

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Blida -1-

Faculté des Sciences de la nature et de la vie

Département de Biologie et physiologie cellulaire



Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme

Master II en biologie

Option : Biosignalisation cellulaire et moléculaire: Génétique du cancer

Thème :

Etude anatomopathologique et immunohistochimique des synoviosarcomes

Réalisé par : *Melle Rebbach Amina*

Soutenu le 16/10/2014

Devant un jury composé de :

HANNACHI L.	Professeur	CHU Mustapha	Président
AMIR Z.C.	Professeur	CHU Mustapha	Examineur
BENAZOUZ F.	MAA	Université Blida-1-	Examineur
CHILLA. D	MAA	CHU Mustapha	Promoteur
KESKAS. S	MAB	Université Blida-1-	Co-promoteur

Promotion 2013/2014

Remerciements

Le travail présent a été réalisé au sein du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Mustapha Bacha d'Algérie (Annexe Alger centre) sous la direction du **professeur Amir. Z.C.**

A mon encadreur **Docteur Chilla Dalia** pour tous ses efforts et ses encouragements, pour son aide et sa patience infinie, et pour le soutien qu'il m'a témoigné, je lui exprime ma profonde gratitude.

Je tiens à remercier tout particulièrement mon co-encadreur **Mme Keskas Sabiha** pour tous ses efforts et ses encouragements durant toute cette période pour son aide et sa patience infinie.

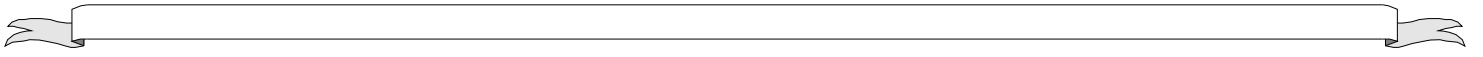
Je remercie infiniment **Pr HANNACHI.L**, qui a accepté de corriger ce travail et d'être présente en tant que président de ce Jury. Je remercie aussi **Pr AMIR. Z.C** et **Mme BENAZOUE.F**, d'avoir accepté d'examiner mon travail.

J'exprime mes sincères remerciements au **Kobbi lamia** pour sa confiance, sa gentillesse incomparable, sa disponibilité totale, son aide et ses conseils concernant tous les essais et les manipulations au sein de l'Hôpital Mustapha Bacha.

Je tiens à remercier tout particulièrement et à témoigner toute ma reconnaissance à mesdames **Chuihe, Rabia, Gayade, Chanoufe, Kourdjidje**, pour l'expérience enrichissante et pleine d'intérêt qu'elles m'ont fait vivre durant ces neuf mois au sein de service d'anatomopathologie de Mustapha Bacha Algérie, « J'ai passé des moments inoubliables avec vous ».

A **Ouldcherchaluli amina** que j'aime beaucoup, et à mes collègues **Debabe, Sahnoune, Nadji, Laadidi, Hadj abdalah amin.**

Que tous ceux, que je n'ai pas nommé, et qui de prêt ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail, trouvent ici mes sentiments de profonde gratitude et de reconnaissance infinie.



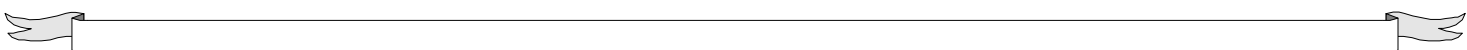


Summary

The synovial sarcoma (SS) is a tumor rare and aggressive soft fabrics, Although the tumor generally appears at the young adulthood, the teenagers and the children account for 58% of case. The lower extremities and superiors are reached, in particular the para-articular areas of the large articulations. The etiology of this disease remains unknown.

From this work, we will insist on the genomic and molecular anomalies most studied (the gene SYT-SSX, β -caténine) as well as the markers immunohistochemic: EMMA, Bcl2, CD99, AE1/AE3, from which seem to be born from the interesting therapeutic prospects. The objective of our work, is to study the various aspects clinical, anatomopathologic and molecular of the S through a retrospective study, bearing on taking away colligés at the laboratory of pathological anatomy of the CHU Mustapha Bacha Algiers of 2008 to 2014. The age of the patients of our series varies between 9 and 69 years, with 34 years Middle Age with a female prevalence. On the anatomo-pathological level, in the series of S, this study shows a high frequency of monophasic S with cell spindle-shaped follow-up by the differentiated little. The biphasic S and of epithelial aspect are rarer. In our series 9 cases profited from the research of the expression of β -caténine is found in 60% of the cases of our series (5cas). The research of the translocation [T (X; 18) (p11.2;q11.2)], specific of the SS, necessary tools constitute to confirm the diagnosis of this cancer. The optimal treatment of the S is not yet defined.

Key words: Synovialosarcome; Chromosomal translocation T (X;18); SYT-SSX; β -caténine





Dédicaces

Je dédie ce travail

Tout d'abord à mes chères parents que dieu me les gardent, qui m'ont soutenus le long de mon cursus, vos conseils ont été judicieux. J'espère être toujours à la hauteur de vos espérances !

À mon frère kamel et mes sœurs sihem et aicha qui ont toujours pu me faire rire lorsque j'en avais besoin.

À mes chères grandes parents qui ont été à mes coté avec leur louange que dieu les garde et que le paradis soit leur éternelle.

À toute la famille Rebbachet Moukhtari

À mes amis qui m'ont aidé de proche ou de loin

Merci à vous tous

ACHONA

ملخص

سركومالزليلي هو ورم الأنسجة اللينة نادرة والعدوانية، ونسبة حدوثه 7-8% من الأورام اللحمية. على الرغم من أن الورم عادة ما يحدث في صغار البالغين والمراهقين والأطفال يمثلون 58% من الحالات. يظهر الورم على أنه تطور الشامل بطيئا عميقا وغير مؤلم. الأكثر تضررا في الأطراف العلوية والسفلية، وخاصة المناطق شبه المفصالية من المفاصل الكبيرة. المسببات لهذا المرض ما زالت مجهولة. من هذا العمل، ونحن سوف تصر على التشوهات الجينية والجزئية الأكثر دراسة (الجينات و العلامات المناعية SYT-SS.EMA، Bcl2، CD99، AE1 / AE3).

النظر فوجهات علاجية مثيرة للاهتمام. والهدف من عملنا هو دراسة الجوانب السريرية، المرضية والجزئية من خلال دراسة بأثر رجعي على عينات جمعت في مختبر علم الأمراض بمستشفى مصطفى باشا بالجزائر العاصمة في فترة امتدت من 2008 الى غاية 2014 و عمر المرضى في سلسلة لدينا ما بين 9 و 69 سنة، يبلغ متوسط أعمارهم 34 عاما مع غلبة الإناث. على المستوى المرضي سركومالزليلي، في سلسلة من هذه الدراسة ارتفاع وتيرة خلية المغزل الطور تليها سيئة متباينة. و ثنائي الطور والمظهر الظهارية هم أندر. في سلسلة لدينا تسع حالات استفادت منالبحوث فيالتعبير عنفي سلسلة لدينا (5 حالات) وجد في 60% من الحالات ايجابيا. البحث عن ازفاء محدد للسركومالزليلي، هو أداة ضرورية لتأكيد التشخيص من هذ السرطان. لم يتم تحديد العلاج الأمثل للسركومالزليلي بعد.

الكلمات المفتاحية : ساركوماالزليلي. إزفاء الكروموسومات

t(X; 18); SYT-SSX; β -caténine

Résumé

Le sarcome synovial (SS) est une tumeur rare et agressive des tissus mous. Bien que la tumeur se manifeste généralement à l'âge adulte jeune, les adolescents et les enfants représentent 58% des cas, les membres inférieurs et supérieurs sont les plus atteints, en particulier les régions para-articulaires des grosses articulations. L'étiologie de cette maladie reste inconnue.

A partir de ce travail, nous allons insister sur les anomalies génomiques et moléculaires les plus étudiées (le gène SYT-SSX, β -caténine) ainsi que les marqueurs immunohistochimiques: EMA, Bcl2, CD99, AE1/AE3, à partir desquelles semblent naître des perspectives thérapeutiques intéressantes. L'objectif de notre travail, est d'étudier les différents aspects cliniques, anatomopathologiques et moléculaire des SS à travers une étude rétrospective, portant sur des prélèvements colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Mustapha Bacha Alger de 2008 à 2014. L'âge des patients de notre série varie entre 9 et 69 ans, avec un âge moyen de 34 ans avec une prédominance féminine. Sur le plan anatomopathologique, dans la série de SS, cette étude montre une fréquence élevée de SS monophasique à cellule fusiformes suivi par le peu différencié. Le SS biphasique et d'aspect épithélial sont plus rares. Dans notre série 9 cas ont bénéficié de la recherche de l'expression de β -caténine est retrouvée dans 60% des cas de notre série (5 cas). La recherche de la translocation [t(X;18)(p11.2;q11.2)], spécifique du SS, constitue un outil nécessaire pour confirmer le diagnostic de ce cancer. Le traitement optimal du SS n'est pas encore défini.

Mots clés : Synoviosarcome; Translocation chromosomique t(X;18); SYT-SSX; β -caténine

INTRODUCTION

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des tumeurs malignes des tissus extra-squelettiques et non épithéliaux. Ils forment un groupe hétéroclite de tumeurs mésenchymateuses et sont classifiés sur une base histologique par rapport au tissu adulte auquel ils ressemblent. Ce sont des tumeurs rares, avec une incidence annuelle de 2-3 cas/100 000, ils représentent moins de 1% de toutes les tumeurs malignes et 2% des décès dus au cancer. En effet les STM représentent 8% de tous les cancers pédiatriques (Enzinger et al, 2012).

Tumeurs rares, les synoviosarcomes (SS) représentent 5 à 10% de l'ensemble des STM. ils surviennent généralement dans les régions para-articulaires chez les adolescents et les jeunes adultes, le plus souvent entre 15 et 40 ans ; Ils sont considérés comme des sarcomes de haut grade avec une fréquence de mortalité d'au moins de 25% des patients dans les 5 premières années après le diagnostique (Lewis et al., 2000). Le SS est subdivisé en quatre sous-types histologiques, biphasique, monophasique à cellules fusiformes, peu différencié et d'aspect épithélial.

La cancérogénèse est due au dérèglement de l'expression des gènes impliqués dans la prolifération, la survie ou la mort cellulaire, une dérégulation secondaire à la survenue de la transcription chimérique SYT-SSX représente un marqueur diagnostique très sensible pour le SS. La prévalence de cette fusion dans le SS est proche de 100% (Guillou et al, 2001.). Comme prévu, la formation de SYT-SSX1 et SYT-SSX2 est mutuellement exclusive et le type de fusion est concordante dans les tumeurs primaires et les métastases et constante tout au long de la maladie.

La confirmation du diagnostic histologique est cruciale dans la détermination thérapeutique. Plus de 90% des SS démontrent la présence d'une translocation réciproque t (X; 18) (p11.2; q11.2), et la détection de ce gène de fusion SYT-SSX confirme le diagnostique, la RT-PCR et FISH peut à la fois être utilisé pour détecter ce gène ; La présence des anomalies moléculaires du transcrit SYT- SSX dans le SS est unique et il existe des preuves de leur rôle étiologique. Cependant, on dispose de très peu d'informations sur la pathogenèse de cette maladie. Le rôle de régulation transcriptionnelle suggérée de la protéine de fusion SYT- SSX indique son effet oncogène qui est principalement médiée par les dérégulations du transcrit.

INTRODUCTION

l'analyse immunologique des SS permet de mettre en exergue la surexpression de certaines protéines telles que les cytokératines, AE1/AE3, CD99, EMA, BCL2, HGF, C-MET, et TLE1. Plusieurs études ont affirmé l'implication de certaines voies de signalisation telles que EGF/EGFR, HGF/ cMET et Wnt/ β -caténine dans SS. Certaines de ces voies peuvent être un des mécanismes majeurs qui permet aux cellules de répondre à des signaux spécifiques pour changer leur programme génétique et proliférer. Chez l'adulte, ces voies sont généralement inactives et soit accidentellement réactivée, par mutations ou par un autre mécanisme encore mal compris. La réactivation est très dangereuse car les cellules se mettent alors à proliférer de façon incontrôlée, deviennent cancéreuses et forment des tumeurs.

Le gène SS18 - SSX- induit la signalisation Wnt / β -caténine qui semble être d'une importance biologique cruciale dans la tumorigénèse et la progression du SS, et ce gène altère la signalisation β -caténine d'une manière qui assure la survie des cellules du SS ainsi que leur capacité d'initier la croissance tumorale et ils représentant une cible moléculaire potentielle pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

L'objectif de notre travail s'articulerait autour de :

- L'étude des différents aspects cliniques, histologique et immunohistochimique des SS à travers une étude rétrospective, portant sur des prélèvements colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Mustapha Bacha Alger.
- Evaluation des éléments pronostiques des SS.

