



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 147

Tumeurs pulmonaires rares : À propos de 05 Cas

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/07/2019

PAR

Mlle. Sara MOUDAFFAR

Née Le 10 Aout 1992 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cancer pulmonaire - Maladie rare - Tumeurs carcinoïdes

JURY

| | | |
|------|---|------------|
| M. | Y. MSOUGER | PRESIDENT |
| | Professeur de Chirurgie Thoracique | |
| M. | A. ZIDANE | RAPPORTEUR |
| | Professeur agrégé de Chirurgie Thoracique | |
| M. | A. HARZIMI BENJELLOUN | } JUGES |
| | Professeur agrégé de Pneumo-Phtisiologie | |
| Mme. | S.AIT BATAHAR | |
| | Professeur agrégé de Pneumo-Phtisiologie | |

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





Serment

d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|------------------------|---|-----------------------------|----------------------------|
| ABKARI Imad | Traumato-orthopédie | FINECH Benasser | Chirurgie - générale |
| ABOU EL HASSAN Taoufik | Anesthésie- reanimation | FOURAJI Karima | Chirurgie pédiatrique |
| ABOUCHADI Abdeljalil | Stomatologie et chir maxillo faciale | GHANNANE Houssine | Neurochirurgie |
| ABOULFALAH Abderrahim | Gynécologie- obstétrique | GHOUNDALE Omar | Urologie |
| ABOUSSAIR Nisrine | Génétique | HAJJI Ibtissam | Ophtalmologie |
| ADERDOUR Lahcen | Oto- rhino- laryngologie | HOCAR Ouafa | Dermatologie |
| ADMOU Brahim | Immunologie | JALAL Hicham | Radiologie |
| AGHOUTANE El Mouhtadi | Chirurgie pédiatrique | KAMILI El Ouafi El Aouni | Chirurgie pédiatrique |
| AIT AMEUR Mustapha | Hématologie Biologique | KHALLOUKI Mohammed | Anesthésie- réanimation |
| AIT BENALI Said | Neurochirurgie | KHATOURI Ali | Cardiologie |
| AIT BENKADDOUR Yassir | Gynécologie- obstétrique | KHOUCHANI Mouna | Radiothérapie |
| AIT-SAB Imane | Pédiatrie | KISSANI Najib | Neurologie |
| AKHDARI Nadia | Dermatologie | KOULALI IDRISI Khalid | Traumato- orthopédie |
| ALAOUI Mustapha | Chirurgie- vasculaire péripherique | KRATI Khadija | Gastro- entérologie |
| AMAL Said | Dermatologie | KRIET Mohamed | Ophtalmologie |
| AMINE Mohamed | Epidémiologie- clinique | LAGHMARI Mehdi | Neurochirurgie |

| | | | |
|---------------------------------|---|-----------------------------|---------------------------------------|
| AMMAR Haddou | Oto-rhino-laryngologie | LAKMACHI Mohamed Amine | Urologie |
| AMRO Lamyae | Pneumo- phtisiologie | LAOUAD Inass | Néphrologie |
| ARSALANE Lamiae | Microbiologie - Virologie | LOUZI Abdelouahed | Chirurgie - générale |
| ASMOUKI Hamid | Gynécologie-obstétrique | MADHAR Si Mohamed | Traumato-orthopédie |
| ASRI Fatima | Psychiatrie | MANOUDI Fatiha | Psychiatrie |
| BEN DRISS Laila | Cardiologie | MANSOURI Nadia | Stomatologie et chiru maxillo faciale |
| BENCHAMKHA Yassine | Chirurgie réparatrice et plastique | MOUDOUNI Said Mohammed | Urologie |
| BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan | Chirurgie - générale | MOUFID Kamal | Urologie |
| BENJILALI Laila | Médecine interne | MOUTAJ Redouane | Parasitologie |
| BOUAITY Brahim | Oto-rhino-laryngologie | MOUTAOUAKIL Abdeljalil | Ophtalmologie |
| BOUCHENTOUF Rachid | Pneumo- phtisiologie | NAJEB Youssef | Traumato-orthopédie |
| BOUGHALEM Mohamed | Anesthésie - réanimation | NARJISS Youssef | Chirurgie générale |
| BOUKHIRA Abderrahman | Biochimie - chimie | NEJMI Hicham | Anesthésie-réanimation |
| BOUMZEBRA Drissi | Chirurgie Cardio-Vasculaire | NIAMANE Radouane | Rhumatologie |
| BOURROUS Monir | Pédiatrie | NOURI Hassan | Oto rhino laryngology |
| BOUSKRAOUI Mohammed | Pédiatrie | OUALI IDRISSE Mariem | Radiologie |
| CHAFIK Rachid | Traumato-orthopédie | OULAD SAIAD Mohamed | Chirurgie pédiatrique |
| CHAKOUR Mohamed | Hématologie Biologique | QACIF Hassan | Médecine interne |
| CHELLAK Saliha | Biochimie- chimie | QAMOUSS Youssef | Anesthésie-réanimation |
| CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat | Radiologie | RABBANI Khalid | Chirurgie générale |
| CHOULLI Mohamed Khaled | Neuro pharmacologie | RAFIK Redda | Neurologie |
| DAHAMI Zakaria | Urologie | RAJI Abdelaziz | Oto-rhino-laryngologie |
| EL ADIB Ahmed Rhassane | Anesthésie-réanimation | SAIDI Halim | Traumato-orthopédie |
| EL ANSARI Nawal | Endocrinologie et maladies métaboliques | SAMKAOUI Mohamed Abdenasser | Anesthésie-réanimation |

| | | | |
|----------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| EL BARNI Rachid | Chirurgie- générale | SAMLANI Zouhour | Gastro- entérologie |
| EL BOUCHTI Imane | Rhumatologie | SARF Ismail | Urologie |
| EL BOUIHI Mohamed | Stomatologie et chir maxillo faciale | SORAA Nabila | Microbiologie - Virologie |
| EL FEZZAZI Redouane | Chirurgie pédiatrique | SOUMMANI Abderraouf | Gynécologie- obstétrique |
| EL HAOURY Hanane | Traumato- orthopédie | TASSI Noura | Maladies infectieuses |
| EL HATTAOUI Mustapha | Cardiologie | YOUNOUS Said | Anesthésie- réanimation |
| EL HOUDZI Jamila | Pédiatrie | ZAHLANE Mouna | Médecine interne |
| EL KARIMI Saloua | Cardiologie | ZOUHAIR Said | Microbiologie |
| ELFIKRI Abdelghani | Radiologie | ZYANI Mohammed | Médecine interne |
| ESSAADOUNI Lamiaa | Médecine interne | | |

Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|-------------------|---|-------------------------------|---|
| ABIR Badreddine | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale | GHAZI Mirieme | Rhumatologie |
| ADALI Imane | Psychiatrie | HACHIMI Abdelhamid | Réanimation médicale |
| ADARMOUCH Latifa | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) | HAROU Karam | Gynécologie- obstétrique |
| AISSAOUI Younes | Anesthésie - réanimation | HAZMIRI Fatima Ezzahra | Histologie - Embryologie - Cytogénétique |
| AIT BATAHAR Salma | Pneumo- phtisiologie | IHBIBANE fatima | Maladies Infectieuses |
| ALJ Soumaya | Radiologie | KADDOURI Said | Médecine interne |
| ANIBA Khalid | Neurochirurgie | LAHKIM Mohammed | Chirurgie générale |
| ATMANE El Mehdi | Radiologie | LAKOUICHMI Mohammed | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale |
| BAIZRI Hicham | Endocrinologie et maladies métaboliques | LOUHAB Nisrine | Neurologie |
| BASRAOUI Dounia | Radiologie | MAOULAININE Fadl mrabih rabou | Pédiatrie (Neonatalogie) |

| | | | |
|-----------------------------|---|--------------------------|---------------------------------------|
| BASSIR Ahlam | Gynécologie- obstétrique | MARGAD Omar | Traumatologie - orthopédie |
| BELBACHIR Anass | Anatomie- pathologique | MATRANE Aboubakr | Médecine nucléaire |
| BELBARAKA Rhizlane | Oncologie médicale | MEJDANE Abdelhadi | Chirurgie Générale |
| BELKHOU Ahlam | Rhumatologie | MLIHA TOUATI Mohammed | Oto-Rhino - Laryngologie |
| BENHIMA Mohamed Amine | Traumatologie - orthopédie | MOUAFFAK Youssef | Anesthésie - réanimation |
| BENJELLOUN HARZIMI Amine | Pneumo- phtisiologie | MOUHSINE Abdelilah | Radiologie |
| BENLAI Abdeslam | Psychiatrie | MSOUGGAR Yassine | Chirurgie thoracique |
| BENZAROUEL Dounia | Cardiologie | NADER Youssef | Traumatologie - orthopédie |
| BOUKHANNI Lahcen | Gynécologie- obstétrique | OUBAHA Sofia | Physiologie |
| BOURRAHOUEAT Aicha | Pédiatrie | RADA Nouredine | Pédiatrie |
| BSISS Mohamed Aziz | Biophysique | RAIS Hanane | Anatomie pathologique |
| CHRAA Mohamed | Physiologie | RBAIBI Aziz | Cardiologie |
| DAROUASSI Youssef | Oto-Rhino - Laryngologie | ROCHDI Youssef | Oto-rhino- laryngologie |
| DRAISS Ghizlane | Pédiatrie | SAJIAI Hafsa | Pneumo- phtisiologie |
| EL AMRANI Moulay Driss | Anatomie | SALAMA Tarik | Chirurgie pédiatrique |
| EL HAOUATI Rachid | Chirurgie Cardio- vasculaire | SEDDIKI Rachid | Anesthésie - Réanimation |
| EL IDRISSE SLITINE Nadia | Pédiatrie | SERGHINI Issam | Anesthésie - Réanimation |
| EL KHADER Ahmed | Chirurgie générale | TAZI Mohamed Illias | Hématologie- clinique |
| EL KHAYARI Mina | Réanimation médicale | TOURABI Khalid | Chirurgie réparatrice et plastique |
| EL MEZOUARI El Moustafa | Parasitologie Mycologie | ZAHLANE Kawtar | Microbiologie - virology |
| EL MGHARI TABIB Ghizlane | Endocrinologie et maladies métaboliques | ZAOUI Sanaa | Pharmacologie |
| EL OMRANI Abdelhamid | Radiothérapie | ZARROUKI Youssef | Anesthésie - Réanimation |
| FADILI Wafaa | Néphrologie | ZEMRAOUI Nadir | Néphrologie |
| FAKHIR Bouchra | Gynécologie- obstétrique | ZIADI Amra | Anesthésie - réanimation |

| | | | |
|--------------|---|------------------------------|----------------------|
| FAKHRI Anass | Histologie- embryologie cytogénétique | ZIDANE Moulay Abdelfettah | Chirurgie Thoracique |
|--------------|---|------------------------------|----------------------|

Professeurs Assistants

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|---------------------|---|---------------------------|---|
| ABDELFETTAH Youness | Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle | ELOUARDI Youssef | Anesthésie reanimation |
| ABDOU Abdessamad | Chiru Cardio vasculaire | ELQATNI Mohamed | Médecine interne |
| AIT ERRAMI Adil | Gastro-entérologie | ESSADI Ismail | Oncologie Médicale |
| AKKA Rachid | Gastro - entérologie | FDIL Naima | Chimie de Coordination Bio- organique |
| ALAOUI Hassan | Anesthésie - Réanimation | FENNANE Hicham | Chirurgie Thoracique |
| AMINE Abdellah | Cardiologie | GHOZLANI Imad | Rhumatologie |
| ARABI Hafid | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle | HAJJI Fouad | Urologie |
| ARSALANE Adil | Chirurgie Thoracique | HAMMI Salah Eddine | Médecine interne |
| ASSERRAJI Mohammed | Néphrologie | Hammoune Nabil | Radiologie |
| AZIZ Zakaria | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale | JALLAL Hamid | Cardiologie |
| BAALLAL Hassan | Neurochirurgie | JANAH Hicham | Pneumo- phtisiologie |
| BABA Hicham | Chirurgie générale | LAFFINTI Mahmoud Amine | Psychiatrie |
| BELARBI Marouane | Néphrologie | LAHLIMI Fatima Ezzahra | Hématologie Clinique |
| BELFQUIH Hatim | Neurochirurgie | LALYA Issam | Radiothérapie |
| BELGHMAIDI Sarah | Ophthalmologie | LOQMAN Souad | Microbiologie et toxicologie environnementale |
| BELHADJ Ayoub | Anesthésie - Réanimation | MAHFOUD Tarik | Oncologie médicale |
| BELLASRI Salah | Radiologie | MILOUDI Mohcine | Microbiologie - Virologie |
| BENANTAR Lamia | Neurochirurgie | MOUNACH Aziza | Rhumatologie |
| BENNAOUI Fatiha | Pédiatrie | NAOUI Hafida | Parasitologie Mycologie |

| | | | |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------|---|
| BOUCHENTOUF Sidi Mohammed | Chirurgie générale | NASSIH Houda | Pédiatrie |
| BOUKHRIS Jalal | Traumatologie - orthopédie | NASSIM SABAH Taoufik | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| BOUTAKIOUTE Badr | Radiologie | NYA Fouad | Chirurgie Cardio - Vasculaire |
| BOUZERDA Abdelmajid | Cardiologie | OUEIRAGLI NABIH Fadoua | Psychiatrie |
| CHETOUI Abdelkhalek | Cardiologie | OUMERZOUK Jawad | Neurologie |
| CHETTATI Mariam | Néphrologie | RAISSI Abderrahim | Hématologie Clinique |
| DAMI Abdallah | Médecine Légale | REBAHI Houssam | Anesthésie - Réanimation |
| DOUIREK Fouzia | Anesthésie- réanimation | RHARRASSI Isam | Anatomie- pathologique |
| EL- AKHIRI Mohammed | Oto- rhino- laryngology | SAOUAB Rachida | Radiologie |
| EL AMIRI My Ahmed | Chimie de Coordination bio- organique | SAYAGH Sanae | Hématologie |
| EL FAKIRI Karima | Pédiatrie | SEBBANI Majda | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| EL HAKKOUNI Awatif | Parasitologie mycology | TAMZAOURTE Mouna | Gastro - entérologie |
| EL HAMZAOUI Hamza | Anesthésie réanimation | WARDA Karima | Microbiologie |
| EL KAMOUNI Youssef | Microbiologie Virologie | ZBITOU Mohamed Anas | Cardiologie |
| ELBAZ Meriem | Pédiatrie | ELOUARDI Youssef | Anesthésie réanimation |

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



DÉDICACES



Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et ma reconnaissance et de dédier cette thèse.....



Je dédie cette thèse

AU BON DIEU TOUT PUISSANT

Qui m'a inspiré

*Qui m'a guidé dans le bon chemin Je vous dois ce que je suis devenue Louanges
et remerciements*

Pour votre clémence et miséricorde

*A La mémoire de mon grand-père maternel Abdenbí Agdouz Et à la
mémoire de mon grand-père paternel et grand-mère paternelle Nana
Attaourtí*

*Qui ont toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie
aujourd'hui ce travail. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans
son éternel paradis*

A mon idole : ma merveilleuse mère

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice.

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de
ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma
grande affection et ma profonde reconnaissance.*

*Depuis mon enfance, tu étais toujours mon idole ; ta force et ton courage
étaient et seront toujours ma plus grande inspiration.*

*Ce modeste travail, qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de
tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi je ne saurais arriver
où je suis. J'espère rester toujours digne de ton estime.*

*Puisse Dieu tout puissant te préserver de tout mal, te combler de santé, de
bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse te
rendre un minimum de ce que je te dois.*

Je t'aime maman.

A mon magnifique père

Plus qu'un père, tu as toujours été mon meilleur ami et mon confident. Ta simplicité de vivre, ton optimisme et ton grand cœur m'ont appris l'essence de la vie.

De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme.

En témoignage de tout d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour.

Puisse Dieu te préserver et te procurer santé et bonheur

À ma très chère sœur Meryem Moudaffar

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour envers toi. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je te souhaite la réussite dans ta vie, et d'être comblé de bonheur. Merci d'être toujours présente à mes côtés et de m'avoir continuellement encouragé.

À ma chère grand-mère Essfa Fatima

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'éprouve à ton égard.

Tu n'es pas une

Grand-mère ordinaire mais une seconde mère pour moi. En témoignage de l'amour que j'ai pour toi, puisse dieu te préserver et te procurer la santé et la prospérité.

A mes très chers amis

Vous êtes l'incarnation des meilleurs amis que tout le monde rêve d'avoir. Cela fait presque une décennie qu'on partage nos petits pépîns de vie, nos joies ainsi que nos tristesses.

Vous étiez là pour essuyer mes larmes et me prendre par la main dans mes moments les plus sombres. Vous êtes la raison pour laquelle je suis devenue une meilleure personne. Votre présence dans ma vie sera toujours une source de bonheur.

Et pour cela je vous remercie.

Merci pour tous ces petits moments qui sont devenus inoubliables grâce à vous. Ce sont souvent des petits moments qui paraissent banals qui créent les meilleurs souvenirs. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

Mr. Msougar Yassine

*Professeur et chef du service de chirurgie thoracique du CHU Mohammed
VI de Marrakech.*

*Nous sommes très honoré de vous avoir comme président du jury de notre
thèse.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités
humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans
l'exercice de la profession.*

*Veillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de
notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre
profond respect.*

A NOTRE MAÎTRE RAPPORTEUR DE THÈSE :

Mr. Moulay Abdelfattah Zidane

*Professeur et chef du service de chirurgie thoracique à l'hôpital militaire
Avicenne de Marrakech.*

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de
bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que
vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.*

*Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce
travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec
rigueur et bienveillance.*

*Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la
hauteur de votre attente.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime
et de mon profond respect*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE

Mr. Amine Harzimi Benjelloun

Professeur de pneumo-phthysiologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Nous vous remercions, cher professeur pour avoir accepté de vous associer à notre jury de thèse.

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter ma grande estime.

Veuillez trouver ici, l'assurance de mon profond respect, ma profonde admiration et ma sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE :

Mme, Salma Ait Batahar

Professeur de pneumo-phthysiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de vous associer à notre jury de thèse.

Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Vous représentez pour nous l'exemple du professeur aux grandes qualités humaines et professionnelles et ce depuis mon passage en service de pneumologie lors de ma 3eme année

Votre compétence et votre dévouement sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale.

Veuillez croire, chère Maître, à l'expression de notre sincère reconnaissance et notre grand respect.

A NOTRE MAITRE ET CHER PROFESSEUR :

Mr. Arsalane Adil

Professeur Assistant au service de Chirurgie Thoracique à l'hôpital Avicenne de Marrakech.

Je vous remercie sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable que vous m'avez prodigué.



TABLEAUX & FIGURES



Liste des tableaux :

- Tableau I :** Tableau récapitulatif des 5 observations.
- Tableau II :** Classification des principales tumeurs pulmonaires rares.
- Tableau III :** Aspects anatomopathologiques des tumeurs neuroendocrines broncho pulmonaires.
- Tableau IV :** Synthèse des différentes présentations anatomocliniques des tumeurs neuroendocrines broncho pulmonaires.
- Tableau V :** Caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives des principales tumeurs pulmonaires rares de l'adulte.

Liste des figures :

- Figure 1** : Radio thoracique face montrant une opacité ronde para cardiaque gauche.
- Figure 2** : Scanner thoracique montrant une masse de densité homogène.
- Figure3** : IRM thoracique montrant une masse bien circonscrite en contact avec la Bifurcation de la VPI.
- Figure4** : Coupe histologique montrant une prolifération tumorale en fuseau sans Atypienucléaire.
- Figure5** : TDM thoracique objectivant une masse hétérogène prenant le contraste avec quelques foyers nécrotiques.
- Figure6** : Coupe histologique révélant une néoplasie biphasique à composants épithéliaux et mésenchymateux.
- Figure7** : Radio thorax face montrant opacité médio-thoracique droite inhomogène et mal limitée.
- Figure8** : TDM thoracique montrant une masse tissulaire hétérogène polylobée.
- Figure9** : TEP/TDM au 18 FDG montrant une hyperfixation métabolique de la masse pulmonaire.
- Figure10** : Radiothoracique face de contrôle à j3 post opératoire.
- Figure11** : Radiothorax face montrant une opacité para hilare gauche bien circonscrite.
- Figure12** : TDM thoracique montrant une masse de densité tissulaire hilare gauche basse, hétérogène de 40 mm de grand diamètre à limites nettes.
- Figure13** : Pièce de résection opératoire.
- Figure14** : Pièce de résection opératoire.
- Figure15** : Pièce de résection opératoire.
- Figure16** : Radio thorax face montrant une opacité para-cardiaque droite.
- Figure17** : TDM thoracique objectivant la présence de volumineuse masse bien limitée para cardiaque postérieure avec deux nodules pulmonaire et présence d'une masse de la paroi thoracique envahissant l'omoplate.
- Figure18**: IRM thoracique objectivant une infiltration de l'oreillette droite.
- Figure19** : Vues macroscopiques de tumeurs carcinoïdes.
- Figure20** : Prolifération endocrinoïde de cellules polygonales monomorphiques avec image en « rosette ».
- Figure21** : Tumeur carcinoïde typique avec marquage cytoplasmique.
- Figure22** : Tumeur carcinoïde typique avec marquage membranaire.
- Figure23** : TDM thoracique montrant une croissance tumorale majoritairement Extrabronchique.
- Figure24** : Tumeur carcinoïde typique obstruant l'orifice de la bronche lobaire supérieure gauche.
- Figure25** : Physiopathologie et clinique du syndrome carcinoïde.

- Figure26** : Tumeur carcinoïde atypique avec foyer de nécrose tumorale.
- Figure27** : Tumeur carcinoïde atypique avec marquage cytoplasmique.
- Figure28** : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules.
- Figure29** : Immunomarquage à la chromogranine A (LCNE).
- Figure30** : Immunomarquage à la synaptophysine (LCNE).
- Figure31** : Carcinome à petite cellule.
- Figure32** : Images histologiques.
- Figure33** : Images histologiques.
- Figure34** : Radiographie thoracique montrant une masse bien limitée du lobe inférieur gauche.
- Figure35** : Lames d'analyse anatomopathologique d'une pièce opératoire confirmant le diagnostic de sarcome intimal peu différencié de haut grade de malignité.
- Figure36** : Lames d'analyse anatomopathologique d'une pièce opératoire confirmant le diagnostic de sarcome intimal peu différencié de haut grade de malignité (IHC).
- Figure37** : Image radiologique et opératoire d'un Sarcome de l'artère pulmonaire.
- Figure38** : Coupe histologique d'un nodule d'HEE.
- Figure39** : Image histologique de nodules hypocellulaires avec extension Micropolypoïde vers les espaces alvéolaires.
- Figure40** : Marquage des cellules tumorales par l'anticorps anti CD34.
- Figure41** : TDM thoracique montrant de multiples nodules parenchymateux, à limites nettes et à contours discrètement spiculés par endroits.
- Figure42** : Stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des HEE.
- Figure43** : Lymphome pulmonaire de type MALT, prolifération de siège péribroncho-vasculaire.
- Figure44** : Lymphome pulmonaire de type MALT, lésion lymphoépithéliale, avec épithélium bronchiolaire masqué ou partiellement détruit par l'infiltrat lymphoïde.
- Figure45** : Images radiologiques du Lymphome du MALT.
- Figure46** : TDM thoracique montrant des micronodules sous-pleuraux et péri-bronchovasculaires avec bronchiolectasies distales.
- Figure47** : TDM thoracique avec injection de PDC en fenêtre médiastinale montrant une masse proximale trilobaire droite avec nodule satellite
- Figure48** : TDM thoracique chez une patiente atteinte de Lymphangioliomyomatose.
- Figure49** : TDM thoracique chez une patiente atteinte de lymphangioliomyomatose sporadique, montrant multiples kystes pulmonaires à paroi très fine.
- Figure50** : TDM montrant un pneumothorax droit et des kystes pulmonaires.
- Figure51** : Carcinome mucoépidermoïde pulmonaire primitif.
- Figure52** : Image radiologique de carcinome mucoépidermoïde pulmonaire primitif.

- Figure53** :Examen anatomopathologique montrant une prolifération tumorale maligne faite decellules munies d'un gros noyau atypique et fortement nucléolé.
- Figure54** :Aspect histologique proliférationmyofibroblastiqueethistiocytaire d'architecture storiforme.
- Figure55** :IRM thoracique d'unetumeurmyofibroblastique inflammatoire.
- Figure56**:TDM thoracique axiale montrant une obstruction complète de la bronche lobaireinférieure gauche <aspect en iceberg>.
- Figure57** :Condensation parenchymateuse avec alvéolobronchogramme du LID persistante malgré une ATB prolongée.
- Figure58** : Signe de ménisque aérien.
- Figure59** :Métastase de la paroi abdominale antérieure médiane d'un carcinome mucoépidermoïde primitif.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

| | |
|--------------|--|
| ACTH | : Adenocorticotrophic hormone(Terminologie anglo-saxonne) |
| ADP | : Adénopathie |
| ADH | : Hormone antidiurétique |
| APUD | : Amine precursor uptake and decarboxylation(Terminologie anglo-saxonne) |
| ATCD | : Antécédent |
| CA | : Carcinoïde atypique |
| CBNPC | : Carcinome bronchique non à petite cellule |
| CCF | : Carcinome à cellules fusiformes |
| CCG | : Carcinome à cellules géantes |
| CPBC | : Carcinome bronchopulmonaire à petites cellules |
| CT | : Carcinoïde typique |
| CTH | : Chimiothérapie |
| EFR | : Exploration fonctionnelle respiratoire |
| EMA | : Epithelial membrane antigen(Terminologie anglo-saxonne) |
| FDG | : Fluro-Desoxy-Glucose |
| HEC | : Hématoxyline-Eosine-Safran |
| HEE | : Hémangioendothéliome épithélioïde |
| IHC | : Immunohistochimie |
| IRM | : Imagerie par résonance magnétique |
| LAM | : Lymphangioléiomyomatose |
| LCNE | : Carcinome neuro-endocrine à grande cellule |
| LID | : Lobaire inférieure droite |
| MALT | : Mucosa-associated lymphoid tissue(Terminologie anglo-saxonne) |
| NEM | : Neoplasie endocrine multiple |
| OMC | : Organisation mondiale de la santé |
| RTH | : Radiothérapie |
| SAO2 | : Saturation artérielle en oxygène |
| SC | : Syndrome carcinoïde |
| STB | : Sclérose tubéreuse de Bourneville |
| SUV | : Standard uptake value(Terminologie anglo-saxonne) |
| TDM | : Tomodensitométrie |

TEP : Tomographie par émission de positons
TNM : Tumor–Node–Metastasis (Terminologie anglo–saxonne)
TVR : Trouble ventilatoire restrictif
VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde
VT : Valeur théorique
5–HIAA : 5Hydroxyindolacetic(Terminologie anglo–saxonne)



PLAN



| | |
|--|------------|
| INTRODUCTION | 1 |
| PATIENTS ET MÉTHODES | 3 |
| OBSERVATIONS | 5 |
| I. Observation 1 :..... | 6 |
| II. Observation 2 :..... | 9 |
| III. Observation 3 :..... | 11 |
| IV. Observation 4 :..... | 15 |
| V. Observation 5 :..... | 18 |
| DISCUSSION | 23 |
| I. Définition :..... | 24 |
| A. Point de vue du pathologiste..... | 24 |
| B. Point de vue du clinicien..... | 25 |
| C. Point de vue du patient..... | 26 |
| II. Epidémiologie..... | 28 |
| III. Classification des tumeurs pulmonaires rares..... | 29 |
| IV. Etude analytique et descriptive..... | 31 |
| A. Les tumeurs neuroendocrines..... | 31 |
| 1. Généralités à propos des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires..... | 31 |
| 1. a – Carcinogénèse et biologie cellulaire des tumeurs neuro-endocrines..... | 31 |
| 1. b – Classification des tumeurs neuroendocrines pulmonaires..... | 32 |
| 1. c – Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines pulmonaires..... | 33 |
| 2. Formes cliniques..... | 35 |
| 2. a – Carcinoïdes typiques..... | 35 |
| 2. b – Carcinoïdes atypiques..... | 42 |
| 2. c – Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (LCNE)..... | 44 |
| 2. d – carcinomes à petites cellules..... | 47 |
| B. Sarcomes pulmonaires primitives..... | 55 |
| C. Lymphomes pulmonaires primitifs..... | 73 |
| D. Carcinomes mucoépidermoïdes..... | 87 |
| E. Carcinomes sarcomatoïdes..... | 91 |
| F. Hémangiomes sclérosants ou pneumocytomes..... | 95 |
| G. Ménalomes pulmonaires primitifs..... | 96 |
| H. Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (pseudotumeurs inflammatoires)..... | 99 |
| DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE | 104 |
| I. Signes radio-cliniques évocateurs..... | 105 |
| II. Diagnostic de certitude..... | 107 |
| III. Prise en charge thérapeutique..... | 108 |
| CONCLUSION | 110 |
| RESUMES | 119 |
| BIBLIOGRAPHIE | 123 |



INTRODUCTION



Les tumeurs pulmonaires rares sont définies comme des tumeurs d'histopathologie inhabituelle dans le parenchyme pulmonaire.

Ces tumeurs représentent dans leur ensemble moins de 1 % des tumeurs pulmonaires primitives, tout en regroupant plus de 100 entités histologiques, cliniques, radiologiques et évolutives différentes.

Les tumeurs rares pulmonaires se développent à partir des tissus orthotopiques, hétérotopiques ou hématopoïétiques

Certains sous types histopathologiques sont spécifiques au poumon, alors que d'autres, rares au niveau pulmonaire, correspondent à des tumeurs plus fréquentes dans d'autres localisations.

Les tumeurs pulmonaires rares les plus fréquentes sont, par ordre décroissant de prévalence : *les tumeurs carcinoïdes, les hémangiomes sclérosants, les tumeurs myofibroblastiques, les lymphomes du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) et les carcinomes sarcomatoïdes.*

Une tumeur rare se caractérise généralement, outre sa faible incidence, par l'absence de données cliniques ou évolutives actualisées, par le faible nombre de spécialistes pour chaque sous-type tumoral, et par l'absence de données thérapeutiques spécifiques, elle entraîne ainsi une difficulté supplémentaire dans l'égalité d'accès aux soins.

L'identification de ces tumeurs repose sur la reconnaissance de signes radio-cliniques évocateurs, sur une stratégie diagnostique spécifique et sur la définition de leur caractère primitif ou secondaire.

La définition de principes de prise en charge spécifiques nécessite de regrouper les cas de tumeurs pulmonaires rares pour mieux caractériser leurs caractéristiques cliniques, thérapeutiques et évolutives.

L'objectif de notre étude est de rappeler les principales tumeurs pulmonaires rares dans leur approche diagnostique et thérapeutique à travers 5 observations cliniques répertoriées dans le service de chirurgie thoracique de l'hôpital militaire Avicenne,



PATIENS ET MÉTHODES



Notre travail a porté sur 5 dossiers de patients pris en charge dans le Service de Chirurgie thoracique de l'hôpital militaire Avicenne, sur une période s'étalant de septembre 2013 à septembre 2017.

Il s'agit d'une étude de cas cliniques rétrospective descriptive et analytique, réalisée par analyse des dossiers des archives du service tout en respectant l'intimité des patients.

Les informations recueillies ont comporté les données suivantes :

- Épidémiologiques :
 - Age, Sexe, ATCD (antécédents) personnels et familiaux.
- Cliniques :
 - Les signes fonctionnels;
 - Examen somatique complet en particulier pleuro-pulmonaire.
- Paracliniques :
 - Radio thoracique;
 - TDM thoracique (tomodensitométrie) ;
 - IRM thoracique (imagerie par résonance magnétique) ;
 - L'imagerie par résonance magnétique (IRM) ;
 - Fibroscopie bronchique ;
 - Spirométrie ;
 - Les résultats anatomopathologiques ;
- Diagnostiques
- Thérapeutiques :
 - Geste chirurgical.
- Evolutives :
 - Suites post opératoire;
 - L'évolution à long terme.



OBSERVATIONS



I. Observation 1 :

Mr E.M , âgé de 26 ans , non tabagique , sans antécédents pathologiques personnels ou familiaux particuliers , qui présentait depuis 03 mois une toux sèche , hémoptysie de faible abondance évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général ce qui a motivé une consultation en pneumologie .

Une radiographie thoracique standard (figure1) [1] montrait une opacité para cardiaque gauche, ronde homogène, bien limitée de tonalité hydrique.

La TDM thoracique (figure2) [1] objectivait une masse pulmonaire lobaire inférieure gauche, arrondie de 36 mm de grand diamètre, tissulaire homogène ne se rehaussant pas après injection du produit de contraste, de contours réguliers venant au contact de la veine pulmonaire inférieure.

Par ailleurs, le reste de l'examen était sans particularité.

Un complément IRM (figure3) [1] était réalisé pour étudier les rapports vasculaires de la lésion : elle mettait en évidence un contact intime de la lésion avec la veine pulmonaire inférieure sans l'envahir.

Une fibroscopie bronchique avec des biopsies systématiques étaient sans particularités, et l'EFR (exploration fonctionnelle respiratoire) était normale avec un VEMS(volume expiratoire maximal par second) à 2L 70 soit 92% de la valeur théorique.

Du fait de la faible probabilité de malignité de cette masse et de son siège proximal, une thoracotomie exploratrice était réalisée à visée diagnostique et thérapeutique.

L'examen histologique extemporané était en faveur d'une prolifération bénigne de cellules fusiformes, et une exérèse limitée était tentée dans un premier temps.

Malheureusement, une plaie iatrogène de la veine pulmonaire inférieure lors de la dissection de la lésion nous a obligés à réaliser une lobectomie inférieure.

Les suites opératoires étaient simples avec ablation du drain à j3 post opératoire

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire (figure 4) concluait à un léiomyome pulmonaire.

Le contrôle à un et trois mois post-opératoire était satisfaisant.



Figure 1 [1] : Radio thoracique face montrant une opacité para cardiaque ronde gauche (flèche)



Figure 2 [1] : coupe axiale d'une TDM thoracique montrant une masse de densité homogène bien encapsulée localisée au niveau du lobe inférieur gauche ayant contact avec une bronche de la veine pulmonaire inférieure (flèche)



Figure 3 [1] : IRM thoracique montrant une masse bien circonscrite en contact avec la bifurcation de la veine pulmonaire inférieure (flèche) :

(a) coupe frontale

(b) coupe sagittale

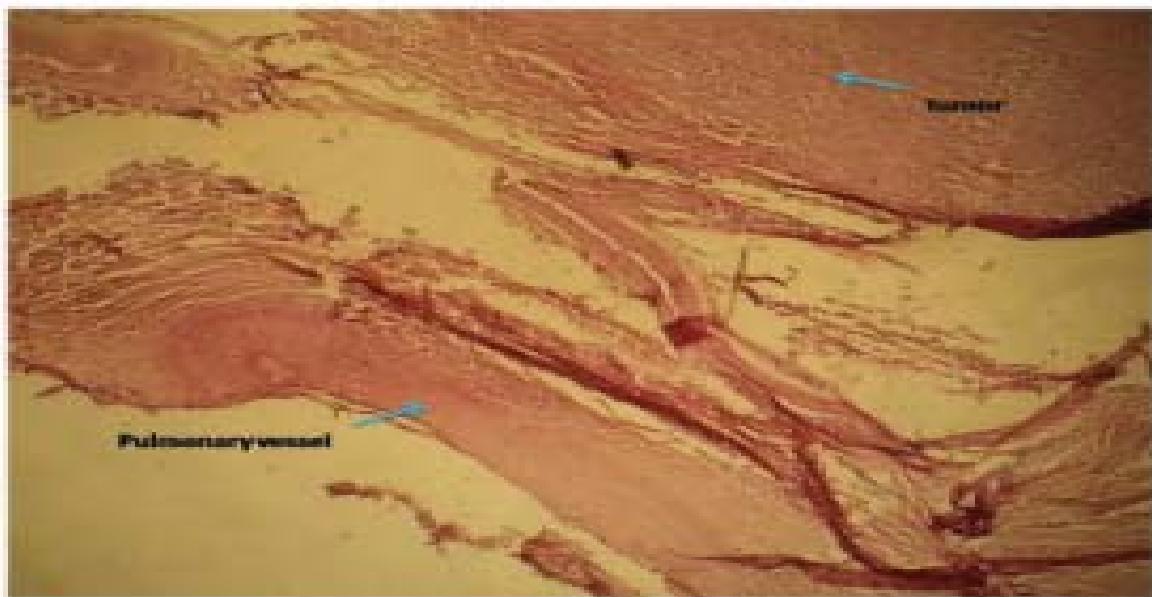


Figure 4 [1] : coupe histologique montrant une prolifération tumorale en fuseau sans atypie nucléaire.

(Coloration à l'hématoxyline et l'éosine avec grossissement X200)

II. Observation 2 :

Mr RZ, âgé de 52 ans sans habitudes toxiques, ayant comme ATCD pathologique une tuberculose pulmonaire en 1988 déclarée guérie.

