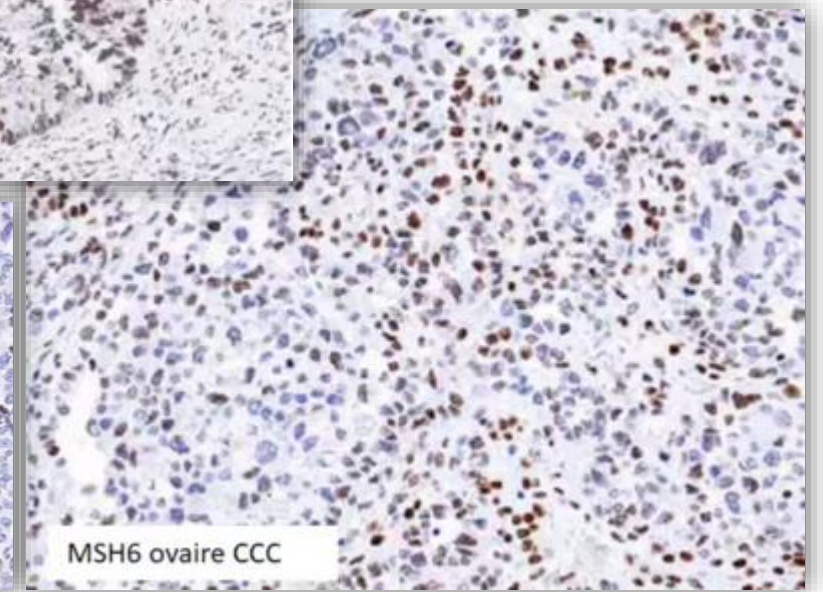
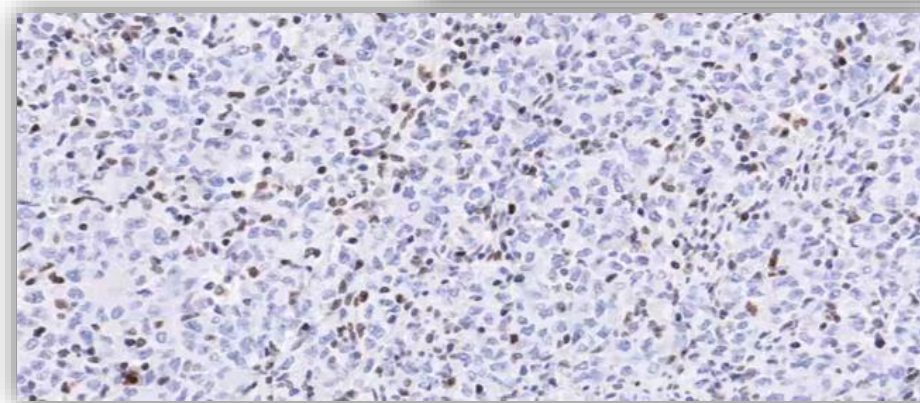


Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

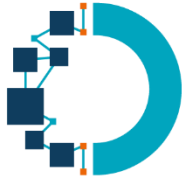
TEST MMR

Difficultés et pièges

- Marquage d'intensité variable
- Lymphocytes T



Sari et al. Am J Surg Pathol 2019

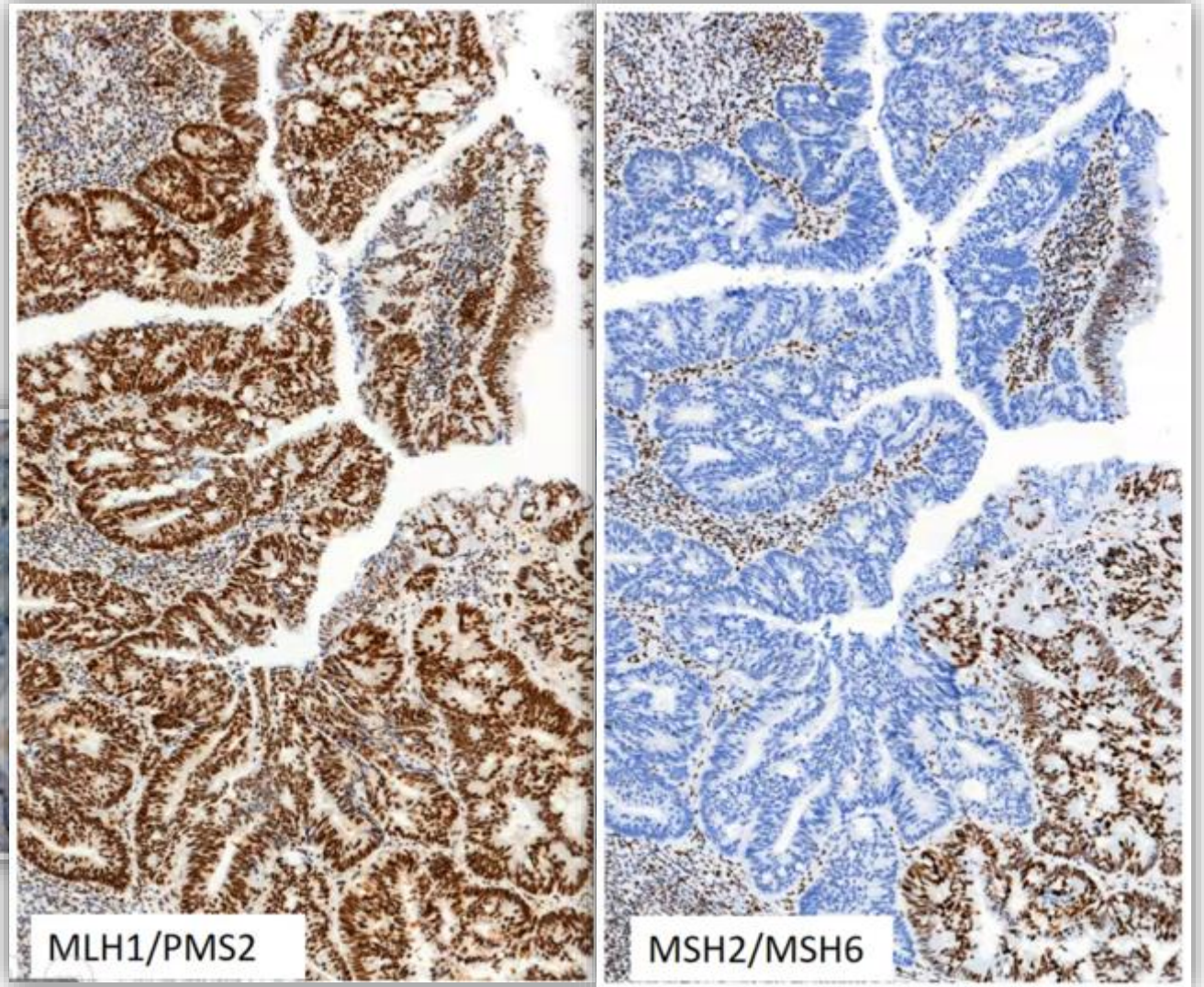
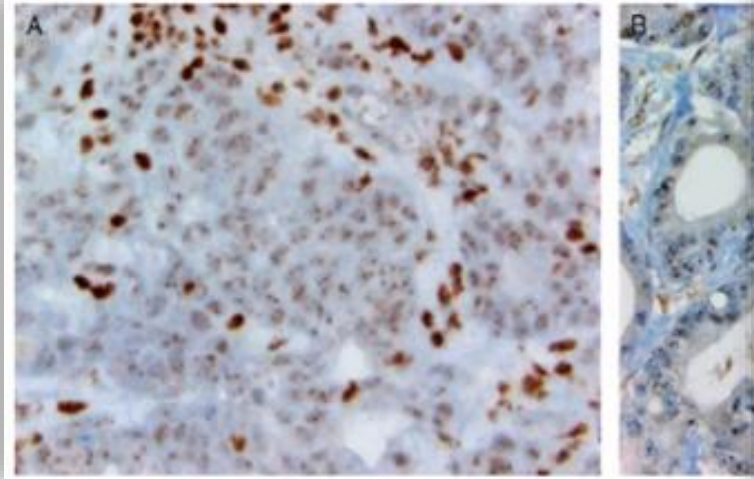