I.1. Définition

Le sarcome synovial (SS) est une tumeur mésenchymateuse, qui présente un degré variable de différenciation épithéliale, incluant les formations glandulaire, il résulte une translocation chromosomique spécifique $t(X, 18)(p11.2; q11.2)$ qui conduit à la formation d'un gène de fusion SS18-SSX, OMS (2013).

I.2. Epidémiologie

Le sarcome synovial peut survenir à tout âge et est également distribué entre les sexes (OMS, 2013). Plus de la moitié de patients sont des adolescents (10-18) et des adultes jeunes (<50ans), 58% des cas surviennent entre 10 ans et 40 ans, et 77% surviennent avant l'âge de 50 ans. Aux Etats-Unis, l'incidence de l'âge ajusté est de 1,42 par million d'adultes. (Bridge et al, 2013).

La fréquence d'occurrence du SS est fonction de l'âge, il est estimée à 15% chez les patients âgés de 10-18 ans et de 1,6% chez les patients de moins de 50 ans (Fletcher et al, 2013)

I.3. Etiopathogénie

Selon Sultan et al 2009, les mécanismes étiopathogéniques du SS ne sont pas encore complètement élucidés, les facteurs en cause les plus incriminés sont :

- **La radiothérapie** : en règle générale, la tumeur se développe à la suite d'un traitement par l'irradiation d'en moins de 3ans.
- **Facteurs génétiques** : sont associées à un risque élevé de développer un STM. Plusieurs études ont démontré que (), plus de 90% des SS portent la translocation $t(X; 18)(p11; q11)$
- **Virus** : comme l'HHV8 et l'EBV impliqués dans la survenue du STM.

I.4. Classification

Dans la dernière classification des tumeurs osseuses et des tissus mous de l'OMS (2013), le SS est classé parmi les tumeurs malignes à différenciation incertaine, cette classification étant basée sur les caractères macroscopiques et histologiques (annexe, tableaux 1).

I.5. Localisations

Taïeb et al (2012), attestent que le SS s'observe le plus fréquemment chez les jeunes adultes au niveau des extrémités, à proximité des articulations et des tendons. Les sarcomes synoviaux peuvent éventuellement surgir à certains endroits en l'occurrence :

- Membres Inférieurs (Pied, genou, cuisse, creux poplité, jambe), environ 70% des SS
- Membres Supérieurs : avec un pourcentage de 23%
- Tête et cou, thorax ou abdomen : moins fréquent (9%)

Le SS peut se propager vers d'autres parties du corps métastatique (Singer et al, 2012), dont ceux qui suivent :

- pulmonaires plus fréquentes, ganglions lymphatiques, moelle osseuse, intra-abdominale (rein)

I.6. Caractères macroscopiques

La tumeur est ronde, multi nodulaire, parfois circonscrite. Sa surface est blanchâtre avec des zones de remaniements nécrotiques, pseudo kystiques et hémorragiques. Sa taille varie de 1 à 15 cm (en moyenne de 3 à 5 cm). La tumeur adhère aux tendons, aponévroses, capsules articulaires. Des calcifications sont constatées dans un tiers des cas (intérêt de l'examen radiographique) OMS (2013).

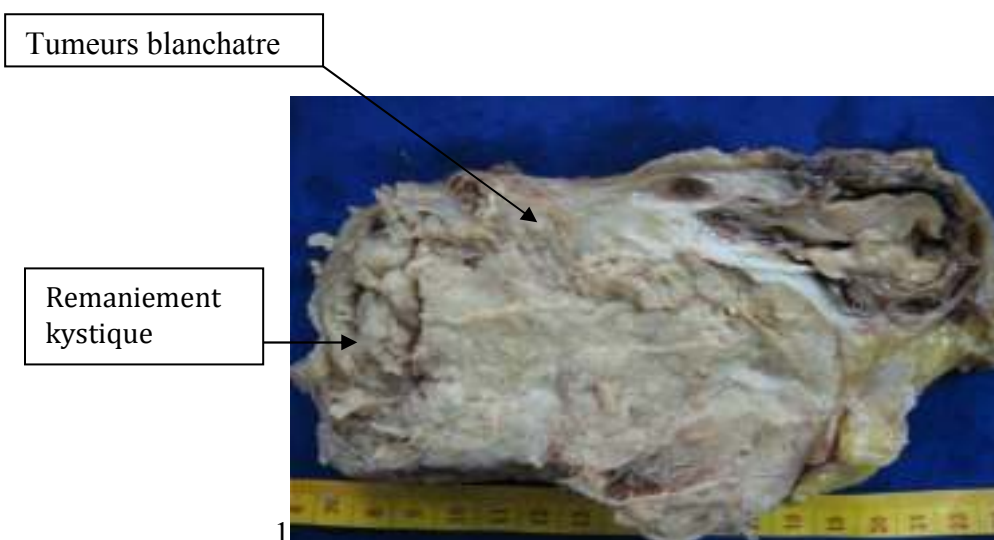


Figure 1 : Masse tumorale de SS, creux poplité (thèse de Pr. BELARBI)

I.7. Caractères histologiques

I.7.1. Le SS de forme monophasique à cellules fusiformes

- **Les caractères généraux, macroscopiques et évolutifs**

Parmi ces différentes formes, la forme monophasique à cellules fusiformes exclusives ou largement prédominantes est fréquente. L'évolution est dominée par les récidives locales parfois multiples et les métastases (environ 50 % des cas) au niveau des poumons et plus rarement des ganglions lymphatiques et des os. La survie est de l'ordre de 50 % à 5 ans et de 25 % à 10 ans (EPU, 2010).

- **Caractères histologiques**

Cette tumeur est habituellement constituée de plusieurs nodules séparés par du tissu fibreux; les cellules sont rarement agencées en longs faisceaux ou en chevrons ; l'agencement est plus irrégulier (EPU, 2010), les zones cellulaires denses, très basophiles, alternent avec des zones moins cellulaires caractérisées par des dépôts de collagène, la vascularisation est variable mais on observe souvent une architecture de type hémangiopéricytaire, qui doit à priori orienter vers le diagnostic de SS; les cellules monomorphes, assez courtes ont un noyau ovalaire, hyperchromatique et un cytoplasme peu abondant ou mal visible avec des images de chevauchement des cellules ; les mitoses peuvent être relativement peu fréquentes ; une infiltration par des mastocytes est assez souvent retrouvée (EPU, 2010).

I.7.2. Le SS de forme biphasique

- **Les caractères généraux, macroscopiques et évolutifs**

Le SS biphasique représente la forme la plus classique. Il est habituellement facile à reconnaître par la coexistence d'une composante à cellules fusiformes et d'une composante d'aspect épithélial pseudo-glandulaire, formant des structures tubulaires ou papillaires (EPU, 2010). Les cellules cubiques ou cylindriques, La deuxième composante est faite de cellules fusiformes petites, mal limitées, centrées par un noyau ovalaire et riche en chromatine. Les mitoses sont peu nombreuses (Antonescu et al, 2006).

- **Caractères histologiques**

Le diagnostic histologique est relativement aisé dans cette forme, cependant la tumeur est difficile à différencier d'un sarcome fibroblastique ou d'un hémangiopéricytome (EPU,

2010). L'immunohistochimie (IHC) apporte un argument précieux dans le diagnostic puisque les cellules du SS, peuvent être de type épithélial ou fusiforme.

I.7.3. Le SS d'aspect épithélial

- **Les caractères généraux, macroscopiques et évolutifs**

La forme monophasique d'aspect épithélial est théoriquement constituée uniquement par la composante épithéliale. Cependant, le diagnostic de cette forme ne peut se faire que s'il existe, au moins dans une zone de la tumeur primitive ou d'une récurrence. Il s'agit d'une forme exceptionnelle (Galvin et al, 2010).

- **Caractères histologiques**

La composante d'aspect épithélial est constituée de cellules se disposant en îlots ou cordons pleins où bordent des structures pseudo-glandulaires, des fentes ou des espaces pseudokystiques. Plus rarement, elles peuvent border des structures de type papillaire. Les cellules d'aspect épithélial sont de taille moyenne et possèdent un gros noyau, rond ou ovale et un abondant cytoplasme souvent pâle et à limites nettes (Frazier et al, 2010). Ces cellules sont le plus souvent cubiques, parfois hautes d'aspect cylindrique, ou aplaties. Les mitoses sont en nombre variable.

I.7.4. Les SS peu différencié

- **Les caractères généraux, macroscopiques et évolutifs**

Le diagnostic du SS devient beaucoup plus difficile quand il revêt un aspect peu différencié. Cette forme qui entre dans le cadre des tumeurs à cellules rondes et qui est évaluée selon Enzinger à 20 % de l'ensemble des SS mérite son individualisation en raison de son agressivité. Cette forme a une croissance rapide sur le plan clinique (EPU, 2008). Elle se présente comme une masse mal limitée, d'aspect bigarré, hémorragique, nécrotique et kystique.

- **Caractères histologiques**

La densité cellulaire est importante. Les cellules sont petites, rondes ou ovalaires. Le diagnostic peut être facilité par la présence de territoires vaguement biphasiques à rechercher attentivement et dont la présence peut être démasquée plus facilement grâce à l'imprégnation argentique du tissu conjonctif (réticuline) (EPU, 2008). Un riche réseau de capillaires ramifiés à parois fines rappelant l'architecture hémangiopéricytaire. Les mitoses sont plus fréquentes que ce qu'il est communément observé dans le SS typique.

I.8.Diagnostic clinique, radiologique, et anatomopathologique

I.8.1. Bilan clinique

Le SS se présente habituellement comme une masse, qui est souvent douloureuse. La Croissance initiale est souvent lente, une petite tumeur circonscrite peut apparaître comme une lésion bénigne par l'examen clinique et par l'imagerie. le retard dans le diagnostic peut être due à d'autres présentations cliniques confuses et à des fonctions d'imagerie (Mcmenamain et al, 2003).

- **Signes et symptômes**

Le SS peut ne pas engender des symptômes, les différents symptômes sont associés aux différentes localisations tumorales, cependant la présence d'une masse non douloureuse reste la présentation la plus fréquente et qui pourrait s'illustrer par une difficulté à avaler et à respirer, une modification de la voix peuvent être associés à un SS de la région cervicale. La présence de douleur peut être liée à l'implication de nerfs, peut ressembler à celle d'une inflammation du tissu synovial, comme l'arthrite, la bursite ou la synovite, du fait de la croissance lente de la tumeur (Brennan et al, 2012).

La tumeur installée pourrait être asymptomatique, du fait que sa progression soit lente, ce qui entrainerait un retardement de son diagnostique.

I.8.2. Diagnostic radiologique

Le SS reste classé dans les tumeurs synoviales alors qu'il semble de plus en plus être issu d'une cellule mésenchymateuse multipotente. Il se présente d'ailleurs dans la très grande majorité des cas comme une tumeur extra articulaire tant sur le plan clinique que radiologique (90%) (Frazier et al, 2010).

- Le Scanner retrouve ces éléments et une masse dont la densité voisine du muscle la rend difficile à discerner sans injection de produit de contraste. Après celui-ci elle apparait hétérogène à limites imprécises.
- En IRM la tumeur présente un signal bas ou intermédiaire en pondération T1, élevé en T2. L'injection de gadolinium montre un signal hétérogène avec des zones de nécroses, des septa épais et un aspect volontiers multiloculaire.

I.8.3. Diagnostique anatomopathologique

A. Biopsie

Lors d'une biopsie, le médecin prélève du tissu ou des cellules du corps afin de les analyser en laboratoire. Le rapport de pathologie issu du laboratoire confirme ou non la présence de cellules cancéreuses dans l'échantillon. On peut pratiquer différents types de biopsie pour diagnostiquer le sarcome des tissus mous selon la taille et l'emplacement de la tumeur. La biopsie doit souvent être pratiquée par un chirurgien qui se spécialise en sarcomes des tissus mous. Il est très important de planifier la biopsie et la chirurgie ensemble puisque la région où l'on a fait la biopsie est souvent enlevée lors de l'opération visant à retirer la tumeur.

B. Anatomopathologie

Le diagnostique anatomo-pathologique des lésions tumorales ou pseudo-tumorales du synovial est en règle générale facile à établir. Les lésions ont le plus souvent des caractéristiques morphologiques suffisamment précises pour lever les doutes diagnostiques qui se posent à l'examen macroscopique ou endoscopique en particulier pour les lésions pigmentées. Seul le sarcome synovial pose, à l'examen microscopique, un problème d'identification souvent difficile lié à son polymorphisme et à sa ressemblance avec d'autres tumeurs des parties molles.