Il présentait depuis 03 mois une douleur thoracique sans dyspnée ni hémoptysie le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général,

L'examen clinique retrouvait un patient conscient, conjonctives normalement colorées.

L'examen pleuro pulmonaire et cardio-vasculaire étaient sans particularités.

Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Une radiographie thoracique standard montrait une opacité bien limitée hilare droite.

La TDM avec injection du produit de contraste (figure 5) [1] confirmait la présence d'une masse hétérogène prenant le contraste avec quelques foyers nécrotiques bien délimitées mesurant (3,8 X 2,5 cm) se projetant au niveau du segment médian du lobe moyen, la masse touche la plèvre médiastinale , sans signe d'invasion de l'oreillette gauche .

Une biopsie scanne-guidée a été réalisée et son étude anatomopathologique a révélé une néoplasie biphasique composée de cellules épithéliales et mésenchymateuses suggérant un Blastome pulmonaire.

Un bilan d'extension fait d'une : TDM abdominale et cérébrale et d'une scintigraphie osseuse s'est révélé normal.

Après concertation pluridisciplinaire on a opté pour une chirurgie première.

L'acte opératoire consistait en une lobectomie moyenne avec curage des ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire (figure 6) [1] Concluait à un blastome pulmonaire.

Les suites post opératoires étaient simples, le patient était suivi régulièrement en consultation sans signes de récurrence ou de métastase à distance avec un recul de 03 ans.

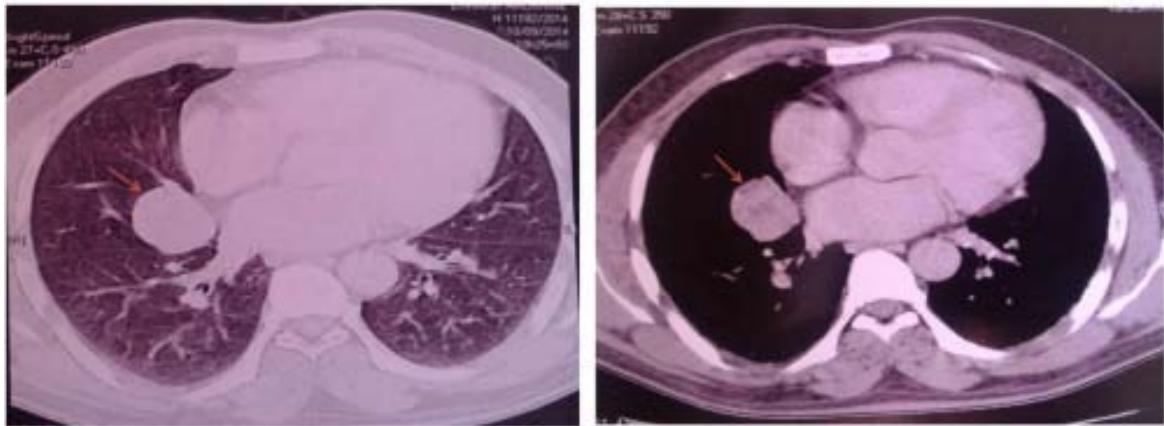


Figure 5 [1] : coupe axiale d'une TDM thoracique objectivant une masse hétérogène prenant le contraste avec quelques foyers nécrotiques bien délimités mesurant (3 ,8 X 2,5 cm) se projetant au niveau du segment médian du lobe moyen (flèche)

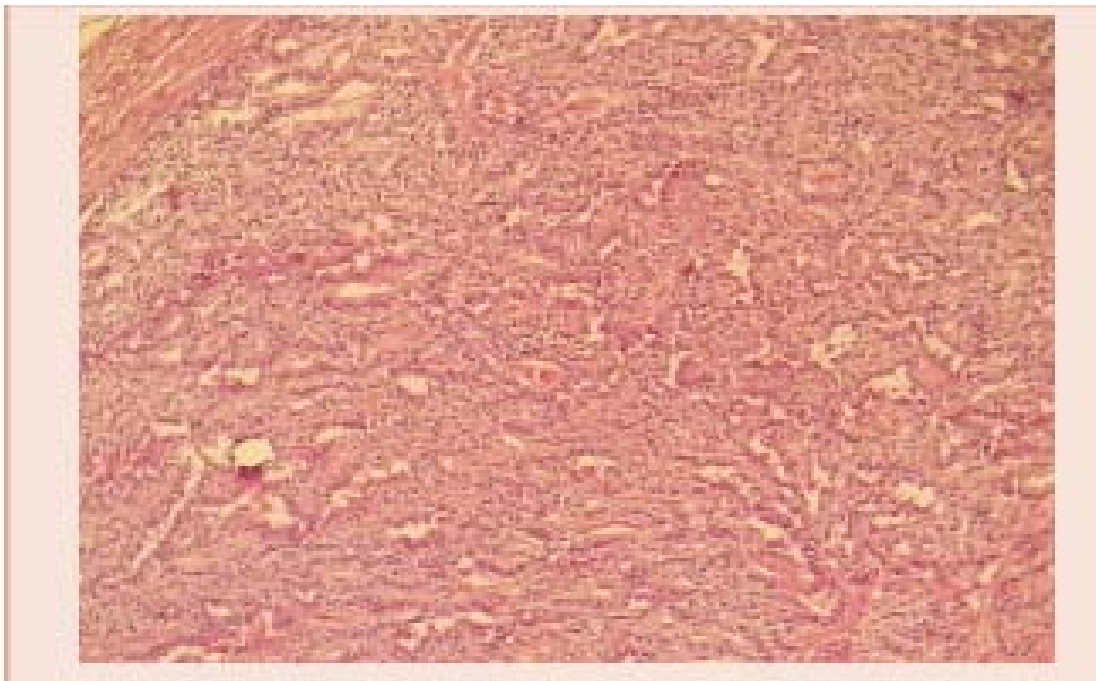


Figure 6[1] : coupe histologique révélant une néoplasie biphasique à composants épithéiaux et mésenchymateux
(Coloration à hématoxyline et éosine avec grossissement X 250)

III. Observation 3 :

Mr. A G, âgé de 68ans, tabagique chronique à 25 paquet année sevré il y'a 1an auparavant connudiabétique sousantidiabétiques oraux, présentait depuis 18 mois une touxsèche avec, hémoptysie récidivante de faible abondance, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen clinique retrouvait un patient conscient, apyrétique, conjonctives normalement colorées.

L'examen pleuropulmonaire et cardiovasculaire étaient sans particularités.

Une radiographie thoracique standard (figure7)[1] a montré une opacité médio thoracique droite inhomogène mal limitée.

Une TDM thoracique (figure8)[1] a révélé une masse tissulaire proximale hétérogène polylobée de 31 mm de granddiamètre du segment dorsal du lobe supérieur droit avec présence d'ADP au niveau de la loge de Barety.

Une fibroscopie bronchique avec biopsies systematiques n'a pas été contributive.

Une TEP (tomographie par emission de positons) au 18 FDG (fluro-desoxy-glucose) (figure9) [1] a objectivé une hyperactivité métabolique de la masse pulmonaire SUV (standard uptakevalue) : 8.3 avec absence de foyer hyper métabolique suspect d'une extension loco régionale ou à distance.

Une TDM cérébrale était sans particularité.

Une EFRréaliséeest revenue normale avec un VEMS à 2L80 soit 95% de la valeur théorique.

Après discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Une thoracotomie exploratrice était réalisée avec un examen histologique extemporané qui était en faveur d'une tumeur à cellule ronde avec présence de rosette, suspectant probablement une tumeur neuroendocrine.

L'acte chirurgical a consisté en une lobectomie supérieure droite avec curage ganglionnaire hilaire et médiastinal.

L'étude anatomopathologique avec complément immunohistochimique de la pièce opératoire a objectivé une positivité des cellules tumorales aux anticorps anti CD-56 et anti chromogranine, l'anticorps anti synaptophysine était négatif.

Le Ki67 estimé à 25%.

L'aspect morphologique et le profil histologique était en faveur d'une tumeur carcinoïde atypique pulmonaire mesurant 2cm de grand axe.

La tumeur était classé stade p IA2 et une surveillance a été recommandée.

Les suites post opératoires étaient simples avec ablation du drain a j3 (figure10)[1]
L'évolution était favorable avec un recul d'un an.

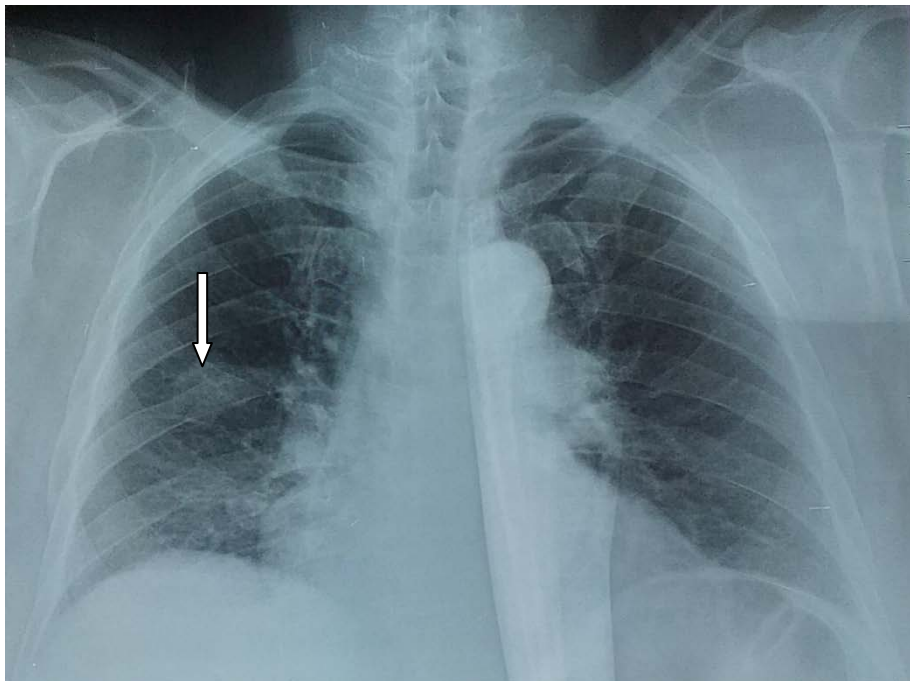


Figure 7 [1] : Radio thoracique face montrant une opacité médi-thoracique droite inhomogène et mal limitée (flèche)

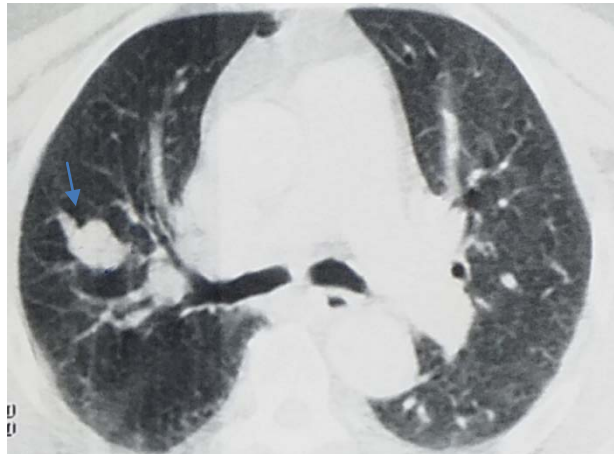


figure8 [1] : TDM thoracique montrant une masse tissulaire hétérogène proximale de 31 mm de diamètre du segment dorsal du lobe supérieur droit (flèche) avec ADP au niveau de la loge de Barety



Figure 9[1] :TEP/TDM au18FDG montrant une hyperfixation métabolique de la masse pulmonaire.

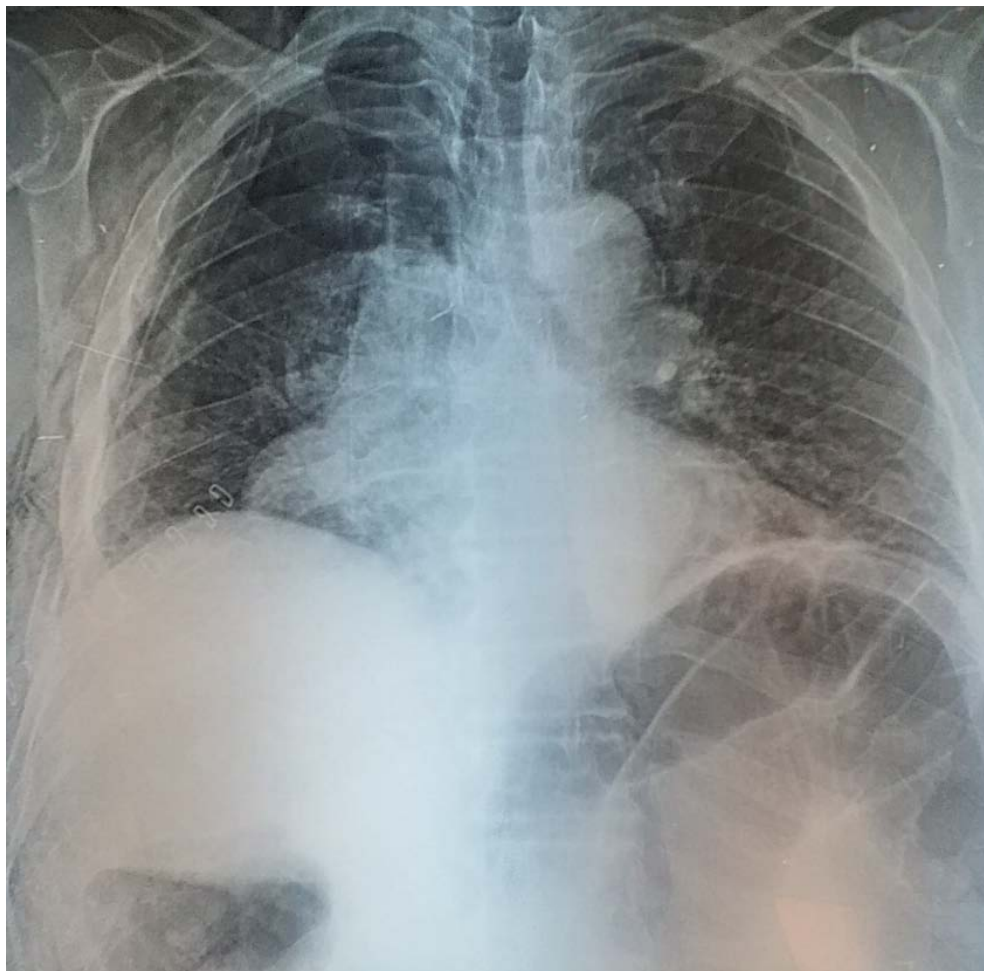


Figure 10[1] : Radiothoracique face de contrôle à j3 post opératoire

IV. Observation 4 :

Mr A E, âgé de 63 ans, tabagique chronique à 40 paquet année qui présentait depuis 02 mois une toux sèche permanente à recrudescence matinale devenant productive et ramenant des expectorations mucopurulentes sans notion d'hémoptysie,

Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

Chez qui l'examen clinique notamment pleuro-pulmonaire était sans particularité.

Une Radiographie thoracique standard (figure 11)[1] montrait une opacité para hilaire gauche bien circonscrite de tonalité hydrique homogène.

La TDM (figure 12) [1] objectivait une masse de densité tissulaire basse, hétérogène, hilaire gauche de 40 mm de grand diamètre à limites nettes.

Une fibroscopie bronchique a objectivé une compression extrinsèque de la bronche linguale.

Un bilan d'extension fait d'une TDM Cérébrale et abdominale est revenu normal.

Une thoracotomie exploratrice a été réalisée avec examen extemporané qui a conclu à une tumeur bénigne.

Le geste opératoire consistait en une lingulectomie (figure 13 ,14 ,15)[1].

L'étude anatomopathologique définitive de la pièce opératoire était en faveur d'un chondrome pulmonaire.

Les suites opératoires étaient simples avec ablation du drain à j 3.

Le contrôle post opératoire était satisfaisant à 1 3 et 6 mois.

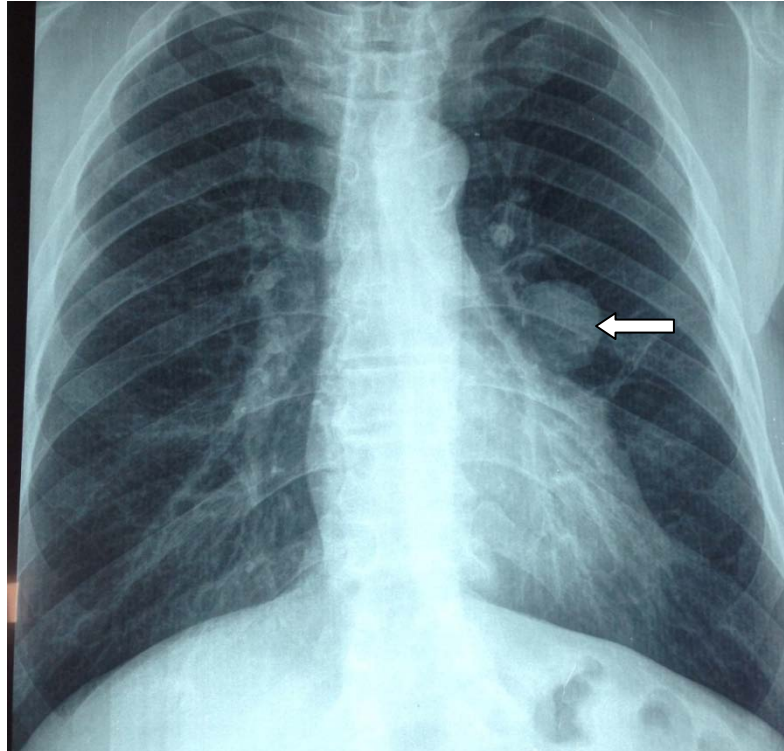


Figure 11 [1] : Radio thoracique face montrant une opacité para hilaire gauche bien circonscrite (flèche)

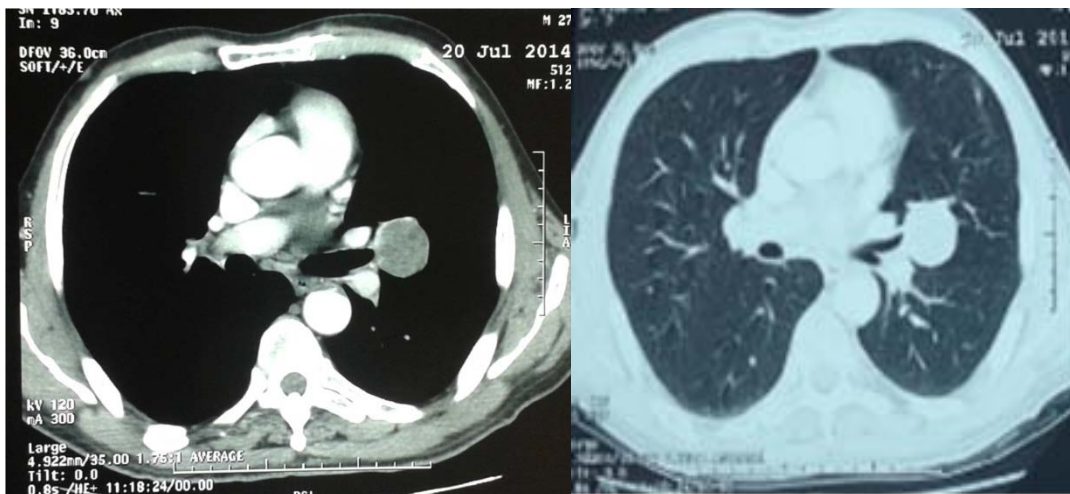


Figure 12 [1] : Coupe axiale d'une TDM thoracique montrant une masse de densité tissulaire basse, hétérogène, hilaire gauche de 40 mm de grand diamètre à limites nettes

A : fenetre médiastinale

B : fenetre parenchymateuse



Figure13 [1] : Pièce de résection opératoire



Figure 14 [1] :pièce de résection opératoire



Figure 15 [1] :pièce de résection opératoire

V. Observation 5 :

Mr Q M militaire retraité âgé de 52ans, connu tabagique chronique à 6 paquet année sévère il y'a 2 ans ayant comme ATCD un traumatisme thoracique fermé (notion d'éclat de mine en 1987).

Il a présenté en 2010 des douleurs thoraciques ce qui a motivé une consultation en pneumologie et la réalisation d'une Radio thoracique ayant objectivé une opacité paracardiale droite ; négligée par le patient.

En 2016 le patient a présenté une douleur et une tuméfaction de l'épaule droite avec réapparition de la douleur thoracique.

L'examen clinique retrouvait un patient conscient, stable sur le plan hémodynamique eupneïque avec une SAO₂ à 90 % à l'air ambiant.

L'examen pleuro pulmonaire a objectivé un syndrome de condensation de l'hémithorax droit.

L'auscultation cardio-vasculaire était sans particularité, le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Une 2^{ème} Radio thorax a été réalisée (figure 16) [1] ayant objectivé le même aspect radiologique de la radiographie thoracique faite en 2016.

Une TDM thoracique a été réalisée (figure 17) [1] ayant objectivé une masse tissulaire nécrosée polylobée pulmonaire paracardiale droite avec deux nodules pulmonaires du LID ainsi qu'une masse tissulaire hétérogène infiltrant l'omoplate droite.

L'IRM a été réalisée pour évaluer les rapports de la masse avec la masse cardiaque elle a objectivé une infiltration de l'oreillette droite (figure 18) [1].

L'EFR a objectivé un TVR avec un VEMS à 2L54 soit 67,4% de la valeur théorique.

une biopsie de la masse scapulaire et médiastinale avec étude anatomopathologique a objectivé une prolifération tumorale fibroblastique qui est faite en faisceaux entre croisées de cellules aux noyaux réguliers à chromatine fine,

L'étude immuno-histochimique a révélé la présence de cellules tumorales exprimant les anticorps anti : AML et B-catenin négative pour la desmine, PS100, CD34. LA Ki67 est exprimée par < de 1% de cellules tumorales.

Au total : l'aspect morphologique et profil immuno-histochimique était en faveur d'une tumeur Desmoïde.

Après discussion du dossier en RCP on a décidé de garder le patient sous surveillance avec un contrôle radio-clinique stable sur deux ans.

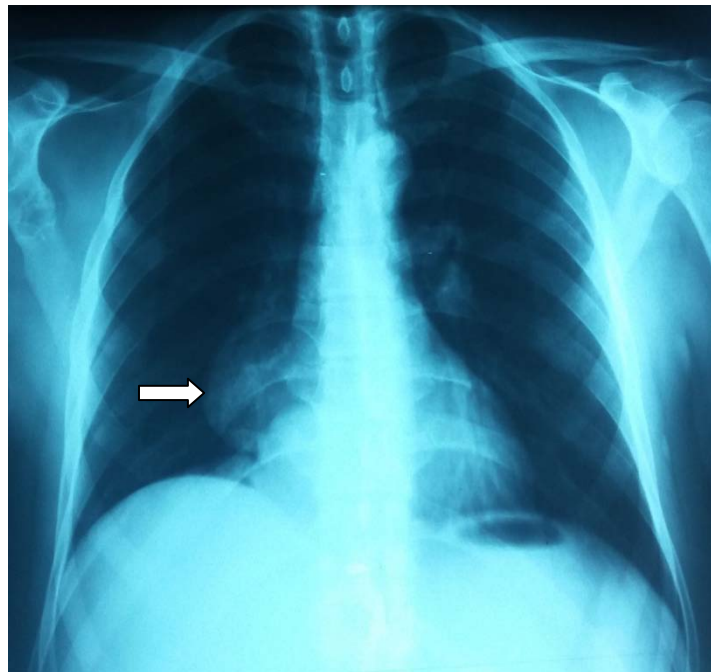


Figure 16 [1] : Radio thorax face montrant une opacité para-cardiaque droite (flèche)

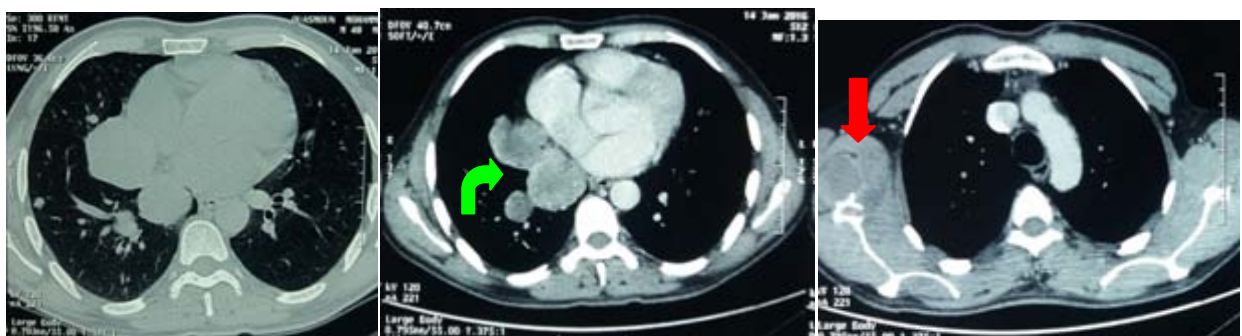


Figure 17[1] : TDM thoracique objectivant la présence de volumineuse masse bien limitée médiastinale postérieure avec deux nodules pulmonaire LID (flèche verte) et la présence d'une masse kystique de la paroi thoracique envahissant l'omoplate (flèche rouge)



Figure 18[1] : IRM thoracique montrant une infiltration de l'oreillette droite

Tableau I : tableau récapitulatif des données des 05 observations

| | CAS 1 | CAS 2 | CAS3 | CAS 4 | CAS5 |
|--------------------------------------|---|---------------------------------|--|---|--|
| AGE | 26 ans | 52ans | 68ans | 63 ans | 52ans |
| SEXE | M | M | M | M | M |
| ATCD pathologiques personnels | RAS | tuberculose pulmonaire | Tabagique Diabétique | Tabagique chronique | Tabagique chronique Traumatisme thoracique (éclat de mine) |
| Signes fonctionnelles | Toux sèche Hémoptysie de faible abondance | douleur thoracique | Toux sèche Hémoptysie | Toux Sèche | Douleur thoracique |
| Examens cliniques | Normaux | Normaux | Normaux | Normaux | tuméfaction de l'épaule droite syndrome de condensation de l'hémithorax droit |
| RADIO thorax | opacité paracardiacque gauche homogène de tonalité hydrique | opacité limitée hilaires droite | opacité medio thoracique droite inhomogène mal limitée | opacité parahilaire gauche bien circonscrite de tonalité hydrique | opacité paracardiacque droite |

Tableau I : tableau récapitulatif des données des 05 observations « suite »

| | CAS 1 | CAS 2 | CAS3 | CAS 4 | CAS5 |
|-------------------------|---|--|--|--|--|
| TDM thoracique | masse pulmonaire lobaire inférieure gauche, arrondie de 36 mm de grand diamètre, tissulaire homogène ne se rehaussant pas après injection du produit de contraste | masse hétérogène prenant le contraste avec quelques foyers nécrotiques bien délimitées | masse tissulaire hétérogène de 31 mm proximale du segment dorsal du lobe supérieur | masse de densité tissulaire basse, hétérogène, hilare gauche de 40mm de grand diamètre | une volumineuse masse polylobée bien limitée paracardiale droite |
| IRM thoracique | un contact intime de la lésion avec la veine pulmonaire inférieure sans l'envahir. | - | - | - | Infiltration de l'oreillette droite |
| Autres | -fibroscopie bronchique avec biopsies. -EFR | -biopsie scanno-guidée -TDM abdominale cérébrale -scintigraphie | -fibroscopie bronchique avec biopsie. -TEP/TDM/ -EFR -TDM cérébrale | -fibroscopie bronchique avec biopsie -TDM Cérébrale et Abdominale | -EFR -biopsie de la masse médiastinale et scapulaire |
| Diagnostic histologique | Léiomyome pulmonaire | Blastome pulmonaire | Tumeur carcinoïde atypique | Chondrome | Tumeur Desmoïde |
| Evolution | Satisfaisante | Satisfaisante | satisfaisante | Satisfaisante | Satisfaisante |



DISCUSSION



I. Definition :

A. Point de vue du pathologiste

Les tumeurs pulmonaires primitives rares sont avant tout définies comme des tumeurs d'histopathologie inhabituelle dans le parenchyme pulmonaire [2].

Les carcinomes « non à petites cellules » (regroupant adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes et carcinomes indifférenciés à grandes cellules) et les carcinomes neuroendocrines à petites cellules constituent près de 99 % de l'ensemble des tumeurs pulmonaires malignes primitives [3].

Toute tumeur pulmonaire présentant des caractéristiques histopathologiques différentes est donc rare.

Cependant, si les tumeurs pulmonaires rares représentent dans leur ensemble moins de 1% des tumeurs pulmonaires malignes primitives, elles regroupent de nombreuses entités histologiques, cliniques, radiologiques et évolutives différentes [4, 5, 6,7].

Plus de 110 sous-types histo-pathologiques différents de tumeur pulmonaire rare ont ainsi été décrits, avec une grande disparité dans la prévalence de chaque sous-type tumoral, allant de 0,15 % des cas de tumeur pulmonaire primitive pour les tumeurs carcinoïdes, à moins de 50 cas décrits dans la littérature pour le mélanome pulmonaire primitif (Tableau V)[3-4, 6-8].

Les sous-types histologiques les plus fréquents de tumeur pulmonaire primitive rares ont, par ordre décroissant de prévalence, les tumeurs carcinoïdes, les hémangiomes sclérosants, les tumeurs myofibroblastiques, les lymphomes du *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) et les pneumoblastomes [2, 9].

La majorité des tumeurs pulmonaires rares se développent à partir de tissus orthotopiques, présents dans le parenchyme pulmonaire normal et de tissus hématopoïétiques (Tableau V) [2, 10, 11].

Les tumeurs développées à partir des tissus ectopiques, comme le mélanome ou le méningiome, sont exceptionnelles.

Certains sous-types histopathologiques de tumeur pulmonaire rare sont spécifiques au poumon, comme l'hémangiome sclérosant ou la granulomatose lymphomatoïde, alors que d'autres sont exceptionnels quelle que soit la localisation dans laquelle ils surviennent, comme les blastomes, les tumeurs desmoplastiques, ou les hémangioendothéliomes épithélioïdes.

En outre, certaines tumeurs, rares au niveau pulmonaire, correspondent à des tumeurs plus fréquentes dans d'autres localisations, tels les sarcomes des tissus mous ou les lymphomes des ganglions lymphatiques ; ces tumeurs se présentent alors souvent au niveau pulmonaire, de façon primitive, avec une différenciation histopathologique spécifique : angiosarcome, lymphome du MALT [2, 9].

Enfin, alors que beaucoup de données sont issues d'études anciennes, l'individualisation de certains sous-types tumoraux rares est récente : les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, sarcomatoïdes et basaloïdes sont apparus au cours des deux dernières classifications histopathologiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), publiées en 1999 [9] et 2004 . Il est ainsi parfois difficile d'analyser certaines études anciennes basées sur des définitions histo-pathologiques ayant évolué.

B. Point de vue du clinicien

Si, au plan épidémiologique, toute affection survenant avec une prévalence inférieure à 1/2000 habitants en Europe est définie comme une maladie rare [12], cette définition s'applique difficilement en oncologie, la prévalence de la plupart des tumeurs étant inférieure à ce seuil.

Il n'existe pas à ce jour de données épidémiologiques globales sur les tumeurs pulmonaires rares.

Au plan clinique, la rareté d'une tumeur se caractérise, outre sa faible incidence, par

l'absence de données cliniques ou évolutives actualisées, par le faible nombre de spécialistes pour chaque sous-type tumoral et par l'absence de données thérapeutiques spécifiques.

Bien que la tendance à la publication plus fréquente de cas exceptionnels que de cas plus fréquents doive être prise en compte, notre analyse de la littérature montre que près de 90 % des cas de tumeurs pulmonaires rares ont été rapportés sous la forme de cas cliniques isolés ou de séries de moins de cinq patients. Malgré leur rareté, certaines tumeurs pulmonaires primitives d'histologie inhabituelle, comme les tumeurs carcinoïdes et les tumeurs neuroendocrines à grandes cellules, ont fait l'objet d'une recherche clinique aboutie, permettant de définir leurs caractéristiques cliniques et évolutives et de proposer certaines recommandations thérapeutiques[13, 14].

Cependant, la plupart des tumeurs pulmonaires rares ne bénéficient pas d'une connaissance, de protocoles de recherche, ou de recommandations de prise en charge égales à celles des tumeurs les plus fréquentes.

C. Point de vue du patient

Les patients atteints de tumeur pulmonaire rare, passent comme tous les malades atteints de cancer, par différentes phases d'espoir, d'incertitudes, de déception, d'épuisement et, la plupart du temps, de dégradation physique et d'isolement social. Mais ils expriment des ressentiments spécifiques liés à la rareté de leur tumeur qui les exclut plus du parcours de soins que les patients atteints de tumeurs plus fréquentes : déficit d'information, sentiment d'une profonde solitude, inégalité géographique dans l'accès aux soins, démarche diagnostique souvent prolongée, retard au diagnostic, coordination insuffisante entre médecins, sentiment d'injustice, notamment chez les patients jeunes ou non-fumeurs, complexité de la prise en charge en situation d'incertitude [12].

Les tumeurs rares constituent donc une difficulté supplémentaire dans l'égalité

d'accès aux soins. Les patients atteints de tumeur pulmonaire rare apparaissent ainsi comme « orphelins », car incomplètement intégrés dans la dynamique de soins des autres patients atteints de cancer pulmonaire.

Nous envisageons ici les tumeurs pulmonaires les moins rares ou illustrant une problématique spécifique :

- les tumeurs neuroendocrines, carcinoïdes et carcinome neuroendocrine à grandes cellules, qui ont fait l'objet d'une caractérisation précise et d'un consensus thérapeutique ;
- les sarcomes et lymphomes pulmonaires primitifs, posant la question de la transposition des données issues d'études conduites dans d'autres localisations tumorales ;
- les sous-types rares de carcinomes, posant toujours la question de leur individualisation au sein des carcinomes non à petites cellules ;
- les mélanomes pulmonaires, dont la nature primitive est discutée ;
- les hémangiomes sclérosants, tumeurs rares spécifiquement pulmonaires ;
- les tumeurs myofibroblastiques, dont la nature et la malignité sont indéterminées.

II. Epidémiologie :

Les tumeurs pulmonaires rares représentent dans leur ensemble moins de 1 % des tumeurs pulmonaires, elles regroupent de nombreuses entités histologiques, cliniques, radiologiques et évolutives différentes.

Plus de 110 sous-types histo-pathologiques différents de tumeur pulmonaire rare ont ainsi été décrits, avec une grande disparité dans la prévalence, allant de 0,15 % pour les tumeurs carcinoïdes, à moins de 50 cas décrits pour le mélanome pulmonaire primitif Les sous-types histologiques les plus fréquents de tumeur pulmonaire rare primitive sont, par ordre décroissant de prévalence, les tumeurs carcinoïdes, les hémangiomes sclérosants, les tumeurs myofibroblastiques, les lymphomes du mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) et les carcinomes sarcomatoïdes .

L'incidence de ces tumeurs est toujours inférieure à 3/100 000 individus, seuil choisi par l'European Society for Medical Oncology pour définir une tumeur rare.

La majorité des tumeurs pulmonaires rares se développent à partir de tissus orthotopiques, présents dans le parenchyme pulmonaire normal, et des tissus hématopoïétiques

Les tumeurs développées à partir de tissus ectopiques, comme le mélanome ou le méningiome, sont exceptionnelles.

Contrairement à d'autres tumeurs intra thoraciques pour lesquelles la localisation tumorale médiastin, cœur définit la rareté, les tumeurs pulmonaires rares doivent être reconnues au sein des tumeurs pulmonaires malignes plus fréquentes, qui constituent la première cause de cancer dans le monde, représentant 13 % de l'ensemble des cancers diagnostiqués chaque année et étant responsables de 18 % de la mortalité annuelle par cancer [2].

III. Classification des tumeurs pulmonaires rares :

Les progrès réalisés par l'imagerie médicale, les avancées en matière d'immunohistochimie et les percés de biologie moléculaire ont permis la caractérisation ainsi que la classification des tumeurs pulmonaires rares et d'aller à leurs confins en définissant des cadres nosologiques rares aussi bien sur le plan phénotypique que génomique .

On retrouve par ordre décroissant les tumeurs neuroendocrines dont les carcinoïdes représentent 80%à 90% des tumeurs neuroendocrines broncho-pulmonaires, suivi des carcinomes neuroendocrines a grandes cellules , ensuite les sarcomes pulmonaires primitifs représentés essentiellement par les leiomyosarcomes, les sarcomes de l'artère pulmonaire et les hémangioendothéliomes épithéloïde comme étant les principales tumeurs de cette catégorie, arrive ensuite les lymphomes pulmonaires primitifs qui comprennent les lymphome de mucosa -associated lymphoid tissue <MALT >représentant 70-90% ainsi que les granulomatoose lymphomatoïde .

Il existe également des tumeurs épithéliales pulmonaires primitives dont les carcinomes mucoépidermoïdes, les carcinomes sarcomatoïdes et les hémangiomes sclérosants qui constituent les principales tumeurs de ce type.