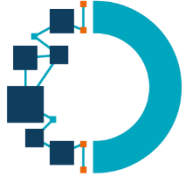
Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

TEST MMR

Difficultés et pièges

- Marquages inhabituels



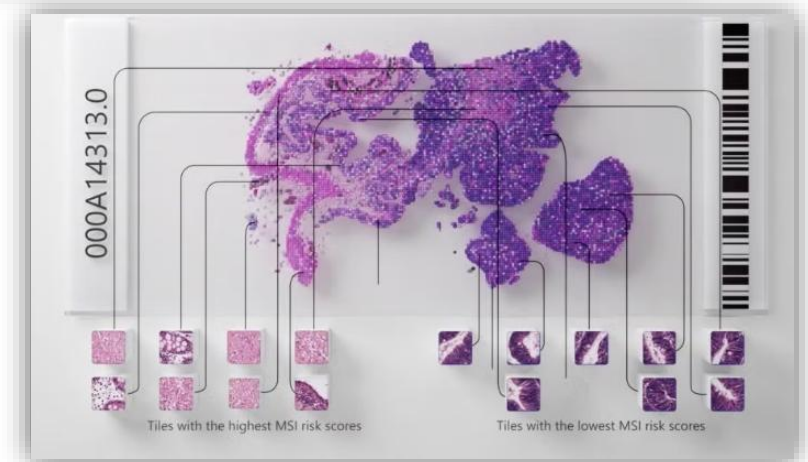
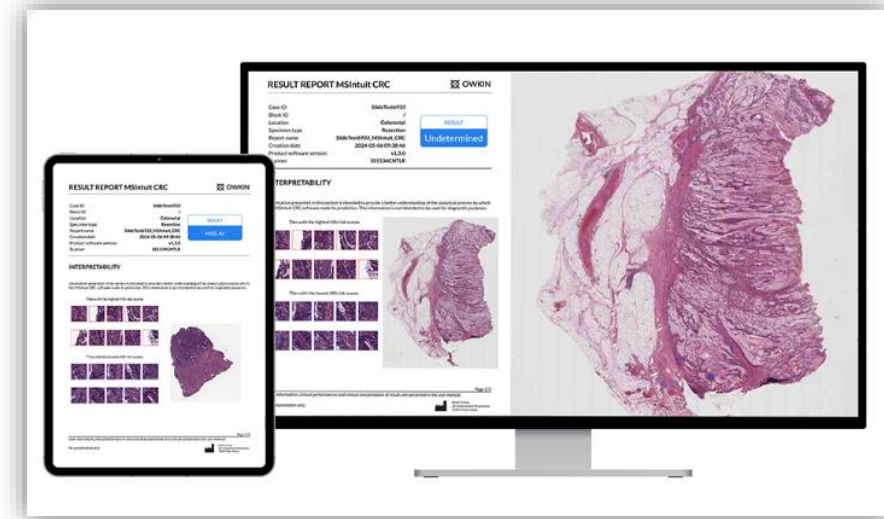


Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

TEST MMR

IA : MSIntuit™ CRC

- Permet de réduire de ~40 % les tests pMMR-IHC
- 95 % sensibilité
- 46 % de spécificité



Svrcek M et al.



Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

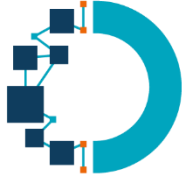
HER2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

Récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase = oncogène

Amplification ou mutation ponctuelle/délétion = agressivité tumorale

→ Facteur prédictif de réponse au trastuzumab

Immunohistochimie anti-HER2 (lecture et seuils **variables**)

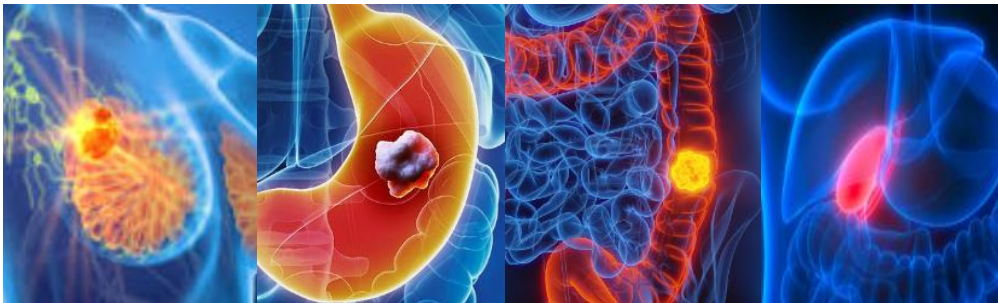


Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

HER2

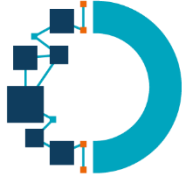
HER2 +

- Sein : 15 %
- Estomac : 20 %
- Colorectal : 3-4 %
- Cholangiocarcinome : < 5%
- Endomètre 30 % (*Destiny Endo 1*)