C. Immunohistochimie

Concernant les marqueurs épithéliaux, en particulier dans les sous-types monophasiques, peu différenciées et les cellules épithéliales de SS biphasique expriment toujours EMA et de la kératine, en particulier les kératines 7, 8, 14, 18 et 19. Les SS monophasique à cellules fusiformes montrent l'expression focale d'EMA dans presque tous les cas, alors que l'expression focale de kératine se trouve dans 70-80% des tumeurs. L'expression de la protéine S100 focal peut être détectable dans 40% des cas (Bridge et al, 2013). Le CD34 immunologique est très rare dans le sous-type monophasique. La grande majorité des SS sont positifs pour le CD99, ce qui peut montrer un marquage membranaire, imitant celui observé dans le sarcome d'Ewing. Coloration nucléaire modérée ou forte pour le

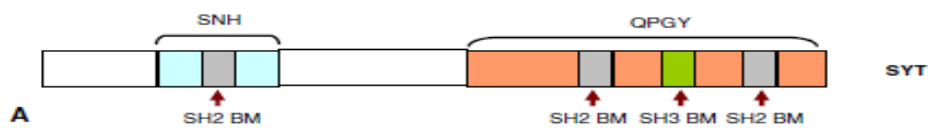
corépresseur transcriptionnelle TLE1 se trouve dans 80% des tumeurs biphasiques, monophasiques et peu différenciées (Fletcher et al, 2013). (**Voire annexe, tableaux IV**).

D. Profil génétique

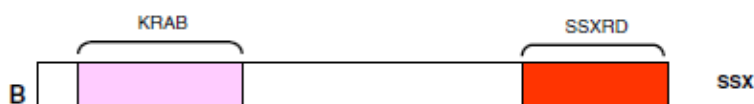
L'analyse cytogénétique indique que la translocation chromosomique t (X; 18) (p11.2; q11.2) est présente dans la majorité de ces tumeurs, avec une analyse moléculaire des points d'arrêt de translocation montrant une perturbation de gène SYT sur le chromosome 18q11.2 et à une juxtaposition du gène SSX (point d'arrêt X") sur chromosome Xp11.2 (Clark et al, 1994.). SYT code pour une protéine de 387 acides aminés, mais dont l'ensemble C-terminal sont fusionnés à 8 SSX. La structure de l'exon de SYT n'est pas disponible, mais l'intron réarrangé dans la translocation t (X, 18) apparaît supérieure à 13 kb (Geurts van Kessel et al, 1997.). Travaux ultérieurs ont montré que le point d'arrêt Xp11 implique en réalité l'un des deux gènes étroitement liés, SSX1 (Xp11.23) et SSX2 (Xp11.21) (Leeuw et al, 1995). Ceux-ci sont respectivement situées au voisinage des aminotransférases-ornithine comme pseudogènes 1 et 2 (et OATL1 OATL2), précédemment défini près de FISH en tant que points de rupture alternatifs dans les sarcomes synoviaux (Shipley et al, 1994). Le rapport de SYT-SSX1 de cas SYT-SSX2 est proche de 2: 1 (revu à Dos Santos et al, 2001...). Le terme fusion SYT-SSX est encore utilisé pour désigner ces fusions en tant que groupe, les gènes SSX1 et SSX2 codent 188 d'acide aminé qui sont fortement semblables, la structure d'exon des gènes SSX1 et SSX2 a été récemment éditée (Gure et al, 1997). Dans les deux gènes, le quatrième intron est réarrangé par le t (X ; 18). Si l'occurrence des translocations est purement aléatoire et leur spécificité reflète (Barr, 1998), ou si les introns impliqués sont de façon ou d'autre recombine est une issue persistante dans la pathogénie des tumeurs avec des fusions de génique (Bouffler et al, 1993).

➤ **Structure de domaine SYT** : Dans la protéine SYT, l'analyse de la séquence a été identifié en deux domaines distincts. Sur la base de la conservation phylogénétique, (Thaete et al. 1999) ont défini un domaine N-terminal constitué de 54 acides aminés (désigné le domaine SNH). Sur la base de la similitude de sa composition en acides aminés pour les domaines correspondants dans d'autres régulateurs de transcription, il est apparu que d'un domaine C-terminal riche en glutamine, proline, glycine et en tyrosine (désigné dans le domaine QPGY), peut fonctionner comme un domaine d'activation transcriptionnelle (Brett et al., 1997). En effet, dans les essais de transcription standards, cette portion de SYT, en

correspondance avec les résidus 158 à 387, lorsque fusionnés à des fonctions de domaine de liaison d'ADN GAL4 en tant que domaine de transactivation (Brett et al. 1997), ce dernier est un complexe multiprotéique qui s'oppose à la répression par des protéines de structure de la chromatine telle que les histones et la polycomb-groupe de protéines. Le domaine SNH est indispensable pour l'interaction de BRM, mais le reste de la protéine, y compris la partie entre les SNH et QPGY domaines, apparaît nécessaire pour l'interaction complète et colocalisation de SYT (figure A)



- **Structure de domaine SSX :** L'analyse d'ordre et les études fonctionnelles ont identifié deux domaines importants dans SSX. Les régions de N-terminal de SSX1 et de SSX2 montrent la similitude à un domaine de répression de transcription, la boîte Kruppel-associée (KRAB) (Witzgall *et al*, 1994). Cependant, le SSX KRAB-like le domaine est un inefficace ou même le domaine inactif de répresseur et un domaine original plus fort de répresseur (indiqué SSX-RD) a été fonctionnellement tracé à la C-terminal de SSX1 et de SSX2 (Thaete *et al*, 1999). Le domaine de SSX-RD est la partie le plus fortement conservée de la protéine parmi des membres de la famille de SSX, autre soutenant sa fonction critique. Le SSX-RD est également exigé pour la Co-localisation nucléaire avec les protéines de groupe de Polycomb, qui fonctionnent pour réprimer la transcription par la modification de la structure évoluée de chromatine (DOS Santos *et al*, 2000). Prises ensemble, ces données suggèrent que la répression transcriptionnel par SSX soit effectuée au moins en partie par l'association avec ou le recrutement des répresseurs de groupe de Polycomb par le domaine de SSX-RD. (figure3,B)



- **Structure de domaine SYT-SSX :** La transcription chimérique dans le SS remplace la partie 5 'de SSX1 SSX2 et avec tous sauf les huit acides aminés de C-terminaux de SYT. La perte de ces huit acides aminés semble avoir un effet négligeable sur la transactivation par le domaine QPGYde SYT. Le domaine C-terminal de SSX-RD présent dans SYT-

SSX contribue un domaine répressur de la transcription de la protéine. Ainsi, la protéine de fusion possède d'activation de transcription et de la répression des domaines. Dans les dosages de transactivation, SYT-SSX a une activité plus inférieure à celui de SYT native (Brett et al., 1997). Contrairement aux facteurs de transcription chimériques supposés fonctionner principalement à des activateurs appropriés reconnus par le domaine de liaison à l'ADN intact provenant de l'un des partenaires de translocation, le compartiment fonctionnel dans le noyau auquel SYT-SSX est ciblé est plus difficile à définir et encore formera un élément clé dans la compréhension de sa fonction aberrante. Cela ajoute un autre niveau de complexité du scénario oncogène dans le SS. Le gène SYT normale est exprimée de manière ubiquitaire dans une large gamme de tissus humains et des lignées cellulaires. En revanche, les transcriptions SSX montrent une répartition très restreinte dans les tissus humains adultes. Les deux produits de gènes, ainsi que les protéines de fusion, sont localisés dans le noyau, mais manquent de motifs de liaison d'ADN évidentes. Récemment, il a été montré que SYT interagit avec un facteur putatif de la transcription, AF10, un p300 acétyltransférase, une composante de l'histone déacétylase mSin3A complexe, et une composante de SWI / SNF complexes chromatine remodelage GRE et BRG1. Nous avons déjà montré que l'activité transcriptionnelle de SYT a été réglementé par des complexes de remodelage de la chromatine SWI / SNF. Ces suggéré que probablement leurs fonctions régulatrices de la transcription sont exercées par des interactions avec d'autres protéines nucléaires. (Figure 3 C)

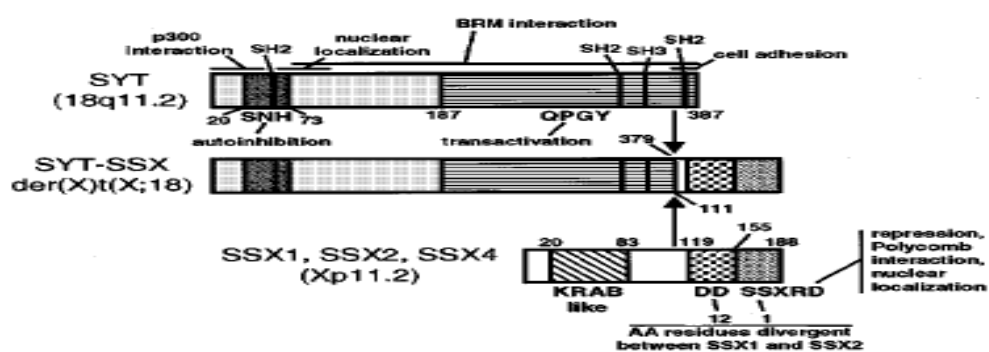


Figure 3 C : Représentation schématique de la structure du domaine de la SYT, SSX, et SYT ± protéines SSX. Les résidus d'acides aminés représentant les limites des domaines sélectionnés sont indiquées. L'échelle est approximative. Abréviations: SNH: SYT aminé domaine terminal; QPGY: SYT-glutamine, la proline, la glycine, et domaine

tyrosine-riche; KRAB: KRUE boîte de PPel associée; DD: SSX domaine divergent; SSXRD: domaine de répression de SSX.

➤ **Distribution nucléaire des protéines de SYT, de SSX, et de SYT-SSX**

Les études nucléaires de localisation avec des mutants de suppression ont constaté que le domaine de optimisation nucléaire de SSX coïncide avec son domaine de répresseur de C-terminal (SSX-RD), tandis que dans SYT, un domaine dans le 51-90 d'acides aminés distinct des signaux nucléaires canoniques de localisation est exigé pour l'entrée nucléaire. Ainsi, les deux signaux d'optimisation nucléaires sont inclus dans la protéine de fusion. La localisation nucléaire de SYT-SSX a été également confirmée dans les sarcomes synoviaux, (Hashimoto *et al*, 2000). La distribution nucléaire des protéines de SYT et de SSX semble en grande partie déterminée par leurs interactions respectives avec BRM et groupe de polycomb. Spécifiquement, SYT localise aux corps nucléaires distincts, séparé des domaines oncogènes de PML et de plusieurs autres corps nucléaires précédemment décrits (DOS Santos *et al*, 2000). Thaete *et al* (1999) ont démontré que SSX Co-localise avec les protéines de répresseur de groupe de Polycomb (par exemple HPC2, RING1, HPH1, ENX, EED, et BMI1) (Soulez *et al*, 1999), mais aucune interaction directe a été jusqu'ici identifiée dans la Co-immunoprécipitation. En effet, on lui a suggéré que certains des résultats différents dans ces études nucléaires de localisation soient dus aux différences marquées dans la distribution des répresseurs de groupe de Polycomb (et par association, des protéines de SSX) entre différentes variétés de cellule (Soulez *et al*, 1999).

I.9. Diagnostic différentiel (voire annexe 4, tableau V)

I.10. Voies de signalisation des SS

I.10.1. voie de signalisation Wnt – β -caténine dans le SS

La β -caténine est une protéine cytoplasmique qui fut initialement décrite comme une molécule jouant un rôle structural dans l'adhésion cellulaire. Au niveau des jonctions adhérentes intercellulaires, elle interagit directement avec deux autres molécules d'adhésion : l'E-cadhérine, une protéine transmembranaire, et l'alpha-caténine, qui s'associe aux filaments d'actine. Ce complexe permet de maintenir l'adhésion cellulaire en reliant les cadhérines au cytosquelette d'actine. Indépendamment de ce complexe

protéique, les β -caténine cytoplasmiques libres jouent un rôle central dans la voie de signalisation wnt qui est impliquée dans deux processus biologiques majeurs, le développement et la progression tumorale.

La β -caténine est constitutivement activée très précocement au cours de la carcinogenèse par des altérations géniques qui peuvent soit l'affecter directement, soit toucher des protéines impliquées dans la régulation de sa dégradation, telles que APC (Adenomatous Polyposis Coli et l' α caténine) ou GSK3beta. Son activation constitutive conduit à l'expression dérégulée de gènes cibles impliqués dans des processus cellulaires tels que la prolifération ou l'invasion qui jouent un rôle important dans la progression tumorale (Axelrod et al, 2013) .

Cependant au cours du développement, la cellule reçoit un signal de Wnt et la voie de signalisation inhibe l'activité de GSK3 β . La β caténine n'est plus dégradée et la quantité intracellulaire augmente. Elle est alors transloquée vers le noyau où elle aura un rôle de co-activateur de facteurs transcriptionnels LEF1 et TCF1 qui stimulent la transcription de la cycline D1 impliquée dans la première étape de la progression du cycle cellulaire (Moon et al, 2013).