Cependant, d'autres tumeurs primitives très rares telles que les mélanomes pulmonaires et les tumeurs myofibrblastique inflammatoires font partie de cette classification.

Ci-dessous un tableau récapitulatif :

Tableau II : Classifications des tumeurs pulmonaires rares

| |
|---|
| Tumeurs carcinoïdes (80 - 90% des TNE BP), carcinomes neuroendocrines à grandes cellules |
| Sarcomes pulmonaires primitifs : leiomyosarcome, SAP, HEE |
| Lymphomes pulmonaires primitifs <ul style="list-style-type: none">○ Lymphomes du « mucosa-associated lymphoid tissue » (MALT): 70 - 90%○ Granulomatose lymphomatoïde |
| Autres sous-types rares de tumeurs épithéliales pulmonaires primitives <ul style="list-style-type: none">○ Carcinomes mucoépidermoïdes○ Carcinomes sarcomatoïdes○ Hémangiomes sclérosants ou pneumocytomes |
| Autres tumeurs pulmonaires primitives rares <ul style="list-style-type: none">○ Mélanomes pulmonaires primitifs○ Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (pseudotumeurs inflammatoires) |

IV. Etude analytique et descriptive

A. Les tumeurs neuroendocrines :

1. Généralités à propos des tumeurs neuroendocrines :

1.1. Carcinogénèse et biologie cellulaire des tumeurs neuroendocrines :

Selon les hypothèses actuelles, les cellules tumorales neuroendocrines pulmonaires semblent être issues d'une cellule épithéliale bronchique totipotente, et non d'origine neuroectodermique, commune aux cellules APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylase) décrite par Pearse [15].

Dans un poumon normal, il existe un contingent de cellules neuroendocrines.

La signification fonctionnelle précise de ces cellules n'est pas encore élucidée.

Elles semblent néanmoins impliquées dans le contrôle du tonus musculaire bronchique et dans la régulation de la prolifération des cellules épithéliales respiratoires [16].

Les cellules endocrines pulmonaires, aussi appelées cellules de Feyrter ou de Kulchitsky [17,18], sont caractérisées sur le plan histochimique par leur avidité pour les grains argentiques (cellules argyrophiles) lors de la coloration de Grimelius.

D'un point de vue ultrastructural, ces cellules contiennent des grains neurosécrétoires.

C'est d'ailleurs de cette ressemblance avec les vésicules présynaptiques nerveuses que provient leur appellation de cellules neuroendocrines.

Les granules neurosécrétoires peuvent être composés d'une grande variété d'hormones peptidiques et d'amines. Il peut s'agir de sérotonine, synthétisée à partir du 5-hydroxytryptophane par décarboxylation enzymatique, et métabolisée par la monoamine-oxydase en acide 5-hydroxy indolacétique (5-HIAA) excrété dans les urines [19], mais aussi d'ACTH [20], d'histamine [19], de dopamine [21], de substance P [22], de neurotensine [23], de prostaglandines [24], de kallicréine [25].

La différenciation neuroendocrine de ces cellules est aujourd'hui communément identifiée par l'immunohistochimie.

Il s'agit alors de mettre en évidence la reconnaissance d'anticorps dirigés contre les produits de sécrétion eux-mêmes (Gastrine Releasing Product, bombésine, ACTH), ou contre les composants matriciels des granules de sécrétion (Chromogranine A, synaptophysine, Leu 7), ou encore contre les épitopes structuraux (neurofilaments, N-Cam) et cytoplasmiques (POP 9.5, Neuron-Specific Enolase) des cellules nerveuses [26].

La population de cellules neuroendocrines peut être l'objet de nombreuses transformations pathologiques, depuis l'hyperplasie (Tumorlet) secondaire à une hypoxie ou à une inflammation chronique, jusqu'au développement d'une néoplasie pulmonaire endocrine.

Les mécanismes de cette carcinogenèse sont encore mal connus.

1.2. Classification des tumeurs neuroendocrines pulmonaires :

La première classification internationale des tumeurs bronchopulmonaires a été proposée en 1967 par l'Organisation Mondiale de la Santé [27].

Elle a été une première fois révisée en 1981 [28] avant d'être une nouvelle fois remaniée en 1999 [29] à la lumière des progrès réalisés dans la connaissance des tumeurs pulmonaires et pleurales.

En 1988, un changement majeur par rapport à la classification de 1981 avait été amené par l'Association Internationale de Recherche sur le Cancer du poumon, en subdivisant la classification des cancers pulmonaires à petites cellules [30].

Pour la classification des tumeurs carcinoïdes, celle proposée par Arrigoni M et al. [31], puis celle de Gould VE et al. [32] étaient très utilisées avant la mise au point de Travis WD [33], à l'origine de la nouvelle classification de 1999 [29].

Dans la classification de l'OMS de 1999 les tumeurs neuroendocrines étaient divisées en 3 groupes :

- Carcinoïdes;
- Carcinoïdes atypiques;
- Cancer à petites cellules.

Dans la classification de l'OMS en 2004, les tumeurs neuroendocrines sont regroupées, du meilleur au plus mauvais pronostic, en:

- Carcinoïdes typiques;
- Carcinoïdes atypiques;
- Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules;
- Carcinomes à petites cellules.

1.3. Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines pulmonaires :

Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires, carcinomes à petites cellules exclus, sont des tumeurs rares [34].

Elles représentent 1 à 2 % [35, 36,37, 38] des tumeurs bronchopulmonaires et 12 à 15 % de l'ensemble des tumeurs carcinoïdes [39].

En revanche, les tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires représentent la néoplasie pulmonaire primitive la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent [40,41].

L'incidence globale des tumeurs carcinoïdes est selon les différentes études de 1 à 8,4 cas pour 100000 personnes [42, 43,44].

Les tumeurs carcinoïdes (**fig19**) sont intégrées à une néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM1) (atteinte possible des parathyroïdes, hypophyse et pancréas) dans 10% des cas selon la littérature [45], mais celle-ci ne comptabilise que des carcinoïdes digestifs.

Les carcinomes à petites cellules sont, quant à eux, beaucoup plus fréquents puisqu'ils représentent 20 à 25% des tumeurs bronchopulmonaires [46,44].

Si le rôle majeur du tabac est clairement établi pour les carcinomes à petites cellules (CPC) et neuroendocrines à grandes cellules [47,42], probable pour les carcinoïdes atypiques (CA), à ce

jour, aucun facteur environnemental ou tabagique peut être retenu pour les carcinoïdes typiques (CT) [48,42,49,50].

En ce qui concerne les tumeurs carcinoïdes, le sexe ratio est équilibré[46,48,49], avec même une légère prédominance féminine pour les CT[51].

Pour les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (LCNE) et carcinomes à petites cellules, ils touchent beaucoup plus volontiers la population masculine(dans 80 à 90 % des cas) que la population féminine [47,51].

Le sexe féminin apparaît même dans certaines études comme un facteur pronostique favorable pour les cancers à petites cellules [52,53]. Toutefois, l'augmentation sensible du tabagisme féminin fera très probablement diminuer ce sexe-ratio et annulera cette dernière constatation dans les décennies à venir.

L'âge moyen, lors du diagnostic est de 50 ans pour les tumeurs carcinoïdes typiques [36,54,55], 60 ans pour les atypiques, LCNE et carcinomes à petites cellules [47,56,57].

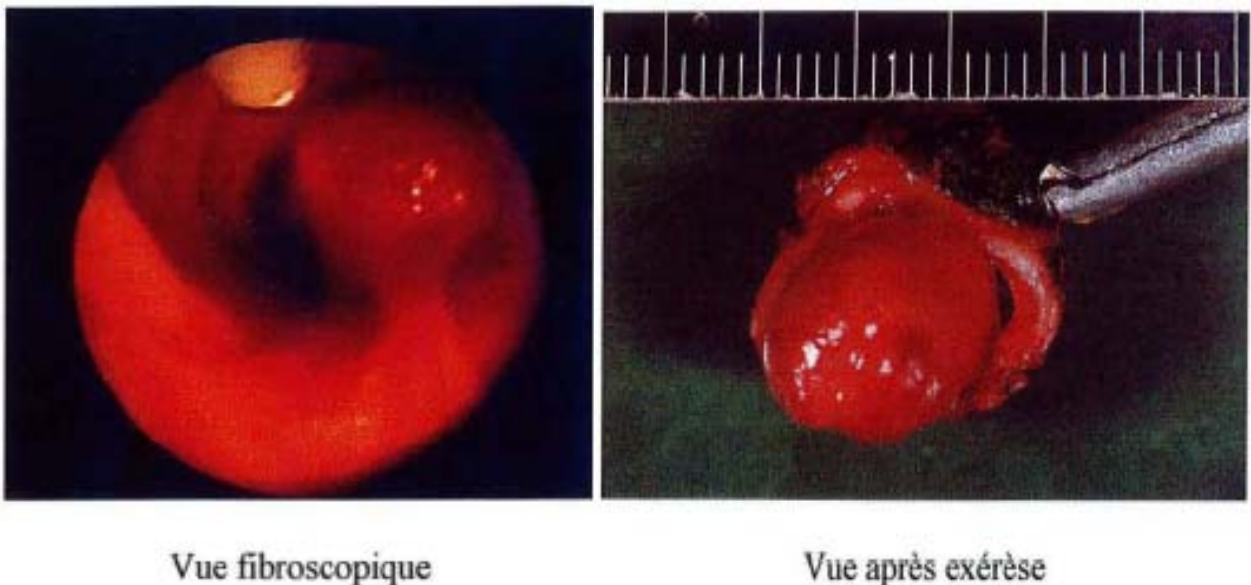


Figure 19 : Vues macroscopiques de tumeurs carcinoïdes :

2. Forms cliniques :

2.1. Carcinoïdes typiques :

Les plus fréquents et habituellement à malignité de bas grade, ils sont classés entumeurs centrales et endobronchiques, avec extension éventuelle en iceberg noduleuses intra parenchymateuses.

Ce sont des tumeurs très vascularisées. En microscopie optique, les caractères essentiels sont :

- l'aspect « endocrinoïde » et hyper vascularisé
- la régularité des cellules au cytoplasme abondant granuleux, disposées en îlots, en palissades, en rosettes ou en travées
- la rareté des mitoses
- L'absence de nécrose.

La principale différence entre la classification d'Arrigoni et celle de l'OMS de 2004 tient au nombre de mitoses par 10 champs : moins de 5 dans le premier cas [31,58] et moins de 2 dans le second [33].

Un contingent de cellules fusiformes peut être présent au sein des tumeurs périphériques ; Il existe parfois une métaplasie osseuse.

L'immunohistochimie permet d'affirmer la nature épithéliale de la tumeur (cytokératine, antigène de membrane épithéliale) et son caractère neuroendocrine (immunomarquages avec la chromogranine A, NSE, synaptophysine, Leu 7) [59,60].

2.1.1 Aspects cliniques

Les tumeurs carcinoïdes représentent 80 % à 90 % des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires [61]. Un tabagisme n'est retrouvé que dans 20 % à 40 % des cas et il existe une prédominance féminine.

L'association à une NEM de type I est parfois retrouvée [62]. Les tumeurs carcinoïdes se développent préférentiellement dans l'arbre bronchique proximal et sont responsables

d'une toux chronique, d'hémoptygies et d'obstruction bronchique. Cependant, la tumeur est périphérique et asymptomatique dans 30 % à 40 % des cas.

Contrairement aux localisations extrathoraciques de tumeur neuroendocrine, le syndrome carcinoïdien (SC) n'est retrouvé que de façon exceptionnelle (moins de 2 % des cas), du fait du volume tumoral limité et de la rareté des métastases hépatiques [61].

L'hyperplasie idiopathique diffuse des cellules pulmonaires neuroendocrines est symptomatique avec un trouble ventilatoire obstructif dans la moitié des cas environ [63]

2.1.2 Aspects histologiques :

Dispersées dans la classification de l'OMS, les tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires ont en commun une différenciation neuroendocrine avec une architecture endocrinoïde, palissadique ou trabéculaire, comportant des images en « rosette ».

Leur classification est essentiellement basée sur l'activité mitotique et l'importance de la nécrose tumorale [10].

Les tumeurs carcinoïdes typiques correspondent à des tumeurs d'au moins 5 mm de diamètre, avec un index mitotique inférieur à deux mitoses pour dix champs (2 mm²), sans aucune plage de nécrose (**Fig. 20B**). L'existence d'un index mitotique compris entre 2 et 10, ou de plages de nécrose, souvent ponctiforme, fait porter le diagnostic de carcinoïde atypique.

Les carcinoïdes pulmonaires périphériques sont souvent associés à des proliférations de cellules neuroendocrines sous forme de « tumorlets » (dont la taille est inférieure à 5 mm) et/ou d'hyperplasie diffuse de cellules neuroendocrines de localisation bronchiolaire, (**Fig 21 ,22**) pouvant entraîner un trouble ventilatoire obstructif [63].

Ces lésions pourraient correspondre à un stade précoce, in situ, de tumeur carcinoïde.

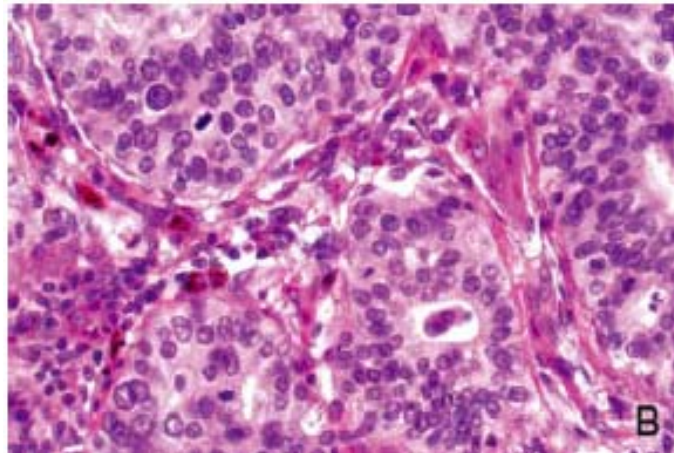


Figure20 : Prolifération endocrinoïdede cellules polygonales monomorphiques avec image en « rosette »

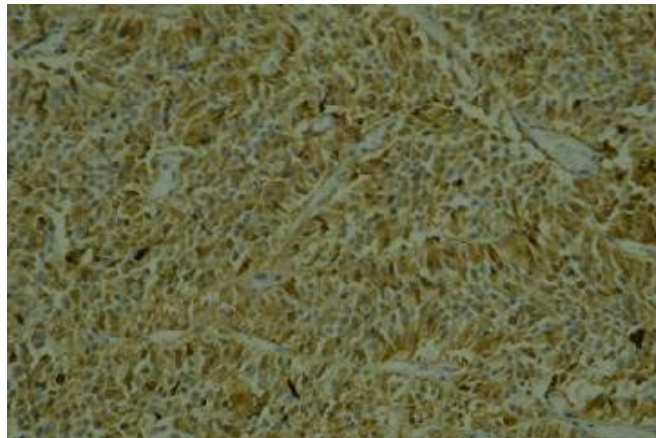


Figure21 : Tumeur carcinoïde typique : marquage cytoplasmique granulaire intense diffus et homogène des cellules tumorales par la synaptophysine en IHC.



Figure 22 : Tumeur carcinoïde typique marquage membranaire intense et diffus des cellules tumorales par le CD56 en IHC.

2.1.3 Aspects radiologiques :

Les tumeurs carcinoïdes se présentent comme des opacités nodulaires centrales ou périphériques, bien limitées dans 90 % des cas et calcifiées dans 30 % des cas [64].

En cas de lésion endobronchique proximale, une atélectasie lobaire ou segmentaire peut être la seule manifestation radiologique de ces tumeurs [64].

Les tumeurs carcinoïdes peuvent aussi se présenter comme des masses parenchymateuses proximales, avec une croissance endobronchique limitée (**Fig.23A**).

Malgré leur hypervascularisation, leur fixation en tomographie par émission de positons au ^{18}F -désoxyglucose (TEP) est classiquement faible.

Bien que corrélée au potentiel malin [65] et l'utilisation de l'octréotide couplé à l'indium 111 pourrait être plus sensible, à la fois lors du bilan initial et pour la détection des récurrences [66].

Le risque hémorragique des biopsies bronchiques, bien que classique, est en fait très faible (moins de 1 % des cas) [61, 65].

Les Tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques ne peuvent être distinguées à l'imagerie, (**Fig.24A,B**) bien que l'extension tumorale, qui s'effectue essentiellement au niveau médiastinal, soit plus fréquente en cas de carcinoïde atypique (40% à 50% des cas), qu'en cas de carcinoïde typique (10 % à 15 % des cas) [66, 67]. Au total, 55 % des tumeurs carcinoïdes sont diagnostiquées au stade I, 20 % au stade II, 15 % au stade III et 10 % au stade IV [10].

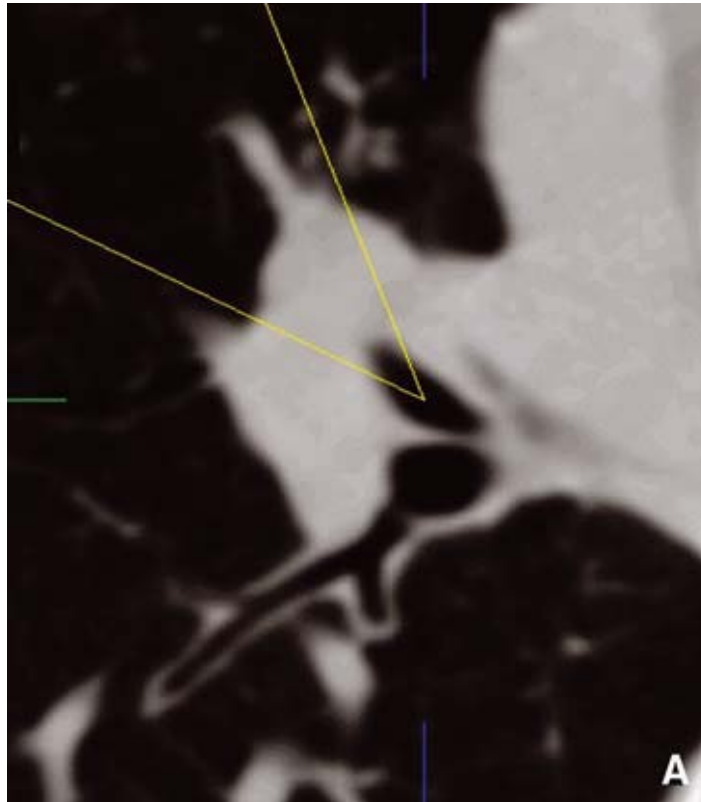


Figure 23 : TDM thoracique : croissance tumorale majoritairement extrabronchique.

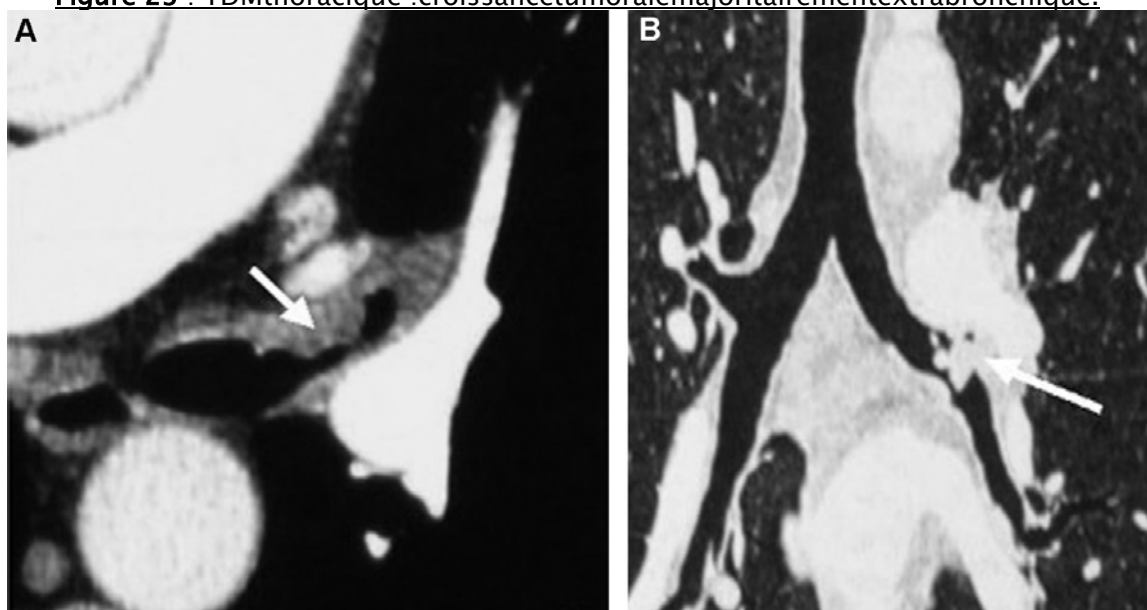


Figure 24 : tumeur carcinoïde typique (flèche) obstruant l'orifice de la bronche lobaire supérieure gauche

A. Coupe sagittale.
B. Coupe frontale.

2.1.4. Prise en charge thérapeutique :

a. Traitement médical :

Le traitement médical est indiqué pour contrôle du SC. Il repose sur la prescription d'analogues de la somatostatine ; Il en est de même pour la gestion des situations à risque : manipulation tumorale et gestion de la crise carcinoïdienne.

En cas de lésions accessibles, la chirurgie permet la disparition du syndrome sécrétoire.

Dans tous les autres cas, la première ligne thérapeutique avant tout traitement anti-tumoral repose sur les analogues de la somatostatine.

- L'octréotide : analogue de la somatostatine est le traitement de référence du SC et l'a même révolutionné [68].

Il a été montré qu'avec des doses de 150 à 750 µg par jour en 3 injections sous-cutanées, diarrhée et flushs (**Fig.25**) pouvaient être contrôlés dans respectivement 77 % et 87 % des cas [69]. L'amélioration symptomatique s'observe dès le premier jour du traitement [70].

On observe régulièrement un phénomène de tachyphylaxie, au bout de quelques mois, obligeant à augmenter les doses pour obtenir le même effet [70].

La dose optimale serait en moyenne de 150 µg trois fois par jour [71].

Les effets secondaires de l'octréotide, en traitement prolongé, sont rares aux doses utilisées, en dehors de douleurs au point d'injection et de douleurs abdominales transitoires. L'effet secondaire le plus fréquent, observé à long terme, est la lithiase biliaire (30 % des sujets), liée à une diminution de la motricité vésiculaire [70,72].

La crise aiguë carcinoïde, induite par une intervention chirurgicale, une chimiothérapie ou une chimio-embolisation, justifie, en raison de sa gravité, un traitement préventif par l'octréotide, qui est particulièrement efficace dans cette indication : 150 à 250 µg/j toutes les 6 à 8 h, 24h avant ces thérapeutiques [73].

a.1. Antagonistes de la sérotonine

Le méthysergide, antagoniste des récepteurs 5-HT1 et 5-HT2, a été longtemps utilisé dans le traitement du SC avec des résultats inconstants sur les flushs et la diarrhée : il peut induire au long cours une fibrose rétro-péritonéale,

Son indication est devenue, maintenant, très rare, surtout en traitement prolongé [74].

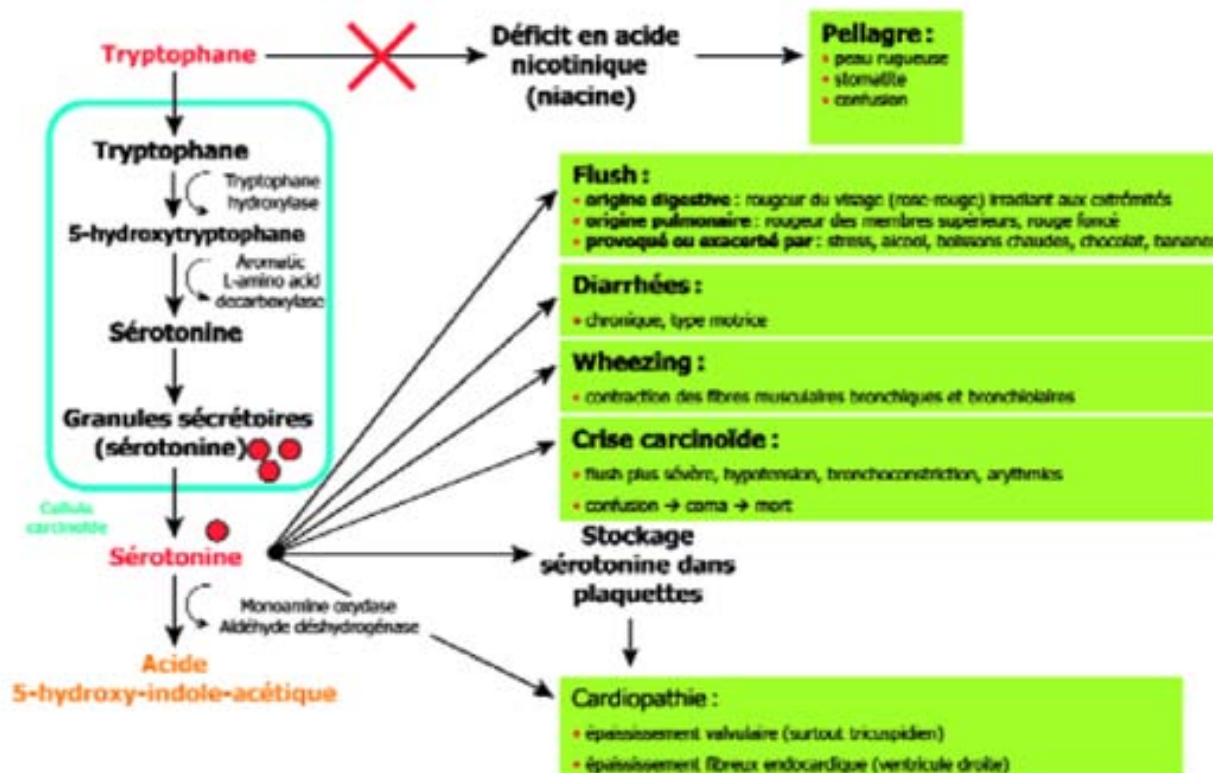


Figure 25 : physiopathologie et clinique du syndrome carcinoïde

2.1.5. Traitement chirurgical

En cas de tumeur localisée ou localement avancée, la chirurgie est le seul traitement curatif et consiste, pour les carcinoïdes typiques, en une résection pulmonaire conservatrice (avec au minimum une segmentectomie associée à un curage pédiculaire), qui a montré son équivalence en termes de contrôle local et de survie aux résections étendues [14].

Au contraire, les carcinoïdes atypiques doivent faire l'objet d'une lobectomie et d'un curage médiastinal complet, compte tenu du risque élevé de récurrence locale [61, 75].

L'efficacité des traitements locaux endobronchiques, comme la cryothérapie, a été rapportée comme alternative à la chirurgie, uniquement en cas de tumeur carcinoïde typique [76].

En cas de tumeur métastatique, la prise en charge est similaire à celle des tumeurs carcinoïdes métastatiques d'origine digestive, nécessitant le contrôle d'un éventuel syndrome carcinoïdien par les analogues de la somatostatine, en plus du traitement, souvent local, des métastases. La chimiothérapie à base de cisplatine et étoposide est constamment inactive

2.1.6. Pronostic

La progression des tumeurs carcinoïdes est lente et des rémissions prolongées, même au stade métastatique, ont été rapportées [10, 77]. La distinction histologique entre carcinoïdes typiques et atypiques se justifie au plan évolutif, la survie à 5 ans étant respectivement de 87–98 % et de 56–73 % [10, 61].

Le stade et la taille de la tumeur sont des facteurs pronostiques secondaires.

2.2. Carcinoïdes atypiques :

Plus rares, ils sont de véritables carcinomes bronchiques avec une malignité de grade intermédiaire.

Les critères morphologiques de malignité s'appuient sur l'irrégularité cellulaire, la présence d'atypies nucléaires et nucléolaires, l'existence de nécrose, et surtout un index mitotique élevé.

Là encore, les classifications d'Arrigoni, de Gould et de l'OMS diffèrent par le nombre de mitoses : entre 5 et 10 par 10 champs pour les deux premières [31,58] contre 2 à 10 pour la troisième [29].(Fig.26,27)

Ce nombre de mitoses apparaît comme un marqueur essentiel [60].

Néanmoins, il est parfois très difficile de trancher entre carcinoïde à malignité de bas grade et celui de malignité intermédiaire [78], d'autres index de malignité sont en cours de recherche.

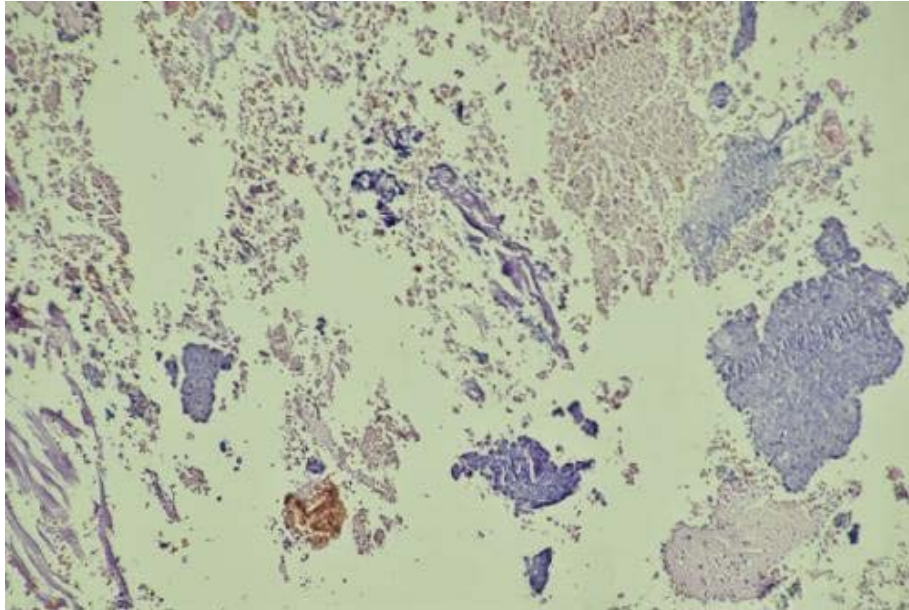


Figure 26 : Tumeur carcinoïde atypique avec foyer de nécrose tumorale (X20).

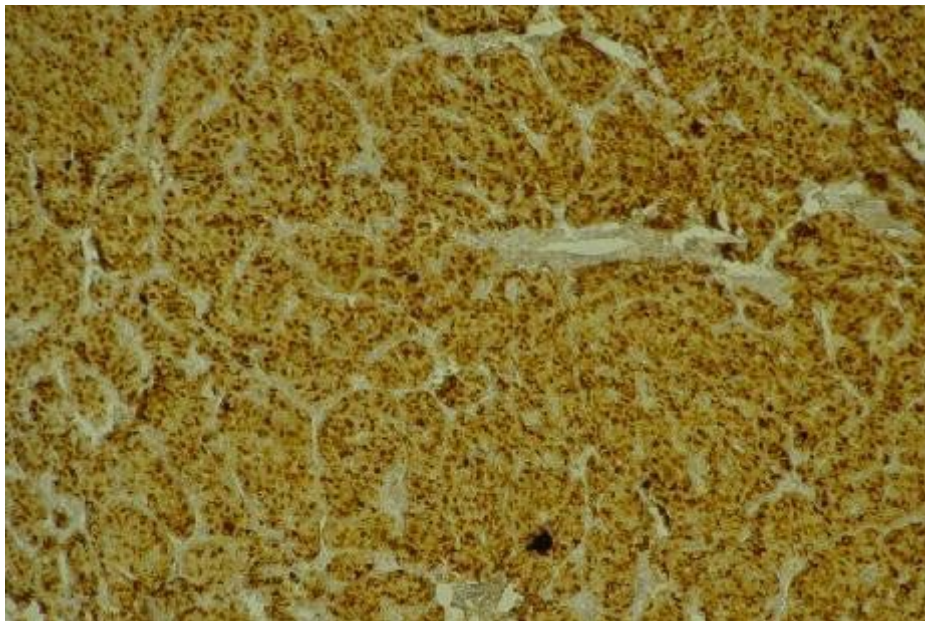


Figure 27 : Tumeur carcinoïde atypique avec marquage cytoplasmique granulaire intense diffus et homogène des cellules tumorales par la chromogranine A.

2.3. Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (LCNE) :

Ce sont des tumeurs rares, de haut grade, proches dans leur comportement évolutif des carcinomes à petites cellules [59,78,79].

Confondus pendant longtemps avec les carcinomes à petites cellules intermédiaires ou avec les carcinomes à grandes cellules, ils sont désormais mieux individualisés depuis les travaux de Gould VE [7] et Travis WD [33,59], et l'utilisation plus fréquente de l'immunohistochimie.

En microscopie optique, leur aspect est bien distinct des carcinoïdes typiques ou atypiques, avec des cellules de grande taille, un bas rapport nucléo-cytoplasmique, la présence fréquente de nucléole, un index mitotique élevé supérieur à 10 par 10 champs, d'une moyenne de 70, et une nécrose constante [33,59,60].

Les caractères immunohistochimiques et ultrastructuraux des tumeurs neuroendocrines pulmonaires sont présents mais moins marqués [79,80].

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) à différenciation neuroendocrine constituent un groupe frontière difficile à classer.

En effet dans 10 à 15% des CBNPC, il existe un contingent de cellules neuroendocrines détectable par immunohistochimie ou ultrastructure [58,81,82], mais l'aspect morphologique n'est pas celui d'une tumeur carcinoïde. En fait il s'agit d'un problème de définition, certains auteurs incluant ces tumeurs dans le groupe des tumeurs neuroendocrines pulmonaires [59].

La signification pathologique de cette différenciation neuroendocrine n'est pas vraiment établie mais semble être de mauvais pronostic, et les rares études de chimio sensibilité de ces tumeurs sont contradictoires [34].

Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, quant à eux, sont beaucoup plus chimiosensibles que les carcinoïdes typiques et atypiques [83].

2.3.1. Aspect clinique :

La présentation clinique des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules est similaire à celle des carcinomes non à petite cellule sans autre précision, avec cependant une association plus fréquente au tabagisme (plus de 90% des cas) [10 ,77,81] .

Le bilan paraclinique initial et la stadification suivent la recommandation des cancers bronchiques non à petite cellule.

Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules sont proximaux dans 70% des cas

2.3.2. Aspects histopathologiques:

Dispersées dans la classification de l’OMS, les tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires ont en commun une différenciation neuroendocrine avec une architecture endocrinoïde, palissadique ou trabéculaire, comportant des images en « rosette ». Leur classification est essentiellement basée sur l’activité mitotique et l’importance de la nécrose tumorale [10]. (Fig.28, 29 ,30)

Vues anatomopathologiques de LCNE

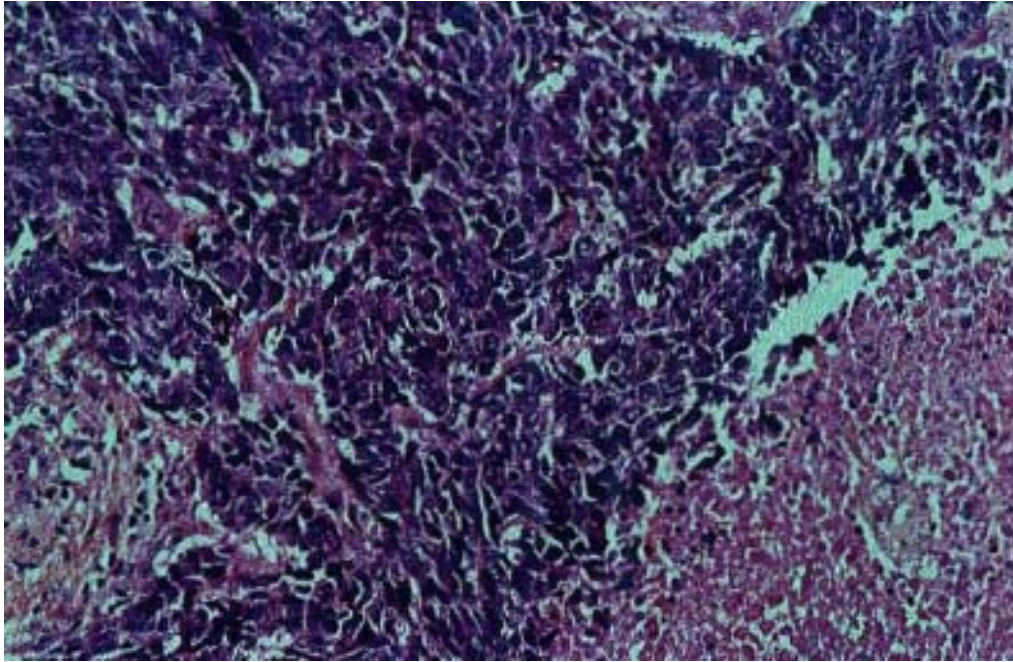


Figure 28 : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (HES, x560)

Vues anatomopathologiques complémentaires(immuno-histochimique)

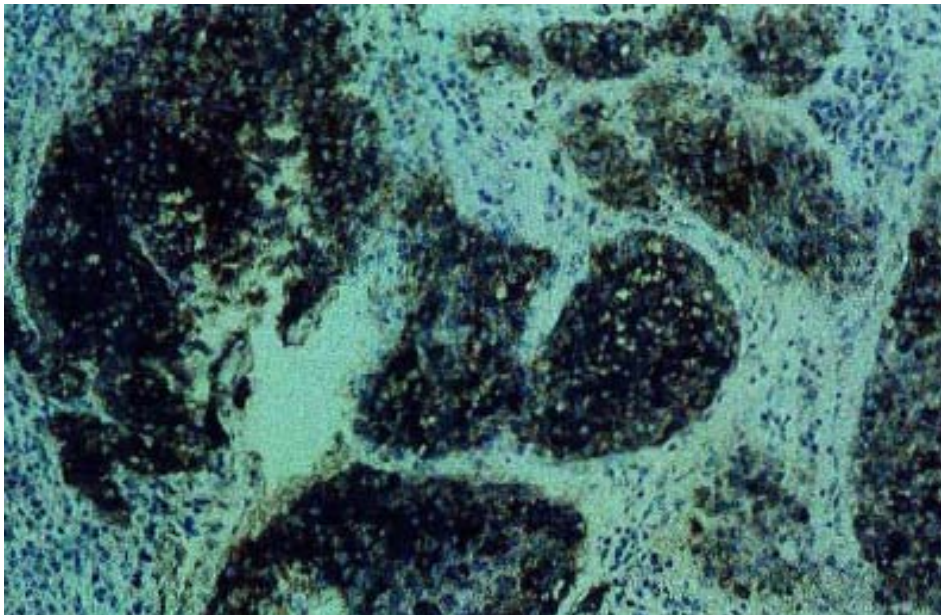


Figure 29 : Immunomarquage à la chromogranine A (LCNE)

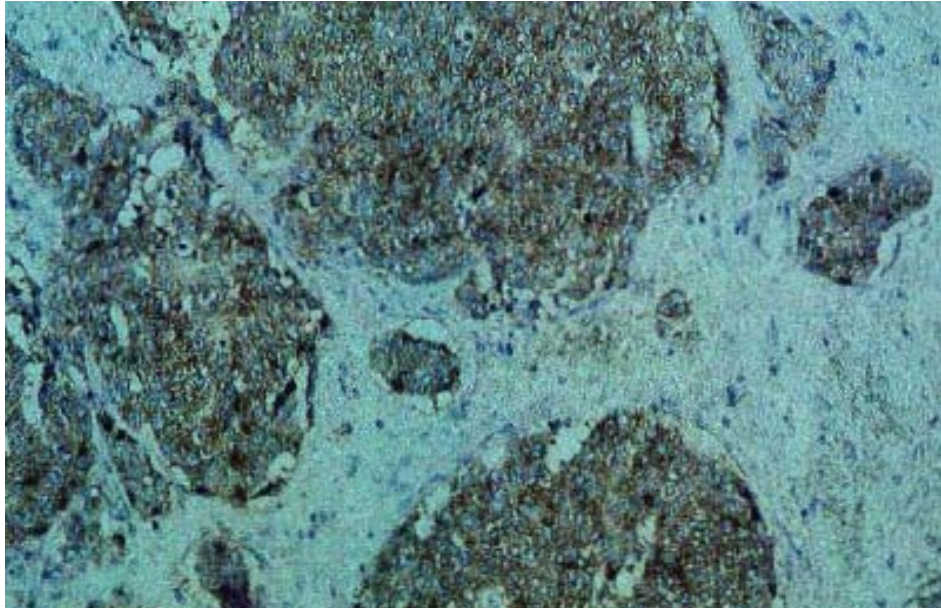


Figure 30: Immunomarquage à la synaptophysine (LCNE)

2.3.3. Traitement

La plupart des séries rapportées dans la littérature étant chirurgicales, les principes de traitement des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules sont globalement similaires à ceux des cancers bronchiques non à petites cellules sans autre précision [77–84].

La chimio sensibilité des LCNE est cependant nettement supérieure, avec des taux de réponse à l'association cisplatine–étoposide de près de 75 % en phase néoadjuvante [85, 86].

Compte tenu de la fréquence des récives métastatiques (70 % des patients), plusieurs études, dont l'une prospective, ont montré le bénéfice d'une chimio–thérapie adjuvante à base de cisplatine et d'étoposide et ce dès le stade IB, permettant une survie à 5 ans supérieure à 70 % chez les patients opérés [87, 88, 89].

La place de la radiothérapie postopératoire n'a été évaluée que dans quelques séries

et, au vu des taux de rechute systémiques élevés, ne semble devoir être envisagée qu'en association avec la chimiothérapie.

2.3.4. Pronostic

Malgré la fréquence des récurrences métastatiques, la survie, comprise entre 21 % et 57 % à 5 ans, reste globalement supérieure à celle des carcinomes à petites cellules [77-89].

Le stade tumoral apparaît comme le principal facteur pronostique, avec une survie à 5 ans de 52 % à 88 % dans les stades I-II, de 20% à 45% dans les stades III et de 0% à 5% dans les stades IV.

2.4. carcinomes à petites cellules :

C'est une tumeur de haut grade de malignité, constituée de cellules de petite taille (inférieure au diamètre de 3 lymphocytes), comportant peu de cytoplasme, à noyau homogène, à chromatine finement poussiéreuse (**Fig31**).

Le nucléole est souvent absent. La nécrose est fréquente, sous forme de larges plages. L'index mitotique est élevé, supérieur à 10 par 10 champs, en moyenne aux alentours de 80 [25,26].

Sur le plan immunohistochimique, ces tumeurs expriment les marqueurs neuroendocrines : chromogranine A (60 %), NSE (60 %), Leu7 (40 %), synaptophysine (5 %).

Enfin, en microscopie électronique, on retrouve de rares grains neurosécretoires signifiant une différenciation neuroendocrine. Leur petite taille uniforme (de 100 à 300 nm) et leur situation au niveau des prolongements cellulaires caractérisent le carcinome à petites cellules.

Vue anatomopathologique d'un carcinome à petites cellules

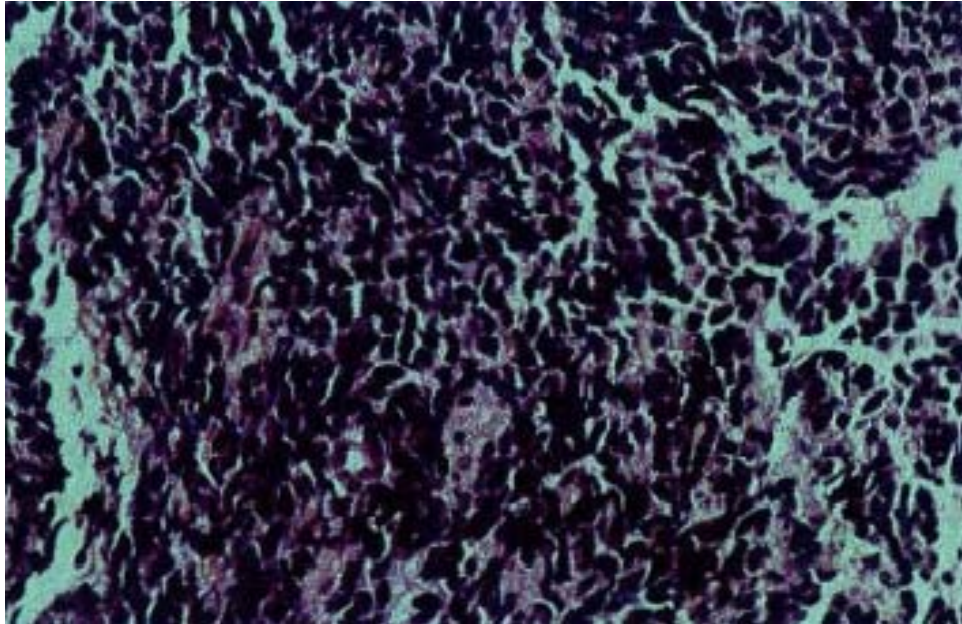


Figure 31 :Carcinome à petite cellule (HES, x560)

Le carcinome à petites cellules, même s'il ne représente que moins du quart dell'ensemble des cancers bronchopulmonaires, bénéficie d'une littérature abondante.

Il est vrai qu'il occupe une place bien particulière au sein destumeurs malignes tant ses caractéristiques cyto-anatomopathologiques, sonmode d'expression clinique et son pronostic catastrophique sont différents, etconnus depuis de nombreuses années.

Classiquement, on oppose d'ailleurs les carcinomes à petites cellules aux autrescarcinomes bronchopulmonaires pourtant nombreux et réunissous l'appellationde Carcinomes Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC).

La prise en charge thérapeutique d'une tumeur maligne bronchopulmonairedépend presque entièrement de cette dichotomie anatomopathologique.

Le caractère très évolutif de ce carcinome à petites cellules, repose sur son tempsde doublement très rapide (50 jours en moyenne), et sa disséminationmétastatique précoce qui en font une urgence thérapeutique cancérologique

2.4.1. Aspects Cliniques:

Il existe trois grands modes de révélation clinique concernant les Carcinomes Bronchiques à Petites Cellules (CBPC) :

- Une symptomatologie liée au caractère invasif de la tumeur à un échelon local, thoracique, plus particulièrement médiastinal.
- Une symptomatologie engendrée par une extension métastatique à distance.
- La découverte d'un syndrome paranéoplasique ou de signes généraux.

2.4.2. Manifestations liées au site tumoral primitif:

Il s'agit alors d'une toux, de douleurs thoraciques mais aussi et surtout des signes d'envahissement médiastinal, comme un syndrome cave supérieur ou une dysphonie.

Le caractère infiltrant et non ulcérobourgeonnant de ces carcinomes explique la rareté des hémoptysies révélatrices par rapport aux CBNPC [90].

L'imagerie thoracique (radiographie ou tomodensitométrie) peut être normale, mais montre généralement un syndrome tumoral médiastino-hilaire.

L'opacité tumorale est le plus souvent proximale et para-hilaire, s'accompagnant fréquemment d'un élargissement du médiastin et d'un trouble de ventilation bilatéral [91].

2.4.3. Manifestations métastatiques :

Une évolution métastatique peut être un mode de révélation de la maladie ou de découverte. Le CBPC est la tumeur solide qui possède la fréquence la plus élevée de métastases au moment du diagnostic, dans 70 % des cas [92].

Les sites métastatiques sont par ordre de fréquence, l'os (30 à 40 %), le foie (20 à 30 %), les surrénales (20 à 35 %), la moelle osseuse (15 à 20 %), le cerveau (8 à 20 %), la plèvre (10 à 17 %), une adénopathie sus-claviculaire (6 à 15%) [93,94,95].

2.4.4. Manifestations systémiques:

Parmi elles, on retrouve l'altération de l'état général qui constitue un facteur indépendant de mauvais pronostic au moment du diagnostic [96], et les syndromes paranéoplasiques.

Pour ces derniers, on distingue souvent les syndromes endocriniens ou métaboliques, des syndromes neurologiques.

Les syndromes endocriniens sont liés à la sécrétion par les CBPC, d'hormones ou de facteurs de croissance, tandis que les neurologiques tirent leur origine d'une sécrétion d'anticorps, dans le cadre d'une probable réponse immunologique antitumorale avec réaction auto-immune.

Les syndromes paranéoplasiques endocriniens et métaboliques les plus fréquents [97]:

- Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie, concerne 5 % des cas de CBPC.
- Syndrome de Cushing, 1 à 5 % des cas.
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, 1 à 5 % des cas.

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques [97]

- Syndrome de Lambert-Eaton, moins de 3 % des CBPC (Anticorps anticanaux calciques voltage dépendant).
- Neuropathie périphérique subaiguë, encéphalite limbique, myélopathie subaiguë, syndrome d'Ogilvie (Ac anti-HU ou ANNA1).
- Rétinite paranéoplasique (anti-CAR).

2.4.5. Les éléments du diagnostic:

Le diagnostic repose sur l'obtention de matériel tumoral et de son analyse anatomo-cytopathologique.

La grande majorité des CBPC étant de localisation centrale, les biopsies réalisées lors d'une endoscopie trachéobronchique sont souvent contributives (dans 90 % des cas).

Dans des situations plus rares, la ponction à l'aiguille sous contrôle tomodensitométrique, la biopsie d'une adénopathie périphérique, d'une métastase sous-cutanée, une médiastino-biopsie ou un abord chirurgical thoracique peuvent être nécessaires.

2.4.6. Evaluation de l'extension d'un CBPC :

La classification TNM (Tumor-Node-Metastasis) concernant les CBNPC est également utilisable pour les CBPC.

Toutefois, du fait d'un nombre très limité de CBPC confinés au thorax (moins de 5 % des cas) et potentiellement opérables, la classification la plus communément employée est celle du Veterans Administration Lung Study Group [98].

Elle distingue les formes localisées des formes disséminées.

La forme limitée correspond à un CBPC localisé à un hémithorax et aux ganglions lymphatiques régionaux (ganglions médiastinaux, hilaires homo et contro-latéraux, susclaviculaires homolatéraux), pouvant être englobés dans un seul champ d'irradiation.

L'exploration de l'extension loco-régionale et des quatre sites extrathoraciques les plus fréquemment envahis (os, foie, surrénales, cerveau) est indispensable.

Le bilan d'extension comprend généralement : tomodensitométrie thoracique avec quelques coupes abdominales, échographie abdominale, scintigraphie osseuse, tomodensitométrie cérébrale (parfois IRM cérébrale), ponction biopsie de moelle osseuse.

Les facteurs de mauvais pronostic des CBPC sont [99-100]:

a. Etat du patient:

Indice de performance bas (Performance status)

Perte de poids de plus de 10 %

Sexe masculin

Age supérieur à 70 ans

Poursuite tabagisme actif

Sujet de race Noire

b. Statut tumoral:

Forme disséminée

Envahissement médiastinal

Métastases osseuses, cérébrales et épanchement pleural

c. Statut biologique:

LDH élevées au moment du diagnostic

Pancytopenie

2.4.7. Traitement:

a. Les CBPC localisés:

Traitement chirurgical : du fait de l'évolution spontanée des CBPC limités vers la dissémination métastatique, la chirurgie seule n'a pas sa place dans le traitement des petites cellules [101]. En revanche, associée à une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante pour contrôler la maladie micrométastatique, la chirurgie pourrait avoir un intérêt dans les formes les plus limitées (stades I et II limités, soit 10 % des cas) [102,103].

- radiothérapie seule : le CBPC est une tumeur radiosensible et avant l'ère de la chimiothérapie, la radiothérapie constituait la référence thérapeutique [104].

On estime qu'elle réduit par 3 le risque de récurrence locale. Elle est rarement utilisée seule.

- chimiothérapie : dès 1972, une première étude du Veterans Administration

Lung Study Group, a montré le gain de survie obtenu par l'association d'une chimiothérapie par cyclophosphamide, à la radiothérapie, par rapport à une irradiation isolée [105].

Depuis de nombreux agents anticancéreux ont montré leur efficacité : doxorubicine, ifosfamide, étoposide, vincristine et cisplatine [106].

Si la durée médiane de réponse en cas de monochimiothérapie ne dépasse guère 4 mois, elle double en cas de polychimiothérapie et permet d'obtenir dans les formes localisées des taux de réponses de 90 %, dont 60 % de réponses complètes avec une médiane de survie de 12 à 16 mois et une survie de 10 % à 5 ans [106].

b. Les CBPC diffus:

Leur traitement repose sur la polychimiothérapie, permettant d'atteindre une médiane de survie de 8,5 mois, globalement, quel que soit le protocole choisi, contre 5 semaines sans traitement.

Une radiothérapie complémentaire sera réalisée en cas de métastases cérébrales ou osseuses symptomatiques [107]

2.4.8. Evolution :

Elle est très différente et significativement reliée au type histologique de tumeur neuroendocrine pulmonaire identifié. Dans ces conditions, la classification anatomopathologique précise et initiale de la tumeur revêt un intérêt fondamental, tant diagnostique que pronostic, en conditionnant aussi le traitement ultérieur.

TABLEAU III : Aspects anatomopathologiques des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires

Carcinoïde Typique:

- Tumeur avec une morphologie carcinoïde.
- Moins de 2 mitoses par 2 mm²(10 HPF), et sans plage de nécrose.

Carcinoïde Atypique:

- Tumeur avec une morphologie carcinoïde.
- De 2 à 10 mitoses par 2 mm²(10 HPF) ou nécrose (souvent ponctuelle).

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (LCNE):

- Tumeur avec une morphologie neuroendocrine (avec une disposition en îlots, en palissades, en rosettes, ou trabéculaire).
- Index mitotique élevé avec plus de 11 mitoses par 2 mm² (10 HPF), 70 mitoses par 2 mm² en moyenne
- Nécrose (souvent en larges plages).
- Caractéristiques cytologiques spécifiques : large taille cellulaire, bas rapport nucléo-cytoplasmique, chromatine vésiculaire ou fine,
- Nucléole fréquent.
- Granules neuroendocrines visibles en microscopie électronique ou étude immuno-histochimique positive à un ou plusieurs marqueurs neuroendocrines.

Carcinome à petites cellules:

- Cellules de petite taille (généralement inférieure au diamètre de trois petits lymphocytes).
- Cytoplasme presque absent. Chromatine nucléaire finement granuleuse,
- Nucléole absent ou de très petite taille.
- Index mitotique élevé avec plus de 11 mitoses par 2 mm² (10 HPF), 80 mitoses par 2 mm² en moyenne.
- Nécrose fréquente, souvent en larges zones.

TABLEAU IV : synthèse des différentes présentations anatomo-cliniques des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires

| <i>Présentation histologique ou clinique</i> | <i>Carc. Typique</i> | <i>Carc. Atypique</i> | <i>LCNE</i> | <i>Cancer à petites cell.</i> |
|---|----------------------|-----------------------|--|---|
| Morphologie | Carcinoïde | Carcinoïde | Grandes cellules | Petites cellules |
| Mitoses (par 2 mm ² ou 10 HPF) | 2< | 2 à 10 | >11 (env 70) | >11 (env 80) |
| Nécrose | aucune | ponctuelle | larges zones | larges zones |
| Pléiomorphisme nucléaire, hyperchromatisme | absent | souvent | caractéristique, bas rap. nucléo-cytoplas. | caractéristique, haut rap. nucléo-cytoplas. |
| Nucléole | rarement visible | visible | souvent présent petit ou proéminent | absent ou petit |
| Envahissement ganglionnaire médiast. lors du diagnostic | 5 à 15 % | 40 à 50 % | > 50% | presque constant |
| Métastases à distance lors du diagnostic | rare | 20% | (env 40 %) | 70% |
| Survie à 5 ans | >90 % | 50 à 70 % | 27% | 8 à 20 % |
| Survie à 10 ans | 85% | 40 à 60 % | 9 %< | exceptionnelle |

B. Sarcomes pulmonaires primitives

Les sarcomes pulmonaires primitifs regroupent les sarcomes parenchymateux et les sarcomes vasculaires atteignant l'artère pulmonaire ou les petits vaisseaux intrathoraciques [2].

Les sarcomes pulmonaires primitifs représentent près de 20 % des tumeurs malignes rares intrathoraciques [4, 5, 8].

1. Sarcomes parenchymateux

Les sarcomes parenchymateux sont un groupe de tumeurs rares et mal connues appartenant au groupe des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC), selon la classification OMS 2004 [34].

Les sarcomes parenchymateux ne sont pas spécifiques du poumon et peuvent toucher d'autres organes : tête et cou, tractus digestif, voies génito-urinaires et rarement glande mammaire.

Cette entité est réputée comme étant de très mauvais pronostic et résistante à la chimiothérapie, quel que soit l'organe en cause.

Néanmoins, toutes les données de la littérature s'intéressant aux sarcomes parenchymateux sont basées sur des séries rétrospectives avec de faibles effectifs de patients et sont donc à prendre avec précaution. En 1958, Nash et Stout ont rapporté une série autopsique de cinq cas de sarcomes à cellules géantes [108].

Ils décrivaient la présence de cellules géantes multinucléées, de taille très variable, pouvant présenter des noyaux hyperchromatiques et irréguliers pléomorphes, « bizarres », un cytoplasme éosinophile et un haut rapport nucléo-cytoplasmique.

Ils notaient une em périplèse de polynucléaires neutrophiles.

Dans certaines zones, la tumeur pouvait prendre un aspect de tumeur épithéliale, et dans d'autres, un aspect de sarcome, avec des cellules fusiformes organisée en travées et un aspect storiforme.

Finalement, ces descriptions histologiques ne diffèrent guère des carcinomes pseudo-sarcomateux de la classification OMS 2004.

La classification OMS 2004 [34] en réunissant des entités de terminologies diverses a unifié ce groupe sous le terme de « carcinome sarcomatoïde », carcinomes comportant la présence de cellules d'apparence sarcomateuse du fait de leur aspect de cellules fusiformes, géantes ou hétérologues (mimant un chondrosarcome, un ostéosarcome, un rhabdomyosarcome.). Cette classification définit cinq sous-types

- deux types pseudo-sarcomateux purs, le carcinome à cellules fusiformes (CCF) (comportant parfois un infiltrat de cellules inflammatoires) et le carcinome à cellules géantes (CCG) qui peuvent être associés ;
- trois types biphasiques :
 - le carcinome pléomorphe qui représente 70 à 80 % des carcinomes sarcomatoïdes.

Il est défini par l'association d'un contingent pseudo-sarcomateux (CCF ou CCG) devant représenter au moins 10% et d'un contingent épithélial. Le contingent épithélial peut être de type adénocarcinome (le plus fréquent), à grandes cellules ou épidermoïde (le moins fréquent),

- le carcinosarcome est défini par l'association d'un contingent sarcomateux hétérologue et d'un contingent épithélial.

Le contingent épithélial, le plus fréquent, est de type épidermoïde, puis adénocarcinome et en fin à grande cellule,

- le pneumoblastome extrêmement rare associe un contingent d'adénocarcinome de type foetal à une prolifération maligne mésenchymateuse

1.1. Aspects cliniques

L'âge moyen, en général supérieur à celui des patients atteints de sarcome des tissus mous, est compris dans la majorité des cas entre 50 et 70 ans [109-110, 111-112]. Cependant, des léiomyosarcomes pulmonaires primitifs ont été décrits chez le sujet jeune et la majorité des rhabdomyosarcomes pulmonaires primitifs surviennent chez l'enfant, au sein d'une malformation pulmonaire kystique [113]. Il existe une prédominance féminine

pour les synoviosarcomes. Les symptômes, qui dépendent principalement de la taille et de la localisation de la lésion, sont aspécifiques (toux, dyspnée, hémoptysie).

Les cas de sarcome pulmonaire primitif survenant après irradiation thoracique sont devenus exceptionnels avec l'abandon de la cobaltothérapie avec des champs larges [114].

1.2. Aspects histopathologiques

Les sous-types histologiques des sarcomes pulmonaires primitifs sont les mêmes que ceux des sarcomes des tissus mous (Tableau V), avec un degré de malignité allant des tumeurs de bas grade aux tumeurs de haut grade.

Le léiomyosarcome est le sous-type histopathologique le plus fréquent au niveau pulmonaire [109–110].

La tumeur, polymorphe, comprend des petites cellules rondes, des cellules fusiformes isolées ou groupées en nappes denses et des éléments volumineux à cytoplasme très éosinophile et noyaux multiples. La vascularisation est toujours très importante, comportant, outre des vaisseaux normaux, des lacunes vasculaires de tailles variées, directement bordées de cellules tumorales. Les cellules ont un cytoplasme fibrillaire et expriment à un haut niveau l'actine musculaire, la vimentine et la caldesmone.

Le synoviosarcome est une prolifération dense de cellules fusiformes exprimant l'*epithelial membrane antigen* (EMA) et la cadhérine E. L'existence d'une composante épithéliale formant des espaces pseudoglandulaires délimités par des cellules cuboïdes fait porter le diagnostic de synoviosarcome biphasique, plus rare au niveau pulmonaire que dans les tissus mous. La détection de la translocation chromosomique t(X ; 18) (p11.2 ; q11.2), résultant en la fusion des gènes *SYT* et *SSX1* ou *SSX2*, est pathognomonique, nécessaire et suffisante pour le diagnostic [115].

L'aspect est celui d'une prolifération d'architecture storiforme, de cellules fusiformes atypiques et de cellules géantes, avec des noyaux irréguliers et un index mitotique élevé. Les données immunohistochimiques sont identiques à celles des autres sous-types histopathologiques : expression de la vimentine et de l'actine musculaire.

Leur diagnostic différentiel avec le carcinome sarcomatoïde pulmonaire est problématique reposant sur la démonstration de l'expression des cytokératines dans ce dernier.

Les ostéosarcomes et les chondrosarcomes, sont exceptionnellement primitifs au niveau pulmonaire, se présentent comme des masses volumineuses, lobulées ou kystiques, calcifiées, avec une architecture ostéoïde ou chondroïde.

La plupart des tumeurs mésenchymateuses ayant un contretype bénin, l'examen anatomopathologique doit en priorité affirmer le caractère malin, ce qui est parfois difficile, notamment pour les sarcomes pléiomorphes, et permettre le diagnostic différentiel avec certains sous-types de tumeurs épithéliales bronchopulmonaires présentant une différenciation sarcomatoïde (carcinomes pléiomorphes, certaines tumeurs myofibroblastiques, ou pneumoblastomes [2]).

La détermination du grade histopathologique est important.

La possibilité de diagnostiquer un sarcome pulmonaire par examen cytologique des produits d'aspiration bronchique a été rapportée uniquement pour le léiomyosarcome [34] (*Fig32.33*).

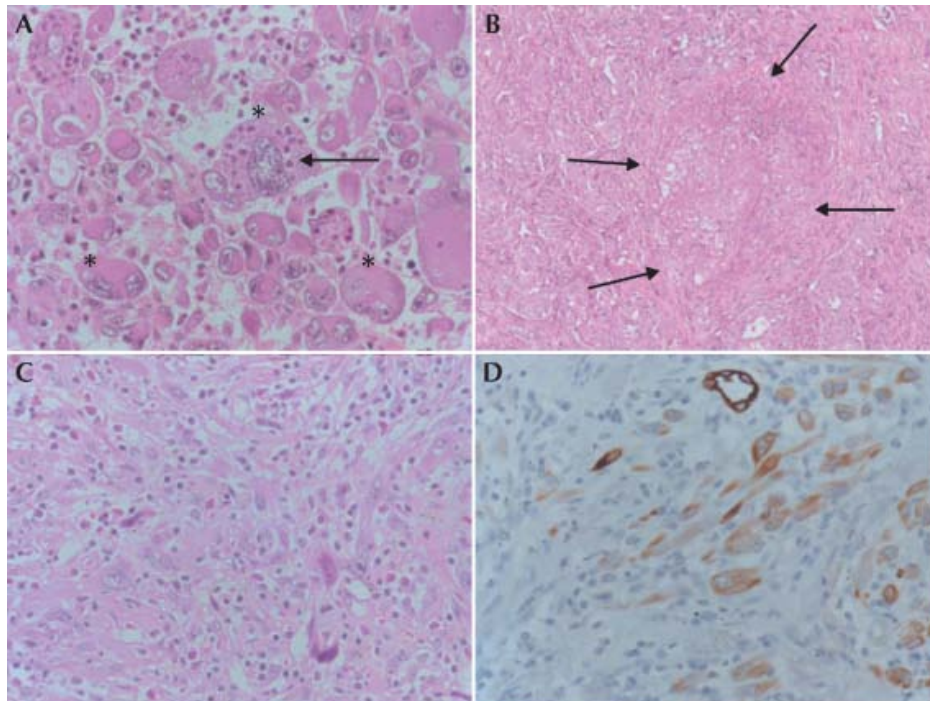


Figure32 : images histologiques

- A)** carcinome à cellules géantes (*) avec figures d'empéripolèse à polynucléaires neutrophiles (flèche), HES grossissement $\times 40$
- B)** extension vasculaire d'un carcinome à cellule fusiforme (flèche), HES grossissement $\times 20$
- C)** carcinome pléomorphe, cellules fusiformes plus globuleuses, associé à une infiltration lympho-plasmocytaire, HES grossissement $\times 40$
- D)** immuno-histochimie (IHC) CK7 grossissement $\times 40$

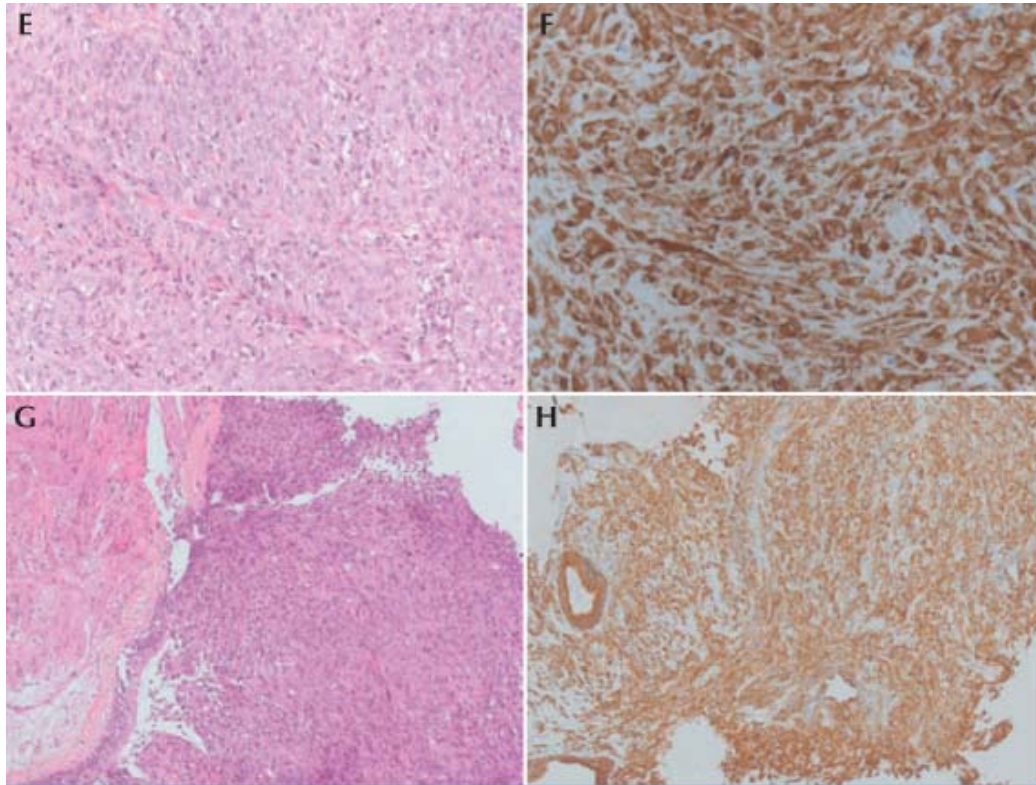


Figure33 : Images histologiques

E) HES grossissement $\times 20$

F) IHC CK7 grossissement $\times 40$, carcinome à cellules fusiformes, plus densément cellulaire avec la présence de travées ;

G) HES grossissement $\times 10$;

H) IHC CK7 grossissement $\times 10$ d'une biopsie bronchique présentant un carcinome avec des éléments fusiformes

1.3. Aspects radiologiques

L'imagerie met en évidence une lésion nodulaire habituellement unique, plutôt volumineuse (diamètre compris entre 4 et 25 cm), bien limitée et hétérogène, du fait de remaniements kystiques, nécrotiques et/ou hémorragiques (**Fig,34A**) [115, 110, 111].

La TEP met en évidence une hyperfixation intense (**Fig34B**) [116]. La progression tumorale est essentiellement locale, avec un envahissement pariétal ou médiastinal, les métastases systémiques sont exceptionnelles au diagnostic (moins de 2% des cas), ce qui suggère le caractère primitif de la lésion [2, 115,

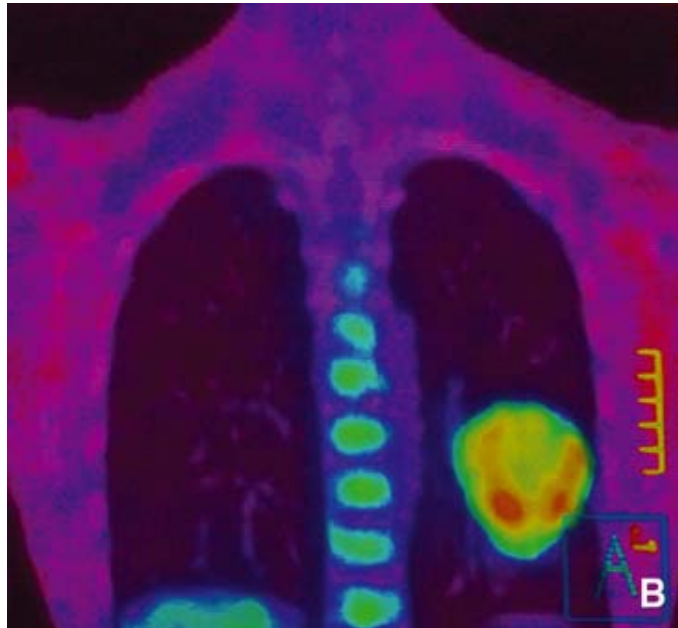
111].

Les sarcomes pulmonaires primitifs n'envahissent pas les ganglions médiastinaux.

Figure 34 : Léiomyosarcome pulmonaire primitif chez un Patient de 65 ans présentant une toux avec dyspnée.



A. Radiographie thoracique montrant une masse bien limitée du lobe inférieur gauche.



C. La tomographie par émission de positons au 18F-désoxyglucose montre une hyperfixation.

1.4. Traitement

Le traitement des sarcomes pulmonaires repose d'abord sur la chirurgie qui, compte tenu du caractère limité de ces tumeurs, est associée à des taux de résection complète supérieurs à 80 % [109–110, 115].

Comme dans les sarcomes des tissus mous, la radiothérapie adjuvante est discutée en cas de lésion de haut grade (80 % des cas) ou de résection incomplète [116]. Les données obtenues dans les sarcomes des tissus mous engagent à la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante [117], mais les stratégies néoadjuvantes ne semblent pas augmenter les résultats de la chirurgie, même en cas de tumeur marginalement résecable au diagnostic [110, 111]. En cas de lésion non résecable, le traitement consiste en une chimioradiothérapie [110, 118].

Comme pour les sarcomes des tissus mous, malgré l'expression focale de CD 117/KIT par certaines tumeurs, l'imatinib ne semble pas efficace dans le traitement de ces lésions [119].

1.5. Pronostic

Le pronostic dépend principalement de l'obtention d'une résection complète (50 % à

80 % des cas dans les séries chirurgicales publiées), qui, combinée avec un grade tumoral bas, est le meilleur facteur pronostique favorable sur la survie globale et sans récurrence [115, 118]. La survie à 5 ans, comprise entre 40 % et 50 %, serait meilleure en cas de léiomyosarcome [109, 120, 121] et de chondrosarcome [122]. Au contraire, la survie des ostéosarcomes, rarement résecables, serait inférieure à 10% [123]

2. Sarcomes vasculaires

Les sarcomes vasculaires regroupent les sarcomes des gros vaisseaux, qui posent une problématique spécifique au niveau de l'artère pulmonaire, et les sarcomes des petits vaisseaux périphériques, qui comprennent les hémangioendothéliomes épithélioïdes, lésions de grade intermédiaire, et les angiosarcomes, lésions de haut grade intégrant les sarcomes de Kaposi.

2.1 Sarcomes de l'artère pulmonaire

a. Aspects cliniques

Le sarcome de l'artère pulmonaire est une pathologie tumorale rare (incidence 0,001 à 0,03 % par an) et de diagnostic difficile en raison de sa présentation clinique non spécifique et radiologique très proche de celle de l'embolie pulmonaire aiguë et de l'hypertension pulmonaire post embolique chronique [124, 125].

Les sarcomes de l'artère pulmonaire sont observés le plus souvent après 50 ans [126, 127].

Les symptômes consistent en une dyspnée, associée parfois à une douleur thoracique, une toux et des hémoptysies [126, 127].

La présentation clinique peut être suraiguë, ce qui fait fréquemment porter le diagnostic initial d'embolie pulmonaire.

L'échec des anticoagulants, la persistance d'une cyanose ou d'un souffle d'éjection systolique et l'existence de signes généraux (amaigrissement et fièvre dans 40 % des cas),

sont des éléments permettant le diagnostic différentiel [125–127].

b. Aspects histopathologiques

Macroscopiquement, les sarcomes de l'artère pulmonaire se présentent comme des masses endoluminales, polypoïdes ou nodulaires, à base d'implantation sessile sur la paroi de l'artère pulmonaire, ressemblant à un thrombus organisé et pouvant s'étendre en amont vers la valve pulmonaire (Fig. 35A, 36B) [125].

L'aspect histologique est celui d'une prolifération de cellules fusiformes ou pléiomorphes avec un index mitotique élevé. Le sous-type le plus fréquent est le léiomyosarcome (60 % des cas) [2, 125].