Tests

- Immunohistochimie (marquage membranaire)
 - Intensité
 - complet ou incomplet
 - Pourcentage cellulaire
- Hybridation in situ = FISH
- > 95 % de concordance



Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

HER2

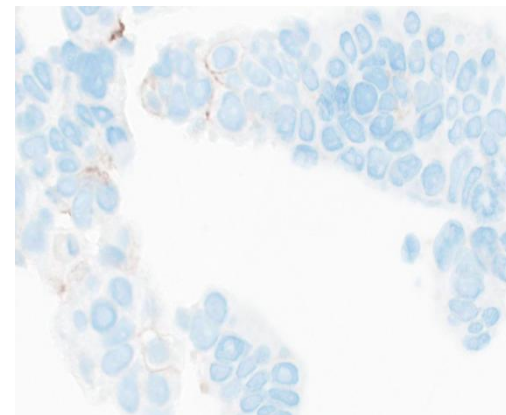
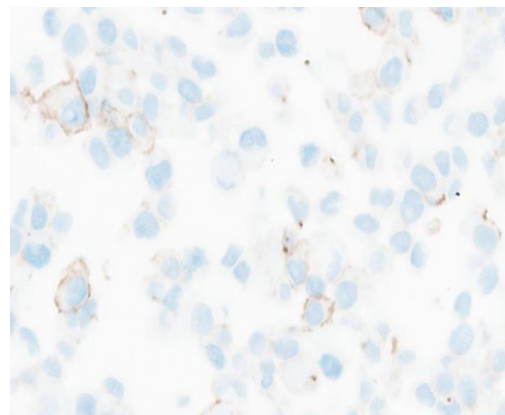
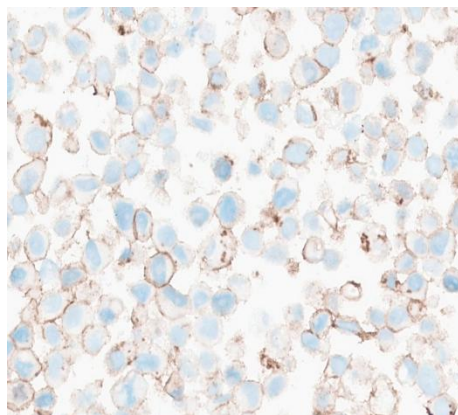
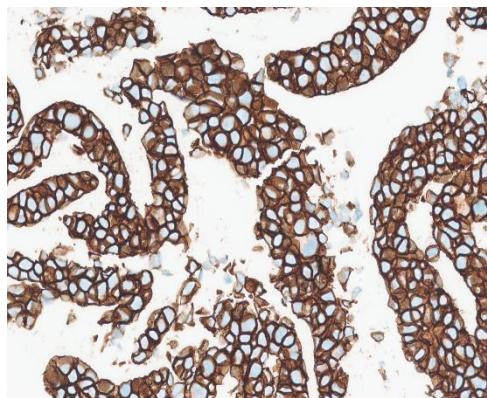
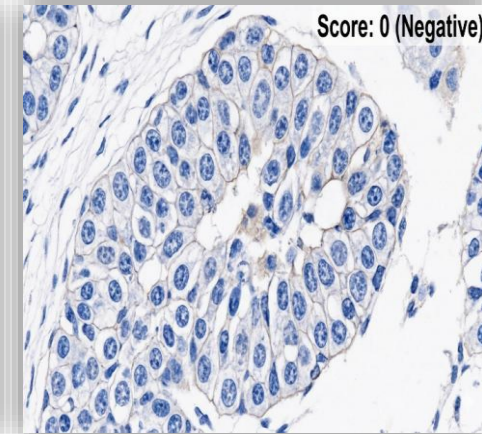
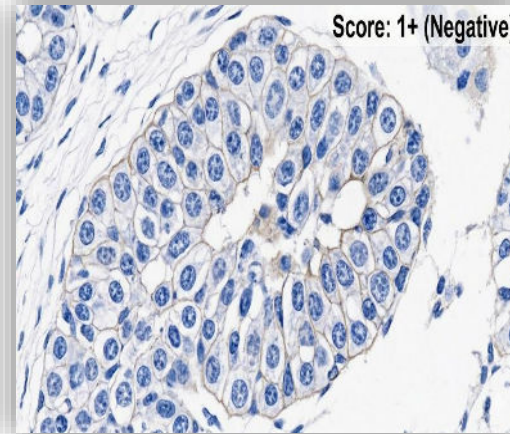
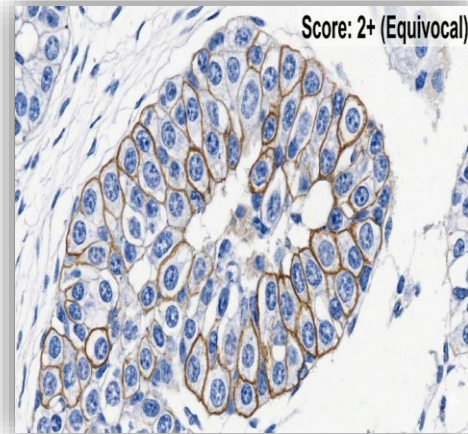
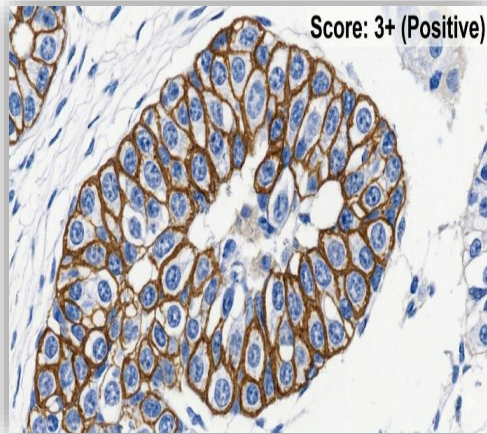
- Screening systématique dans les principales tumeurs digestives
- Choix du matériel :
 - tumeur primitive ou secondaire ;
 - nombre de biopsies = 6-8 car hétérogénéité tumorale ;
 - avant traitement néo-adjuvant ;
 - témoins externes.