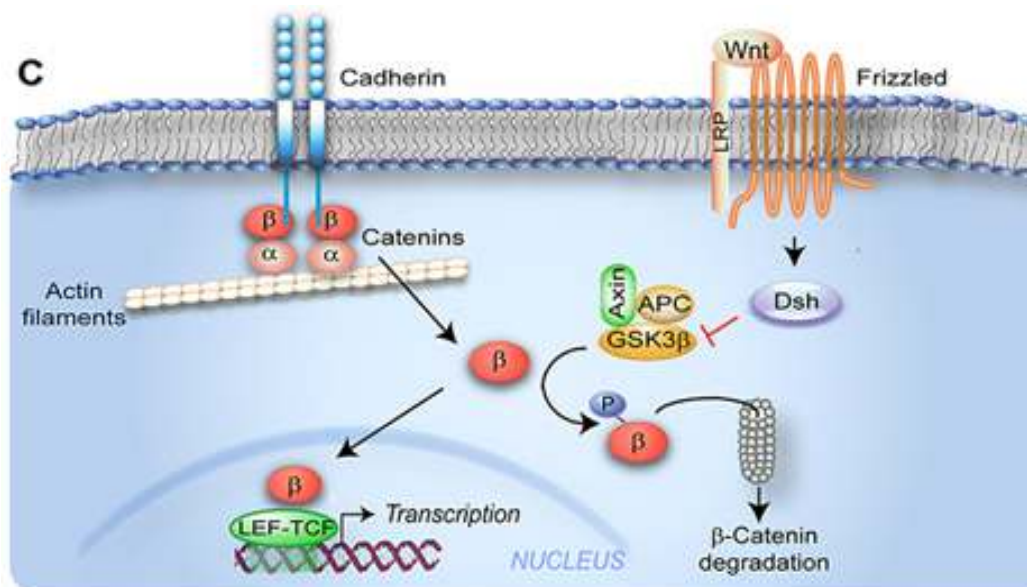


Figure 4 : Schéma simplifié des différentes voies de signalisation activées par Wnt- β caténine (Kaykas et al, 2010).

I.10.2. Voie de signalisation HGF / c-Met impliqué dans le SS

c-MET est un gène localisé sur le bras long du chromosome 7 (7q21-31) qui code pour un récepteur tyrosine kinase dont le ligand est le HGF. Le c-MET est l'initiateur d'une

signalisation intracellulaire complexe qui intervient dans la prolifération et la résistance à l'apoptose, la mobilité, l'invasion et l'angiogénèse. Il a récemment été identifié comme une nouvelle cible prometteuse dans plusieurs cancers humains, (Corso et al, 2008). Particulièrement ont été surexprimé dans le SS.

La voie de signalisation HGF induit la dimérisation et l'activation de c-MET par la phosphorylation de résidus tyrosine dans la partie intra-cytoplasmique du récepteur. Différents effecteurs cytoplasmiques tels que GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2) et GAB1 (GRB2-associated-binding protein 1) sont alors recrutés par MET pour activer différentes voies de signalisation comme la voie de prolifération cellulaire (activation de la voie des MAP kinases), la survie cellulaire (voie PI3K/AKT/mTOR) et la mobilité cellulaire (activité sur le cytosquelette d'actine)

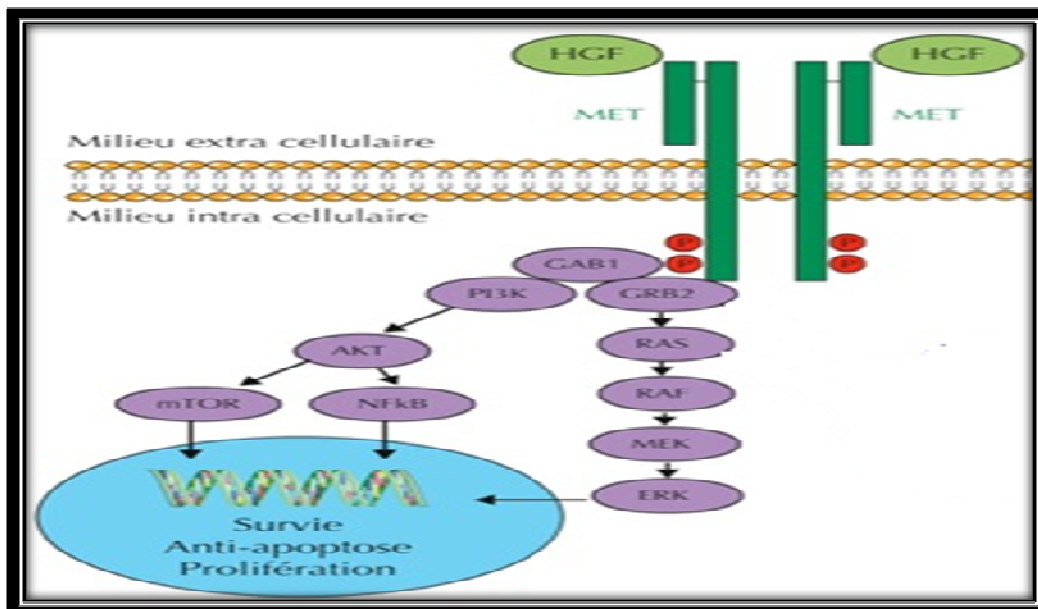


Figure 5 : Schéma simplifié des différentes voies de signalisation activées par HGF-MET (Giordano et al, 2008).

I.10.3. Voie de signalisation EGF / EGFR impliqué dans le SS

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Il devient un oncogène par acquisition d'une mutation au sein de son domaine catalytique, avec pour conséquence une auto-activation constitutive (Lynch et al, 2010)

Au niveau de la membrane, l'EGFR est présent en tant que monomère inactif. La formation de dimères conduit à l'activation de la tyrosine kinase. L'activation des tyrosines kinases entraîne l'autophosphorylation des résidus tyrosine du domaine cytoplasmique C-terminal de l'EGFR. Une cascade de signaux intracellulaires est ainsi initiée (Sordella et al, 2010). Les voies de transduction du signal de l'EGFR font intervenir les voies biochimiques de Ras/MAPKinase, de la PI3K, d'AKT. Les réponses biologiques de l'EGFR incluent la mitose, survie cellulaire, l'altération, la sécrétion protéique, prolifération, angiogénèse, migration.

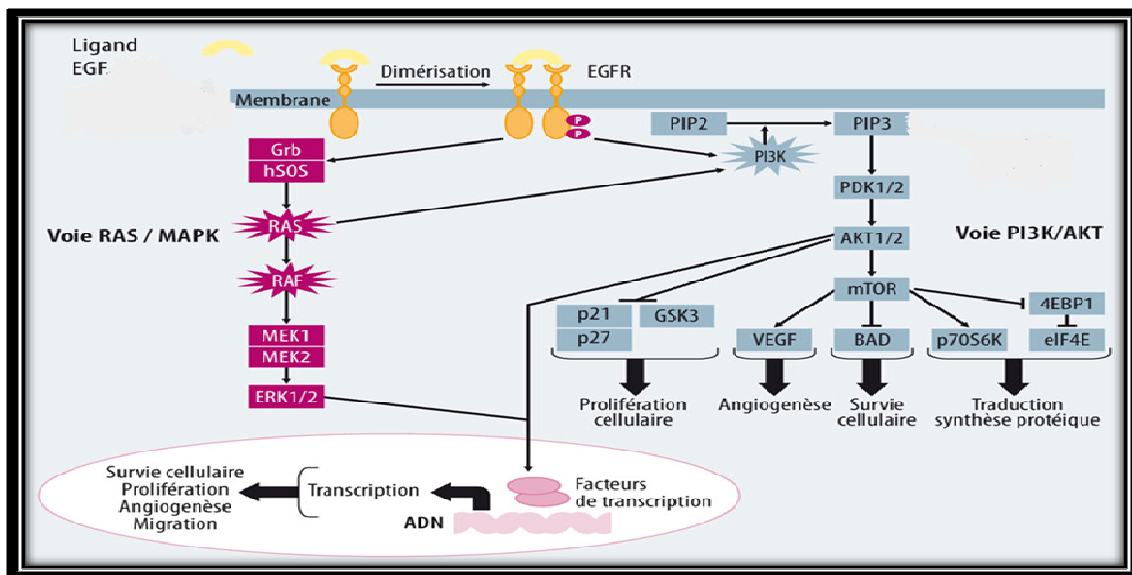


Figure 6 : Schéma simplifié des différentes voies de signalisation activées par EGF/EGFR (Haluska et al, 2010).

1.11. Facteurs pronostiques

Un certain nombre de paramètres modifient le pronostic, les principaux sont:

- A. La taille de la tumeur :** Elle est le paramètre le plus important. Les tumeurs de moins de 5 cm ont un pronostic de survie de 80% sur 5 ans sans métastases, pour celles de plus de 15 cm le pronostic rechute jusqu'à 40 % (Ngahane et al, 2010).
- B. Le grade histologique :** Facteur pronostic reconnu est remplacé par des facteurs plus objectif comme la nécrose tumorale (importance de l'imagerie) et l'existence d'embols tumoraux intravasculaires. Parmi les différents systèmes de gradation disponibles, le système français, développé par la FNCLCC est le plus utilisé pour les STM adultes. C'est un système de score dans lequel la somme de D, M et N (va donner le grade (1, 2

ou3) (voire annexe, tableau 6). Même si dans des protocoles thérapeutiques le SS est considéré comme un sarcome de haut grade par définition, le grade FNCLCC est défini comme le facteur histologique le plus prédictif pour le pouvoir métastasant des SS. Les facteurs de meilleur pronostic sont : moins de 10 mitoses/10 champs de microscope, absence de nécrose, absence de régions peu différenciées, patient pédiatrique, tumeur dont la taille est inférieure à 5 cm et résection totale des tumeurs localisées (Guillou et al, 2004).

C. La qualité de l'exérèse chirurgicale.

D. La survenue de métastases : Le taux global de survie à 5 ans chez les patients atteints de SS sans métastase est signalé à être 61-80%,(Kriegt et al, 2011). Toutefois, à long terme, des cellules de SS métastasent parfois les poumons (63% des cas) et les ganglions lymphatiques (10%), dans les os (5%). Elles sont multiples dans 15 % des cas, se transformant en une condition potentiellement mortelle entraînant un mauvais pronostic. Les SS étant des sarcomes de haut grade, ils sont caractérisés par une invasion locale et une propension à former des métastases. Au moment du diagnostic, moins de 10% des cas se présentent avec des métastases (particulièrement avec des métastases pulmonaires), mais la dissémination métastatique peut survenir dans 25 à 50% des cas. (Guibert et al, 2010)

IV. Traitements

Les options thérapeutiques du sarcome synovial dépendent de l'emplacement, de la taille, de l'étendue et du grade de la tumeur ainsi que de l'âge de la personne atteinte et de son état de santé global.

- **Chirurgie**

La chirurgie est le traitement le plus courant du SS. On enlève toute la tumeur ainsi qu'une marge de tissu normal tout autour. Si on observe des cellules cancéreuses dans le tissu normal qu'on a enlevé, il est possible qu'on doive pratiquer une deuxième chirurgie. (Kawaguchi et al 2005)

- **Radiothérapie**

On peut administrer une radiothérapie externe avant ou après la chirurgie. Avant la chirurgie, elle facilite l'ablation de la tumeur et après la chirurgie, elle réduit le risque de récurrence.

- **Chimiothérapie**

On peut administrer une chimiothérapie à certaines personnes atteintes d'un SS. On l'emploie seule ou on l'associe à la radiothérapie. Il est possible que les SS réagissent bien à la chimiothérapie.

- **La radioimmunothérapie contre les SS**

Des chercheurs de l'Université de Tokyo (2013) ont identifié l'homologue 10 du gène Frizzled (FZD10), comme nouvel antigène cible spécifiquement surexprimé dans les SS. Afin de fournir une nouvelle approche d'immunothérapie, la société japonaise OncoTherapy Science Inc. a synthétisé, avec succès, un anticorps chimérique ciblant la protéine FZD10. L'étude préclinique dans laquelle l'équipe a utilisé un anticorps anti-FZD10 associé à de l'Yttrium-90 (90Y) a permis d'observer un effet anti tumoral de cet anticorps marqué. Sur la base de ces résultats, l'étude clinique de phase I permettra de lancer le développement clinique d'une thérapie ciblée, développé par les Laboratoires OncoTherapy Science France, pour les SS. Une thérapie qui s'appuie sur un concept innovant de radioimmunothérapie consistant à associer un isotope radioactif à un anticorps monoclonal qui va viser très précisément les cellules cancéreuses, grâce à une cible spécifiques, pour les détruire.

