

## L'immunohistochimie : des lunettes pour mieux voir ?

A. Tiab, M. Abdou, S. Fournier, Institut Central (ICHV), Hôpital du Valais, Sion

Il s'agit d'une technique facilement accessible, peu onéreuse, qui reste une étape essentielle dans la démarche diagnostique. Elle permet la révélation de protéines spécifiques et de leur localisation cellulaire dans une coupe de tissu préalablement fixée en formol et incluse en paraffine. Nous utilisons une technique d'immunohistochimie indirecte permettant une amplification de l'intensité du signal obtenu après le marquage d'une réaction antigène-anticorps. La méthode consiste à mettre en évidence un antigène grâce à la fixation d'un anticorps primaire puis celle d'un anticorps secondaire couplé à un polymère inerte qui porte des enzymes. Ce complexe est ensuite mis en évidence avec un révélateur dont l'hydrolyse produit un précipité de couleur marron. Les structures ayant fixé l'anticorps primaire sont donc facilement repérables avec cette coloration. Une contre-coloration à l'hématoxyline est effectuée, teintant les noyaux et les cytoplasmes en bleu. Toutes les structures apparaissent et le repérage microscopique des zones intéressantes est facilité.

### L'intérêt est multiple

- Diagnostique en facilitant l'identification et la classification des tumeurs indifférenciées [1] grâce à des marqueurs de différenciation épithéliale (kératines, cytokératines, EMA), musculaire (actine, desmine, caldesmone, myogénine), vasculaire (CD34, CD31), lymphocytaire (CD45, CD3, CD20, CD79A), neuroendocrinienne (CD56, chromogranine, synaptophysine) et nerveuse (S100, GFAP).
- Orientation vers une étiologie ou un point de départ de la tumeur dans le cadre de métastase, d'une porte d'entrée méconnue et dans le cadre d'un diagnostic différentiel large en cas de tumeur peu différenciée ou indifférenciée (TTF1 pour certaines tumeurs pulmonaires, thyroïdienne).
- La mise en évidence d'agents infectieux (CMV, Herpès, HPV, EBV).
- Sécrétions hormonales (thyroglobuline, gastrine, somatostatine).
- Pronostique pour les anticorps dirigés contre les protéines nucléaires exprimées lors de la prolifération cellulaire. Exemple du marqueur de prolifération Mib-1 (Ki67), polyvalent qui fait partie de la plupart des pannels car d'une aide conséquente dans les lésions de dysplasie (toutes sphères anatomiques confondues).
- Thérapeutique ou oncogène comme les récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) et Her-2.
- D'autres sont utilisés comme témoin indirect d'une anomalie chromosomique telle que les anti-mdm2 (liposarcome bien différencié et dédifférencié), anti-WT1 clone C19 (tumeur desmoplastique à petites cellules rondes) et anti-FLI-1 (sarcome d'Ewing).

### Limites de l'immunohistochimie

Il est important de prendre conscience des limites de spécificité et de sensibilité de chaque anticorps. Certains anticorps ciblent parfois plusieurs types cellulaires et l'expression ou la positivité se manifeste à des niveaux cellulaires différents (cytoplasme, cadre cytoplasmique, noyaux). Cette expression est parfois liée à des subtilités de la texture de l'immunomarquage (granité, en dot etc.). Cependant, corrélés à la morphologie de la tumeur, les marqueurs immunohistochimiques permettent dans de nombreux cas de déterminer la lignée de différenciation des cellules et d'aboutir souvent à un diagnostic notamment dans les processus métastatiques. Quelques exemples :

#### Cancer du sein

L'immunohistochimie a apporté un confort appréciable notamment dans la lecture des biopsies du sein. En effet, les marqueurs d'assise basale myoépithéliale (actine et p63), d'hyperplasie épithéliale non atypique (kératines 5/6) et la protéine d'adhésion cellulaire (E-cadhérine) sont les plus utilisés. Ils permettent, corrélés à la morphologie, la taille et l'architecture de la lésion, de s'orienter plus ou moins vers des diagnostics de certitude et d'établir le caractère invasif ou in situ, un sous type histologique (canalaire/lobulaire) et de différencier le potentiel bénin ou malin de certaines lésions complexes.

Les récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) et l'oncogène Her-2 ont d'emblée un impact thérapeutique. Ils permettent d'optimiser la prise en charge oncologique, par exemple un traitement par Herceptin®

en cas de surexpression immunohistochimique de la protéine de l'oncogène Her-2. Cette surexpression se traduit par un marquage fort au niveau de la membrane cellulaire (image 1).

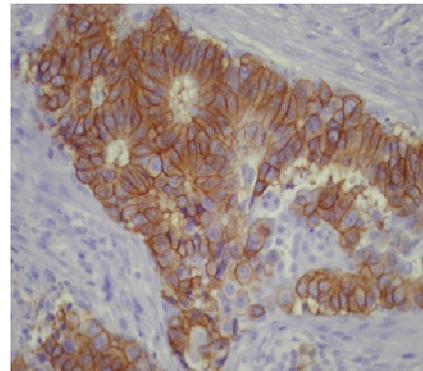


Image 1: surexpression de l'Her2 se traduisant par un marquage fort au niveau de la membrane cellulaire

#### Cancer de la prostate

Comme pour les cancers du sein et surtout dans les biopsies à l'aiguille, la mise en évidence d'une assise basale épithéliale (Ker 903 et p63) et l'expression de la Racemase (P504s) dans les foyers de dysplasie de haut grade et de carcinome invasif ont permis une lecture plus aisée et une stratification des patients à visée thérapeutique médicale et/ou chirurgicale. L'image montre sur une coupe histologique standard (image 2) d'une biopsie de prostate un foyer suspect d'adénocarcinome. L'examen immunohistochimique avec l'anticorps p63 (image 3) montre la présence de cellules myoépithéliales (colorées en marron) dans les glandes normales et l'absence de marquage dans les glandes carcinomateuses, permettant de confirmer le diagnostic d'un adénocarcinome de la prostate.

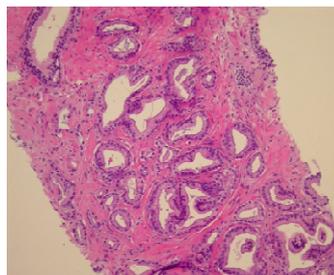


Image 2: coupe histologique standard avec glandes prostatiques suspects de carcinome

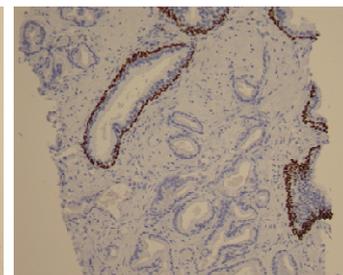


Image 3: examen immunohistochimique avec l'anticorps p63

#### Lymphomes

Le sous-type de lymphome ne peut être déterminé sans l'immunohistochimie. Par exemple pour le lymphome du Manteau, on utilise le panel suivant : CD5, cycline D1, CD43 et Mib-1.

#### Conclusion

L'immunohistochimie est actuellement indispensable pour diverses classifications histologiques des tumeurs incluant des données de biologie moléculaire sur des profils génétiques de prédiction pronostique.

#### Références

- [1] Bahrami A et al. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry. Arch Pathol Lab Med, 2008 Mar;132(3):326-48. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132

#### Personnes de contact

Dr Amine Tiab  
Dr Mohamed Abdou  
Mme Sabine Fournier

amine.tiab@hopitalvs.ch  
mohamed.abdou@hopitalvs.ch  
sabine.fournier@hopitalvs.ch