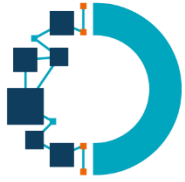




Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

HER2





Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

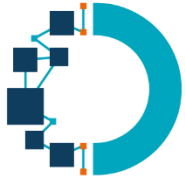
HER2

- Estomac
 - Biopsie : ≥ 5 cellules en amas
 - PO : $> 10\%$

- Cholangiocarcinome
 - Pas de critère standardisé
 - Critères de l'estomac
 - Accès précoce HER2 3+

| | CCR (Critères diagnostiques HERACLES) [3] | Sein (Wolf et al. [4,61]) | Estomac (Rüschoff et al. [5]) |
|---|--|---|--|
| IHC 3+ : Ou positive (CCR) = diagnostic de la surexpression de HER2 | > 50 % des cellules tumorales avec fixation intense Circonférentielle, basolatérale ou latérale | > 10 % des cellules tumorales marquées de manière circonférentielle | Fixation intense dans > 10 % des cellules tumorales sur la pièce opératoire ou un cluster de cellules sur biopsie Circonférentielle, basolatérale ou latérale |
| IHC 2+ : ou équivoque (CCR) = nécessité de FISH complémentaire | > 50 % des cellules tumorales avec fixation modérée de façon circonférentielle, basolatérale Ou latérale ou < 50 % et > 10 % des cellules tumorales avec fixation intense circonférentielle, basolatérale ou latérale | > 10 % des cellules tumorales avec fixation modérée Ou < 10 % des cellules tumorales avec fixation intense de manière circonférentielle | Fixation modérée dans > 10 % des cellules tumorales sur la pièce opératoire Ou un cluster de cellules sur biopsie circonférentielle, basolatérale ou latérale |
| IHC 1+ : ou négative (CCR) | Faible fixation granulaire ou segmentaire Ou < 50 % des cellules tumorales avec fixation modérée Ou < 10 % des cellules tumorales avec fixation intense | Faible fixation dans > 10 % des cellules Non circonférentielle | Faible fixation dans > 10 % des cellules tumorales sur la pièce opératoire Ou un cluster de cellules sur biopsie membranaire |
| IHC 0 : ou négative (CCR) | Aucun marquage | Faible fixation dans < 10 % des cellules Non circonférentielle Ou aucun marquage | Faible fixation dans < 10 % des cellules tumorales sur la pièce opératoire Ou aucun marquage sur la biopsie |
| FISH amplification | ERBB2/CEP17 > 2,0 Dans > 50 % des cellules tumorales | > 20 cellules tumorales et > 10 % de cellules tumorales avec soit ≥ 4 copies de ERBB2/cellule et ERBB2/CEP17 > 2,0 soit ≥ 6 copies de HER2/cellule (valable si IHC2+ ou 3+) | > 20 cellules tumorales et > 10 % de cellules tumorales ERBB2/CEP17 > 2,0 |
| Diagnostic surexpression HER2 | IHC 3+ (positive dans le CCR) ou IHC 2+ (équivoque dans le CCR) et FISH+ | | |

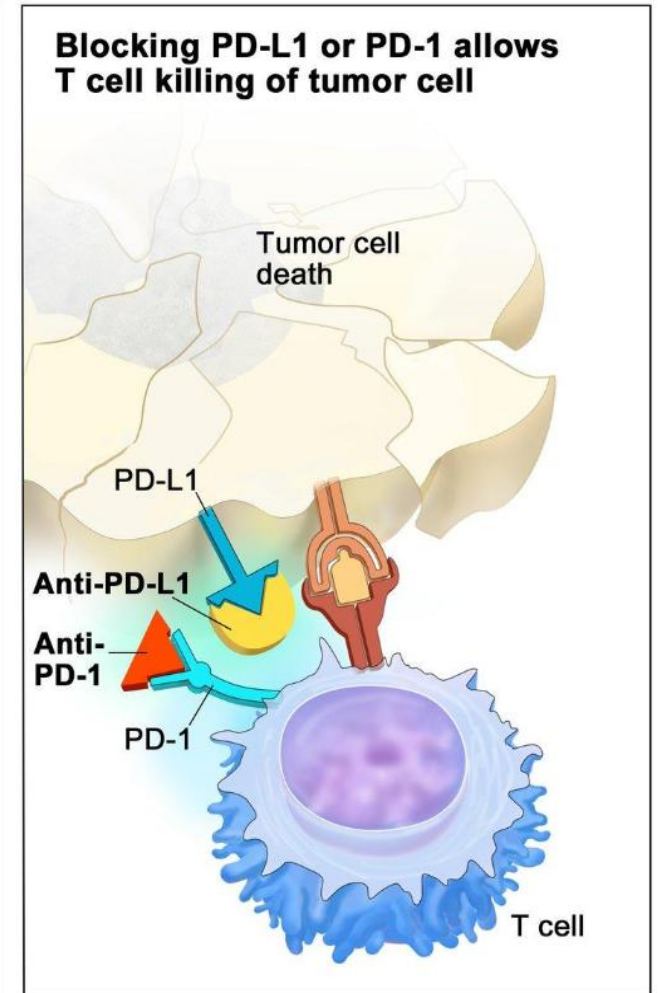
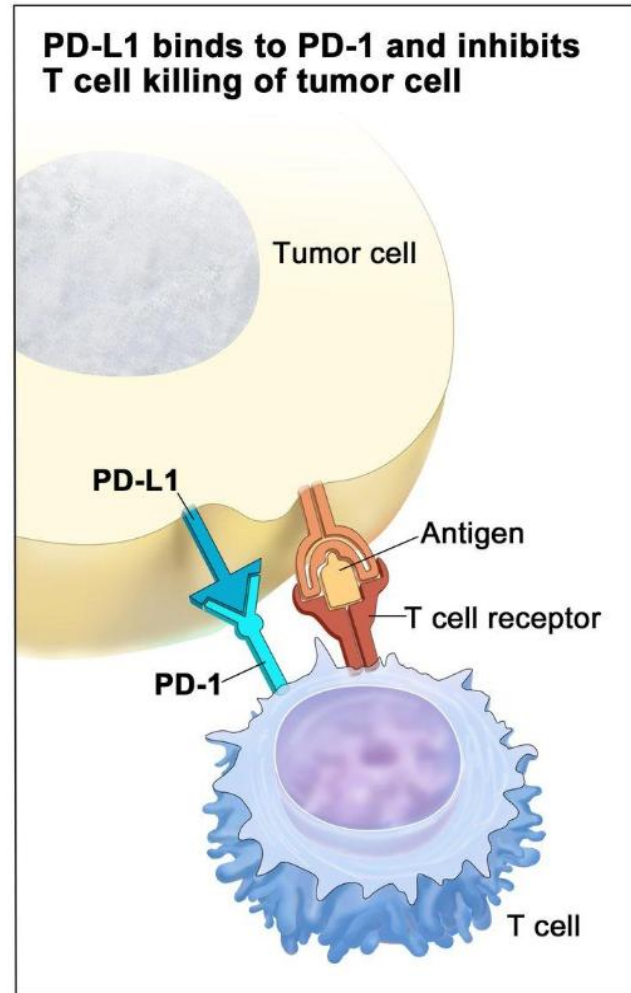
Eléonore S et al.