- **Axes Therapeutiques En Developpement**

Comme pour d'autres STM, nous pensons améliorer notre compréhension des SS dans les années à venir, de plus cette maladie a particulièrement besoin de nouvelles approches thérapeutiques. La translocation chromosomique spécifique apparaissant dans les SS, ainsi que les récepteurs tyrosine kinases, le récepteur de d'EGF (EGFR) et HER-2/neu (Thomas et al, 2005) peuvent devenir les cibles de nouveaux agents moléculaires spécifiquement développés pour influencer la biologie de la tumeur (Albritton et al, 2005). Des essais cliniques évaluant des approches de thérapie ciblée sont en cours. De même des études supplémentaires sont nécessaires pour étudier le rôle de l'utilisation d'oligonucléotides antisens ciblant Bcl-2 ; en effet la plupart des SS surexpriment la protéine anti-apoptotique Bcl-2, qui, dans divers cancers, est corrélée à la croissance tumorale, (Mancuso et al, 2005).

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Le sarcome synovial (SS) est une tumeur rare et agressive des tissus mous. Bien que la tumeur se manifeste généralement à l'âge adulte jeune, les adolescents et les enfants. Les membres inférieurs et supérieurs sont les plus atteints. Le travail présenté a été réalisé au service d'anatomopathologie de Mustapha Bacha (Alger centre) du 10/12/2013 jusqu'à 30/08/2014

I. Matériel

I.1. Matériel biologique

L'étude rétrospective a été développée dans ce travail à partir des registres d'anatomie pathologique. Cette étude a porté sur 33 cas de patients atteints d'un sarcome synovial au service d'anatomopathologie du CHU Mustapha sur une période de 7 ans (Jan 2008- Jul 2014), les paramètres étudiés sont :

- ✚ L' age du malade
- ✚ Le sexe
- ✚ La taille de la tumeurs
- ✚ La nature du prélèvement
- ✚ Le type histologique
- ✚ Le site anatomique de la lésion

I.2. Matériel non biologique (voire annexe, tableau VII)

II. Méthodes

Nos prélèvements ont suivi les étapes de techniques usuelles

II.1. Coloration hémalin eosine (HE)

La coloration HE est une coloration universelle de routine permettant l'identification des caractères histologiques de tissus en associant une coloration nucléaire par l'hématoxyline de Harris qui est un colorant basique qui colore le noyau en bleu, tandis que l'éosine de nature acide colore le cytoplasme en rose.

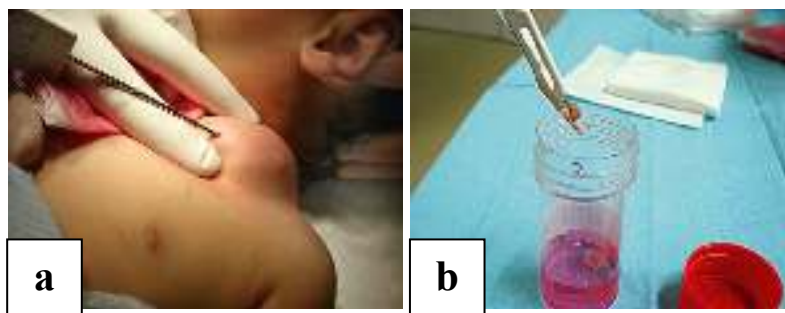
Cette technique se réalise selon les étapes suivantes :

Mode opératoire :

1. Etude macroscopique :

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire, la pièce est examinée (le diamètre mesurer, pesée, palpée puis disséquée)

L'examen macroscopique donne des indications pour le pronostic de la maladie (notamment la taille et la localisation d'un cancer) et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique, zones lésées, zones d'aspect macroscopiques sain et limites d'exérèse. Après le choix des prélèvements destinés à l'analyse microscopique, les restes de la pièce opératoire sont conservés afin de pouvoir effectuer des prélèvements complémentaires en cas de nécessité.



- a. Microbiopsie au pistolet (après anesthésie locale) d'une masse sus-claviculaire.
b. Fixation des tissus prélevés.



- c. Pièce chirurgicale à l'état frais du creux poplité
d. Après fixation de la pièce
e. Découpe en tranches dans la continuité de l'organe (Manuel de techniques d'anatomocytopathologie. 2010)

2. Fixation :

La fixation est une étape indispensable pour la préservation de la morphologie cellulaire, elle est entreprise immédiatement suite à l'obtention du prélèvement.

Le fixateur le plus habituellement utilisé est le formol à 10% tamponné, le volume de ce dernier doit représenter environ 10 fois le volume de la pièce, et la durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement, de 2 à 5 heures pour une biopsie et un traitement de 48H pour une pièce opératoire.

3. Déshydratation :

C'est une étape préalable à l'inclusion qui consiste à éliminer l'eau des tissus et de préparer à l'imprégnation.

Subséquent à la fixation, les prélèvements sont traités par 3 bains d'alcool à concentration croissante, puis trempés dans 3 bains de xylène, enfin par la paraffine liquide à 56°C.

4. Inclusion et mise en blocs :

Elle permet d'obtenir des pièces rigides autorisant une coupe fine et régulières pour le microscope optique, ce réalisée grâce à la console thermo-réfrigérante qui inclus les prélèvements à la paraffine hydrophobe fondus à 57°C dans des moules en métal et des cassettes, puis refroidis à 4°C pendant 15 min.



5. Confection des coupes :

La confection des coupes est réalisée grâce à un microtome rotatif. Le rabotage des blocs permet l'obtention des rubans (coupes) de 3 μ m d'épaisseur.

6. Etalement des lames :

Les coupes sont ramollies à la surface d'un bain marie réglé à 40°C puis recueillies sur des lames préalablement numérotées.

7. Hydratation :

Après séchage sur plaque chauffante, les lames sont placées à l'étuve réglée à 75°C pendant 20 min, l'hydratation se fait par le passage des lames dans :

- Le xylène 15 min
- 3 bains d'alcool (décroissant)
- l'eau H₂O (blanchissement à l'eau)

8. Coloration :

La coloration usuelle de routine dans tous les laboratoires d'Anatomie Pathologie est la coloration de l'hématoxyline éosine (HE) est effectuée selon les étapes suivantes :

- coloration de noyau se fait par plonger les lames dans un bain d'hématoxyline de Harris pendant 5 min
- rinçage à l'eau courant pendant 5 min
- passage rapide à HCl (acide chlorhydrique)
- rinçage à l'eau
- passage rapide dans l'ammoniac
- coloration du cytoplasme avec Eosine (2min)
- rinçage à l'eau
- séchage des lames

9. Montage et lecture

Les lames colorées sont recouvertes de lamelles, ces dernières sont fixées à l'aide de quelques gouttes d'Eukitt (une «colle» le baume ou résine de montage pour une conservation longue on utilise le baume du Canada ou l'Eukitt / le media classique (eukitt) ceci pour éviter l'oxydation des colorants), l'observation et la prise des photos ont été réalisées à l'aide d'un microscope optique (MO) de grossissement ×40, ×100, ×400



II.3. Immunohistochimie:

II.3.1. Principe:

L'immunohistochimie (IHC) est une méthode qui repose sur le principe de la réaction immunologique de type antigène-anticorps (Ag-Ac) permet de localiser les antigènes (Ag) membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires, ou des protéines de la matrice extracellulaire, grâce à des anticorps (Ac) spécifiquement dirigés contre eux qui consiste à amplification du marquage par un système de révélation dont l'avantage de fixer les molécules de chromogènes permettant de mieux visualiser le complexes Ag-Ac (visible au microscope optique). L'IHC peut être réalisée sur des coupes de tissus congelés ou fixés et inclus en paraffine.

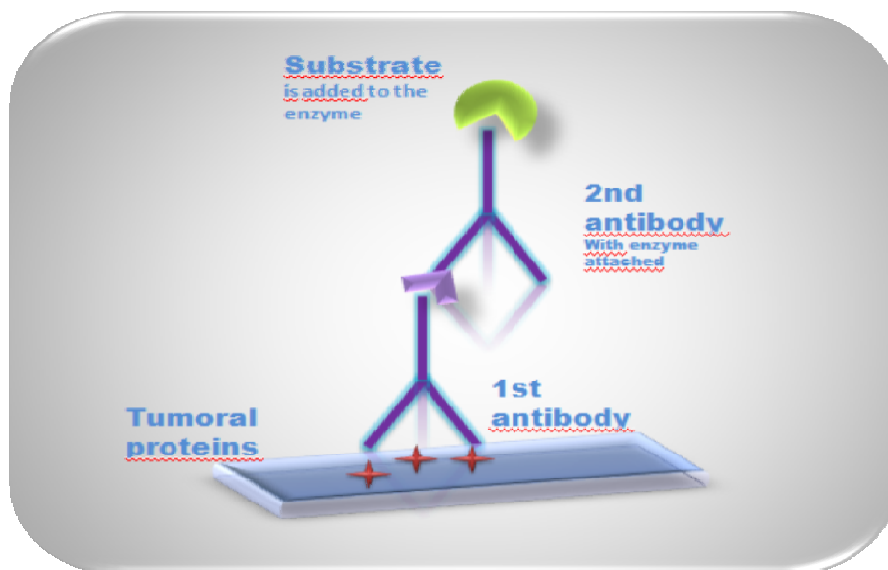


Figure 7 : Schéma présentant le principe de la technique d'IHC

L'IHC est une technique qui met en lumière de multiples indications, parmi lesquelles :
Intérêt diagnostique, intérêt pronostique, intérêt thérapeutique

II.3.2. Mode opératoire

▪ Préparation des tissus :

La préparation des tissus se fait de la même façon que la technique HE allant de la fixation des prélèvements à la confection des coupes avec microtome. Après rabotage des blocs et obtention de ruban de $3\mu\text{m}$ d'épaisseur, les coupes ont été ramollies à la surface d'un bain marie réglé à 40°C puis recueillies sur des lames silanisées préalablement numérotées.

Après le séchage, les lames ont été mises dans une étuve à 54°C pendant une nuit (12h) afin d'augmenter l'adhérence des coupes.

▪ Déparaffinage et réhydratation des coupes

Le déparaffinage des coupes tissulaires se fait dans 4 bains de xylène successifs (durant 5min pour chacun), puis réhydratation des coupes dans 4 bains d'alcool successifs (5 min pour chacun) et blanchissement dans l'eau distillée (pendant 5 minutes).

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES



▪ Démasquage des sites antigéniques

Le démasquage des sites antigénique peut se faire soit par prédigestion enzymatique soit par la chaleur, ce dernier se déroule selon les étapes suivantes:

- ✚ Immersion des lames dans la solution de démasquage : TRS « Target Retrieval Solution » à PH= 9 et PH= 6
- ✚ L'incubation des lames dans l'incubateur à 92° pendant 40 min.
- ✚ Refroidissement des lames pendant 20 min sur la paillasse.
- ✚ Trempage des lames dans l'eau distillée pendant 5 min.
- ✚ Cercler chaque fragment avec « Dako pen » pour empêcher les anticorps de diffuser ailleurs que sur la bonne zone de la lame.



▪ Blocage des peroxydases endogènes tissulaires

Pour cette étape le blocage de l'activité des peroxydases endogènes présentent dans certaines cellules se réalise par l'utilisation de 100µl de l'eau oxygénée (H₂O₂) à 3% pendant 10 min, puis rinçage des lames à l'eau distillée, et mètre dans un bain de tampon PBS à pH=7,4 , 2 fois pendant 5 min

▪ Application de l'anticorps primaire

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Les lames préalablement traitées sont imprégnées de la solution d'Ac primaire pré-dilué puis incubées pendant 45 min dans une chambre humide fermée à température ambiante, par la suite elles sont rincées dans 2 bains successifs de PBS durant 5 min chacun.

Les différents Ac primaires utilisés dans notre cas (SS) sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Type d'AC primaire	PH	Dilution
Anti AE1/AE3	9	1/50
Anti Bcl2	9	1/50
Anti CD99	9	1/50
Anti EMA	6	1/50
Anti β – caténine	9	1/200

Tableau VIII : représentant les AC I utilisés dans l'étude IHC du SS

▪ Application de l'AC secondaire 'LSAB2' (Labelled Streptavidine Biotine2)

L'anticorps secondaire biotinylé est adapter (fixé, appliqué) pendant 30 min, l'excès est éliminé par un rinçage dans 2 bain de PBS successifs (durant 5 minutes chacun).

▪ Revelation

Le chromogène de la peroxydase DAB (diaminobenzidine) est déposé sur les lames pendant 2 à 15 min à la suite on contrôle des lames au microscope puis rinçage à l'eau distillé (5-10 min).

▪ Contre coloration, montage et observation

- ✚ Les lames sont incubées dans des bacs de coloration à l'hématoxyline de Mayer durant 2 min
- ✚ Rincées à l'eau courante
- ✚ Mettre les lames dans l'eau ammoniacales
- ✚ Rincées à l'eau distillée.