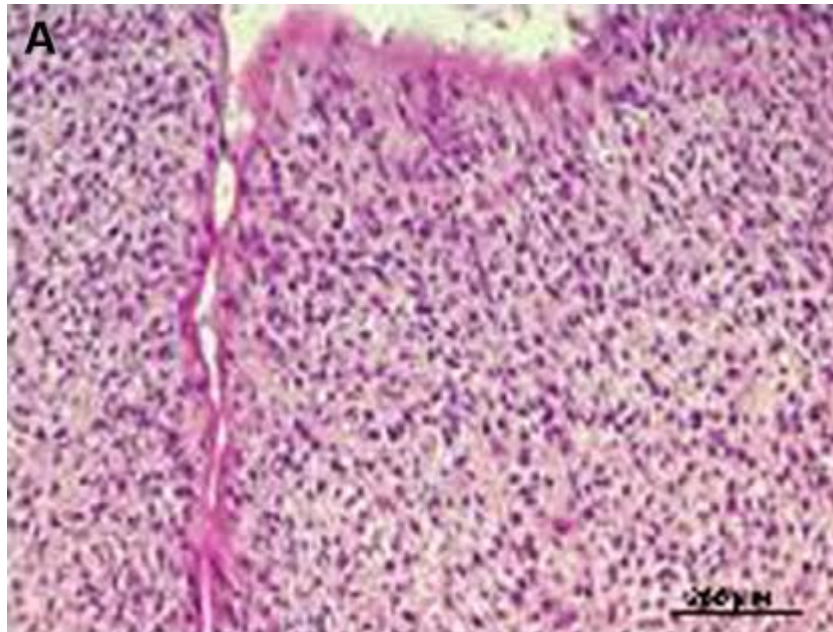


Figure 35 : Lame d'analyse anatomopathologique d'une pièce opératoire confirmant le diagnostic de sarcome intimal peu différencié de haut grade de malignité.

**A. Zones cellulaires (cellules fusiformes et courtes)
dans un fond myxoïde (coloration hématéine-éosine)**

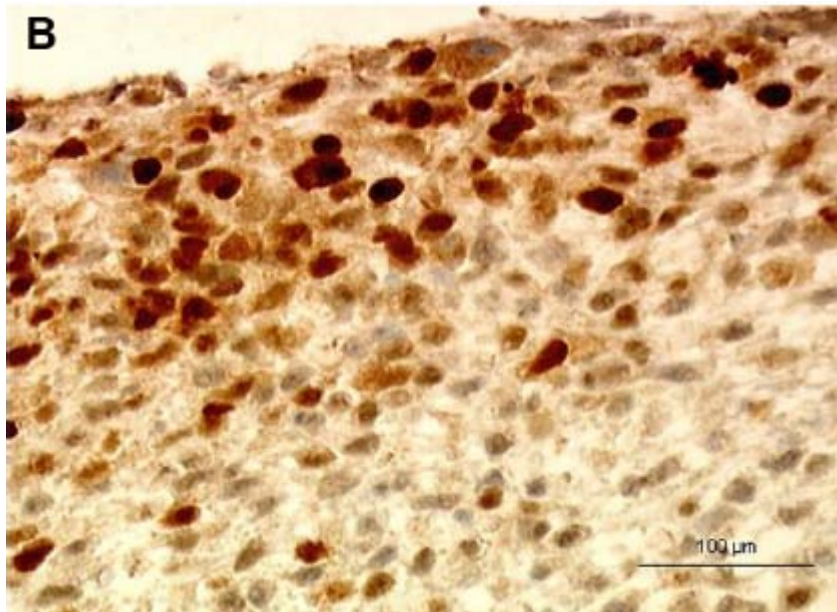


Figure 36 :Lame d'analyse anatomopathologique d'une pièce opératoire confirmant le diagnostic de sarcome intimal peu différencié de haut grade de malignité

B. Étude immunohistochimique montrant une expression de MDM2(homologue humaine de la protéine murine double minute 2)

c. Aspects radiologiques

La radiographie thoracique met en évidence une augmentation de la taille des vaisseaux du hile dans 50 % des cas [127].

La TDM thoracique montre une lésion endoluminale de l'artère pulmonaire, hétérogène et polypoïde, qui, contrairement aux thrombus fibrinocruoriques de l'embolie pulmonaire, forme une transition progressive avec la paroi vasculaire (aspect en « trèfle ») et peut s'associer à une distension vasculaire, à des nodules pulmonaires parenchymateux (40 % des cas), à des plages de verre dépoli dans le territoire infarci (Fig. 37 A ,B,C), et parfois à un envahissement des valves pulmonaires (20 % des cas) [127].

L'angiographie, si elle est pratiquée, peut montrer un mouvement d'avant en arrière du pédicule tumoral, rythmé par les contractions myocardiques, et un gradient de pression entre le tronc de l'artère pulmonaire et l'artère elle-même [126].

L'IRM met en évidence un hypersignal hétérogène en séquences T1, périphérique en séquences T2 et augmenté après injection de gadolinium [126].

La TEP montre une hyperfixation intense intravasculaire.

Ces éléments ne sont pas retrouvés en cas de thrombus fibrinocruorique [128].

Les aspects en échographie cardiaque et en scintigraphie de ventilation-perfusion sont en revanche similaires à ceux de l'embolie pulmonaire.

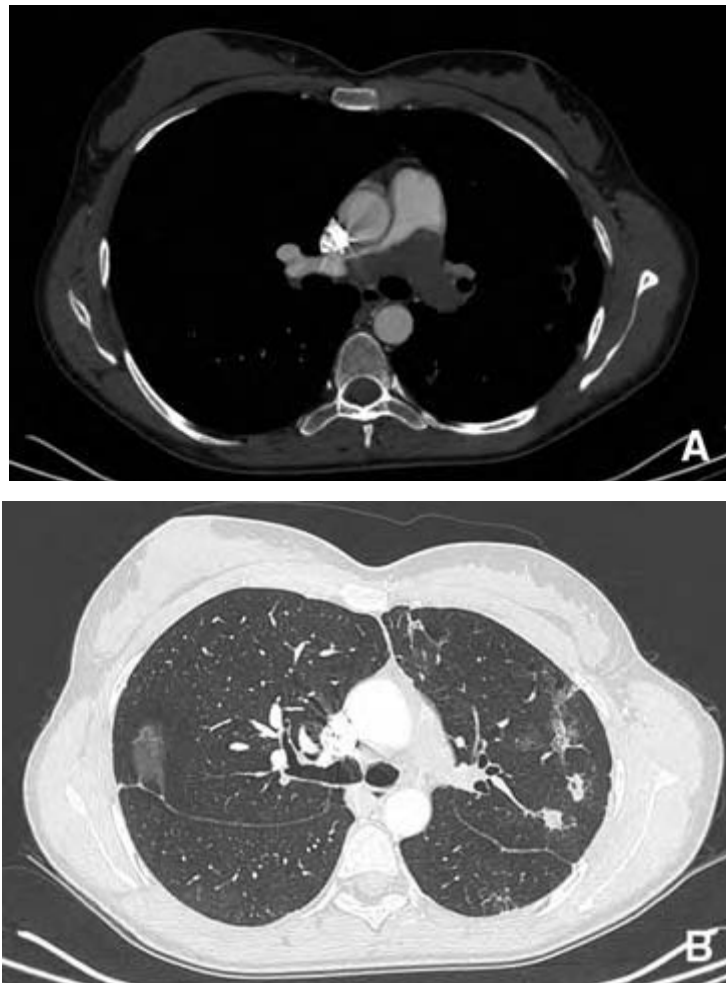




Figure 37 : Sarcome de l'artère pulmonaire chez une patiente de 38 ans ayant présenté une douleur thoracique et une dyspnée aiguë.

- A, B. Tomodensitométrie thoracique : masse obstruant l'artère pulmonaire, associée à des opacités parenchymateuses alvéolaires irrégulières, plurifocales, sans contact pleural.
C. Pièce de pneumonectomie : la tumeur infiltre la paroi de l'artère pulmonaire.

d. Traitement

La chirurgie extensive, seul traitement curatif des sarcomes de l'artère pulmonaire [125–127, 129], consiste habituellement en une résection tumorale suivie d'une reconstruction vasculaire, associées à une pneumonectomie en cas de lésions parenchymateuses (Fig. 37C).

Les taux de résection complète sont compris entre 60 % et 75 %. Quelques cas de tumeurs inextirpables traités par transplantation cardiopulmonaire ont été rapportés, avec une survie sans récurrence similaire à celle observée après résection complète. L'utilisation de la chimiothérapie et de la radiothérapie adjuvantes pourrait être associée à un meilleur pronostic, mais n'a pas fait l'objet d'évaluation spécifique.

e. Pronostic

Contrairement aux sarcomes des tissus mous, le pronostic est essentiellement lié à la localisation intravasculaire et à la durée d'évolution et non au grade tumoral, le décès étant dans la majorité des cas secondaire à la récurrence de l'obstruction de l'artère pulmonaire (60 % des cas) [51].

La réopération est possible dans un tiers des cas. Les décès per-opératoires sont fréquents. Les séries chirurgicales récentes ont rapporté une survie médiane comprise entre 6 et 12 mois, du fait de la progression tumorale locale ou pulmonaire [127-129].

2.2 Sarcomes des petits vaisseaux (Hémangioendothéliome épithélioïde)

L'hémangioendothéliome épithélioïde (HEE) est une tumeur vasculaire rare d'origine endothéliale et de malignité intermédiaire [130].

Longtemps considérée comme une prolifération bronchio alvéolaire et initialement décrite dans la littérature sous le nom d'IVBAT (Intravascular bronchioloalveolar tumour), L'HEE représente 0,03 % de l'ensemble des tumeurs pulmonaires malignes et environ 180 cas ont été rapportés dans la littérature [2]. Les localisations pulmonaires de l'HEE, qui atteint le plus souvent le foie (63 % des cas), représentent la première localisation extrahépatique de la tumeur (10 % des cas), avant l'os (8 % des cas), les tissus mous (7 % des cas) et la peau (6 % des cas) [131].

L'HEE était initialement interprété comme correspondant à une extension intravasculaire de carcinome bronchioloalvéolaire et était dénommé « tumeur bronchoalvéolaire intravasculaire » [130].

Il est aujourd'hui clairement identifié comme une tumeur mésenchymateuse et considéré comme une composante de bas grade d'angiosarcome.

a. Aspects cliniques.

L'HEE intéresse préférentiellement les femmes caucasiennes (80 % des cas) [53, 55] et plusieurs séries anciennes ont discuté le rôle étiologique possible des contraceptifs oraux.

L'âge de survenue compris entre 12 et 65 ans, avec un pic d'incidence entre 35 et 50 ans, est plus tardif que pour les localisations osseuses ou des tissus mous [55].

L'HEE est découvert de façon fortuite dans la moitié des cas et les symptômes révélateurs, quand ils existent au niveau pulmonaire (3 % des cas), sont aspécifiques et

dépendent de la localisation et de l'extension des lésions : douleur thoracique, toux sèche, dyspnée, hémoptysie, hippocratismes digitaux [55]. Des râles crépitants inspiratoires sont retrouvés dans un tiers des cas.

b. Aspects histopathologiques.

L'HEE se présente sous la forme de nodules polypoïdes, avec une zone centrale paucicellulaire, parfois nécrotique ou calcifiée. Ces nodules sont typiquement localisés dans les espaces alvéolaires, avec une croissance angiocentrique (**Fig. 38A 39B,C40**).

La tumeur progresse en envahissant de proche en proche bronchioles et alvéoles au travers des pores de Kohn et des septa alvéolaires. Il existe un marquage immunohistochimique positif pour le facteur VIII, le CD31 et le CD34 [2, 130, 131].

Au plan cytogénétique, une étude récente a montré l'existence d'un réarrangement chromosomique unique, intéressant le gène PAX7, dont la valeur physiopathologique est inconnue [132]. Le diagnostic d'HEE est possible par biopsie transbronchique.

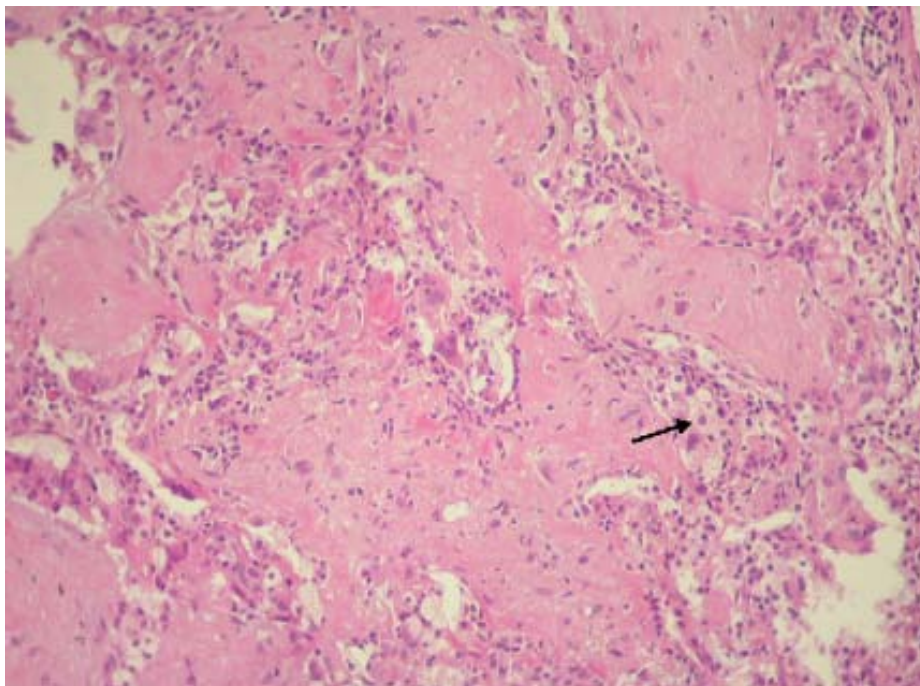


Figure 38(A) Coupe histologique d'un nodule d'HEE tissu néoformé hyalin siège de capillaires rudimentaires et de cellules tumorales atypiques, volumineuses et vacuolisées (flèche) (×200).

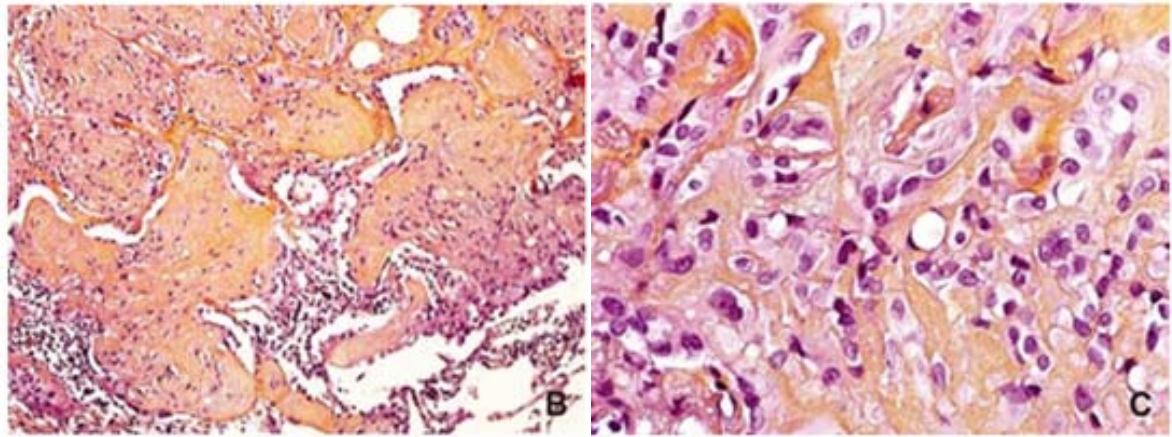


Figure 39 (B) Aspect histopathologique de nodules hypocellulaires avec extension micropolypôïde vers les espaces alvéolaires.
(c) nodules présentant cellularité plus importante en périphérie

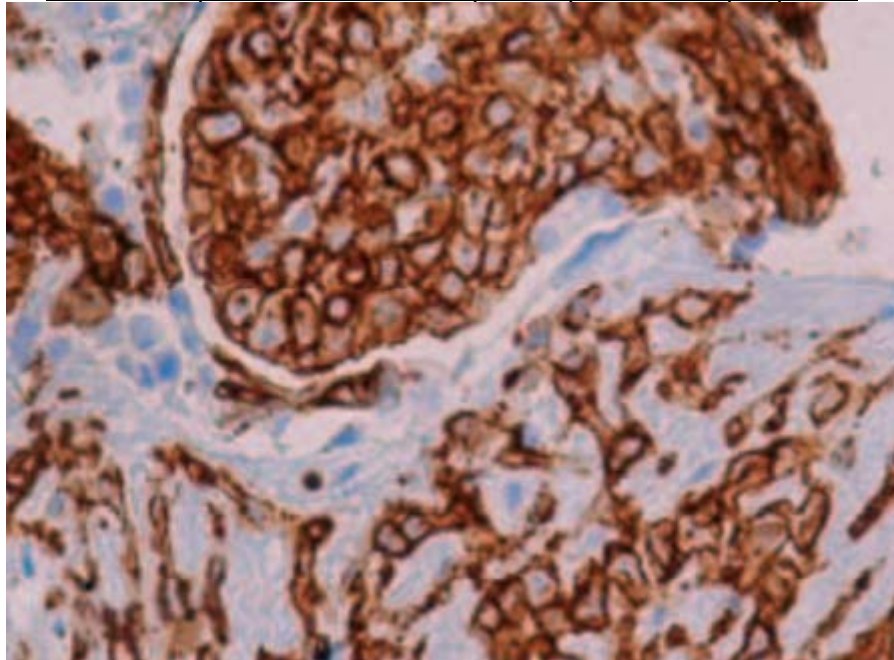


Figure 40 : Marquage des cellules tumorales par l'anticorps anti CD34 (réalisé sur automate Ventana XT, grossissement $\times 200$).

c. Aspects radiologiques :

L'HEE se présente soit sous la forme de nodules pulmonaires multiples et bien limités (73 % des cas), soit sous la forme d'une infiltration interstitielle diffuse (27 % des cas) [131, 133]. Les nodules d'HEE sont confluents et localisés au niveau périvasculaire (**Fig.41**).

La croissance est habituellement lente.

La taille des nodules est comprise entre 3 et 50 mm et le nombre de nodules entre 10 et 20, bien que 25 % des patients présentent plus de 20 nodules. L'HEE se présente sous la forme de nodule pulmonaire unique dans 8 % des cas.

Les nodules sont calcifiés dans 20 % des cas. L'IRM met en évidence un hypersignal concentrique, caractéristique de la nature vasculaire des lésions [133]. L'HEE se présente plus rarement sous la forme d'une miliaire carcinomateuse avec, à la TDM, des opacités en « verre dépoli » diffuses associées à des micronodules périvasculaires. L'atteinte médiastinale est rare (moins de 5 % des cas). L'HEE est une tumeur hypermétabolique en TEP [134]. Il peut se localiser préférentiellement dans la plèvre où il simule le mésothéliome.



Figure41 :TDMThoracique fenêtre parenchymateuse montrant de multiples nodules du parenchymateuxparfois excavés (flèche)à limites nettes et à contours discrètementspiculés par endroits

d. Traitement :

L'évolution des HEE est lente et des observations de régression spontanée de nodules pulmonaires ont même été rapportées (Fig .42).

Une attitude de surveillance pourrait donc être adoptée chez les patients asymptomatiques. En cas de lésions rapidement évolutives (qui correspondent à des HEE de haut grade), la plupart des séries rapportent une chirurgie extensive des nodules pulmonaires, permettant souvent en un temps le diagnostic et le traitement exclusif de la

tumeur [135, 136]. Si les résections partielles, à type de segmentectomie ou de wedge-résection, ont été identifiées comme étant associées à une survie sans récurrence plus courte [135], la chirurgie itérative des nodules, en cas de récurrence exclusivement intra pulmonaire, permet l'obtention de survies prolongées. La transplantation, proposée en cas d'HEE hépatique primitif localisé, pourrait constituer une option thérapeutique en cas de lésions pulmonaires multiples, sans métastases systémiques ou médiastinales. Un suivi scanographique régulier est donc nécessaire pour dépister précocement ces récurrences. En cas de maladie diffuse, la chimiothérapie (à base de 5-fluorouracile, de cyclophosphamide, de mitomycine C, ou de vincristine) et la radiothérapie sont inefficaces [133].

Une observation récente a néanmoins rapporté l'efficacité de la combinaison de cisplatine et d'étoposide chez un patient atteint d'HEE pulmonaire [136]. Les traitements antiangiogéniques n'ont pas été à ce jour testés au cours de l'HEE.

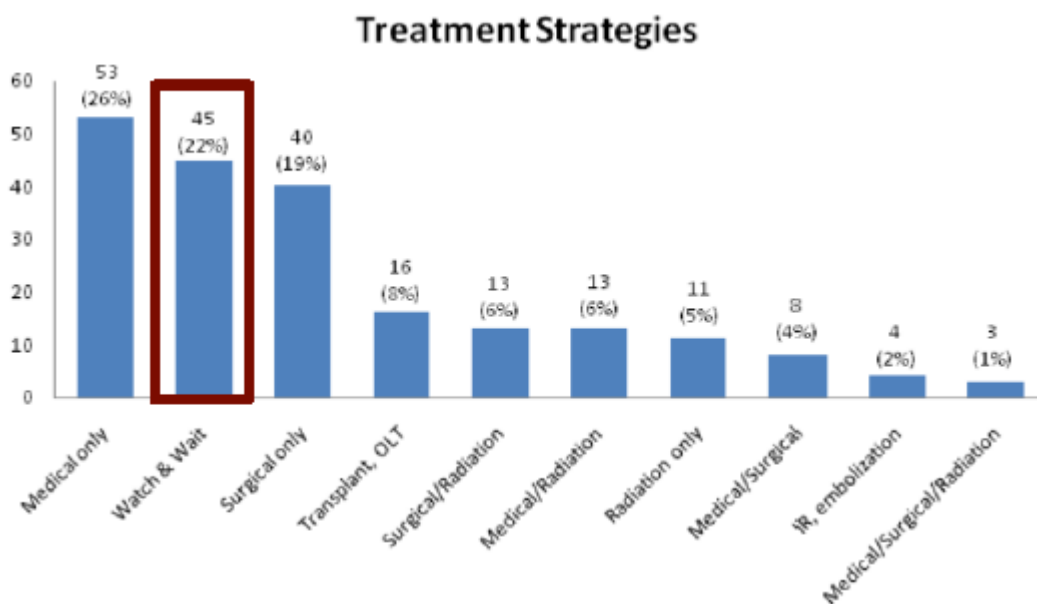


Figure42: Stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des HEE

e. Pronostic :

La médiane de survie de l'HEE est, dans les séries générales incluant des patients porteurs d'une atteinte hépatique ou pulmonaire, comprise entre 5 et 6 ans, du fait de la croissance lente des nodules, de leur possible régression spontanée et de la faible incidence des métastases (le plus souvent pulmonaires, osseuses et ganglionnaires) [9, 133].

Les facteurs pronostiques défavorables identifiés dans la littérature sont le sexe masculin, des hémoptysies au diagnostic, une extension endobronchique, endovasculaire, ou médiastinale de la tumeur, et la présence d'un épanchement pleural [135].

2.3 Angiosarcome :

Les angiosarcomes épithélioïdes et les sarcomes de Kaposi pulmonaires primitifs sont des tumeurs vasculaires de haut grade exceptionnelles [2, 9, 133].

Les symptômes sont similaires à ceux de l'HEE, mais les hémoptysies sont plus fréquentes et souvent révélatrices. L'imagerie met en évidence de multiples nodules bilatéraux entourés d'un halo de verre dépoli, témoin de l'invasion vasculaire, et un hypersignal en « chou-fleur » à l'IRM en séquence T2 [133].

La stratégie thérapeutique n'est pas établie, l'extension tumorale contre-indiquant habituellement la chirurgie et la radiothérapie, la chimiothérapie étant peu efficaces. La survie globale est inférieure à 1 an.

C. Lymphomes pulmonaires primitifs

Le lymphome pulmonaire primitif se définit comme un lymphome atteignant le parenchyme pulmonaire, de façon uni- ou bilatérale, sans localisation extrapulmonaire ou médullaire initiale ou dans les 3 mois suivant le diagnostic [137].

D'un point de vue clinique, sont également considérés comme pulmonaires primitifs des lymphomes pour lesquels le poumon est le principal site atteint, malgré des adénopathies médiastinales ou systémiques satellites [137-138]. Les lymphomes pulmonaires primitifs représentent 0,4 % de l'ensemble des lymphomes [139-140] et de 15

% à 30 % de l'ensemble des tumeurs pulmonaires rares [2]. Les principaux sous-types sont le lymphome du MALT et la granulomatose lymphomatoïde.

Les lymphomes à grandes cellules B, de haut grade, et les autres sous-types de lymphomes sont exceptionnels, sauf en cas d'immunodépression systémique.

1. Lymphomes du « mucosa-associated lymphoid tissue » (MALT)

Les lymphomes du MALT sont des lymphomes de la zone marginale, de type B ; ils partagent certaines caractéristiques des lymphomes du MALT localisés dans d'autres organes [9].

Ce sont des lymphomes de bas grade de malignité, qui représentent 70 % à 90 % des lymphomes pulmonaires primitifs.

a. Aspects cliniques

Les lymphomes du MALT ont principalement été décrits chez des patients de plus de 45 ans, avec une prédominance masculine, mais peuvent être également observés chez des sujets plus jeunes, immunodéprimés notamment du fait d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, ou en association avec certaines connectivites (syndrome de Gougerot-Sjögren ou polyarthrite rhumatoïde), en association avec une infection à Epstein-Barr virus [141,142 ,143]. Plus de 60 % des patients sont asymptomatiques au diagnostic. Les symptômes sont aspécifiques, incluant toux, dyspnée et douleur thoracique [138-141]. Contrairement aux autres localisations lymphomateuses, les signes « B » (fièvre vespérale, sueurs et amaigrissement) sont exceptionnels. L'association avec une gammopathie monoclonale à IgG est fréquente (30% des cas) [138, 139].

b. Aspects histopathologiques :

Les lymphomes du MALT se présentent sous la forme d'une prolifération lymphoïde monomorphe, (Fig 43,44) s'étendant le long des axes bronchovasculaires et des septa

interlobulaires et comblant progressivement les espaces aériens alvéolaires [9].

Les cellules tumorales sont des cellules plasmocytoïdes, des cellules entrocitoïdes, des petits lymphocytes réguliers, ou des cellules de grande taille mal caractérisées.

L'immunohistochimie est déterminante dans la caractérisation du sous-type tumoral B, avec une positivité des marqueurs pan-B CD20, CD79 et une négativité des marqueurs CD5 et CD10 [9].

La prolifération est monotypique, avec une expression exclusive d'immunoglobulines (Ig) M de surface, ou de chaînes légères kappa ou lambda [9, 142], mais l'abondance des lymphocytes T ou B accompagnateurs rend la démonstration de la monoclonalité parfois difficile. Certains remaniements chromosomiques sont fréquents, comme les translocations t(1 ; 14) (p22 ; q32), impliquant les gènes BCL10 et IgH, et t(11 ; 18) (q21 ; q21) impliquant API2 et MALT1. Leur signification est indéterminée.

Le diagnostic requiert, dans la majorité des cas, une biopsie tumorale, les examens cytologiques obtenus à partir de prélèvements endobronchiques ou transcutanés, même s'ils peuvent mettre en évidence la prolifération lymphoïde de type B, exprimant le CD20 en immunocytochimie, ne permettant pas d'exclure une prolifération lymphoïde réactionnelle, une bronchiolite folliculaire, une pneumopathie interstitielle lymphoïde, ou hyperplasie lymphoïde nodulaire [9, 138, 142].

L'analyse de la clonalité des cellules lymphoïdes, par l'étude des réarrangements géniques spécifiques, pourrait cependant augmenter la spécificité de ces examens [143].

Alors que les lymphomes du MALT extrapulmonaires sont fréquemment associés à une inflammation chronique d'origine infectieuse bactérienne (*Helicobacter pylori* pour les localisations digestives et *Chlamydia psittaci* pour les localisations annexielles oculaires), aucune association de ce type n'a encore clairement été mise en évidence pour les lymphomes pulmonaires du MALT (bien que des associations à l'hépatite C chronique aient été décrites).

L'absence physiologique de MALT dans le parenchyme pulmonaire suggère

néanmoins l'implication d'une inflammation chronique dans la genèse de cette tumeur (tabagisme, maladies auto-immunes).

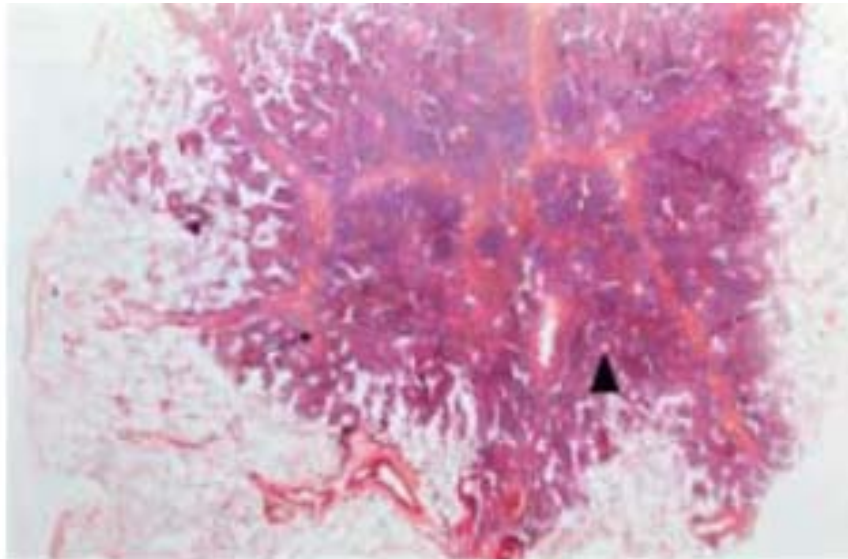


Figure 43 : Lymphome pulmonaire de type MALT prolifération de siège pérbronchovasculaire (tête de flèche : septa interalvéolaire ; flèche : lumière vasculaire)

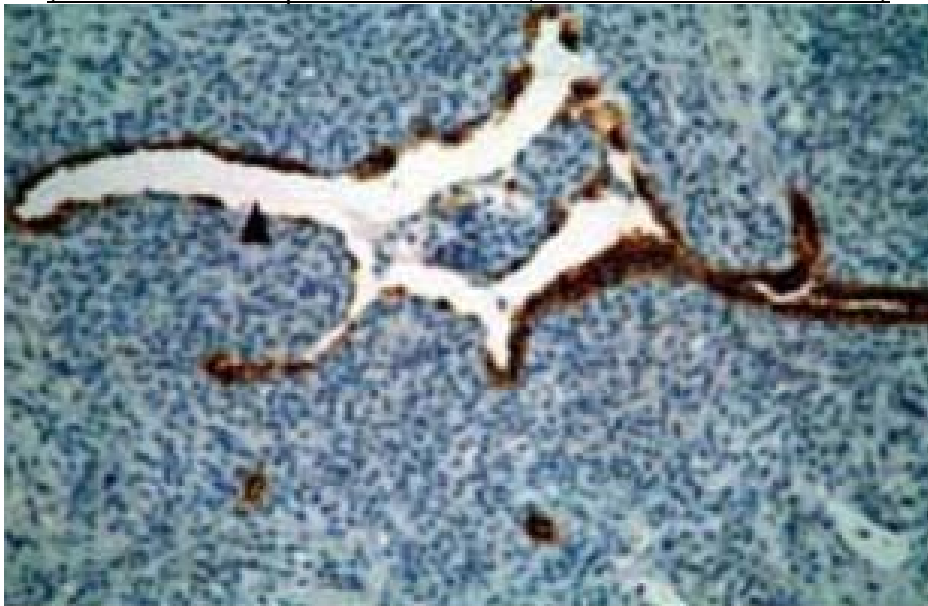


Figure44 : Lymphome pulmonaire de type MALT. Lésion lymphoépithéliale, avec épithélium bronchiolaire masqué ou partiellement détruit par l'infiltrat lymphoïde (tête de flèche : lumière bronchiolaire). Cellules épithéliales résiduelles mises en évidence par un anticorps anticytokératine (immunohistochimie : avidine-biotine peroxydase ; x 10).

c. Aspects radiologiques :

Plusieurs présentations radiologiques ont été décrites :

La plus fréquente et la plus évocatrice est la forme pneumonique, avec un aspect de condensation alvéolaire comprenant un alvéolobronchogramme aérique (**Fig.45A, B**). La localisation dans lobe moyen est la plus fréquente, la présentation pseudotumorale, avec une masse de taille comprise entre 2 et 25 cm, bien délimitée et présentant parfois un alvéologramme aérique, (**Fig46,47**) la forme infiltrante avec des opacités en « verre dépoli » diffuses, correspondant à un stade précoce de la maladie, avant que les cellules lymphomateuses n'envahissent les espaces alvéolaires distaux [138-144, 145].

Les présentations radiologiques mixtes sont fréquentes, en particulier l'association de nodules et d'opacités périphériques.

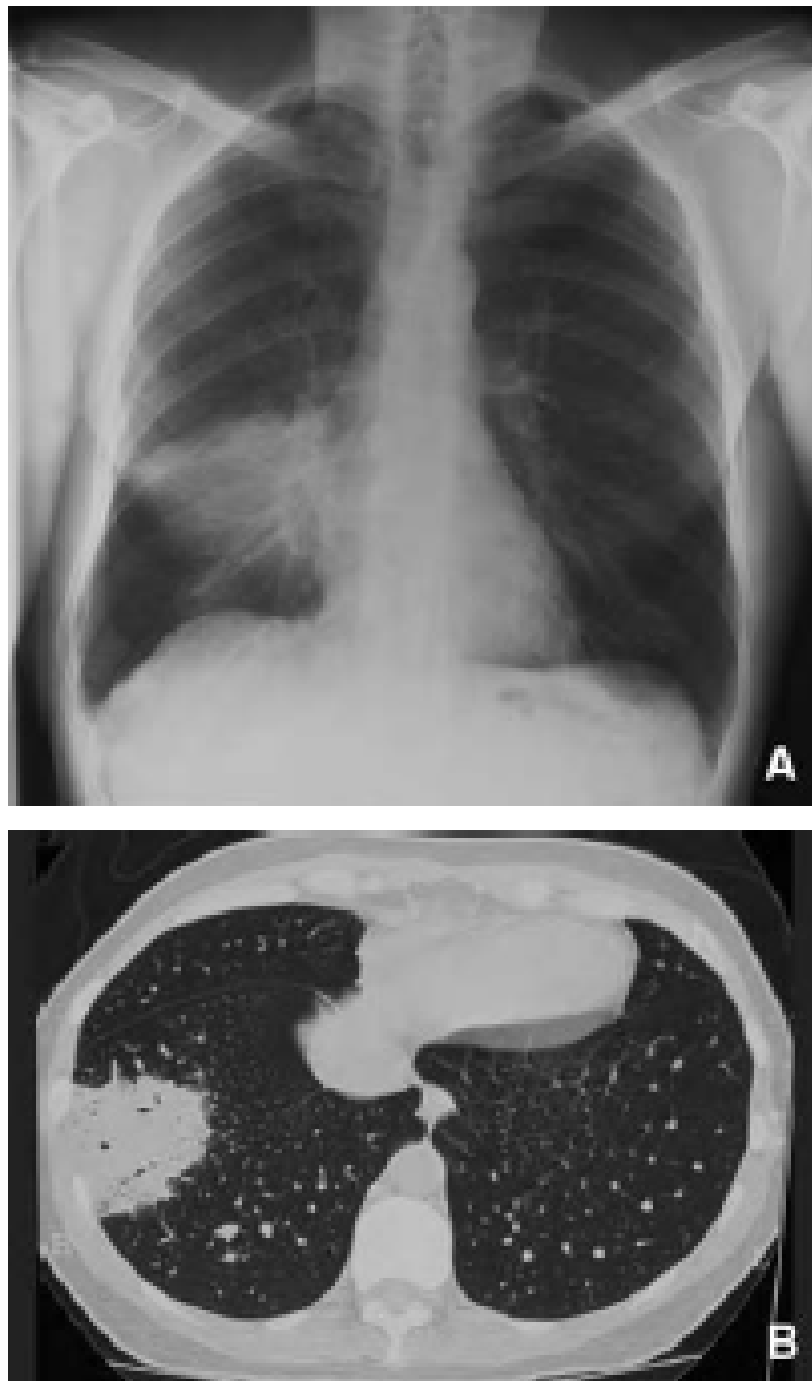


Figure 45 : Lymphome *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) pulmonaire primitif chez un patient de 59 ans.

A. La radiographie thoracique, réalisée de façon systématique, montre une opacité alvéolaire lobaire inférieure droite.

B. Après antibiothérapie prolongée, la tomodensitométrie montre une masse solide avec un alvéolobronchogramme alvéolaire.