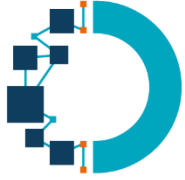
Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

PDL-1 (Programmed death-ligand 1)

- Immune checkpoint
 - Contrôle immunitaire physiologique
 - Mécanisme d'échappement
- Anti PD(L)1 : réactivation de la réponse immunitaire antitumorale
- CBNPC
- Œsophage / JOG / Estomac
- Vessie
- ORL



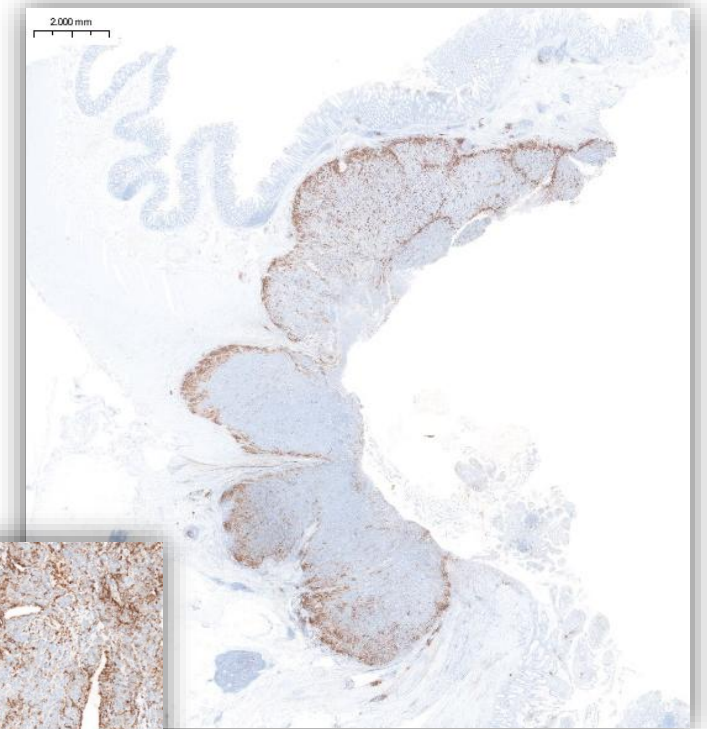
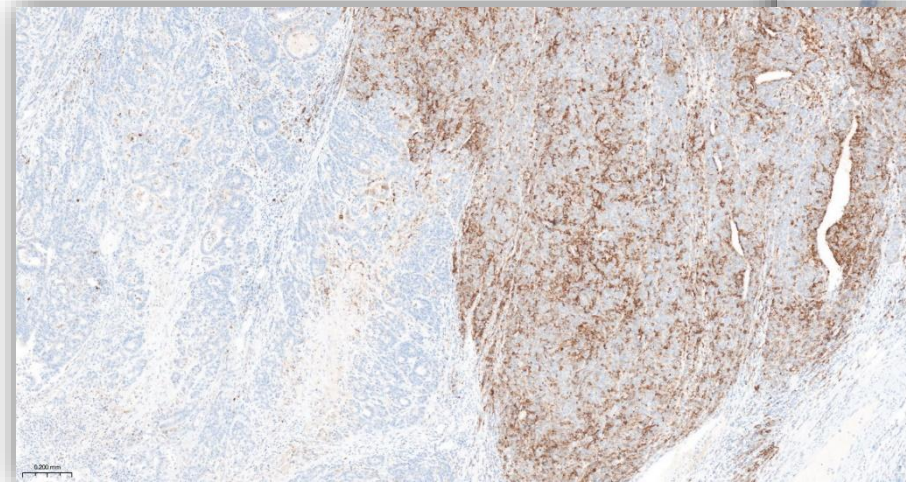
Therese Winslow LLC, 2015

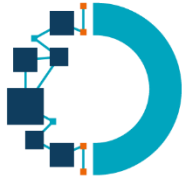


Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

PDL-1 (Programmed death-ligand 1)

- Choix du matériel :
 - biopsie et pièce opératoire = bonne concordance ;
 - nombre de biopsies = 6-8 car hétérogénéité tumorale ;
 - primitif vs secondaire = majoration de l'expression sur les tumeurs secondaires ;
 - témoin positif externe ;
 - au moins 100 cellules tumorales ;
 - artéfacts = nécrose et ulcération.