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

✚ Montage des lamelles avec l'Eukitt, et observation au microscope optique (Gr ×100).



➤ **Protocole spéciale pour l'anticorps β -caténine nucléaire :**

Cette technique permet de donner un meilleurs marquage nucléaire pour l'anti β -caténine, ce ci va subir les étapes suivantes :

- **La préparation des tissus se fait de la même façon que les techniques passées**
 - ✚ La 1ere incubation dans l'étuve pendant 10 min à 100°C, et la 2eme incubation pendant 15 min à 20 min à 56°C

- **Déparaffinage**

Cette étape se fait par :

- ✚ Plonger les lames dans le 1ere bac de xylène (10 min), puis dans le 2eme, 3, 4 bacs (pendant 5 min chacun). Après passage des lames par le 1ere bac d'alcool (10 min) puis dans le 2eme, 3, 4 bacs (pendant 5 min chacun)
- ✚ Rinçage à l'eau tiède, puis 40 min dans le pH =10 suivi par l'incubation dans le bain marri, par le Dakopen on cercle, et on met l'eau oxygénée (pendant 5 min) afin lavage avec l'eau distillée (5 min)
- **A la suite de ce dernier, on prépare une chambre bien humidifier on met les lame avec l'anticorps primaire (β -caténine) pendant 24H**
 - ✚ Lavage avec 3 bain de PBS 1ere passage et 2eme ,3 bacs (5min chacun)
- **Par l'application de l'AC secondaire qui ce fait en 2 étapes :**
 - ✚ L'AC Ilaie 1er flacon : 1H, lavage avec 3 bain de PBS (1ere passage, 2eme, et 3eme bacs 5min chacun)
 - ✚ L'AC Ilaie 2eme flacon : 1H, lavage avec 3 bain de PBS (1ere passage, 2eme, 3 eme bacs 5min chacun)
- **Révélation avec le DAB pendant 20 à 30 sec et contrôlé des lames au microscope**
 - ✚ Lavage avec 2 bains de l'eau distillée (1er passage et le 2 eme, 5 min)
- **Contre coloration**
 - ✚ les lames sont imprignées dans des bacs de coloration à l'hématoxyline de Mayer durant 1.30 à 2 min.
 - ✚ Rinçage avec l'eau tiède 5 à 10 min
 - ✚ Passage dans Hcl
 - ✚ Bleuisement des lames dans l'eau ammoniaquée
 - ✚ Passage dans l'alcool
 - ✚ Passage dans xylène
- **Montage avec collège de lamelles sur la lame par l'eukitt, et l'observation avec microscope électronique**

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

I. Résultats

Nos résultats ont été réalisés sur 33 patients atteints de SS parmi lesquels nous avons recensée 4 type de SS : peu différencié, monophasique à cellules fusiformes, biphasique, d'aspect épithélial

- Paramètre clinique :

I.1. Répartition des patients selon le sexe :

F	M
19	14

Tableau IX (a): Représente le nombre de femmes et hommes

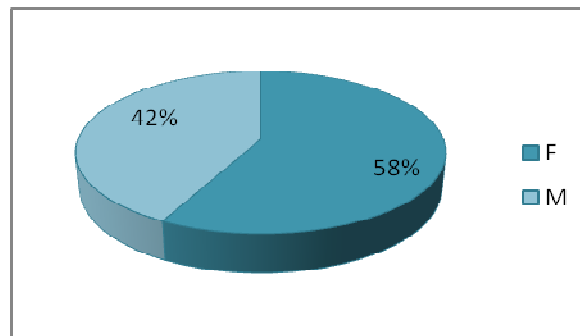


Figure 8: répartition des patients porteurs de SS en fonction du sexe

La répartition des 19 patients de sexe féminin et 14 patients de sexe masculin atteints par SS indique que les pourcentages enregistrés par les femmes (58%) et les hommes (42%) sont pratiquement différents

I.1. Répartition des patients selon l'âge :

L'âge des patients de notre série varie entre 9 et 69 ans, avec un âge extrême de 39 ans

Tranche d'âge	Nb de cas
[9 - 24]	11
[24 - 39]	13
[39 - 54]	3
[54 - 69]	6

Tableau X: représente Tranche d'âge

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

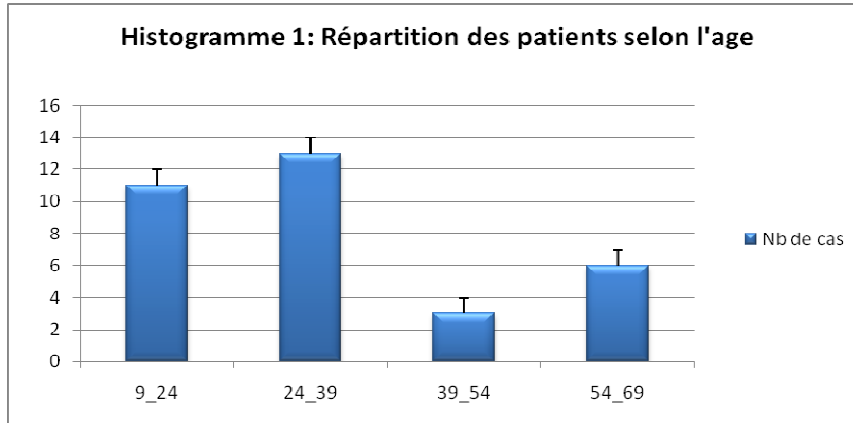


Figure 10: répartition des patients porteurs de SS en fonction de l'âge

Selon l'âge des 33 patients atteints par le SS, il ressort qu'il y a un pic assez important (13%) chez les personnes âgées entre 24 et 39 ans, suivi par le groupe des personnes âgées entre 9 et 24 ans avec un pourcentage de 11%, et la population âgée entre 39 jusqu'à 69 ans constitues les plus faibles proportions

1.2. Répartition selon le type histologique et le sexe

Dans notre série les types histologiques monophasiques à cellules fusiformes, biphasique, et peu différencié semblent plus fréquents chez la femme. Le type histologique d'aspect épithélial et monophasique à cellules fusiformes est plus souvent observé chez l'homme. (Tableau IX, figure 9)

Type histologique	F	M
Biphasique	4	
Peut différencier	4	2
Monophasique à C fusiforme	12	11
Aspect épithéliale		1

Tableau IX (b): Représente le nombre de femmes et hommes par type histologique

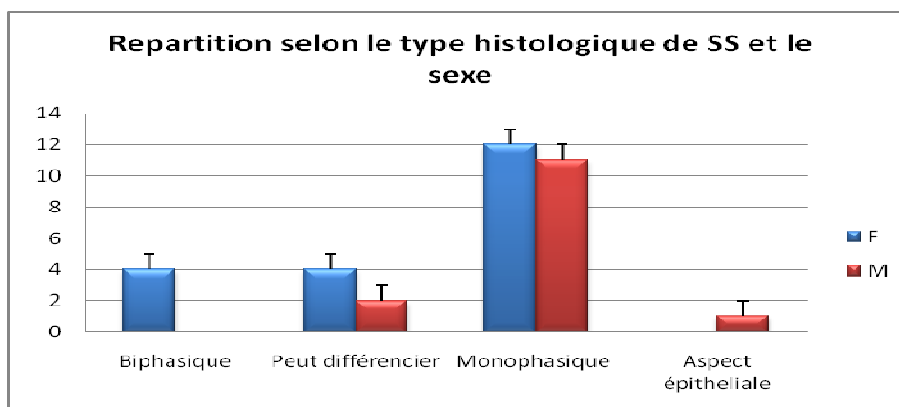


Figure 9: répartition des patients selon le type histologique de SS en fonction de sexe

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

I.4. Répartition des patients selon le siège :

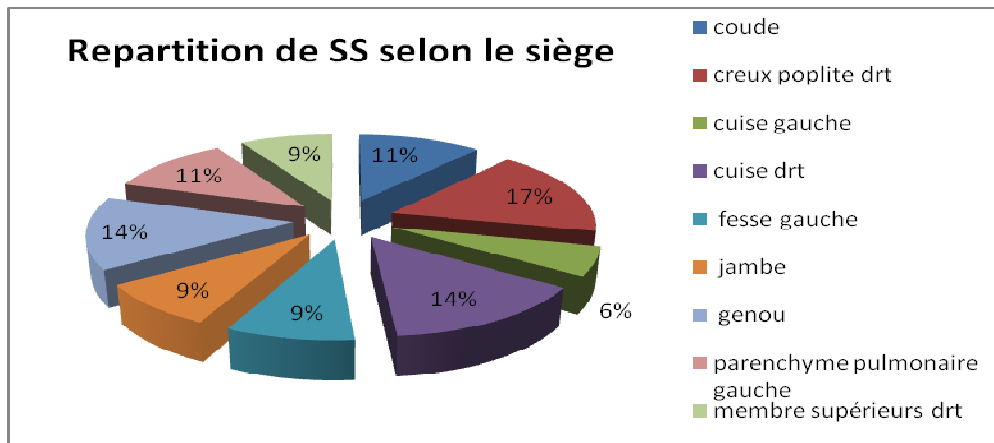


Figure 11: La répartition des patients selon leurs siège dans les SS

La répartition des patients selon leur siège indique que la creux poplité est le plus prédominant avec un pourcentage de 17% ,la cuisse drt et genou vient en deuxième position avec un pourcentage de 14% , le coude, et parenchyme pulmonaire en troisième position avec un pourcentage de 11%, en suite la jambe, fesse gauche, membre supérieurs avec 9%, et la cuisse gauche avec un pourcentage de 6%

I.5. Taille de la tumeur

La taille tumorale clinique varie entre 0,5 cm et 22 cm avec une moyenne de 8.37cm quelque soit la localisation du SS.

I.6. Les différentes Types histologiques de SS:

1. Répartition des SS selon le type histologique :

Dans notre série 33 cas de SS ont été colligés dont 4 types histologiques :

- 23 cas pour SS monophasique à cellules fusiformes → la plus prédominant avec un pourcentage de 67%
- 6 cas de SS peu différencié → la seconde avec un pourcentage de 18%
- 4 cas de SS biphasique → avec un pourcentage de 12%
- un seul cas d'aspect épithélial → la plus faible avec un pourcentage de 3%.

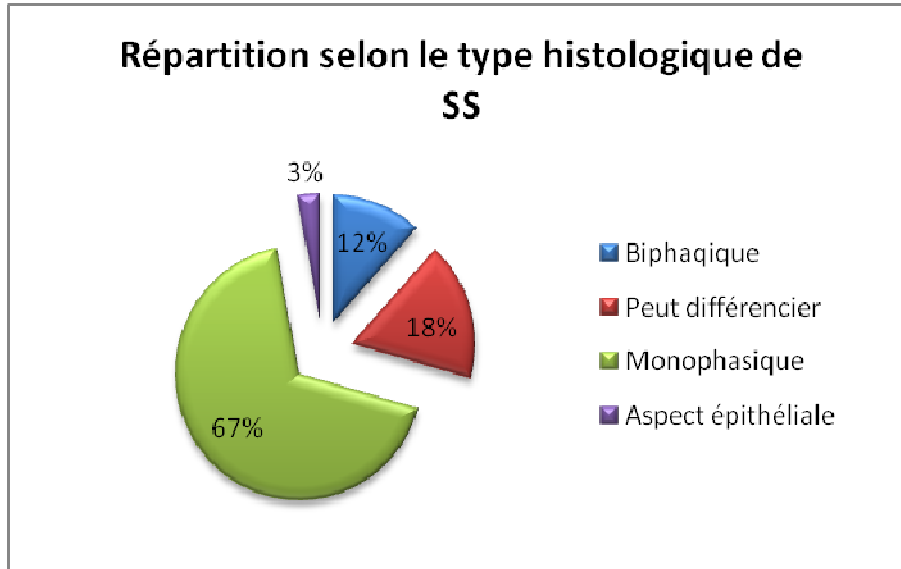


Figure 12: Répartition des SS selon le type histologique

I.6.1. Répartition des patients porteurs de SS biphasique en fonction de l'âge :

Dans notre série 4 cas de SS biphasique à été trouvé :

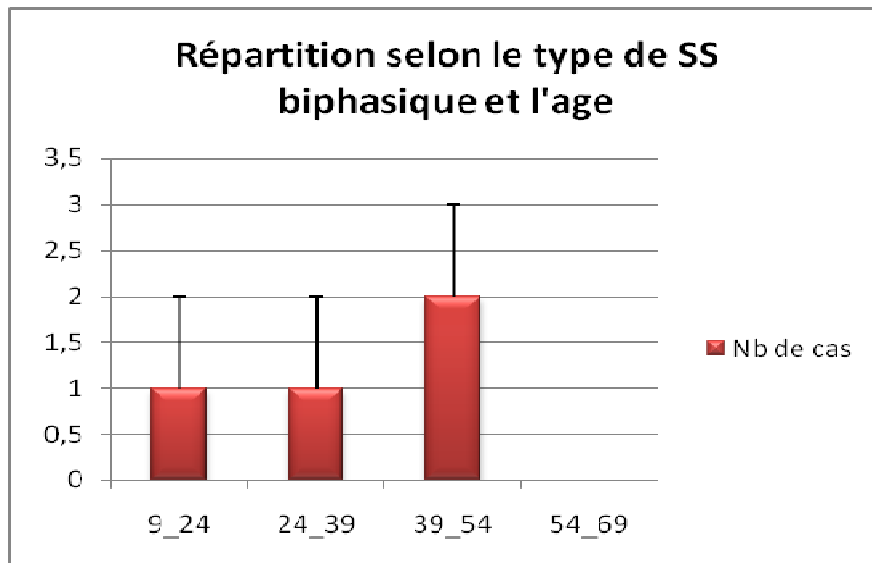


Figure 13 (a): répartition des patients porteurs de SS biphasique en fonction de l'âge

Selon l'âge des 4 patients atteints par le SS biphasique, on constate que les personnes âgées de 39 à 54 ans représentent le plus grand pourcentage 2%, en suite les personnes âgées entre 9 à 39 ans avec un pourcentage de 1% .