Figure46 :TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant des micronodules sous-pleuraux et péri-bronchovasculaires (flèches pleines) avec bronchiolectasies distales (flèche creuse)

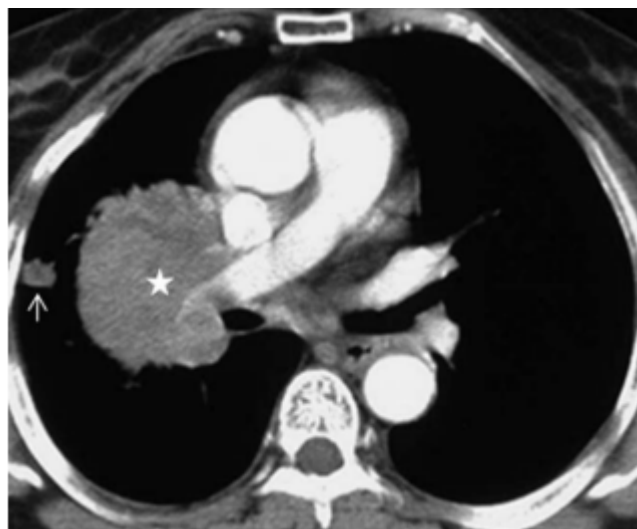


Figure47 :TDM thoracique avec injection de PDC en fenêtre médiastinale montrant une masse proximale trilobaire droite (étoile) avec nodule satellite (flèche) Lymphome pulmonaire primitif à grandes cellules de haut grade de malignité

d. Traitement

Le traitement des lymphomes du MALT dépend de l'extension tumorale.

En cas de lésion nodulaire, la chirurgie est parfois réalisée d'emblée, à visée diagnostique et thérapeutique.

Chez les patients asymptomatiques, une simple surveillance des lésions peut être

initialement proposée.

En présence d'un envahissement pulmonaire plus important, différentes options thérapeutiques ont été rapportées, de la chirurgie à la radiothérapie exclusives, en passant par les monochimiothérapies à base de chlorambucil ou plus récemment de fludarabine, ou de rituximab. Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, efficace et bien toléré, pourrait représenter une alternative à la chimiothérapie, en particulier en cas de translocation t(11 ; 18). Les données actuelles sont en faveur de l'utilisation de ces traitements systémiques dans les lymphomes du MALT, considérés de plus en plus comme une atteinte systémique de l'immunité muqueuse, dès le stade précoce [139, 141].

La chirurgie n'a d'ailleurs pas été identifiée comme un facteur pronostique significatif dans les séries récentes [139].

e. Pronostic :

Le pronostic des lymphomes pulmonaires primitifs du MALT est excellent, ces tumeurs demeurant, jusqu'à un stade avancé, localisées au poumon. Les études historiques ont rapporté des taux de survie à 5 ans supérieurs à 80 % et la mise à disposition récente du rituximab pourrait encore augmenter ces résultats [138].

Les récurrences locales ou systémiques, rapportées dans près de la moitié des cas, répondent à la chimiothérapie dans la majorité des cas.

La transformation en lymphome de haut grade a été décrite dans 5 % des cas. Les facteurs pronostiques identifiés incluent l'âge et l'existence d'une amylose associée.

2. Granulomatose lymphomatoïde :

La granulomatose lymphomatoïde, précédemment dénommée «lymphome angiocentrique» et initialement considérée comme une maladie inflammatoire granulomateuse proche de la maladie de Wegener, est une tumeur lymphoïde B, pouvant atteindre différents organes, comme le cerveau, la peau ou le foie, le poumon étant la localisation la plus fréquente [137].

a. Aspects cliniques :

La granulomatose lymphomatoïde touche des patients d'âge moyen compris entre 40 et 50 ans, avec une prédominance masculine [145, 146, 147]. La plupart des patients sont symptomatiques, avec toux, dyspnée, douleurs thoraciques et des signes systémiques (fièvre, amaigrissement). L'absence d'adénopathies périphériques est la règle.

La granulomatose lymphomatoïde peut survenir après une période d'immunodépression prolongée.

b. Aspects histopathologiques :

La granulomatose lymphomatoïde est une prolifération de petits lymphocytes et d'un nombre variable de grandes cellules lymphoïdes atypiques immunoblastiques parfois « sternbergoides », associées à des plasmocytes et des histiocytes, réalisant un infiltrat polymorphe, atypique, angiocentrique, envahissant les parois vasculaires du sous-endothélium à l'adventice. L'immunohistochimie permet la caractérisation des lymphocytes B et T CD4+ présents au sein de ces infiltrats [2, 148].

Le principal diagnostic différentiel est la maladie de Wegener qui, contrairement à la granulomatose lymphomatoïde, est une inflammation granulomateuse polyclonale avec vascularite nécrosante. La biopsie pulmonaire est souvent nécessaire pour permettre ce diagnostic différentiel.

c. Aspects radiologiques :

L'imagerie met en évidence des nodules ou des masses parenchymateuses multiples, bilatérales, bien délimitées, de taille comprise entre 2 et 5 cm et localisées dans les régions péribronchovasculaires, typiquement des lobes inférieurs [2, 147, 148]. Comme au cours de la maladie de Wegener, les nodules peuvent également être confluents et former des masses excavées.

d. Traitement :

Les thérapeutiques utilisées le plus fréquemment au cours de la granulomatose lymphomatoïde sont les associations de corticostéroïdes, de cyclophosphamide et de rituximab [149]

e. Pronostic :

Bien que certaines observations de rémission spontanée aient été rapportées, le pronostic de la granulomatose lymphomatoïde est médiocre, avec une survie à 5 ans comprise entre 30 % et 40 %, du fait d'une évolution vers un lymphome de haut grade dans 20 % à 50 % des cas [2]. Les facteurs pronostiques identifiés dans la littérature sont, comme au cours des lymphomes, l'âge, la réponse à la chimiothérapie de première ligne et l'étendue des lésions. La granulomatose lymphomatoïde est de plus en plus considérée comme un lymphome de bas grade. Certains auteurs ont défini plusieurs grades histopathologiques, en fonction du degré d'atypie cellulaire et de nécrose, afin de prédire le risque d'évolution vers un lymphome de haut grade et d'identifier les patients devant faire l'objet d'un traitement agressif [148].

3. Lymphangioliomyomatose pulmonaire :

Lymphangioliomyomatose (LAM) pulmonaire est une maladie rare, qui survient de manière sporadique ou dans le cadre d'une maladie d'origine génétique, la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB). La forme sporadique de la LAM atteint environ 1/400 000 femmes adultes. Elle atteint presque exclusivement les femmes en période d'activité génitale [150], mais peut occasionnellement se révéler après la ménopause.

La prévalence de la STB est d'environ 1/12 000 à 1/14 000 [151] ; au cours de la STB, la LAM est présente à la tomodensitométrie (TDM) thoracique chez 30 à 40 % des femmes adultes [152,153], mais il semble que seulement 2 à 3 % des patientes atteintes de STB développent des manifestations cliniques de LAM pulmonaire. La LAM associée à la STB est donc théoriquement plus fréquente que la LAM sporadique.

Au cours de la STB, la LAM peut survenir très exceptionnellement chez les hommes et les enfants.

La LAM est caractérisée par une prolifération dans les poumons de cellules proches des cellules musculaires lisses et par la destruction kystique progressive des poumons [154].

Les patientes atteintes de LAM développent habituellement des pneumothorax récidivants, une dyspnée progressive, puis une insuffisance respiratoire chronique obstructive [155].

Les atteintes extrapulmonaires sont dominées par les angiomyolipomes rénaux. Des recommandations internationales ont été établies récemment par l'European respiratory society [156].

a. Aspects cliniques :

Les symptômes pulmonaires de la LAM sont la survenue de pneumothorax récidivants, une dyspnée d'effort progressive, et parfois des épanchements pleuraux chyleux [155,157-158]. Un pneumothorax est la manifestation révélatrice de la maladie chez 40%des patientes, et survient chez 66%des patientes au cours de la maladie [159,160].

Le taux estimé de récurrence après un premier pneumothorax est d'environ 75 % [156,161].

Les autres symptômes respiratoires comportent une toux, et de rares hémoptysies et chyloptysies liées à l'obstruction des capillaires et des lymphatiques pulmonaires par les cellules de LAM. Les angiomyolipomes rénaux sont des tumeurs bénignes présentes chez 50 % environ des patientes atteintes de LAMsporadique et 80 % des LAM avec STB [162,163]. Lorsqu'ils sont présents, les angiomyolipomes contribuent au diagnostic s'ils sont associés à une maladie pulmonaire kystique multiple [7].

Asymptomatiques dans la moitié des cas, les angiomyolipomes sont susceptibles d'être des complications hémorragiques (douleur abdominale aiguë,

Hématurie, occasionnellement hémorragie menaçante) en particulier lorsqu'ils mesurent plus de 4 cm de diamètre ou comportent des anévrismes artériels de plus de 5 mm [164]. Les angiomyolipomes survenant au cours de la STB sont plus volumineux, plus fréquemment bilatéraux, et davantage sujets à hémorragie que ceux survenant au cours de la LAM sporadique.

Les autres atteintes extrapulmonaires de la LAM incluent des lymphadénopathies (médiastinales, abdominales, ou périphériques), des épanchements pleuraux et péritonéaux chyleux, des lymphangioliomyomes [155,157].

Une fréquence accrue de méningiome a été observée. Les lymphangioliomyomes sont des masses kystiques de taille variable et potentiellement fluctuante durant la journée, de localisation le plus souvent abdominale, rétropéritonéale, ou pelvienne, et plus rarement médiastinale ou cervicale.

b. Aspects radiologiques :

La TDM thoracique de haute résolution est la technique d'imagerie recommandée pour le diagnostic, le bilan, et le suivi de la LAM. La présentation caractéristique de la LAM comporte de multiples (> 10) kystes à parois fines, ronds, de contours bien

Définis, remplis d'air, dont la taille peut varier de 2 – 5 mm à 30mm[165-166]. Les kystes sont disséminés dans l'ensemble des poumons au sein d'un parenchyme pulmonaire d'aspect normal, sans prédominance ou épargne de territoires pulmonaires(Fig.48,49,50).

La paroi des kystes est à peine visible ou peut atteindre 2 mm. La présentation à la TDM est considérée comme compatible avec la LAM lorsque seulement 2 à 10 kystes sont présents. Exceptionnellement, un aspect de micronodules multiples peut être observé chez les patients atteints de STB ; il traduit des lésions d'hyperplasie multifocale micronodulaire des pneumocytes.

Une TDM abdominopelvienne en coupes fines contiguës de 3 mm ou moins, avec et sans injection intraveineuse de produit de contraste non ionique, est recommandée au moment du diagnostic de la LAM, pour identifier les angiomyolipomes et autres lésions abdominales éventuelles (lymphangiomyomes, lymphadénopathies) [156,163]

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale peut être utile lorsque la STB est suspectée, ou en présence de symptômes compatibles avec un méningiome, dont le risque est accru au cours de la LAM et dont la croissance peut être accélérée par la progestérone parfois prescrite. Inversement, une TDM thoracique est recommandée chez les patientes atteintes de

STB pour le dépistage de la LAM ; elle peut être pratiquée à l'âge de 18- 20 ans, puis de 30-40 aussi si elle est négative, ou en cas de symptômes respiratoires persistants non expliqués [156].

Une TDM thoracique doit également être réalisée à la recherche de la LAM chez les patientes chez lesquelles est diagnostiqué un angiomyolipome rénal en particulier s'il est bilatéral.

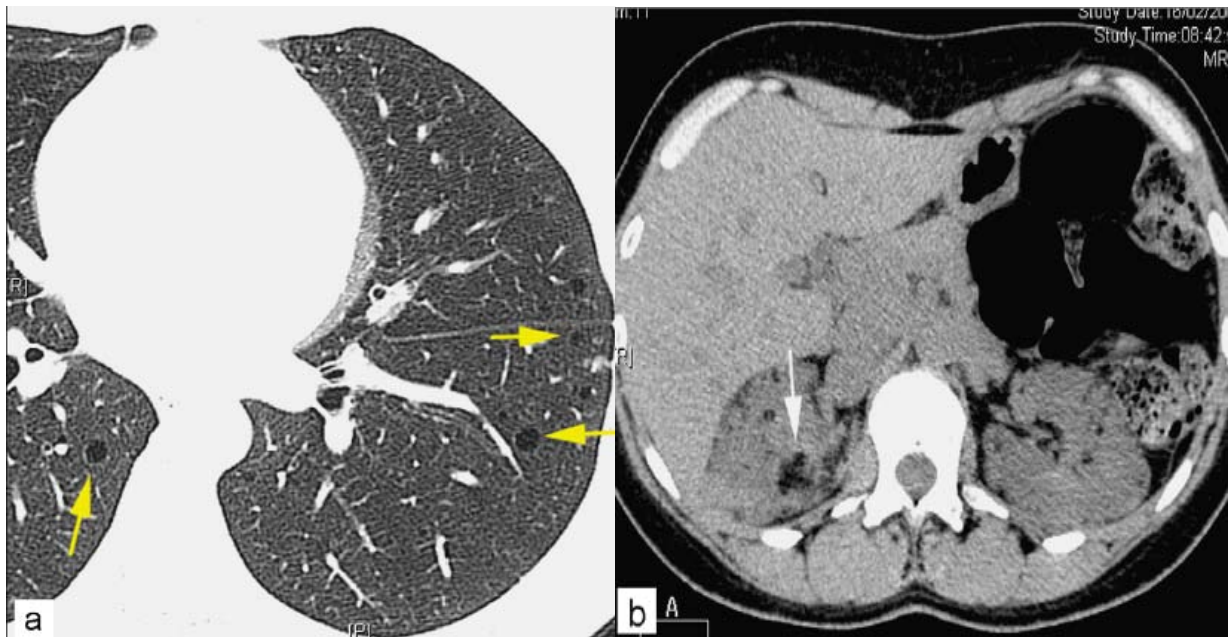


Figure 48 : a : (TDM) thoracique de haute résolution chez une patiente atteinte de lymphangioléiomyomatose sporadique à un stade peu évolué de la maladie, montrant quelques kystes pulmonaires multiples à paroi très fine (flèches jaunes)
b : TDM abdominale de la même patiente montrant un angiomyolipome bilatéral (flèche blanche)

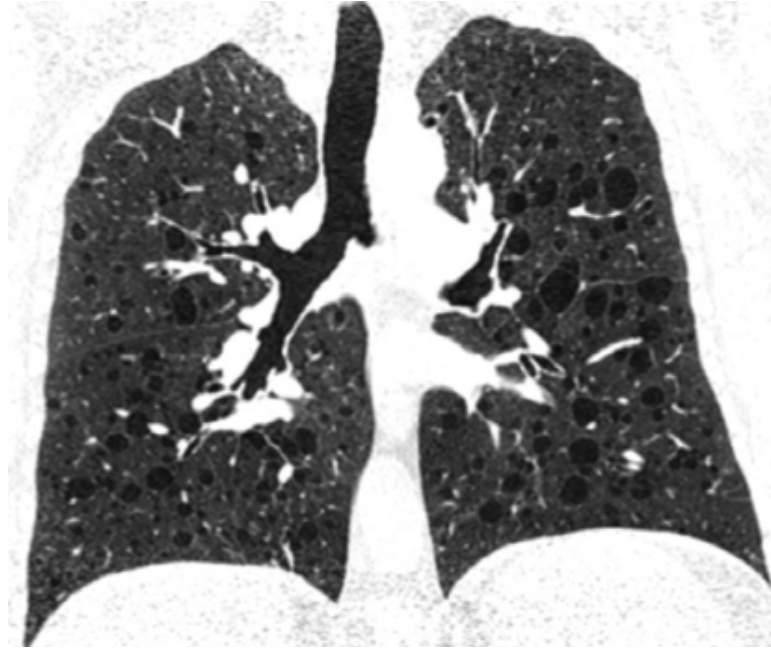


Figure49:TDM thoracique de haute résolution en reconstruction frontale chez une patiente atteinte delymphangioléiomyomatose sporadique, montrant de multiples kystes pulmonaires à paroi très fine



Figure50 :TDM thoracique montrant un pneumothorax droit et des kystes pulmonaires chez une patiente atteinte delymphangioléiomyomatose sporadique.

c. Prise en charge thérapeutique :

Du fait de la rareté de la maladie, on ne dispose pas encore d'essai thérapeutiques contrôlés au cours de la LAM pulmonaire. Les recommandations reposent en grande part sur un consensus d'experts [156] et les données de séries rétrospectives [155,157-158].

Les patientes doivent être encouragées à maintenir un poids normal et s'abstenir de fumer. Elles doivent être averties du risque de pneumothorax et de la nécessité de consultation médicale urgente dans le cas de la survenue de symptômes de pneumothorax (douleur thoracique brutale, essoufflement ou majoration de l'essoufflement) [156].

Au stade d'insuffisance respiratoire avec hypoxémie, une oxygénothérapie de longue durée est proposée selon les mêmes critères qu'au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Une oxygénothérapie de déambulation est parfois proposée aux patientes ayant une désaturation importante à l'exercice et une incapacité lors des efforts de la vie quotidienne. La réadaptation respiratoire peut être proposée aux patientes avec LAM qui sont limitées par la dyspnée [156] mais n'a pas été évaluée dans cette indication. Les voyages aériens ne sont pas systématiquement contreindiqués, mais les patientes doivent être averties de ne pas voyager si des symptômes respiratoires récents n'ont pas été évalués il n'est pas établi que le voyage aérien augmente le risque de nouveau pneumothorax, mais il peut aggraver un pneumothorax préexistant. Une oxygénothérapie est parfois nécessaire durant le vol en cas de maladie évoluée.

Il est suspecté que la grossesse puisse accélérer le déclin de la fonction respiratoire au cours de la LAM chez certaines et les patientes doivent être informées d'un risque accru de pneumothorax et d'épanchement pleural chyleux durant la grossesse.

La contraception hormonale contenant des oestrogènes et le traitement hormonal substitutif de la ménopause doivent être évités [156]

Un traitement bronchodilatateur inhalé est conseillé chez les patientes dont l'obstruction aérienne est partiellement réversible (un quart des cas)

d. Pronostic :

Le pronostic de la LAM est difficile à évaluer sur le plan individuel du fait de la grande variabilité interindividuelle de la gravité et de l'évolutivité de la maladie. La vitesse de déclin du volume expiratoire maximal en une seconde est l'un des principaux facteurs pronostiques identifiés ; son évaluation nécessite un suivi pneumologique régulier [156].

La mortalité au cours de la LAM est de l'ordre de 10 à 20 %, 10 ans après le début des symptômes, et de 30 %, 10 ans après la biopsie pulmonaire [155]

4. lymphomes diffus à grandes cellules B pulmonaires primitifs :

L'incidence des lymphomes diffus à grandes cellules B pulmonaires primitifs est certainement sous-estimée du fait que leur évolution potentiellement rapide vers les aires ganglionnaires médiastinales et extrathoraciques peut masquer leur point de départ pulmonaire. Ces lymphomes ont été principalement décrits chez les patients immunodéprimés [144].

La symptomatologie est souvent floride et il existe de multiples masses intraparenchymateuses pulmonaires, bilatérales, de taille variable et bien délimitées, préférentiellement localisées dans les lobes inférieurs. Les caractéristiques histopathologiques sont similaires à celles des lymphomes ganglionnaires.

Le traitement associe le plus souvent rituximab et chimiothérapie à base d'adriamycine, de prednisone et de cyclophosphamide [137, 142]. L'évolution est plus défavorable que celle des lymphomes B de la zone marginale (MALT), avec une survie à 5 ans comprise entre 50 % et 70 %.

D. Carcinomes mucoépidermoïdes :

Les carcinomes mucoépidermoïdes sont des tumeurs survenant habituellement au niveau des glandes salivaires et qui atteignent plus rarement l'arbre trachéobronchique et le parenchyme pulmonaire de façon primitive.

Ces tumeurs représentent entre 0,06 % et 0,12 % de l'ensemble des tumeurs bronchopulmonaires [2, 167].

a. Aspects cliniques :

Les carcinomes mucoépidermoïdes surviennent chez l'adulte essentiellement entre 20 et 30 ans [167–170]. Les tumeurs de haut grade (30 % des cas) sont décrites chez des patients plus âgés.

L'obstruction bronchique et les hémoptysies sont un mode de découverte fréquent.

Les carcinomes mucoépidermoïdes de haut grade sont métastatiques au diagnostic dans 20 % des cas, avec des métastases le plus souvent hépatiques, sous-cutanées et osseuses

b. Aspects histopathologiques :

Les carcinomes mucoépidermoïdes sont constitués de cellules épithéliales épidermoïdes, de cellules mucineuses caliciformes et de cellules intermédiaires. Le stroma tumoral, myxoïde ou fibreux, est constitué de kystes mucineux et de matériel hyalin dense. L'index mitotique, le degré d'atypie cellulaire et l'importance des remaniements nécrotiques permettent la distinction de carcinomes mucoépidermoïdes de bas et de haut grade [2, 9, 167](Fig .51). Les tumeurs de haut grade se caractérisent par une prédominance des cellules épidermoïdes et intermédiaires, au détriment des cellules mucoïdes et ressemblent aux carcinomes épidermoïdes. Les cellules tumorales n'expriment pas les cytokératines-7 et 20, mais peuvent être marquées par les anticorps anticytokératines-5 et 6. Les carcinomes mucoépidermoïdes de bas grade ne présentent pas ces caractéristiques et peuvent être difficiles à différencier des adénomes mucosécrétants.

L'examen cytologique peut suffire à porter le diagnostic de carcinome mucoépidermoïde, la présence des trois types cellulaires, mucineux, épidermoïde et intermédiaire, associée à des dépôts extracellulaires de mucine, étant pathognomonique [167] .

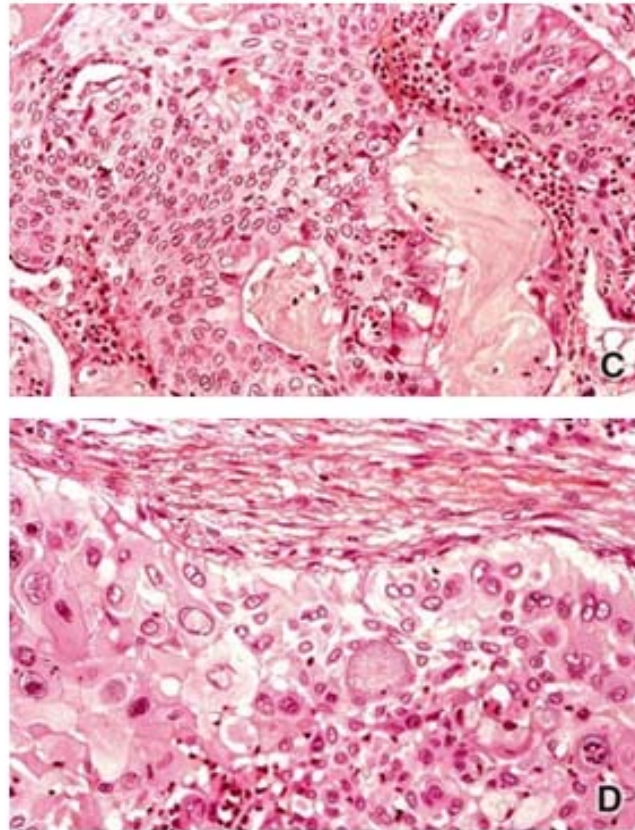


Figure 51 :Aspect Histopathologique d'un carcinome mucoépidermoïde pulmonaire primitif chez un patient de 65ans : Aspect histopathologique : combinaison de cellules épidermoïdes (C) et mucosécrétantes (D)

c. Aspects radiologiques :

Les carcinomes mucoépidermoïdes se présentent sous la forme de masses homogènes, lobulées, volumineuses, bien délimitées et parfois kystiques ou calcifiées [168,170, 171, 172]. (Fig .52)

La lésion est unique dans 40 % à 70 % des cas et le plus souvent proximale [171].

L'envahissement ganglionnaire médiastinal est rare et retrouvé uniquement en cas de lésion de haut grade. Les carcinomes mucoépidermoïdes sont hyperfixants en TEP [172, 169]. L'endoscopie peut mettre en évidence, en cas de tumeur proximale, un aspect en « iceberg », avec une masse polypoïde exophytique, recouverte de muqueuse bronchique, parfois ulcérée. Le diagnostic histopathologique peut alors être obtenu à partir des biopsies bronchiques [168].

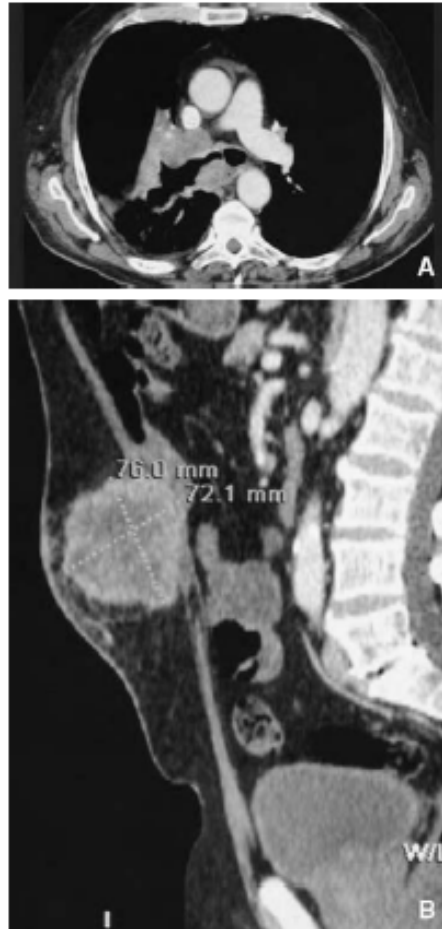


Figure 52 : Carcinomucoépidermoïde pulmonaire primitif chez un patient de 65ans

A : tumeur primitive localisée dans le Lobe supérieur droit, envahissant le médiastin
B : localisation métastatique de la paroi abdominale antérieure médiane

d. Traitement

Le traitement des carcinomes mucoépidermoïdes est le même que celui des carcinomes bronchiques non à petites cellules avec, lorsque la tumeur est opérable, une résection chirurgicale carcinologique associée à un curage ganglionnaire médiastinal [168]. Les résections atypiques ou endobronchiques sont constamment associées à une récurrence locale précoce [168]. Le rôle des traitements adjuvants, chimiothérapie ou radiothérapie, est indéterminé. Comme les cancers bronchiques non à petites cellules sans autre précision, une faible proportion de carcinomes mucoépidermoïdes présente des mutations activatrices de l'EGFR et pourrait bénéficier des inhibiteurs spécifiques de tyrosine kinase [173].

e. **Pronostic**

Le pronostic des carcinomes mucoépidermoïdes dépend essentiellement du grade histopathologique, du statut ganglionnaire médiastinal et du caractère complet du geste chirurgical. Les tumeurs de bas grade, survenant essentiellement chez les enfants et les adultes jeunes, sont exceptionnellement associées à un envahissement médiastinal (moins de 5 % des cas) et leur évolution après chirurgie est favorable, avec une survie à 5 ans comprise entre 70 % et 80 %. Au contraire, en cas de lésion de haut grade, la survie n'est que de 30 % à 45 %, du fait d'une progression métastatique rapide. En phase métastatique, la chimiothérapie, à base de cisplatine, est celle des carcinomes mucoépidermoïdes survenant au niveau des glandes salivaires (avec du 5-fluorouracile), soit celle des carcinomes bronchiques non à petites cellules.

E. Carcinomes sarcomatoïdes :

Les carcinomes sarcomatoïdes représentent entre 0,3 % et 1,3 % de l'ensemble des tumeurs malignes pulmonaires [174-175,176].

Leurs caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives spécifiques sont mal connues, la plupart des données disponibles étant issues d'études cliniques anciennes reposant sur une définition histologique antérieure à la classification de 1999, qui les a individualisés au sein des carcinomes non à petites cellules [177,178-179].

a. **Aspects cliniques :**

La présentation clinique des carcinomes sarcomatoïdes est identique à celle des autres carcinomes bronchiques, avec des symptômes bronchiques (toux, *wheezing*, hémoptysies) en cas de tumeur proximale et des douleurs thoraciques en cas de tumeur périphérique [180].

Il existe une prédominance masculine, avec un sex-ratio compris entre 2 et 10 selon les séries, et l'âge moyen du diagnostic est de 60-65 ans, sauf pour les pneumoblastomes, qui

surviennent chez des patients plus jeunes (35 à 40 ans), avec une prédominance masculine moins marquée [181]. L'association au tabagisme des carcinomes pléiomorphes, à cellules fusiformes ou géantes, est étroite (80 % des cas).

b. Aspects histopathologiques :

Les carcinomes pulmonaires sarcomatoïdes sont définis par l'association d'un contingent carcinomateux peu différencié à des éléments sarcomateux (ou pseudosarcomateux) de cellules fusiformes et de cellules géantes [174]. Ils regroupent cinq sous- types : les carcinomes pléiomorphes, les carcinomes à cellules fusiformes, les carcinomes à cellules géantes, les carcinosarcomes et les pneumoblastomes de l'adulte (Tableau V).

Les carcinomes pléiomorphes correspondent à l'association de cellules fusiformes (ou de cellules géantes) à un composant épithélial épidermoïde, glandulaire, ou à grandes cellules. Le composant sarcomatoïde (qui doit représenter plus de 10 % de la tumeur) s'organise en un aspect fasciculaire ou storiforme. Les carcinomes à cellules fusiformes sont constitués uniquement de cellules fusiformes, organisées en faisceaux de cellules cohésives présentant des signes de malignité (noyaux hyperchromatiques, nucléoles visibles). Les carcinomes à cellules géantes sont composés uniquement de cellules géantes polymorphes mono- ou multinucléées, sans différenciation adénocarcinomateuse, épidermoïde ou de grandes cellules. L'expression en immunohistochimie des marqueurs épithéliaux dans les cellules fusiformes et géantes n'est pas requise pour porter le diagnostic de carcinome pléiomorphe, dès lors qu'il existe un composant tumoral de type épithélial et différencié. Cette démonstration immunohistochimique est exigée dans les tumeurs à cellules fusiformes ou géantes pures. L'expression du *thyroid transcription factor-1* (TTF-1) et de la cytokératine-7 est retrouvée dans les cellules géantes et fusiformes dans respectivement 55 % et 70 % des cas [175].

Les carcinosarcomes sont des tumeurs biphasiques associant un composant épithélial différencié (de type épidermoïde dans 40 % à 70 % des cas), à un composant

sarcomateux squelettogène chondro-, ostéo-, ou rhabdo-sarcomateux à l'exclusion de tous les autres aspects de sarcomes [9].

Les pneumoblastomes de l'adulte sont également des tumeurs biphasiques associant un composant épithélial d'adénocarcinome fœtal bien différencié à un stroma mésenchymateux pouvant présenter des plages d'ostéosarcome, de chondrosarcome, ou derhabdomyosarcome [179]. Les blastomes monophasiques n'existent pas. L'adénocarcinome de type fœtal est une variante des adénocarcinomes pulmonaires sans autre précision.

Le diagnostic histopathologique préopératoire des carcinomes sarcomatoïdes est complexe du fait de l'hétérogénéité de ces tumeurs, qui ne peut être mise en évidence que sur des prélèvements tumoraux suffisamment volumineux pour observer les différentes composantes carcinomateuses et mésenchymateuses. Le diagnostic de carcinome sarcomatoïde serait ainsi méconnu en préopératoire (ou en cas de tumeur non opérable) dans près de 60 % des cas.

c. Aspects radiologiques :

Les carcinomes sarcomatoïdes sont des tumeurs le plus souvent uniques, périphériques, localisées dans les lobes supérieurs, volumineuses (diamètre supérieur à 5 cm), hétérogènes, avec un envahissement pariétal dans 40 % à 70 % des cas [182, 183]. Un envahissement vasculaire existe dans 20 % des cas [183].

Au contraire les pneumoblastomes se présentent sous la forme de masses homogènes, le plus souvent bien délimitées [179].

Il existe une hyperfixation intense en TEP.

d. Traitement :

Du fait de la difficulté d'obtenir un diagnostic préopératoire, la plupart des patients sont traités soit par chirurgie première en cas de tumeur résécable, soit par chimiothérapie exclusive, associée ou non à une irradiation en cas de tumeur non résécable, selon des modalités le plus souvent identiques aux autres cancers bronchiques non à petites cellules et plus rarement similaires à celles des sarcomes des tissus mous [85, 89–91].

Le rôle des traitements adjuvants, radiothérapie ou chimiothérapie, est difficile à évaluer, sauf pour les pneumoblastomes qui semblent en bénéficier.

Les résultats de la chimiothérapie exclusive sont décevants, de même que l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase caractéristiques pouvant être liées à des mutations fréquentes de *KRAS*.

e. Pronostic

En dehors des pneumoblastomes, plus rares mais de bon pronostic après chirurgie [181], les carcinomes sarcomatoïdes sont des tumeurs classiquement agressives et de mauvais pronostic, avec des métastases systémiques précoces, non seulement dans les sites métastatiques habituels des cancers bronchiques non à petites cellules (cerveau, os, foie), mais aussi dans des sites inhabituels comme l'œsophage, l'intestin grêle, le péritoine, le tissu sous-cutané, ou le rein [174–176]. La survie globale médiane des patients opérés est comprise entre 6 et 20 mois, avec une survie à 5 ans inférieure à 10–20 %. Les principaux facteurs pronostiques défavorables identifiés dans les séries sont la taille tumorale, le stade et l'envahissement ganglionnaire médiastinal.

F. Hémangiomes sclérosants ou pneumocytomes :

Les pneumocytomes sont des tumeurs pulmonaires rares, également dénommées « hémangiomes sclérosants » du fait d'un aspect de prolifération angiomatoïde, initialement identifié comme étant d'origine mésenchymateuse [184]

a. Aspects cliniques

L'âge moyen des patients atteints d'hémangiome sclérosant est compris entre 40 et 60 ans [18 ; 185]. La prédominance féminine est marquée (80 % des cas). L'incidence de l'hémangiome sclérosant est supérieure en Asie, similaire à celle des carcinoïdes. Plus de 80% des patients sont asymptomatiques.

b. Aspects histopathologiques :

Les hémangiomes sclérosants sont constitués de deux types de cellules tumorales : des cellules stromales rondes centrales et des cellules périphériques cuboïdes ressemblant aux cellules épithéliales bronchiolaires normales [185].

L'architecture tumorale est protéiforme, pouvant être papillaire, solide, ou scléro-hémorragique. L'index mitotique est faible. L'immunohistochimie met en évidence l'expression de TTF-1 et des cytokératines dans les deux contingents cellulaires, témoin de l'origine épithéliale de la tumeur [184, 185]. Les cellules tumorales sont monoclonales, contrairement à ce qui est observé au cours des hamartomes.

c. Aspects radiologiques

Les hémangiomes sclérosants se présentent sous la forme de tumeurs périphériques solitaires, homogènes, bien délimitées [185- 186]. La présence fréquente d'un composant hémorragique est responsable d'une prise de contraste élevée en TDM et d'un hypersignal

en IRM [187]. Il existe un croissant (« ménisque ») aérique autour de la tumeur dans plus de la moitié des cas [188]. Moins de 5 % des hémangiomes sclérosants sont associés à un épanchement pleural et moins de 1 % à un envahissement médiastinal [189]. Bien qu'étant bénins, les hémangiomes sclérosants sont hyperfixants en TEP [190].

a. Traitement :

La résection chirurgicale permet dans la plupart des cas le diagnostic histopathologique et le traitement exclusif des hémangiomes sclérosants [185-187].

b. Pronostic :

Les hémangiomes sclérosants sont des tumeurs bénignes et aucun cas de récurrence tumorale ou de décès liés à la tumeur n'a été rapporté.

G. Les mélanomes pulmonaires primitifs :

Les mélanomes intrathoraciques correspondent dans la majorité des cas à des localisations pulmonaires de mélanomes primitifs cutanés [191]. Les mélanomes pulmonaires primitifs sont extrêmement rares et moins de 50 cas ont été rapportés dans la littérature, représentant ainsi moins de 0,01 % des tumeurs bronchopulmonaires primitives [11].

a. Aspects cliniques :

Les mélanomes pulmonaires primitifs, contrairement aux métastases de mélanomes cutanés, se présentent comme des masses pulmonaires périphériques solitaires [11, 192, 193]. De même, le sex-ratio est de 1, alors qu'une prédominance féminine est retrouvée en cas de métastases de mélanome. L'âge moyen est de 52 ans [194].

Cliniquement, les symptômes bronchiques prédominent (toux, hémoptysies, obstruction bronchique). La tumeur est asymptomatique dans 25 % des cas.

Les critères cliniques définissant le caractère primitif sont

L'unicité de la lésion pulmonaire et surtout l'absence de tumeur cutanée, muqueuse ou oculaire pigmentée préexistante, synchrones, métachrones ou autopsiques [195, 196].

b. Aspects histopathologiques

Les caractéristiques histopathologiques des mélanomes pulmonaires sont identiques à celles des mélanomes cutanés primitifs : prolifération de mélanocytes avec de multiples mélanosomes intracytoplasmiques et expression des protéines anti-S-100 et HMB-45 [195].(Fig,53). Compte tenu de l'absence physiologique de mélanocytes au niveau intrathoracique, la pathogénie des mélanomes pulmonaires primitifs est débattue : la première hypothèse est celle d'une métaplasie de cellules épithéliales basales en mélanocytes, comme ce qui est observé au niveau épidermique, le rôle du tabagisme (retrouvé dans 30 % à 60 % des cas) pouvant alors être discuté [11, 196] ; la seconde hypothèse est celle de résidus embryonnaires mélanoblastiques localisés dans la trachée, comme ce qui est observé au niveau oesophagien où des cas de mélanose ont été décrits [10, 197].