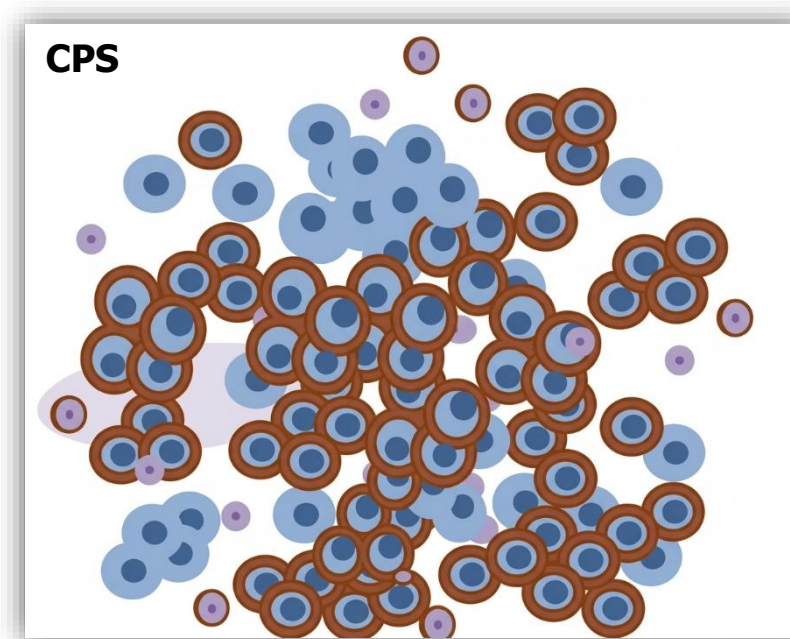
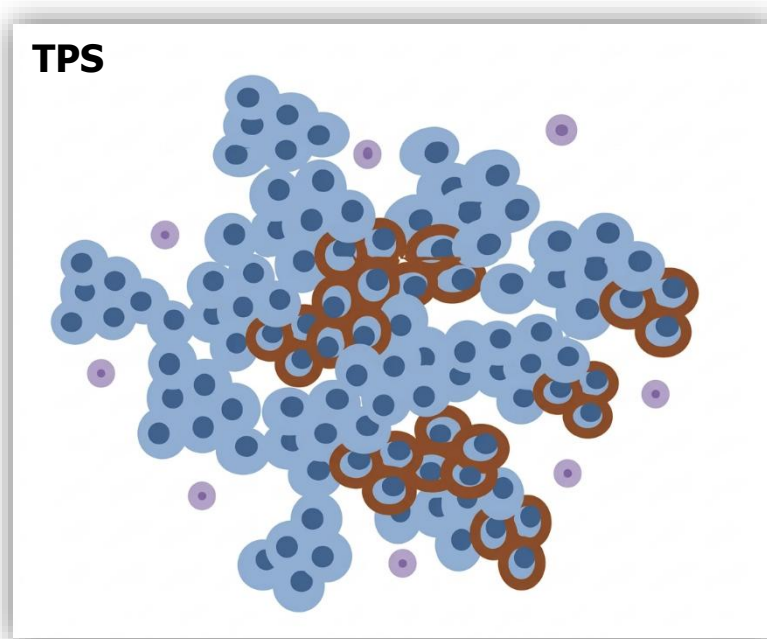


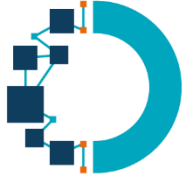


Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

PDL-1 (Programmed death-ligand 1)

- **Cellules tumorales** : marquage membranaire linéaire complet ou incomplet
- **Cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages)** : marquage membranaire ou cytoplasmique

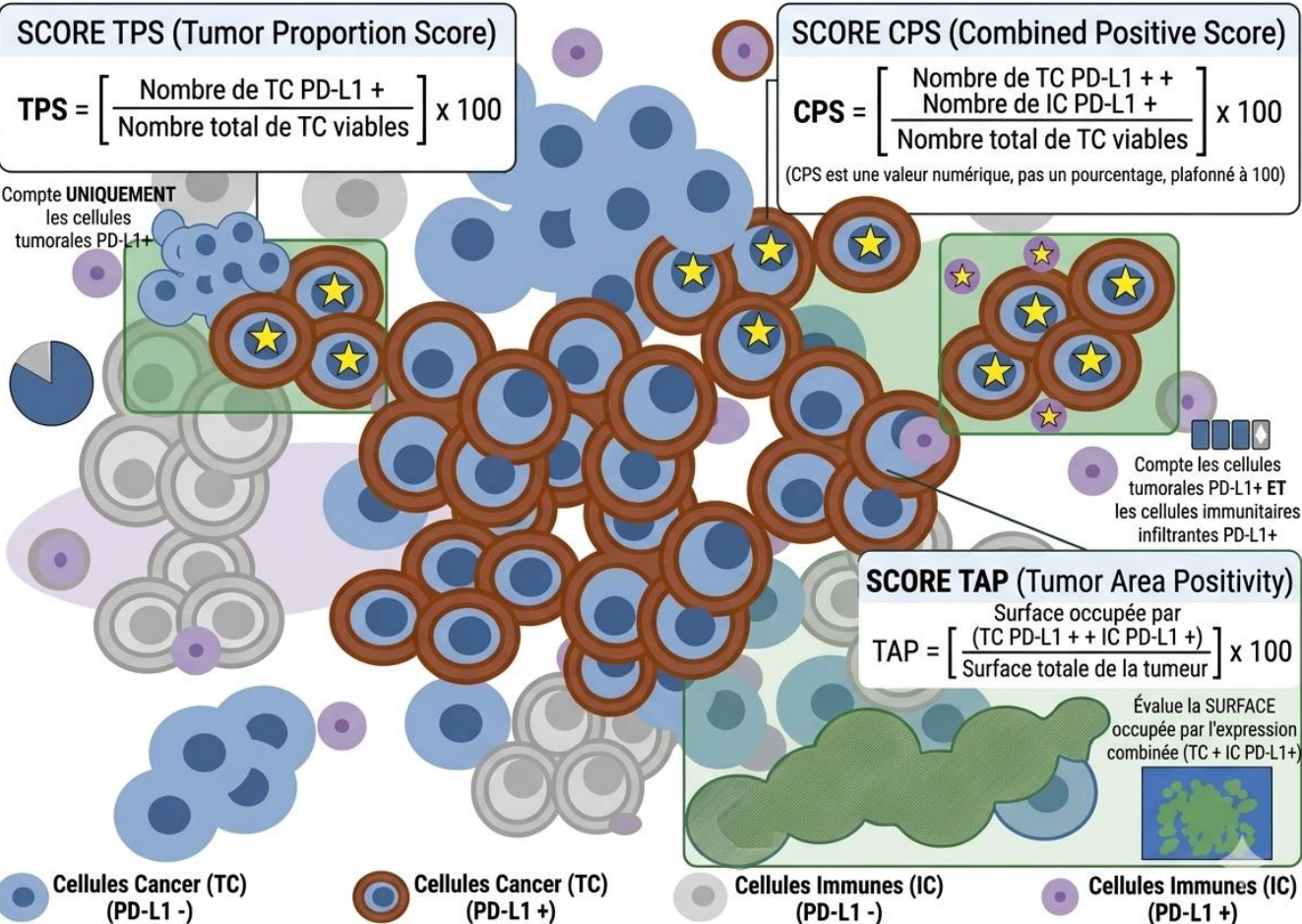


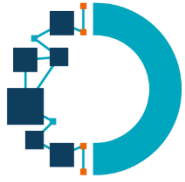


Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

PDL-1

SCHÉMA ILLUSTRATIF : COMPARAISON DES SCORES PD-L1 (TPS, CPS, TAP)