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

I.6.2. Répartition des patients porteurs de SS peu différencié en fonction de l'âge :

Selon l'âge des 7 patients atteints par le SS peu différencié, on constate que les personnes âgées de 0 à 15 et 37 à 46 ans avec un pourcentage 3% , et les patients âgées entre 47 à 62 ans vient en deuxième position avec un pourcentage 5.8% , et les personnes âgées entre 63 à 78 ans représentent le plus grand pourcentage 9.5% .

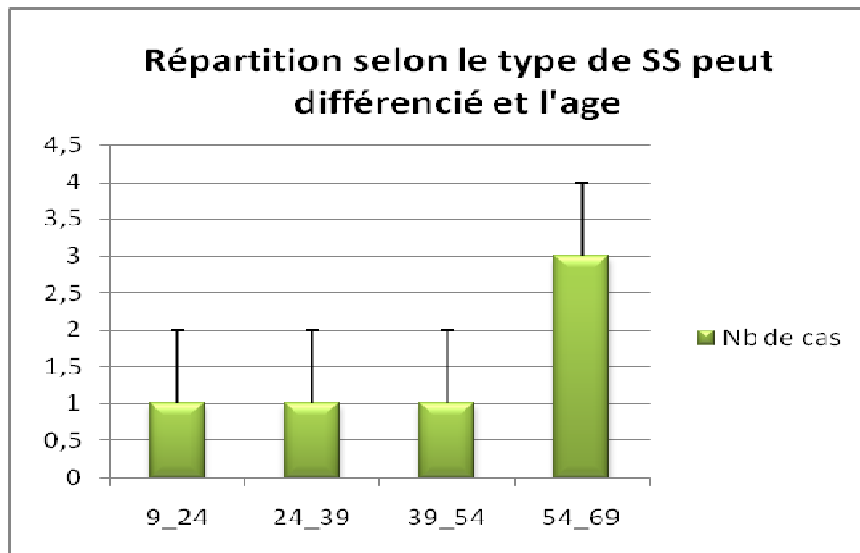


Figure 14 a: répartition des patients porteurs de SS peu différencié en fonction de l'âge

I.6.3. Répartition des patients porteurs de SS monophasique à cellules fusiformes en fonction de l'âge :

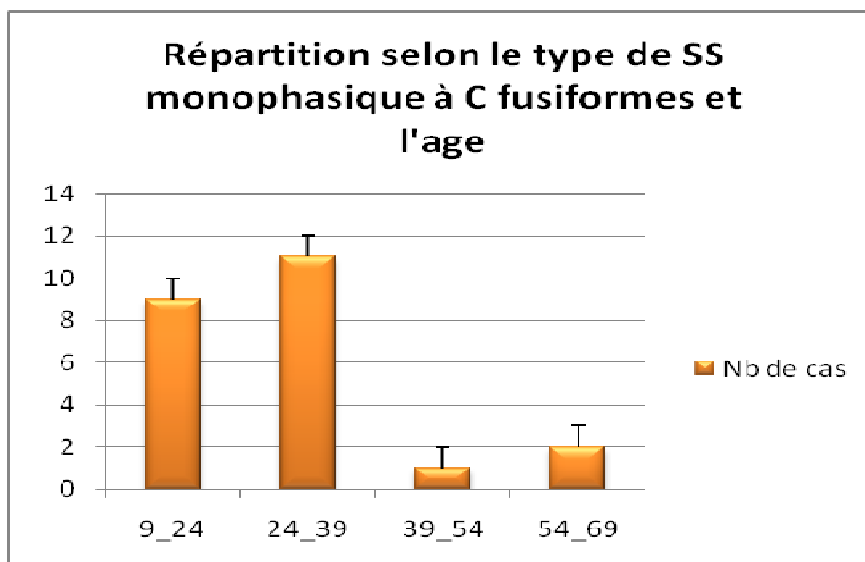


Figure 15 a: répartition des patients porteurs de SS monophasique à cellules fusiformes en fonction de l'âge

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Selon l'âge des 23 patients atteints par le SS monophasique à cellules fusiformes, on constate que les personnes âgées de 24 à 39 ans avec un pourcentage 11.5% , et les patients âgés entre 9 à 24 ans vient en deuxième position avec un pourcentage 9.5% , et les personnes âgées entre 39 à 54 ans représentent le plus faible pourcentage 1.5% et les malades âgées entre 54 à 69 ans avec un pourcentage de 2%.

I.6.4. Répartition des patients porteurs de SS d'aspect épithéliale en fonction de l'âge :

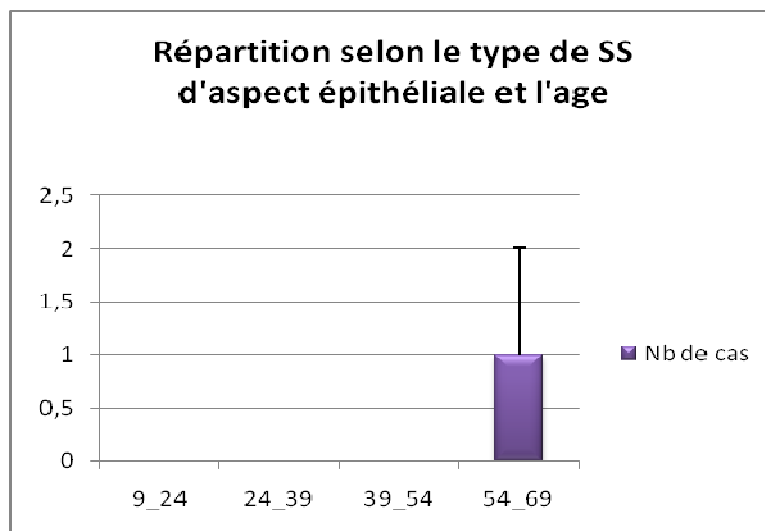


Figure 16 a: répartition des patients porteurs de SS d'aspect épithéliale en fonction de l'âge

Selon l'âge de un seul patient atteints par le SS d'aspect épithéliale, on constate que les personnes âgées de 54 à 69 ans avec un pourcentage 1%

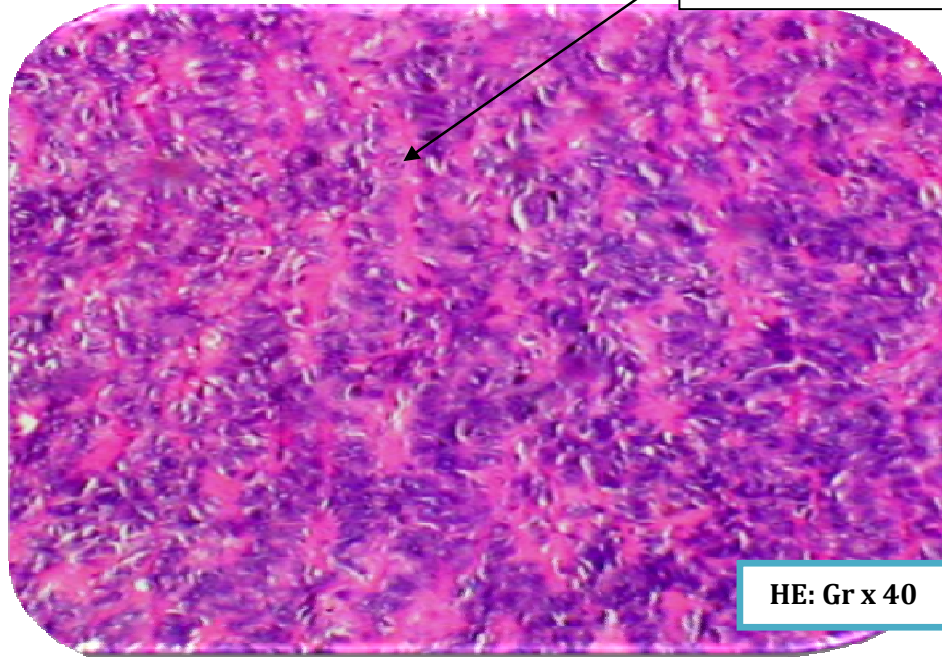
- **La coloration HE** : est la coloration histologique standard qui permet la coloration du cytoplasme en rose claire et les noyaux en violet.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

➤ coupe histologique d'un SS de type biphasique :

La forme biphasique associe des cellules épithéliales et des cellules fusiformes en proportions variables. Les cellules épithéliales ont un cytoplasme abondant, avec une architecture glandulaire ou papillaire.

Composante pseudo-glandulaire (tubulaire)



Composantes à C fusiformes

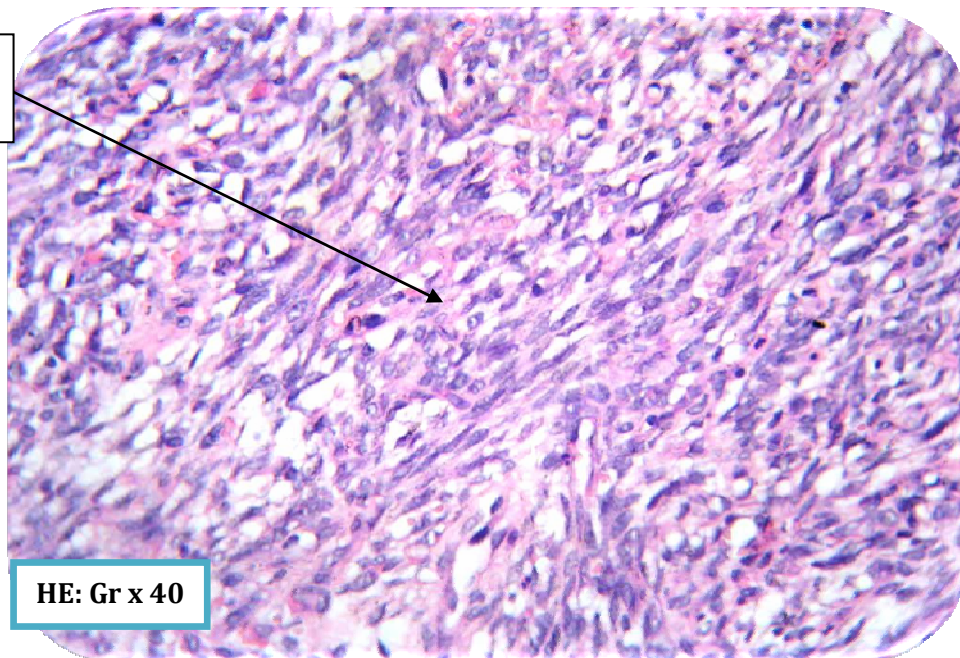


Figure 13 b: coupes histologiques d'un SS biphasique après coloration HE au microscope optique à grossissement $\times 40$

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

➤ coupe histologique d'un SS de type peu différencié :

La forme peu différenciée contient des cellules de petite taille, de forme ovale ou en fuseau, caractérisées par un cytoplasme peu abondant et un noyau dense.