L'existence de naevus bénins trachéobronchiques est cependant contestée, les lésions pigmentées péritumorales, retrouvées dans près de 60 % des cas de mélanome bronchique, étant aujourd'hui considérées plus comme des métastases locorégionales que comme des lésions prétéumorales. Les critères histopathologiques permettant de poser le diagnostic de mélanome pulmonaire primitif sont : l'existence d'une zone de jonction avec l'épithélium bronchique normal avec un détachement et une intrication des cellules mélanomiques ; l'envahissement de l'épithélium bronchique par les cellules tumorales en l'absence d'altération architecturale ou d'ulcération ; la présence d'un mélanome associé à ces modifications épithéliales et à des lésions pigmentées pseudonæviques périlésionelles [197].

Près de la moitié des cas, même récents, rapportés dans la littérature ne répondent pas à tous ces critères [196].

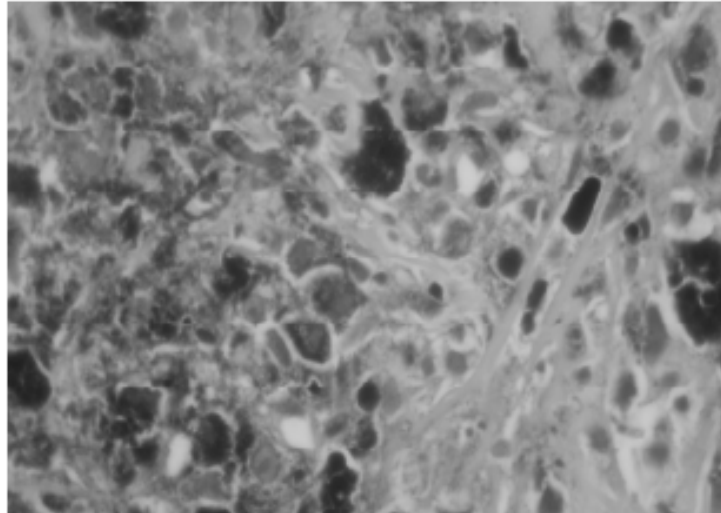


Figure 53 : Image anatomopathologique montrant une prolifération tumorale maligne faite de cellules munies d'un gros noyau atypique et fortement nucléolé et d'un cytoplasme montrant un dépôt mélanique très important.

c. Aspects radiologiques :

Les examens radiologiques sont rarement contributifs, et peu de données récentes ont été rapportées. Le diagnostic est le plus souvent porté à l'examen endoscopique, montrant une lésion souvent unique, pigmentée, polypoïde, ou plus rarement plane, au niveau de la muqueuse trachéobronchique [192–194].

d. Traitement :

La chirurgie est le traitement de choix des mélanomes pulmonaires primitifs [11, 192] ; la procédure doit être carcinologique et inclure un curage ganglionnaire médiastinal.

e. Pronostic :

Le pronostic est globalement mauvais, du fait de récurrences locales et locorégionales dans plus de 50 % des cas ; la survie globale est de 30 % à 5 ans. La présence d'adénopathies médiastinales est le seul facteur pronostique défavorable identifié [11].

H. Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (pseudotumeurs inflammatoires) :

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires correspondent à un groupe hétérogène de tumeurs pulmonaires rares, composées de cellules inflammatoires et myofibroblastiques et de collagène [198]. Ces tumeurs ont été diversement dénommées dans les classifications successives de l'OMS : pseudotumeurs inflammatoires, fibromes, fibroxanthomes, fibrosarcomes, ou granulomes solitaires [194]. Le potentiel de malignité de ces tumeurs est incertain. Ces tumeurs peuvent également survenir dans de multiples localisations (utérus, peau, foie, larynx, estomac).

a. Aspects cliniques :

Les tumeurs myofibroblastiques surviennent essentiellement chez des patients de moins de 40 ans. Ces tumeurs représentent la première cause de masse pulmonaire chez l'enfant [199]. Les manifestations cliniques, retrouvées dans moins de 40 % des cas, sont aspécifiques, consistant principalement en une toux chronique, des pneumonies à répétition, ou plus rarement des hémoptysies [199, 200].

b. Aspects histopathologiques :

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires sont caractérisées par une prolifération de fibroblastes et de myofibroblastes, au sein d'un infiltrat de cellules non tumorales inflammatoires, lymphocytaires, éosinophiles, multinucléées ou plasmacytoïdes [201].

Trois principaux sous-types ont été décrits :

- le sous-type inflammatoire myxoïde, avec une prolifération fasciculée de cellules fusiformes, de fibroblastes et de myofibroblastes, associée à un stroma riche en

collagène et en cellules lymphocytaires (Fig. 54C, D) ;

- le sous-type compact, ressemblant aux histiocytomes malins fibreux et caractérisé par une prolifération compacte de cellules fibroblastiques fusiformes ;
- le sous-type paucicellulaire, avec de rares cellules fusiformes et inflammatoires présentes au sein d'une masse collagénique dense [2, 9, 201].

Les cellules fusiformes expriment la vimentine et l'actine musculaire. Les cellules inflammatoires sont polyclonales et peuvent exprimer dans le cytoplasme l'IgG4, élément commun avec la fibrose rétropéritonéale ou médiastinale [202]. Certaines études récentes ont identifié, dans des tumeurs myofibroblastiques survenant chez des patients immunocompétents, l'existence de séquences provirales du virus Epstein-Barr et d'human herpes virus-8 [203].

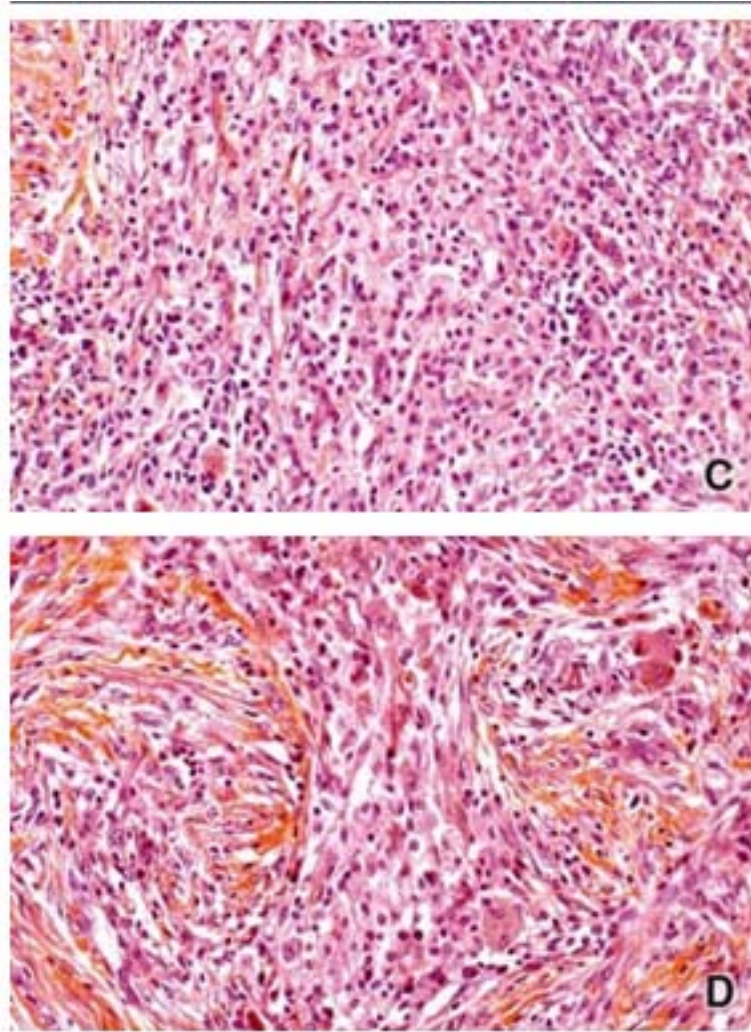


Figure 54 : C ; D Aspect macroscopique de prolifération myofibroblastique et histiocytairé d'architecture storiforme contenant des cellules géantes de nombreux lymphocytes et des cellules plasmocytaires

c. Aspects radiologiques :

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires se présentent à l'imagerie sous la forme de masses uniques bien délimitées (80 % des cas), de croissance lente [204] ; le diamètre est compris entre 2 et 15 cm [205]. Ces tumeurs sont le plus souvent périphériques, mais ont également été décrites au niveau trachéobronchique dans 10 % à 40 % des cas (Fig. 55). Une atélectasie par obstruction bronchique est associée à la tumeur dans 30 % des cas. Quelques cas de tumeurs myofibroblastiques multifocales ou bilatérales ont été décrits et pourraient en fait correspondre à des cas de fibrosarcome

ou d'histiocytome malin fibreux de bas grade [198]. Les tumeurs myofibroblastiques sont habituellement hyperfixantes en TEP, ce qui ne facilite pas le diagnostic différentiel avec un carcinome bronchopulmonaire, surtout en l'absence de données évolutives [206].

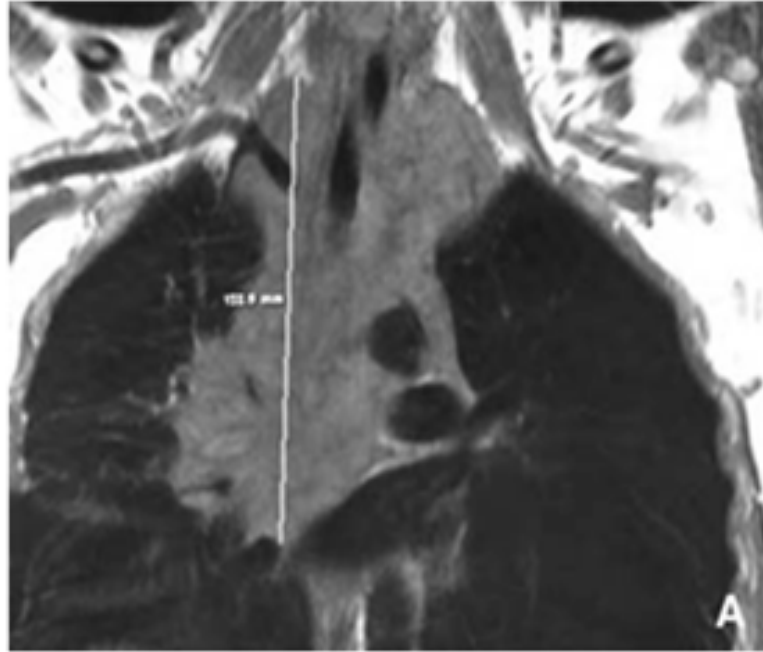


Figure 55 : Tumeur myofibroblastique inflammatoire chez une patiente de 30 ans présentant un syndrome cavesupérieur.

A : L'imagerie par résonance magnétique met en évidence un envahissement médiastinal par une prolifération tissulaire infiltrante, obstruant la veine cavesupérieure.

d. Traitement :

Bien que considérées comme des lésions bénignes, pouvant parfois régresser spontanément, les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires doivent être réséquées du fait de la possibilité d'envahissement locorégional, médiastinal et pariétal, avec surinfections et hémoptysies [207].

La chirurgie est en pratique souvent réalisée par crainte d'un carcinome bronchique, avec lequel le diagnostic différentiel n'est que rarement effectué en préopératoire, les biopsies endoscopiques ou percutanées étant d'interprétation difficile du fait de

l'hétérogénéité de ces tumeurs [199]. En cas de résection incomplète, quelques séries rapportent une radiothérapie adjuvante [204]. Chez les patients inopérables ou porteurs de tumeur myofibroblastique volumineuse, la radiothérapie est le traitement de choix aujourd'hui préféré aux traitements systémiques comme la corticothérapie ou le cyclophosphamide [198].

En cas de tumeur agressive ou multifocale, le diagnostic différentiel avec un sarcome de bas grade est souvent difficile, mais les chimiothérapies à base d'adriamycine ou d'ifosfamide sont efficaces.

e. **Pronostic :**

Le pronostic des patients opérés de tumeur myofibroblastique est excellent, avec une survie globale à 5 ans comprise entre 75 % et 100 % Certaines caractéristiques histopathologiques et moléculaires, comme l'importance de la nécrose, un index mitotique élevé, ou des remaniements cytogénétiques impliquant le gène *ALK*, ont été identifiées comme étant associées à un pronostic défavorable [201].



*DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE
ET THÉRAPEUTIQUE*



I. Signes radio-cliniques évocateurs :

L'identification précoce des tumeurs pulmonaires rares est nécessaire, essentiellement pour éviter le surtraitement (notamment chirurgical) de lésions bénignes initialement diagnostiquées comme des carcinomes bronchopulmonaires et réciproquement afin de ne pas sous-diagnostiquer des tumeurs rares malignes, particulièrement au stade métastatique, pour lesquelles le diagnostic histopathologique est souvent obtenu sur des échantillons tumoraux de taille limitée parfois non représentatifs de l'ensemble des composantes tissulaires de la tumeur.

Certains signes cliniques et radiologiques, bien que rares, suggèrent fortement le diagnostic de tumeur rare : lésion endobronchique en « iceberg » (Fig.56) dans les tumeurs carcinoïdes ; alvéolobronchogramme (Fig.57) dans les lymphomes du MALT ; signe du « ménisque aérien » (Fig.58) dans les hémangiomes sclérosants.

L'absence de tabagisme, particulièrement chez l'homme, peut aussi évoquer la possibilité d'une tumeur rare, puisque 85 % des carcinomes bronchiques non à petites cellules sans autre précision surviennent en association au tabagisme, alors que 60 % des tumeurs rares pulmonaires surviennent chez des nonfumeurs[2].

De même, plus de 50 % des tumeurs pulmonaires rares surviennent chez des patients jeunes (âge inférieur à 30 ans), alors que moins de 10 % des carcinomes non à petites cellules surviennent dans cette tranche d'âge [6].

L'association à une localisation métastatique inhabituelle, (Fig.59) c'est-à-dire différente de celles habituellement observées en cas de tumeur bronchique fréquente (foie, os, cerveau, surrénales), doit, outre faire rechercher une autre localisation primitive, faire évoquer un sous-type histopathologique rare

Enfin, certaines tumeurs peuvent prendre l'apparence de la bénignité : sarcome pulmonaire se présentant sous la forme d'une masse aux contours bien limités, sarcome de

l'artère pulmonaire sous la forme d'embolies pulmonaires à répétitions, lymphome pulmonaire sous la forme de pneumopathies récidivantes

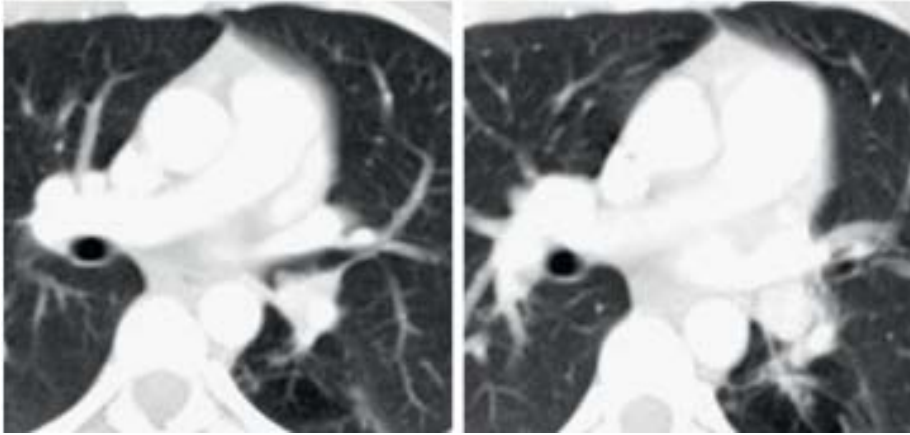


Figure 56 :TDM thoracique axiale d'une femme de 32 ans souffrant d'une pneumonie récurrente montrant une obstruction complète de la bronche lobaire inférieure gauche<aspect en iceberg>

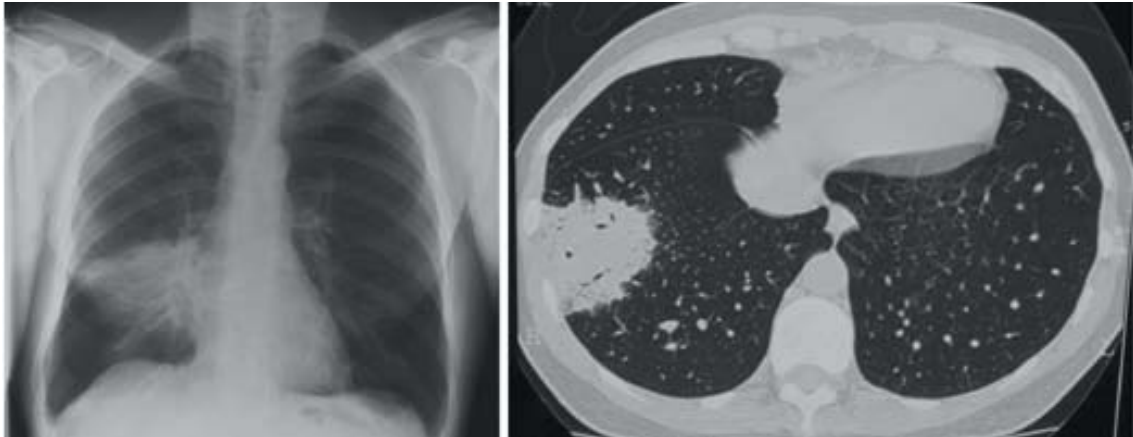


Figure 57 : Condensation parenchymateuse avec alvéolobronchogramme du LID persistante malgré une ATB prolongée

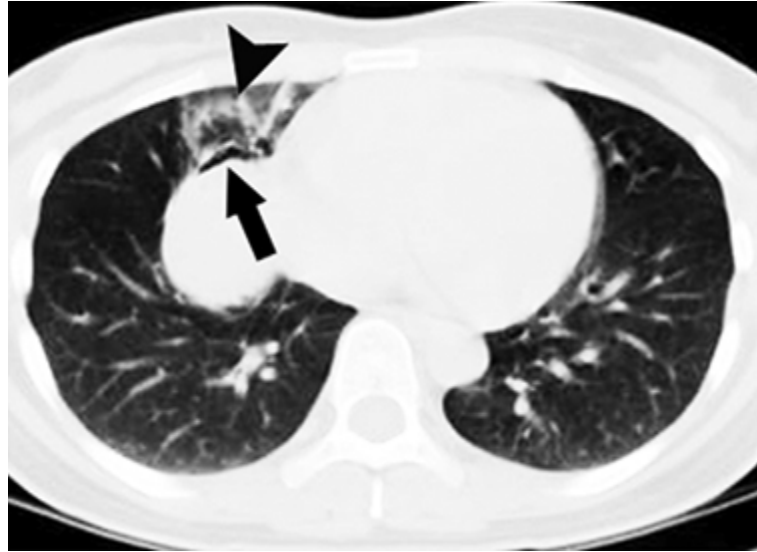


Figure 58 :Signe de ménisque aérien



Figure 59 :Métastase de la paroi abdominale antérieure médiane d'un carcinome mucoépidermoïde primitif

II. Diagnostic de certitude

Si le bilan d'extension radiologique des tumeurs pulmonaires rares est dans la plupart des cas identique à celui des tumeurs fréquentes (TDM thoracique, abdominale et cérébrale ; endoscopie bronchique, TEP en cas de lésion potentiellement résecable), certaines tumeurs rares

doivent faire l'objet d'une stratégie spécifique dans le recours à l'imagerie : IRM pour les sarcomes vasculaires et les hémangiomes sclérosants, scintigraphie au technétium 99m pour les ostéosarcomes. De même, une masse bien limitée, contrastant avec des signes généraux marqués et une hyperfixation TEP, peut évoquer le diagnostic de sarcome pulmonaire primitif [116]. Le choix et l'utilisation de moyens diagnostiques pertinents nécessitent une concertation préopératoire, notamment pour décider de l'alternative biopsie et/ou chirurgie d'exérèse : par exemple, la biopsie est préférable en cas de lymphome, l'exérèse chirurgicale avec curage médiastinal est la règle en cas de carcinome, et l'exérèse sans curage mais avec examen extemporané des marges de résection est recommandée en cas de sarcome. Le diagnostic histopathologique de tumeur pulmonaire rare ne peut être porté de manière optimale que sur pièce opératoire, notamment en cas de tumeur biphasique ou composite, comme les carcinomes sarcomatoïdes dont la simple biopsie conduit dans la majorité des cas à n'identifier que l'une des composantes. Le recours aux techniques d'immunohistochimie, voire de biologie moléculaire ou de cytogénétique, est parfois nécessaire pour obtenir un diagnostic précis et évaluer le grade de malignité (notamment au cours des sarcomes). La possibilité de diagnostic de certaines tumeurs rares pulmonaires par cytologie ou examen extemporané a été rapportée dans des cas isolés, mais la sensibilité de ces examens est actuellement inconnue. En pratique, les tumeurs rares pulmonaires étant souvent limitées à un stade lors du diagnostic, la plupart des séries publiées rapportent une prise en charge initiale chirurgicale assurant à la fois le diagnostic de la tumeur (souvent présumée carcinome bronchique) et la première étape du traitement [4]. En préopératoire il est cependant nécessaire de porter le diagnostic de malignité ou de bénignité, afin de prévoir l'extension de la résection chirurgicale.

III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Dans de nombreux cas, la résection chirurgicale initiale fournit un diagnostic de certitude, et donc une première étape au traitement, cependant le diagnostic préopératoire reste important pour certains sous-types tels que les lymphomes, pour lesquels la résection extensive

n'est pas recommandée, mais aussi pour les sarcomes qui généralement ne se propagent pas aux ganglions médiastinaux, et donc ne nécessite pas de curage ganglionnaire.

Une biopsie chirurgicale peut être nécessaire pour l'obtention de tissu suffisant, afin de permettre des diagnostics pathologiques et moléculaire étendus, en particulier lorsque la présentation clinique et radiologique n'est pas typique d'une maladie néoplasique ou non néoplasique

Face à une tumeur pulmonaire primitive d'histopathologie inhabituelle, trois situations cliniques sont possibles :

- la chirurgie a permis le diagnostic et le traitement complet de la tumeur, comme c'est le cas des hémangiomes sclérosants, des tumeurs carcinoïdes typiques, ou des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires.
- l'existence d'une présentation clinoradiologique spécifique a conduit à une démarche diagnostique, à un bilan d'extension et à un traitement spécifique, comme pour les lymphomes du MALT, la granulomatose lymphomatoïde et les sarcomes de l'artère pulmonaire.
- la chirurgie d'une masse pulmonaire initialement diagnostiquée comme un carcinome bronchopulmonaire a conduit à l'identification d'un sous-type tumoral rare et les implications thérapeutiques et pronostiques sont inconnues : c'est le cas des carcinomes sarcomatoïdes, mucoépidermoïdes, ou basaloïdes.


Le rationnel de l'utilisation des traitements adjuvants se fonde alors soit sur leurs indications dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules sans autre spécificité (comme l'utilisation de la radiothérapie adjuvante en cas de résection incomplète), soit sur les stratégies de traitement des tumeurs de même type histologique mais localisées en d'autres sites (comme c'est le cas pour la chimiothérapie des sarcomes et des lymphomes).

En l'absence de critères de choix précis (fondés sur des travaux prospectifs ou des études descriptives), la concertation (consensus d'experts) est particulièrement nécessaire. Ce dernier

groupe illustre la nécessité de colliger de façon spécifique les cas de tumeurs rares, pour mieux caractériser leurs caractéristiques cliniques, thérapeutiques et évolutives.



CONCLUSION



Les tumeurs pulmonaires rares représentent une entité assez particulière vu que ces derniers représentent dans leur ensemble moins de 1% des tumeurs pulmonaires primitives.

L'absence d'antécédents de tabagisme chez les hommes en particulier, est plus fréquemment observé pour ce type de tumeurs, également l'âge jeune au moment du diagnostic est une autre caractéristique à prendre en compte, en effet plus que 50% de ces tumeurs sont découverte avant les quarantaines.

L'identification d'une tumeur rare pulmonaire doit enfin prendre en compte le fait que les métastases synchrones de tumeurs occultes extrathoraciques constituent la majorité des cas de tumeurs intrathoraciques d'histologie inhabituelle.

L'histoire clinique (antécédent de tumeur extrathoracique), et le caractère multiple des lésions (plus fréquent en cas de lésion secondaire) sont des éléments de ce diagnostic différentiel qui requiert également des investigations centrées sur les sites habituels des tumeurs d'histologie similaire.

Pour les tumeurs comme l'HEE, l'existence synchrone de localisations pulmonaires et hépatiques dans 20 % des cas rend la distinction entre HEE pulmonaire primitif métastatique et métastase pulmonaire d'HEE extrathoracique difficile.

Il en est de même en cas de lymphome pulmonaire primitif associé à des adénopathies médiastinales.

Enfin, le caractère pulmonaire primitif de certaines entités, originaires de tissus ectopiques dans le poumon, comme le mélanome pulmonaire primitif, est aujourd'hui discuté

Certains signes cliniques et radiologiques, bien que rares, suggèrent fortement le diagnostic de tumeur rare.

La classification histologique des tumeurs pulmonaires a permis une nomenclature internationale utilisable partout, et propice à une meilleure diffusion et à une transmission des connaissances concernant ces tumeurs elle a permis aussi à tout clinicien confronté à un cas particulier d'un patient atteint par l'une de ces affections, d'approcher son potentiel évolutif et d'améliorer ainsi sa prise en charge thérapeutique.

Tableau V [208] : caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives des principales tumeurs pulmonaires rares de l'adulte

| Tumeur | Aspects cliniques | Aspects radiologiques | Traitement chirurgical | Autre | Pronostic |
|--|--|--|---|----------------------------------|---|
| Tumeurs neuroendocrines | | | | | |
| Carcinoïde | -prédominance Âge moyen : 30 ans Toux chronique, obstruction bronchique | -Masse bronchique proximale Atélectasie -TEP : hyperfixation inconstante | -Résection limitée (carcinoïde typique) -Résection extensive (carcinoïde atypique) | CTH et TH | <i>Survie à 5 ans : 90% (carcinoïde typiques) Survie à 5 ans : 50-60% (carcinoïdes atypiques)</i> |
| Carcinome neuroendocrines à grandes cellules | -Prédominance masculine -Association au tabagisme | -Aspécifique -TEP : hyperfixation | Résection extensive | -CTH adjuvante -RTH adjuvante | Survie à 5 ans : 20-60% |
| Carcinomes sarcomatoïdes | | | | | |
| Carcinome pléiomorphe | -prédominane masculine -Age moyen : 40-60 ans -Association au tabagisme | -Masse périphérique volumineuse -TEP : hyperfixation | Résection extensive | -CTH adjuvante -RTH ADJUVANTE | Survie à 5 ans : 20 % |
| Carcinome à cellules fusiforme | Prédominance masculine -Age moyen : 40-60 ans | Masse proximale | Résection extensive | -CTH adjuvante -RTH adjuvante | Survie à 5 ans : 20% |
| Carcinome à cellules géantes | Prédominance masculine | Masse périphérique volumineuse | Résection extensive | -CTH adjuvante -RTH adjuvante | Survie à 5 ans : 10% |

Tableau V [208] : caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives des principales tumeurs pulmonaires rares de l'adulte «suite»

| Tumeur | Aspects cliniques | Aspects radiologiques | Traitement chirurgical | Autre | Pronostic |
|--|--|--|------------------------|---|--|
| CARCINOSARCOME | Prédominance masculine - Douleur thoracique - Amaigrissement | Masse périphérique - TEP : hyperfixation | Résection extensive | CTH adjuvante | Survie à 5 ans : <10% |
| Pneumoblaste de l'adulte | - Prédominance masculine - Age moyen : 30-40 ans - Douleur thoracique - Amaigrissement, Dyspnée | - Masse bien délimitée - TEP : hyperfixation | Résection extensive | - CTH (néo)adjuvante - RTH adjuvante | Survie à 5 ans : 50% |
| Adénocarcinomes de type foetal | - Age moyen : 60-70 ans Association au tabagisme | Masse bien délimitée TEP : hyperfixation | Résection extensive | - CTH (néo)adjuvante - RTH adjuvante | Survie à 5 ans : 20% |
| Carcinomes de type glande salivaire | | | | | |
| Carcinome adénoïde kystique | Toux, Dyspnée | Masse proximale ou périphérique | Résection extensive | - RTH adjuvante | Survie à 5 ans : 40% |
| Carcinome mucoépidermoïde | Prédominance masculine Enfants, sujets jeunes - pneumonie chronique, toux | - Masse proximale bien délimitée des lobes supérieurs - TEP : hyperfixation | Résection extensive | - RTH adjuvante - CTH adjuvante ? | - Survie à 5 ans : 80% (bas grade) - Survie à 5 ans : 30% (haut grade) - Meilleur chez les enfants |
| Carcinome myoépithélial | - prédominance masculine - Age moyen : 50-60 ans | TEP : hyperfixation | Résection extensive | | |

Tableau V [208] : caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives des principales tumeurs pulmonaires rares de l'adulte «suite»

| Tumeur | Aspects cliniques | Aspects radiologiques | Traitement chirurgical | Autre | Pronostic |
|---------------------|---|---|------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Sarcomes | | | | | |
| Léiomyosarcome | -prédominance masculine -Age entre 50 -60ans | -Masse hétérogène bien délimitée -Remaniements kystique et nécrotique -TEP : hyperfixation | Résection extensive | | -Survie à 5ans : 50% |
| Sarcome pléiomorphe | -prédominance masculine -douleurs thoraciques , dyspnee | -Masse hétérogène bien délimitée -TEP : hyperfixation | Résection extensive | -CTH adjuvante -RTH adjuvante | -Survie à 5 ans : 40% |
| Synovialosarcome | -Prédominance féminine -Age moyen entre : 30 et 50 ans - souvent asymptomatique | -Masse hétérogène volumineuse -Remaniement hémorragique et kystique -Envahissement médiastinal et pariétal -TEP : hyper fixation | Résection extensive | -CTH adjuvante -RTH adjuvante | Survie à 5 ans : 40% |
| Chondrosarcome | Prédominance masculine | -Masse hétérogène -Remaniements kystique et calcifications -TEP : hyperfixation | | CTH adjuvante | Survie à 5ans : <10% |
| Ostéosarcome | -Prédominance masculine -Douleurs thoraciques , Dyspnee | -Masse volumineuse et calcifiée -TEP : hyperfixation -scintigraphie au 99mtc : hyperfixation | Résection extensive | -CTH adjuvante -RTH adjuvante | Survie à 5 ans : <10% |

Tableau V [208] : caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives des principales tumeurs pulmonaires rares de l'adulte «suite»

| Tumeur | Aspects cliniques | Aspects radiologiques | Traitement chirurgical | Autre | Pronostic |
|--------------------------------|--|--|---|--|-----------------------|
| Sarcome de l'artère pulmonaire | <ul style="list-style-type: none"> -prédominance féminine -age moyen entre 5 ans - 60 ans -Douleurs thoracique et Dyspnée | <ul style="list-style-type: none"> -Masse de l'artère pulmonaire -Distension de l'artère pulmonaire -IRM : prise de contraste séquence T2 -TEP : hyperfixation | <ul style="list-style-type: none"> -Résection extensive (Reconstruction vasculaire) | CTH adjuvante | Survie à 5 ans : <10% |
| Rhabdomyosarcome | <ul style="list-style-type: none"> -Enfants et sujets jeunes -Pneumothorax -Association avec une malformation kystique | <ul style="list-style-type: none"> Masse hétérogène Remaniements nécrotiques et kystiques | <ul style="list-style-type: none"> Résection extensive | <ul style="list-style-type: none"> -CTh adjuvante -RTH adjuvante | Survie à 5ans : 30 % |
| Hémangioendothéliome | <ul style="list-style-type: none"> -prédominance féminine -Age moyen entre 35 ans et 45 ans | <ul style="list-style-type: none"> -Nodules multiples bilatéraux -opacités infiltratives -TEP : hyperfixation | <ul style="list-style-type: none"> Résection limitée | CTH | Survie à 5 ans : <10% |
| Angiosarcome | Hémoptysies | <ul style="list-style-type: none"> -Nodules multiples avec halo périphérique -infiltrats réticulonodulaires -IRM : prise de contraste en <chou-fleur -TEP : hyperfixation | <ul style="list-style-type: none"> Résection extensive | CTH | Survie à 5ans : <10% |
| Sarcome de kaposi | <ul style="list-style-type: none"> -contexte d'immunodépression -hémoptysies | <ul style="list-style-type: none"> -nodules multiples avec halo périphérique -épanchement pleural | NON | CTH | Survie à 5 ans : 0% |

Tableau V [208] : caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives des principales tumeurs pulmonaires rares de l'adulte «suite»

| Tumeur | Aspects cliniques | Aspects radiologiques | Traitement chirurgical | Autre | Pronostic |
|--|---|---|------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Tumeurs hématopoïtiques | | | | | |
| Lymphomes malins non hodgkiniens De bas grade de malignité -lymphome du MALT | - habituellement asymptomatique | -Masse bien délimitée Avélobronchogramme aérique -TEP : hyperfixation | Résection limitée | -Immunothérapie -CTH | Survie à 5 ans : 75-90% |
| Lymphome du manteau de haut grade de malignité | | TEP : hyperfixation | | CTH | |
| Lymphome diffus à grandes cellules B | Contexte d'immunodépression Toux , Dyspnee | -Masse solitaire -TEP : hyperfixation | | -CTH -Immunothérapie | Survie à 5 ans : 45 - 65% |
| LYMPHOME DE BURKITT | | Nodules multiples | | CTH | |
| Lymphome de type T | Contexte d'immunodépression | TEP : hyperfixation | | CTH | |
| Lymphome de hodgkin | Prédominance féminine | Opacités alvéolaires multiples et bilatérales | Résection limitée | CTH | Survie à 5 ans : 50% |
| Ganulomatose lymphomatoïde | -prédominance masculine -contexte d'immunodépression -toux ; dyspnée, fièvre | -Nodules bilatéraux des lobes inférieurs -distribution péribronchovasculaire Possible migration et rémission spontanée | Résection limitée | -CTH -RTH | Survie à 5 ans : 40% |

Tableau V [208] : caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives des principales tumeurs pulmonaires rares de l'adulte «suite»

| Tumeur | Aspects cliniques | Aspects radiologiques | Traitement chirurgical | Autre | Pronostic |
|---|--|--|------------------------|---------------|-------------------------|
| Plasmocytome | <ul style="list-style-type: none"> -Prédominance masculine -Age moyen : 60-70ans -association à gammopathie monoclonale -habituellement asymptomatique | <ul style="list-style-type: none"> -Masse solitaire périphérique -TEP : hyperfixation | Résection extensive | CTH adjuvante | Survie à 5 ans : 50 % |
| Autres tumeurs rares | | | | | |
| Tumeurs myofibroblastique inflammatoire | <ul style="list-style-type: none"> -adulte jeune -habituellement asymptomatique - pneumopathies chroniques | <ul style="list-style-type: none"> -masse unique hétérogène TEP : hyperfixation | Résection limitée | NON | Survie à 5 ans : 80-95% |
| Hémangiome scélrosant (pneumocytome) | <ul style="list-style-type: none"> -prédominance féminine -habituellement asymptomatique | <ul style="list-style-type: none"> -Masse unique bien limitée - signe du ménisque aérique TEP : hyperfixation | Résection extensive | NON | Survie à 5 ans :90-100% |
| Mélanome | <ul style="list-style-type: none"> -habituellement asymptomatique -hémoptysies | <ul style="list-style-type: none"> -Nodule proximal Diagnostic a l'endoscopie | Résection extensive | NON | Survie à 5 ans : 30% |

Tableau V [208]: caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives des principales tumeurs pulmonaires rares de l'adulte «suite»

| Tumeur | Aspects cliniques | Aspects radiologiques | Traitement chirurgical | Autre | Pronostic |
|--------------------------------------|--|---|------------------------|---------------|----------------------------|
| Méningiome | -Prédominance féminine -habituellement asymptomatique -association possible aux fibromatoses | -masse unique -TEP : hyperfixation | Résection limitée | NON | Survie à 5 ans : 90 – 100% |
| Tumeurs « sucre » à cellules claires | Asymptomatique | -masse homogène -nodule périphérique bien délimité | Résection limitée | NON | Survie à 5 ans : 90– 100% |
| Hémangiopéricytome | -prédominance masculine -Age moyen : 50—à ANS -Douleurs thoraciques , hémoptysies | -nodule périphérique bien délimitée -TEP : hyperfixation | Résection extensive | RTH adjuvante | Survie à 5 ans : 10% |



RESUMES



Résumé

Le présent travail fait le point sur les tumeurs pulmonaires rares, une entité représentant dans son ensemble moins de 1% des tumeurs pulmonaires primitives, chose qui pose problème d'ordre diagnostique et thérapeutique.