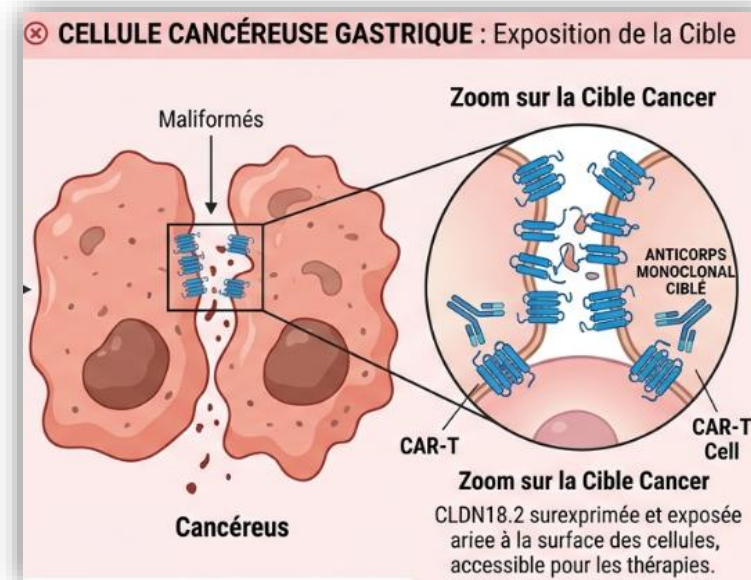
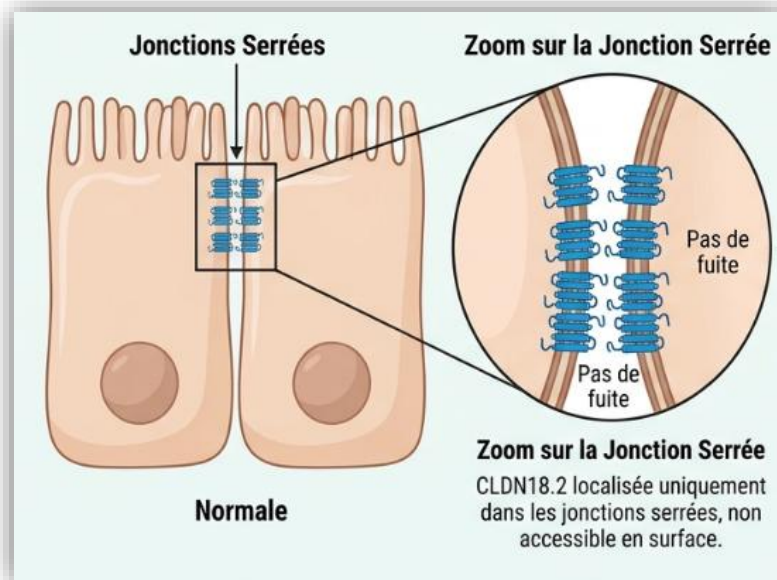




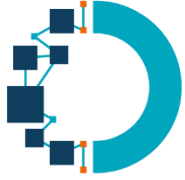
Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

Claudine 18.2

- Adénocarcinome œsophage, estomac et JOG (35-40 %)
- Zolbetuximab = Ac monoclonal anti-claudine18.2 (*SG 18,2 vs 15,6 mois*)
- Protéine de la jonction membranaire (jonction serrée, cadhérine)



Résistance à l'apoptose
Prolifération tumorale



Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

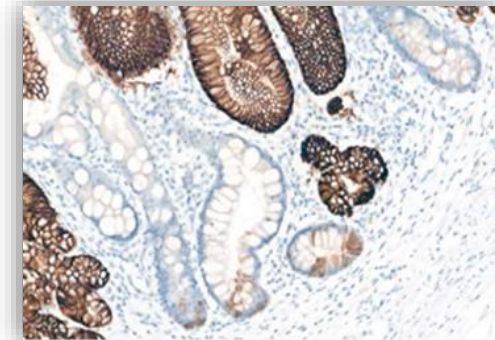
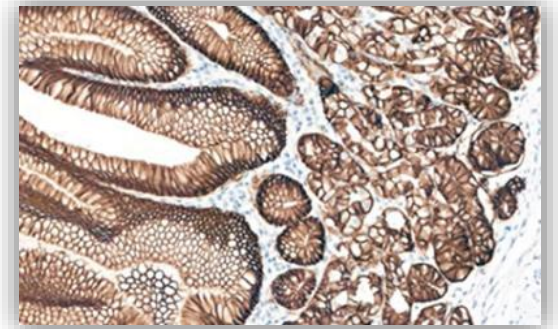
Claudine 18.2

■ Test IHC

- Interprétation similaire à HER2
- Intensité : 0 ; 1+ ; 2+ ; 3+
- Pourcentage de cellules tumorales
- Marquage membranaire complet, incomplet, latéral ou basolatéral
- Biopsie et pièce opératoire : bonne concordance
- Nombre de biopsies : 6-8 car hétérogénéité tumorale
- Primitif vs secondaire : bonne concordance
- Témoin positif interne (muqueuse normale et métaplasie intestinale)

MARQUAGE POSITIF

≥ 75 % de cellules tumorales
2+ ou 3+

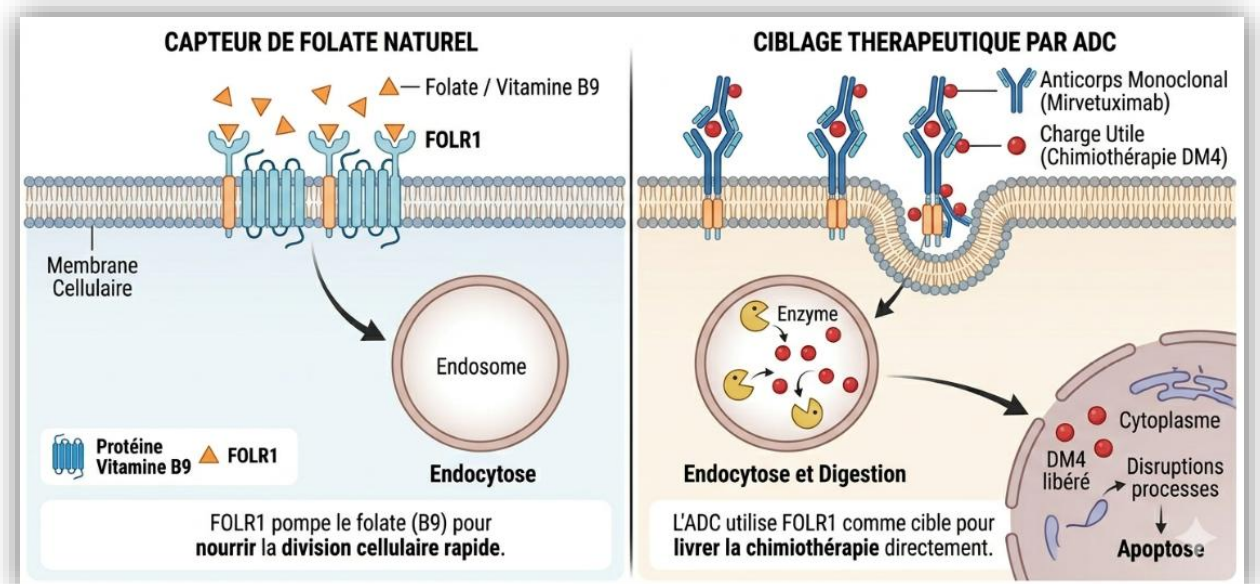




Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

FOLR1

- Ovaire
- Mirvetuximab Soravtansine = Ac conjugué (*SG 16,46 mois vs 12,75 mois*)
- Protéine de la membranaire (pompe à folate)
- Carcinome séreux de haut grade
- Résistance aux sels de platine





Biomarqueurs prédictifs « théranostiques »

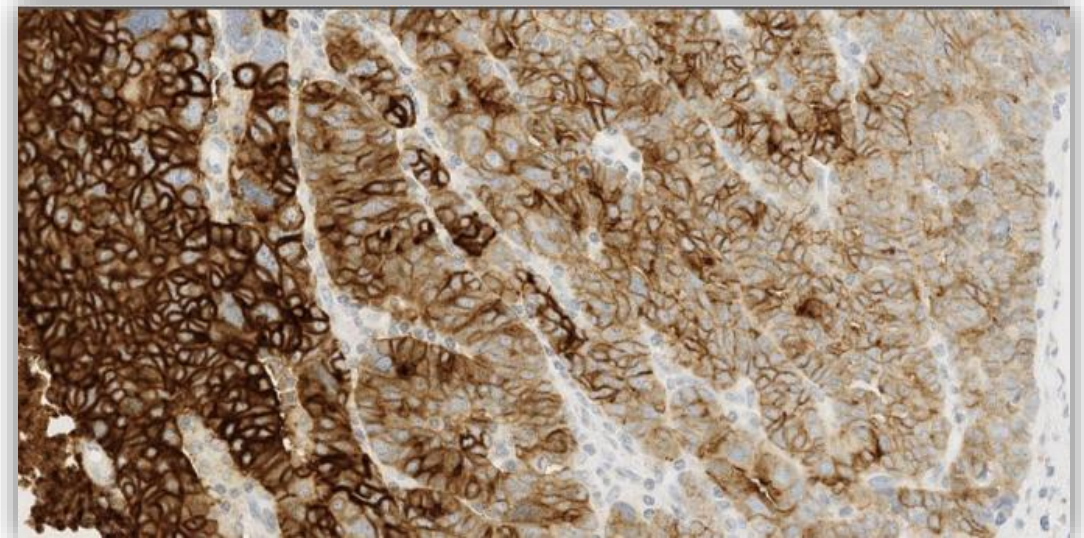
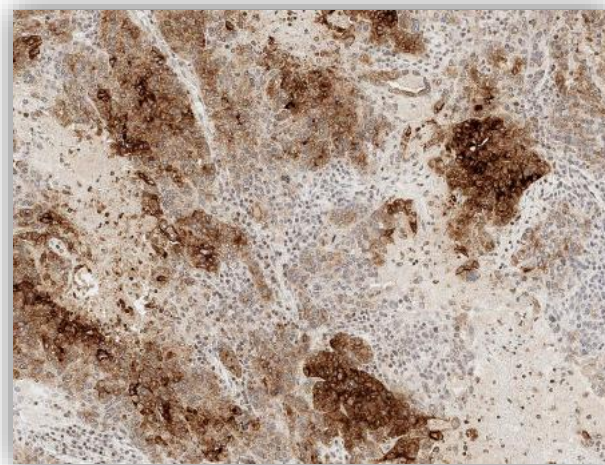
FOLR1

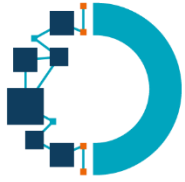
■ Test IHC

- Interprétation similaire à HER2
- Intensité : 0 ; 1+ ; 2+ ; 3+
- Pourcentage de cellules tumorales
- Marquage membranaire, apical ou en dot

MARQUAGE POSITIF

≥ 75 % de cellules tumorales
2+ ou 3+





Synthèse

Pathologiste et biomarqueurs

- Diagnostique + Pronostique + Théranostique
 - Quantité de matériel
 - Multiplication des analyses (IHC ou moléculaire)
 - Nombreux scores
 - Seuils variables

| D. Smith G. Belleannée et al. | Immunohistochimie | | | | | Biologie moléculaire | |
|---|-------------------|----------|----------|------|--------------|----------------------|------------|
| | MMR | PDL1 CPS | PDL1 TPS | HER2 | Claudin 18.2 | KRAS | NGS |
| <u>Oeso Epidermoïde</u> | | X | X | | | | |
| <u>Oeso / JOG AdénoK</u> | X | X | | X | X | | |
| <u>Colon AdénoK</u> | X | | | X | | | X (avancé) |
| <u>Pancréas AdénoK</u> | X | | | | À venir ;) | X Diag | X TT |
| <u>CholangioK intraH et Hile / Vésicule B</u> | X | | | X | | | X |
| <u>Ampullome dégénéré</u> | X | | | X | | | X |