Le but de ce travail est de rappeler et discuter les différents aspects diagnostiques, radiologiques, histologiques, et pronostiques de certaines tumeurs.

Il s'agit d'une étude de cas rétrospective descriptive et analytique, de 05 cas colligés et pris en charge au service de chirurgie thoracique de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 4 ans s'étalant de (septembre 2013 à septembre 2017) , pour ceci on a procédé a une analyse des dossiers des archives du service dans le respect de l'intimité de ces patients.

Les progrès réalisés par l'imagerie médicale , les avancées en matière d'immunohistochimie et les percées de biologie moléculaires ont permis la caractérisation des tumeurs pulmonaires rares et d'aller a leurs confins en définissant des cadres nosologiques rares aussi bien sur le plan phénotypique que génomique

La révision de l'OMS de la classification histologique des tumeurs pulmonaires a particulièrement intéressé les tumeurs neuro- endocrine, son 1^{er} mérite est d'offrir une nomenclature internationale utilisable par tous ; Propice à une meilleure diffusion est à une transmission plus large des connaissances.

Mais au-delà de cette vertu universelle elle a permit a tout clinicien confronté au cas particulier de patient atteint par l'une de ces affection, d'approcher son potentiel évolutif et d'améliorer ainsi la prise en charge thérapeutique.

Il est donc à espérer que des progrès futurs réalisés dans la connaissance de cette entité particulière, pourrait améliorer leur survie en permettant des thérapeutiques mieux ciblée et adapté

Car actuellement les études qui leurs sont spécifiquement consacrées sont rares, et la difficile question et le choix d'un traitement adjuvant ou complémentaire après une chirurgie d'exérèse.

Abstract:

The current work reports on rare pulmonary tumors, an entity representing less than 1% of all pulmonary tumors, which cause problem in their diagnostic and therapeutic

The main purpose of this work, is to remind and discuss, the different diagnostic, radiological, histological and prognostic of certain tumors

It is a retrospective descriptive and analytical study, of 5 cases collected from thoracic surgery service of the military hospital Avicenne of Marrakech, over a period of 4 years ranging from (September 2013 to September 2017) for that we have proceeded by using the service archives.

Advances in medical imaging, and in immune histochemistry, and breakthroughs in molecular biology have allowed the characterization of rare lung tumors and their boundaries by defining a nosological frameworks that are rare.

The review by World Health Organization have allowed an histological classification of lung tumors, and have offer an international denominations usable by all, and leading to a better diffusion of information and knowledge.

Therefore, it is hoped that future advances made in the knowledge of this particular entity could improve their survival, by enabling adapted and targeted therapeutics.

The main problem is that the studies dedicated to them are rare, and the difficult question is the choice of adjuvant or complementary treatment after an excision surgery.

ملخص

يستعرض هذا البحث، الأورام الرئوية النادرة، التي تمثل أقل من 1% من أورام الرئة، وهذا ينتج عنه صعوبة

في التشخيص وفي العلاج.

الهدف من هذا العمل هو تذكير ومناقشة مختلف الجوانب على المستوى التشخيصي، والإشعاعي والنسجي لبعض هذه الأورام.

هذه دراسة الحالة السريرية رجعية ووصفية تحليلية 5 حالات تم جمعها عن طريق تحليل ملفات أرشيف مصلحة

جراحة الصدر بالمركز الاستشفائي العسكري ابن سينا بمراكش ما بين سبتمبر 2013 إلى سبتمبر 2017. سمحت التطورات في مجال التصوير الطبي ومجال البيولوجيا الجزيئية وفي مجالات أخرى من وصف دقيق

للهذه الأورام النادرة على المستوى الظاهري والجينومي.

كما مكن تصنيف المنظمة العالمية للصحة لهذه الأورام خصوصا الأورام الصماء من إعطاء تسمية عالمية

قابلة للاستخدام من طرف الجميع.

لذلك من المأمول أن يؤدي التقدم المستقبلي إلى فهم معمق لهذه الورام النادرة قصد تحسين تشخيصها وعلاجها

لأنه في الوقت الراهن الدراسات المخصصة تجد محدودة



BIBLIOGRAPHIE



1. **Images radiologiques, histologiques et opératoires,**
Bienveillance de Pr Zidane Abdelfattah, service de chirurgie thoracique de HMA Marrakech, Maroc.
2. **Girard N, Barbareschi M, Cordier JF, Murer B.**
What is a rare tumor, and how to deal with it clinically? *Eur Respir Monograph* 2007;**39**: 85-133.
3. **Miller DL.**
Rare pulmonary neoplasms. *Semin Respir Crit Care Med* 1997;**18**:405-15.
4. **Sekine I, Kodama T, Yokose T, Nishiwaki Y, Suzuki K, Goto K, et al.**
Rare pulmonary tumors – a review of 32 cases. *Oncology* 1998;**55**: 431-4.
5. **Miller DL, Allen MS.**
Rare pulmonary neoplasms. *Mayo Clin Proc* 1993;**68**:492-8.
6. **Gabrielson E.**
WorldWide trends in lung cancer pathology. 2006 ;**11** :533-8
7. **Allan JS.**
Rare solitary benign tumors of the lung. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;**15**:315-22.
8. **Marchevsky AM.**
Lung tumors derived from ectopic tissues. *Semin Diagn Pathol* 1995;**12**:172-84.
9. **Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelink HK, Harris CC.**
World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon : IARC press 2004
10. **Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al.**
Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;**22**:934-44.
11. **Ost D, Joseph C, Sogoloff H, Menezes G.**
Primary pulmonary melanoma: case report and literature review. *Mayo Clin Proc* 1999;**74**: 62-6.
12. **Cordier JF.**
Maladies orphelines pulmonaires. De la curiosité à la sollicitude. *Bull Acad Natl Med* 2004;**188**:755-63.

13. **Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Takiguchi Y, Sekine Y, Shibuya K, et al.**
Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1802–7.
14. **TerziA, LonardonA, Falezza G, Furlan G, Scanagatta P, Pasini F, et al.**
Sleeve lobectomy for non–small cell lung cancer and carcinoids: results in 160 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:888–93.
15. **Pearse AGE.**
The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol Ann* 1974 ;9 :27–41.
16. **Carey FA, Save VE.**
Neuroendocrine differentiation in lung cancer. *J Pathol* 1997 ;182 :910.
17. **Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH.**
Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest* 1983 ;49 :519–37.
18. **Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY, Ross RK, Teplitz RL.**
Bronchopulmonary Kulchitsky cell carcinomas : a new classification scheme for typical and atypical carcinoids. *Cancer* 1985 ;55 :1303–11.
19. **Pernow B, Waldenström J.**
Determination of 5–hydroxytryptamine, 5–hydroxyindole acetic acid, and histamine in 33 cases of carcinoid tumor (argentaffinoma). *Am J Med* 1957 ;23 :16–25.
20. **Limper AH, Carpenter PC, Scheithauser B, Staats BA.**
The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumours. *Ann Intren Med* 1992 ;117 :209–14.
21. **Feldman J.**
Increased dopamine production in patients with carcinoid tumors. *Metabolism* 1985 ;34 :255–60.
22. **Skrabanek P, Cannon D, Kirrane J, Powell D.**
Substance P secretion by carcinoid tumours. *Ir J Med Sci* 1978 ;147 :47–9.
23. **Feldman JM, O'Dorisio TM.**
Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986 ;81 :suppl6B :41–8.

24. **Sandler M, Karim SM, Williams ED.**
Prostaglandins in amine-peptide-secreting tumours.
Lancet 1968 ;2 :1053-4.
25. **Lucas KJ, Feldman JM.**
Flushing in the carcinoid syndrom and plasma kallikreine. Cancer 1986 ;58 :2290-3.
26. **Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG et al.**
Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. Am J Surg Pathol 1991 ;15 :529-53.
27. **World Health Organization.**
Histological Typing of lung tumours. 1st ed. Geneva : WorldHealth Organization, 1967
28. **World Health Organization.**
Histological Typing of lung tumours. 2d ed. Geneva : WorldHealth Organization, 1981
29. **World Health Organization.**
Histological Typing of lung and pleural tumours. 3rd ed.
International Histological Classification of Tumours: World Health Organization, 1999
30. **Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S et al.**
Histopathologic classification of small cell lung
cancer. Changing concepts and terminology. Cancer 1988 ;62 :973-7.
31. **Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE.**
Atypical carcinoid tumors of the lung. J Thorac
Cardiovasc Surg 1972 ;64 :413-21.
32. **World Health Organization.**
Histological Typing of lung tumours. 1st ed. Geneva : World Health Organization, 1967
33. **TravisWD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN.**
Survivalanalysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for
atypicalcarcinoid and its separation from typical carcinoid . Am J surg Pathol 1998 ;22(8)
:93444.
34. **Berendsen HH, De Leij L, Poppema S et al.**
Clinical characterization of non-small celllung cancer tumors showing neuroendocrine
differentiation features. J Clin Oncol2004 ;7 :1614-20.

35. **Harpole DH Jr, Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe WG.**
Bronchial carcinoid tumors : a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54 :50–5.
36. **Vadasz P, Palffy G, Egervary M, Schaff Z.**
Diagnosis and treatment of bronchial carcinoid tumors : clinical and pathological review of 120 operated patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993 ;7 :8–11.
37. **Hamperl H.**
Über gutartige bronchialtumoren (Cylindrome und carcinoide). *VirchowsArch (pathol Anat)* 1937 ;300 :46–88.
38. **Oberndorfer S.**
Karzinoid tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907 ;1 :425–9
39. **Guigay J, Ruffié P :**
Tumeurs neuroendocrines pulmonaires. Chap 45 p :441–447
.Cancers bronchopulmonaires de Milleron B et Depierre A. 1998 édition Arnette.
40. **Wang LT, Wilkins EW Jr, Bode HH.**
Bronchial carcinoid tumors in pediatric patients.
Chest 1993 ;103 :1426–28.
41. **Lack EE, Harris GB, Eraklis AJ, Vawter GF.**
Primary bronchial tumors in childhood. A
clinicopathologic study of six cases. *Cancer* 1983 ;51 :492–7.
42. **Godwin I.**
Carcinoid tumors :an analysis of 2837 cases. *Cancer* 2011 ;36 :560–9.
43. **Modlin IM, Sandor A.**
An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*
2010 ;79 :813–29.
44. **Berge T, Linell F.**
Carcinoid tumours : frequency in a defined population during a 12–years period. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1976 ;84 :322–30.
45. **Lehy T, Mignon M, Cadiot G et al.**
Gastric endocrine cell behaviour in Zollinger–Ellison patients on long term potent
antisecretory treatment. *Gastroenterology* 1989 ;96:1029–40.

46. **Parkin DM, Pisani P, Ferlay J.**
Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer*. 1993 ;54 :594–606.
47. **Hinson JA, Perry MC.**
Small cell lung cancer. *CA Cancer J Clin* 1993 ;43 :216–25.
48. **Lubarsch O.**
Ueber den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchows Arch* 1888 ;111 :280-317.
49. **Dusmet ME, Mc Kneally MF.**
Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg* 1996 ;20 :189–95.
50. **Grote TH, Macon WR, Davis B, Greco FA, Johnson DH.**
Atypical carcinoid of the lung a distinct clinicopathologic entity. *Chest* 1988 ;93 :370–75.
51. **Travis WD, Hasleton P, Brambilla E et al.**
Neuroendocrine tumors of the lung : prognostic factors in 152 cases. *Lung Cancer* 2000 ;18 Suppl 1 :171–2.
52. **Albain KS, Crowley H, Leblanc M et al.**
Determinants of improved outcome in small cell lung cancer: an analysis of the 2580 patients Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990;8 :1563–74.
53. **Wolf M, Holle R, Hans K et al.**
Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer: the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991 ;63 :986–92.
54. **Okike N, Bernatz PE, Woolner LB.**
Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1976 ;22 :270–7.
55. **Torre M, Barberis M, Barbieri B, Bonacina E, Belloni P.**
Typical and atypical bronchial carcinoids. *Resp Med* 1989 ;83 :305–8.
56. **Smolle-Juttner FM, Popper H, Klemen H et al.**
Clinical features and therapy of typical and atypical bronchial carcinoid tumors (grade 1 and grade 2 neuroendocrine carcinoma). *Eur J Cardiothorac Surg* 1993 ;7 :121–5.

57. **Marty-Ané CH, Costes V, Pujol JL, Alauzen M, Baldet P, Mary H.**
Carcinoid tumors of the lung : do atypical features require aggressive management? *Ann Thorac Surg*
58. **Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA et al.**
Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. *Ann Pathol* 1983 ;18 :287-330.
59. **Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG et al.**
Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991 ;15 :529-53.
60. **Travis WD.**
Classification of neuroendocrine tumours of the lung. *Lung Cancer* 1997 ;18 suppl 2 :43-4.
61. **Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al.**
Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; **119**:1647-51.
62. **Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR.**
Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer* 2005;**103**: 509-15.
63. **Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Wells AU, du Bois RM, Burke MM, et al.**
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an underrecognised spectrum of disease. *Thorax* 2007;**62**:248-52
64. **Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS.**
Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics* 2006;**26**:41-57.
65. **Erasmus JJ, McAdams HP, Patz Jr. EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC.**
Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998;**170**:1369-73.
66. **Musi M, Carbone RG, Bertocchi C, Cantalupi DP, Michetti G, Pugliese C, et al.**
Bronchial carcinoid tumours: a study on clinicopathological features and role of octreotide scintigraphy. *Lung Cancer* 1998;**22**:97-102.
67. **Marty-Ané CH, Costes V, Pujol JL, Alauzen M, Baldet P, Mary H.**
Carcinoid tumors of the lung: do atypical features require aggressive management? *Ann Thorac Surg* 1995;**59**:78-83.

68. **Kvols LK, Moertel CG, O'Connel MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG.**
Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Eng J Med* 1986 ; 315 : 663-6.
69. **Kvols LK.**
Therapy of the malignant carcinoid syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989 ; 110 : 557-68.
70. **Chemtob A, Ruzsniwski P.**
Octréotide et traitement des tumeurs endocrines digestives. 1995 ; 2 : 119-21
71. **Moertel CG.**
Gastrointestinal carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. In : Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease*. Philadelphia : WB Saunders, 1993 : 1363-78.
72. **Lamberts SWJ, Van Der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ.**
Octreotide. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 246-54
73. **Hahn RG, Rubin J, Kvols LK, Moertel CG, O'Connel MJ,.**
Carcinoid crisis. Successful treatment and prevention with somatostatin analog (SMS 201-995). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987 ; 6 : 96-8.
74. **Chagnon JP, Launay JM, Cattan D.**
Carcinoïdes digestifs. In : Bernier JJ, éd. *Gastroentérologie*. Paris : Flammarion, 1984 : 1321-30.
75. **Marty-Ané CH, Costes V, Pujol JL, Alauzen M, Baldet P, Mary H.**
Carcinoid tumors of the lung: do atypical features require aggressive management? *Ann Thorac Surg* 1995;59:78-83.
76. **Bertoletti L, Elleuch R, Kaczmarek D, Jean-François R, Vergnon JM.**
Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest* 2006;130:1405-11
77. **Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, Hasleton P, Steele R, Hammar SP, et al.**
Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000;31:1255-65.

78. **Guigay J, Ruffié P, Regnard JF et al.**
Resected neuroendocrine lung tumors : preliminary results of a French prospective study. *Lung Cancer* 1997 ;18 Suppl 1 :103.
79. **Warren WH, Faber LP, Gould VB.**
Neuroendocrine neoplasms of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989 ;98 :321–2.
80. **Sheppard MN.**
Neuroendocrine differentiation in lung tumours. *Thorax* 1991 ;46 :843–50.
81. **[81] 31. Hammond E, Sause WT.**
Large cell neuroendocrine tumors of the lung. Clinical significance and histopathologic definition. *Cancer* 1985 ;56 :1624–9.
82. **Mooi WJ, Dewar A, Spingall D et al.**
Non-small cell lung carcinoma with neuroendocrine features. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of 11 cases. *Histopath* 1988 ;13 :329–37.
83. **Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ et al.**
Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* 1991 ;68 :227–32.
84. **Paci M, Cavazza A, Annessi V, Putrino I, Ferrari G, De Franco S, et al.**
Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10-year clinicopathologic retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2004;77: 1163–7.
85. **Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, et al.**
Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006;53:111–5.
86. **Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, et al.**
Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124: 285–92.
87. **Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P.**
Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg* 2003;75:348–52.

88. **Rossi G, Valli R, Bertolini F, Marchioni A, Cavazza A, Mucciarini C, et al.**
Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2005;23:8774-85.
89. **Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, et al.**
Prognostic impact of large cell neuroendocrine histology in patients with pathologic stage Ia pulmonary non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:312-5.
90. **Cohen MH, Matthews MI**
Small cell bronchogenic carcinoma : a distinct clinicopathologic entity. *Semin Oncol* 1978 ;5 :234-8.
91. **Griffin CA, Lu C, Fishman EK et al.**
The rôle of computed tomography of the chest in the management of small cell cancer. *J Clin Oncol* 1984 ;141 :885-95.
92. **Abrams J, Doyle LA, Aisner J.**
Staging prognostic features, and special considerations in small lung cancer. *Semin Oncol* 1988 ;15 :261-7.
93. **Urban T, Chastang C, Vaylet F, Mathieu M, Leclerc P et al.**
for the « Petites cellules » Group. Prognostic significance of supraclavicular lymph nodes in small cell lung cancer. *Chest* 1998 ;114(6) :1538-41.
94. **Minna JD.**
The molecular biology of lung cancer pathogenesis. *Chest* 1993 ;103(suppl4) :449-56.
95. **Ihde De.**
Staging evaluation and prognostic factors in small cell lung cancer. *In: Aisner J, ed. Lung cancer*. New York, Churchill Livingstone, 1985 ;241-57.
96. **Spiegelman D, Maurer H, Ware JH et al.**
Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung - An analysis of 1521 patients. *J Clin Oncol* 1989 ;7 :344-54.
97. **Gligorov J, Couteau C, Debourdeau P, Antoine M, Pene F, Milleron B.**
Le carcinome à petites cellules. *Bull Cancer* 1999 ;3(suppl FMC) :5-16.
98. **Roswit B, Patno ME, Rapp R et al.**
The survival of patients with inoperable lung cancer: a large scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968 ;90 :688-97.

99. **Sagman D, Maki E, Evans WK et al.**
Small cell carcinoma of the lung : derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 1991 ;9 :1639-49.
100. **Sagman D, Leblanc M, Maki E et al.**
Verification of a multicenter prognostic model for small cell lung carcinoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1993 ;12 :A1125.
101. **Fox W, Scadding JG.**
Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1973 ;2 :63-5.
102. **Prager RL, Foster S, Hainsworth JD et al.**
The feasibility of « adjuvant surgery » in limited stage small-cell carcinoma, a prospective evaluation. *Ann Thorac Surg* 1984 ;28 :622-6.
103. **Ladd T, Pantidosi S, Thomas P et al.**
A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994 ;106 :3205-35.
104. **Arriagada R, Le Chevallier T.**
Regional disease in therapeutic approaches to small-cell lung cancer. *In* : Aisner J, Arriagada R, Green MR et al. eds. *Comprehensive textbook of thoracic oncology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996 ;457-95.
105. **Bergsasel DE, Jenkin RDT, Pringle JF et al.**
Lung cancer: clinical trial of radiotherapy alone versus radiotherapy plus cyclophosphamide. *Cancer* 1972 ;30 :621-7.
106. **Ihde De.**
Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992 ;327 :1434-41.
107. **Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al.**
Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group*. *N Engl J Med* 1999 ;341 :476-84.
108. **Nash A, Stout A.**
Giant cell carcinoma of the lung; report of 5 cases. *Cancer* 1958 ; 11 : 369-76.

109. **Etienne–Mastroianni B, Falchero L, Chalabreysse L, Loire R, Ranchère D, Souquet PJ, et al.**
Primary sarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 12 cases. *Lung Cancer* 2002;**38**:283–9.
110. **Penel N, Lartigau E, Fournier C, Vilain MO, Dansin E, Taieb S, et al.**
Sarcomes des tissus mous thoraciques de l'adulte : étude rétrospective de 40 cas. *Ann Chir* 2003;**128**:237–45.
111. **Porte HL, Metois DG, Leroy X, Conti M, Gosselin B, Wurtz A.**
Surgical treatment of primary sarcoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;**18**:136–42.
112. **Conte B, Leitner J.**
Leiomyosarcoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;**105**:1119–20.
113. **Ozcan C, Celik A, Ural Z, Veral A, Kandiloglu G, Balik E.**
Primary pulmonary rhabdomyosarcoma arising within cystic adenomatoid malformation: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2001;**36**:1062–5.
114. **Stinchcombe TE, Walters R, Khandani AH, Socinski MA.**
Radiation induced sarcoma after high-dose thoracic radiation therapy in nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;**25**:1621–3.
115. **Régnard JF, Icard P, Guibert L, de Montpreville VT, Magdeleinat P, Levasseur P.**
Prognostic factors and results after surgical treatment of primary sarcomas of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999;**68**:227–31
116. **Jadvar H, Fischman AJ.**
Evaluation of rare tumors with (F-18)fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Clin Positron Imaging* 1999;**2**:153–8
117. **Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC).**
Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4) (CD001419).
118. **Keel SB, Bacha E, Mark EJ, Nielsen GP, Rosenberg AE.**
Primary pulmonary sarcoma: a clinicopathologic study of 26 cases. *Mod Pathol* 1999;**12**:1124–31.
119. **Boroumand N, Raja V, Jones DV, Haque AK.**
SYT–SSX2 variant of primary pulmonary synovial sarcoma with focal expression of CD117 (c-Kit) protein and a poor clinical outcome. *Arch Pathol Lab Med* 2003; **127**:e201–e204.

120. **Odashiro AN, Miiji LO, Nguyen GK.**
Primary lung leiomyosarcoma detected by bronchoscopy cytology. *Diagn Cytopathol* 2005;**33**: 220–2.
121. **Moran CA, Suster S, Abbondanzo SL, Koss MN.**
Primary leiomyosarcomas of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 18 cases. *Mod Pathol* 1997;**10**:121–8.
122. **Hayashi T, Tsuda N, Iseki M, Kishikawa M, Shinozaki T, Hasumoto M.**
Primary chondrosarcoma of the lung. A clinicopathologic study. *Cancer* 1993;**72**:69–74.
123. **Kadowaki T, Hamada H, Yokoyama A, Katayama H, Abe M, Nishimura K, et al.**
Two cases of primary pulmonary osteosarcoma. *Intern Med* 2005;**44**:632–7.
124. **Goyard C, et al.**
Un angiosarcome mimant une embolie pulmonaire récidivante. *Revue des Maladies Respiratoires* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2015.07.001>
125. **Devouassoux M, Thivolet Béjui F, Tabone E, Loire R, Cordier JF, Guérin JC, et al.**
Sarcome de l'artère pulmonaire. *Rev Mal Respir* 1998;**15**:295–9.
126. **Parish JM, Rosenow 3rd EC, Swensen SJ, Crotty TB.**
Pulmonary artery sarcoma. Clinical features. *Chest* 1996;**110**:1480–8.
127. **Yi CA, Lee KS, Choe YH, Han D, Kwon OJ, Kim S.**
Computed tomography in pulmonary artery sarcoma: distinguishing features from pulmonary embolic disease. *J Comput Assist Tomogr* 2004;**28**: 34–9.
128. **Thurer RL, Thorsen A, Parker JA, Karp DD.**
FDG imaging of a pulmonary artery sarcoma. *Ann Thorac Surg* 2000;**70**:1414–5.
129. **Kim HK, Choi YS, Kim K, Shim YM, Sung K, Lee YT, et al.**
Surgical treatment for pulmonary artery sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;**33**:712–6.
130. **Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, Friedman PJ, Miyai K, Myer W, Patterson SD, Hammar SP :** Intravascular, bronchiolar and alveolar tumor of the lung (IVBAT): an analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer* 1983 ; **51** : 452–64.
131. **Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmieid BM, Hallscheidt P, et al.**
Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006;**107**:2108–21.

132. **Boudousquie AC, Lawce HJ, Sherman R, Olson S, Magenis RE, Corless CL.**
Complex translocation (7;22) identified in an epithelioid hemangioendothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;**92**:116–21.
133. **Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, Itoh H, Asamoto H, Izumi T, et al.**
Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 1998; **12**:89–96
134. **Fagen K, Silverman ED, Cole RL.**
Detection of a pulmonary epithelioid hemangioendothelioma by FDG PET scan. *Clin Nucl Med* 2004;**29**: 75–9.
135. **Bagan P, Hassan M, Le Pimpec Barthes F, Peyrard S, Souilamas R, et al.**
Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:2010–3.
136. **Pinet C, Magnan A, Garbe L, Payan MJ, Vervloet D.**
Aggressive form of pleural epithelioid haemangioendothelioma: complete response after chemotherapy. *Eur Respir J* 1999;**14**:237–8.
137. **Cadranel J, Wislez M, Antoine M.**
Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002;**20**:750–62.
138. **Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, Reynaud-Gaubert M, Dietemann-Molard A, Dalphin JC, et al.** Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993; **103**:201–8.
139. **Kurtin PJ, Myers JL, Adlakha H, Strickler JG, Lohse C, Pankratz VS, et al.**
Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Am J Surg Pathol* 2001; **25**:997–1008.
140. **Graham BB, Mathisen DJ, Mark EJ, Takvorian RW.**
Primary pulmonary lymphoma. *Ann Thorac Surg* 2005;**80**:1248–53.
141. **Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, Deschamps C, Allen MS, Pairolero PC.**
Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000;**69**:993–7.

142. **Bégueret H, Vergier B, Parrens M, Lehours P, Laurent F, Vernejoux JM, et al.**
Primary lung small B-cell lymphoma versus lymphoid hyperplasia: evaluation of diagnostic criteria in 26 Cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:76–81.
143. **Zompi S, Couderc LJ, Cadranel J, Antoine M, Epardeau B, Fleury– Feith J, et al.**
Clonality analysis of alveolar B lymphocytes contributes to the diagnostic strategy in clinical suspicion of pulmonary lymphoma. *Blood* 2004;103:3208–15.
144. **Ray P, Antoine M, Mary–Krause M, Lebrette MG, Wislez M, Duvivier C, et al.**
AIDS-related primary pulmonary lymphoma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1221–9.
145. **Bazot M, Cadranel J, Benayoun S, Tassart M, Bigot JM, Carette MF.**
Primary pulmonary AIDS-related lymphoma: radiographic and CT findings. *Chest* 1999;116:1282–6.
146. **Tanière P, Thivolet–Bejui F, Vitrey D, Isaac S, Loire R, Cordier JF, et al.**
Lymphomatoid granulomatosis—a report on four cases: evidence for B phenotype of the tumoral cells. *Eur Respir J* 1998;12:102–6.
147. **Pisani RJ, DeRemee RA.**
Clinical implications of the histopathologic diagnosis of pulmonary lymphomatoid granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1990;65:151–63.
148. **Guinee Jr. DG, Perkins SL, Travis WD, Holden JA, Tripp SR, Koss MN.**
Proliferation and cellular phenotype in lymphomatoid granulomatosis: implications of a higher proliferation index in B cells. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1093–100.
149. **Robak T, Kordek R, Urbanska–Rys H, Robak P, Bartkowiak J, Bednarek A, et al.**
High activity of rituximab combined with cladribine and cyclophosphamide in a patient with pulmonary lymphomatoid granulomatosis and bone marrow involvement. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:1667–9.
150. **Frognier R, Cottin V, Cordier JF.**
Women and interstitial lung diseases. *Eur Respir Mon* 2003;25:167–89
151. **Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S.**
Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657–68.
152. **Costello LC, Hartman TE, Ryu JH.**
High frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000;75:591–4.

153. **Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenger RA, Bechtle J, Brooks PG et al.**
Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:669–71.
154. **Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtle J, Falk R et al.**
Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001;25:479–84.
155. **Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D et al.**
Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM "O" P). Medicine (Baltimore)* 1999;78:321–37.
156. **Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S et al.**
European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis (LAM). *Eur Respir J* 2010 (in press)
157. **Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE.**
Survival and disease progression in UK patients with lymphangiomyomatosis. *Thorax* 2004;59:800–3.
158. **Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T.**
Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:527–33.
159. **Johnson SR, Tattersfield AE.**
Clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55:1052–7.
160. **Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ et al.**
Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006;129:1274–81.
161. **Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, Avila NA, Taveira-Dasilva AM, Rabel A et al.**
Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L800–8.
162. **Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J.**
Lymphangiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000;216:147–53

163. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ.
Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology* 2002;225:451–6.
164. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K.
Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002;225:78–82
165. Avila NA, Chen CC, Chu SC, Wu M, Jones EC, Neumann RD et al.
Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of ventilation/perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology* 2000;214:441–6.
166. Muller NL, Chiles C, Kullnig P.
Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. *Radiology* 1990;175:335–9.
167. Yousem SA, Hochholzer L.
Mucoepidermoid tumors of the lung. *Cancer* 1987;60:1346–52.
168. Vadasz P, Egervary M.
Mucoepidermoid bronchial tumors: a review of 34 operated cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:566–9
169. Kim TS, Lee KS, Han J, Im JG, Seo JB, Kim JS, et al.
Mucoepidermoid carcinoma of the tracheobronchial tree: radiographic and CT findings in 12 patients. *Radiology* 1999;212:643–8.
170. El Mezni F, Ben Salha I, Ismaïl O, Braham E, Zeddini A, Ayadi– Kaddour A, et al.
Carcinome muco-épidermoïde. À propos d'une série de 10 cas. *Rev Pneumol Clin* 2005;61:78–82.
171. Ishizumi T, Tateishi U, Watanabe S, Matsuno Y.
Mucoepidermoid carcinoma of the lung: High-resolution CT and histopathologic findings in five cases. *Lung Cancer* 2008;60:125–31.
172. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Chung MJ, Lee EJ.
Focal parenchymal lung lesions showing a potential of false-positive and false-negative interpretation on integrated PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:639–48.
173. Han SW, Kim HP, Jeon YK, Oh DY, Lee SH, Kim DW, et al.
Mucoepidermoid carcinoma of lung: potential target of EGFR-directed treatment. *Lung Cancer* 2008;61:30–4.

174. **Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee Jr. DG, McCarthy WF, Koss MN.**
Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994;**73**:2936–45.
175. **Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolongo N, Longo L, et al.**
Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;**27**:311–24.
176. **Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, Iwata Y, Manabe H.**
Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer* 1999;**86**:608–16.
177. **Shin MS, Jackson LK, Shelton Jr. RW, Greene RE.**
Giant cell carcinoma of the lung. Clinical and roentgenographic manifestations. *Chest* 1986; **89**:366–9.
178. **Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA.**
Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol* 1999;**23**: 1514–26.
179. **Koss MN, Hochholzer L, O’Leary T.**
Pulmonary blastomas. *Cancer* 1991;**67**:2368–81.
180. **Yuki T, Sakuma T, Ohbayashi C, Yoshimura M, Tsubota N, Okita Y, et al.**
Pleomorphic carcinoma of the lung: a surgical outcome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007;**134**:399–404.
181. **Larsen H, Sorensen JB.**
Pulmonary blastoma: a review with special emphasis on prognosis and treatment. *Cancer Treat Rev* 1996;**22**:145–60.
182. **Kim TS, Han J, Lee KS, Jeong YJ, Kwak SH, Byun HS, et al.**
CT findings of surgically resected pleomorphic carcinoma of the lung in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005;**185**:120–5.
183. **Chuah KL, Yap WM, Loh HL, Lim KH, Tan HW, Lim CH.**
Intravenous extension of sarcomatoid carcinoma of the lung to the left atrium. *Pathology* 2006;**38**:359–61.

184. **Devouassoux-Shisheboran M, Hayashi T, Linnoila RI, Koss MN, Travis WD.**
A clinicopathologic study of 100 cases of pulmonary sclerosing hemangioma with immunohistochemical studies: TTF-1 is expressed in both round and surface cells, suggesting an origin from primitive respiratory epithelium. *Am J Surg Pathol* 2000;**24**:906-16.
185. **Iyoda A, Hiroshima K, Shiba M, Haga Y, Moriya Y, Sekine Y, et al.**
Clinicopathological analysis of pulmonary sclerosing hemangioma. *Ann Thorac Surg* 2004;**78**:1928-31.
186. **Kuo KT, Hsu WH, Wu YC, Huang MH, Li WY.**
Sclerosing hemangioma of the lung: an analysis of 44 cases. *J Chin Med Assoc* 2003;**66**:33-8.
187. **Chung MJ, Lee KS, Han J, Sung YM, Chong S, Kwon OJ.**
Pulmonary sclerosing hemangioma presenting as solitary pulmonary nodule: dynamic CT findings and histopathologic comparisons. *AJR Am J Roentgenol* 2006;**187**:430-7.
188. **Nam JE, Ryu YH, Cho SH, Lee YJ, Kim HJ, Lee DY, et al.**
Air-trapping zone surrounding sclerosing hemangioma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 2002;**26**:358-61.
189. **Katakura H, Sato M, Tanaka F, Sakai H, Bando T, Hasegawa S, et al.**
Pulmonary sclerosing hemangioma with metastasis to the mediastinal lymph node. *Ann Thorac Surg* 2005;**80**:2351-3
190. **Hara M, Iida A, Tohyama J, Miura N, Shiraki N, Itoh M, et al.**
FDG-PET findings in sclerosing hemangioma of the lung: a case report. *Radiat Med* 2001;**19**:215-8.
191. **Chen JT, Dahmash NS, Ravin CE, Heaston DK, Putman CE, Seigler HF, et al.**
Metastatic melanoma in the thorax: report of 130 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1981;**137**:293-8.
192. **Duarte IG, Gal AA, Mansour KA.**
Primary malignant melanoma of the trachea. *Ann Thorac Surg* 1998;**65**:559-60.
193. **Jennings TA, Axiotis CA, Kress Y, Carter D.**
Primary malignant melanoma of the lower respiratory tract. Report of a case and literature review. *Am J Clin Pathol* 1990;**94**:649-55.

194. **Wilson RW, Moran CA.**
Primary melanoma of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1196–202
195. **Kotoulas C, Skagias L, Konstantinou G, Tsilalis T, Tsintiris K, Laoutidis G, et al.**
Primary pulmonary melanoma diagnosis: the role of immunohistochemistry and immunocytochemistry. *J BUON* 2007;12: 543–5.
196. **Ulger AF, Sen E, Erekul S, Gonullu U.**
Malignant melanoma of the lung: is it easy to determine its origin? *Arch Bronconeumol* 2005;41: 102–4.
197. **Allen Jr. MS, Drash EC.**
Primary melanoma of the lung. *Cancer* 1968; 21:154–9.
198. **Boman F, Champigneulle J, Boccon–Gibod L, Merlin JL, De Miscal G, Schmitt C, et al.**
Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung with endobronchial, infiltrating, multifocal and recurrent form. *Ann Pathol* 1995;15:207–10.
199. **Sakurai H, Hasegawa T, Watanabe S, Suzuki K, Asamura H, Tsuchiya R.**
Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:155.
200. **Cerfolio RJ, Allen MS, Nascimento AG, Deschamps C, Trastek VF, Miller DL, et al.**
Inflammatory pseudotumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999;67:933–6.
201. **Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD.**
Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31:509–20.
202. **Zen Y, Sawazaki A, Miyayama S, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y.**
A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). *Hum Pathol* 2006;37:239–43.
203. **Gomez–Roman JJ, Sanchez–Velasco P, Ocejo–Vinyals G, Hernandez– Nieto E, Leyva–Cobian F, Val–Bernal JF.**
Human herpesvirus–8 genes are expressed in pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). *Am J Surg Pathol* 2001;25:624–9.

204. Lee HJ, Kim JS, Choi YS, Kim K, Shim YM, Han J, et al.
Treatment of inflammatory myofibroblastic tumor of the chest: the extent of resection. *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:221–4.
205. Kim TS, Han J, Kim GY, Lee KS, Kim H, Kim J.
Pulmonary inflammatory pseudotumor (inflammatory myofibroblastic tumor): CT features with pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2005;**29**: 633–9.
206. Slosman DO, Spiliopoulos A, Keller A, Lemoine R, Besse F, Couson F, et al.
Quantitative metabolic PET imaging of a plasma cell granuloma. *J Thorac Imaging* 1994;**9**:116–9.
207. Checrallah A, Riachi M, Slaba S.
Inflammatory pseudotumors of the lung with spontaneous regression. *J Med Liban* 2005;**53**:229–33
208. Girard, N., Brambilla, É., & Cordier, J.- F.
(2009). *Tumeurs pulmonaires rares*. EMC - Pneumologie, 6(4), 1–19. doi:10.1016/s1155-195x(09)48024-1.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

السرطانات الرئوية النادرة: عن 5 حالات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/07/11

من طرف

السيدة سارة مضفر

المزودة في 10 غشت 1992 بأسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الرئة – مرض نادر كارسنويد

اللجنة

الرئيس

ي. مسوكر

السيد

المشرف

أستاذ في جراحة الصدر

السيد

ع. زيدان

أستاذ مبرز في جراحة الصدر

السيد

أ. بن جلون

أستاذ مبرز في أمراض الرئة و الصدر

السيدة

س. أيت بطاهر

أستاذة مبرزة في أمراض الرئة و الصدر

الحكام