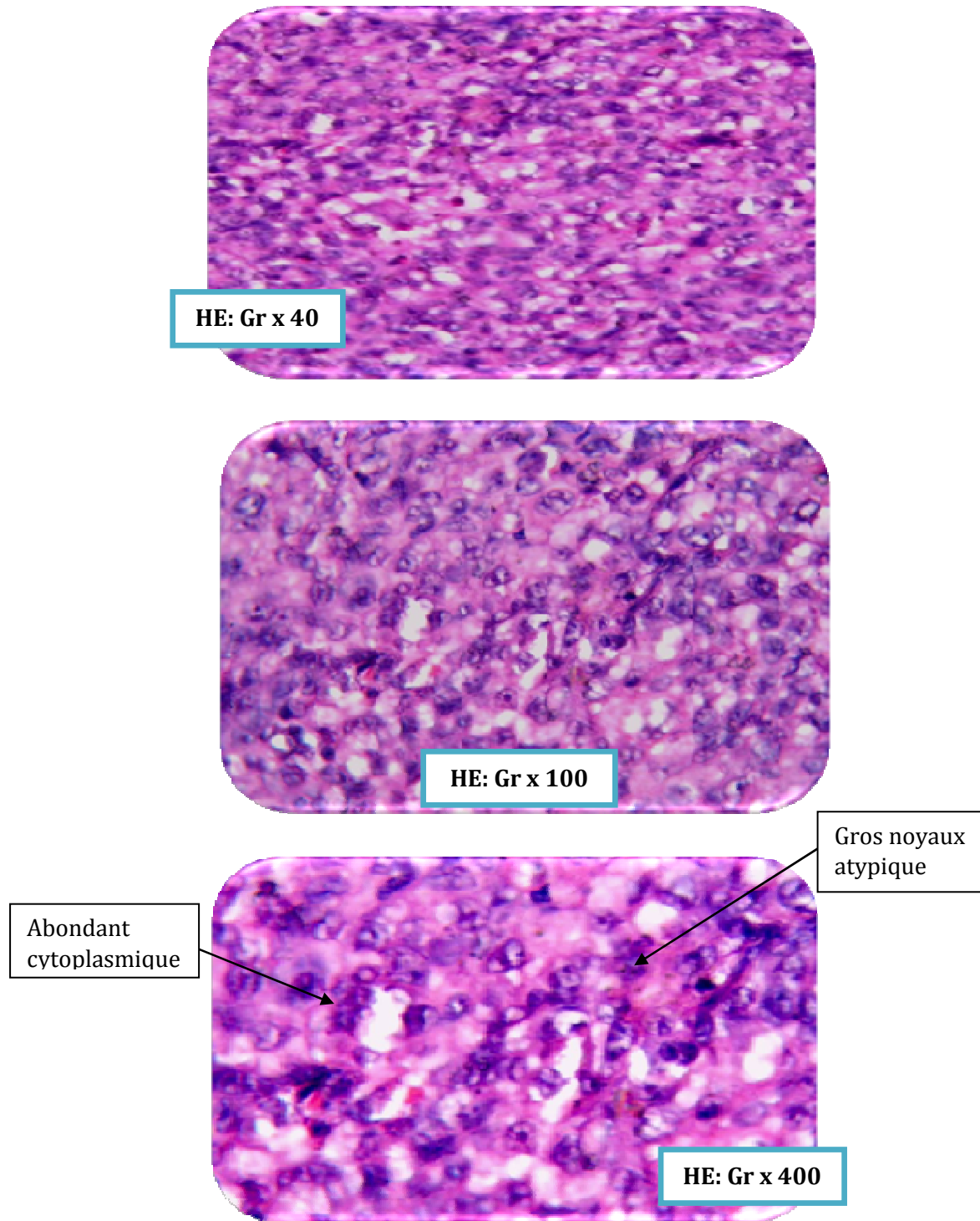


Figure 14 b: coupes histologiques d'un SS peu différencié après coloration HE au microscope optique à différents grossissements

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

➤ coupe histologique d'un SS de type monophasique à cellules fusiformes :

La forme monophasique, plus fréquente est composée de cellules fusiformes à noyaux allongés, à cytoplasme légèrement basophile. Les espaces intercellulaires sont constitués d'un enchevêtrement de fibres de collagènes.

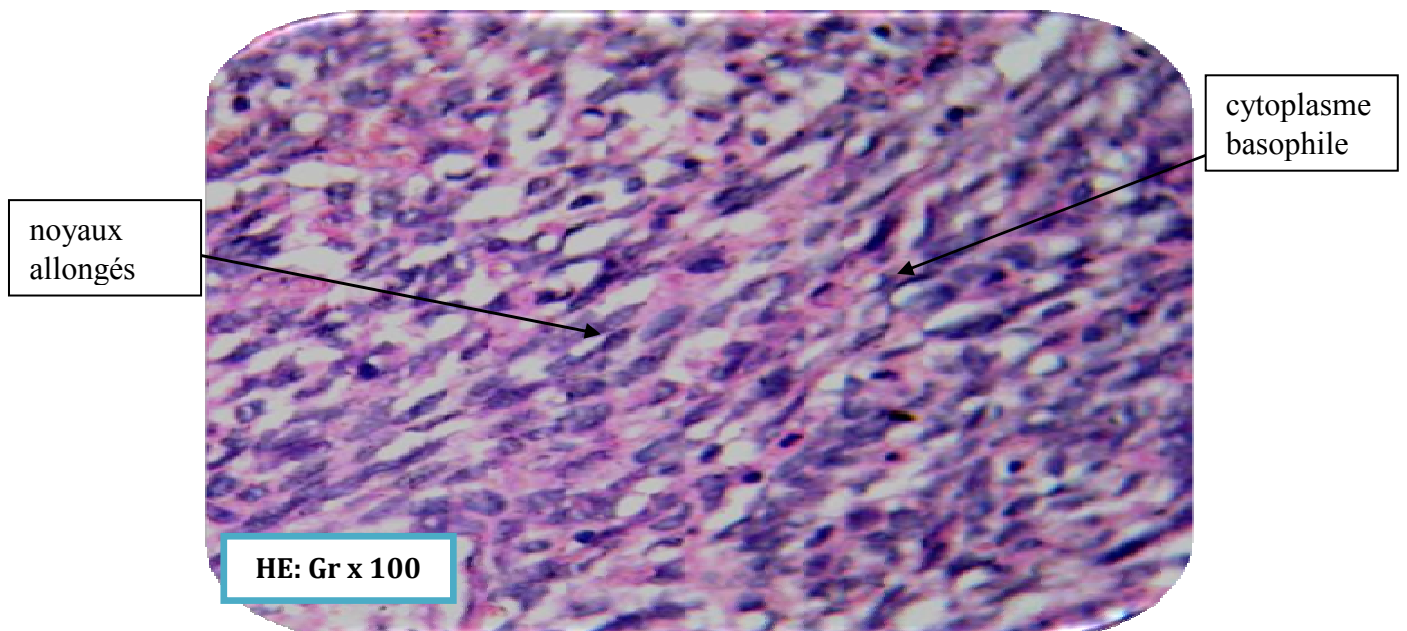
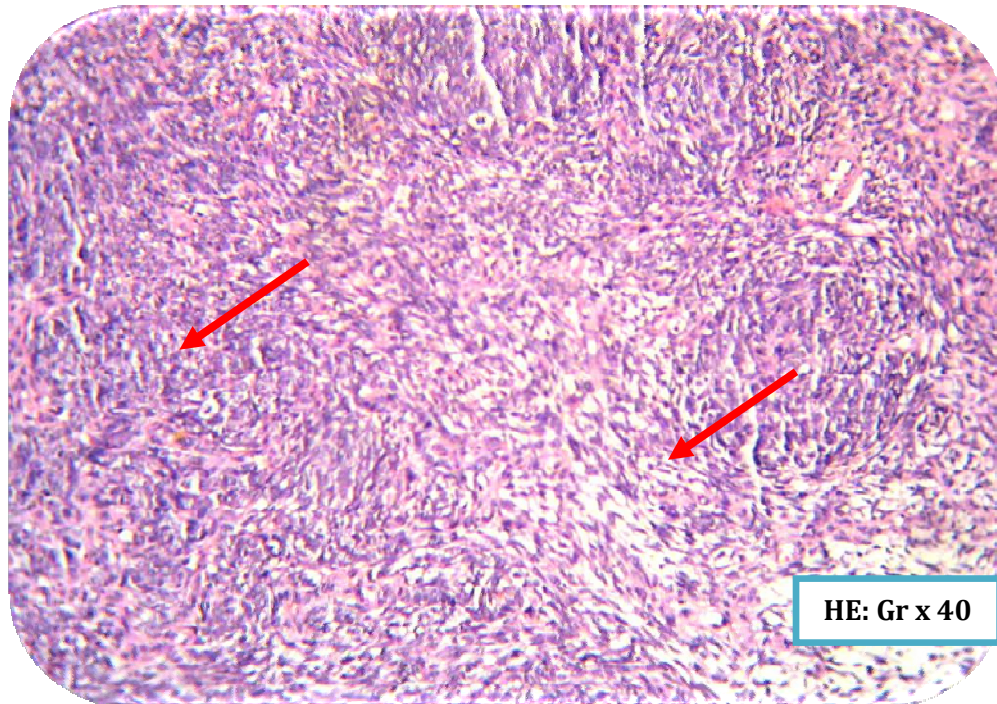


Figure 15 b : coupes histologiques d'un SS monophasique à cellules fusiformes après coloration HE au microscope optique à différents grossissements

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

➤ coupe histologique d'un SS d'aspect épithéliale :

La cellule d'aspect épithélial a un cytoplasme large, possèdent un gros noyau, rond ou ovale et un abondant cytoplasme souvent pâle et à limites nettes.

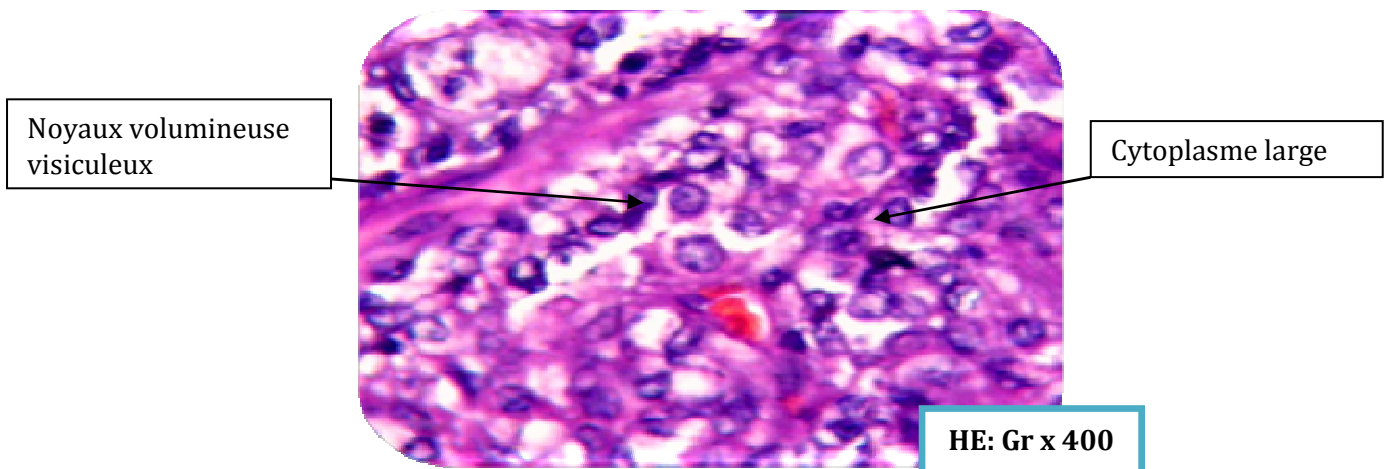
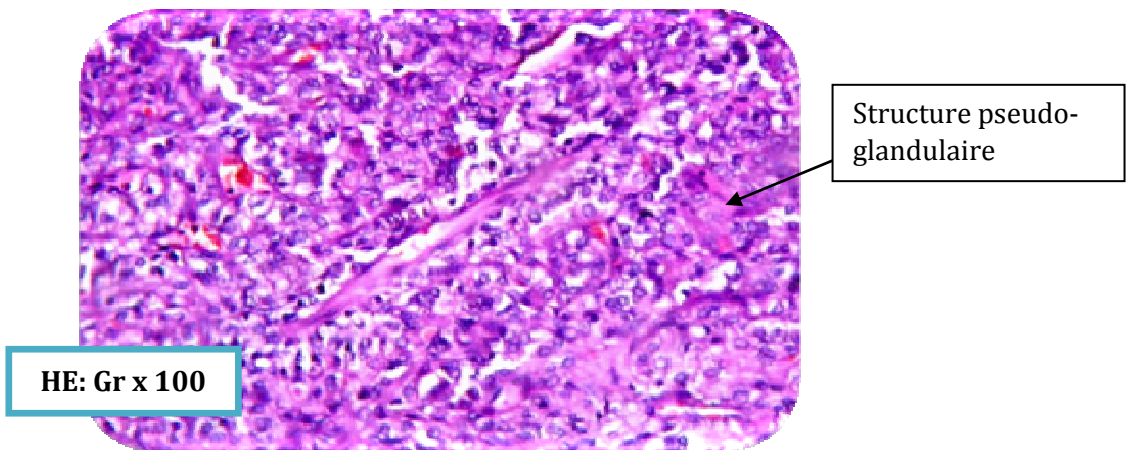
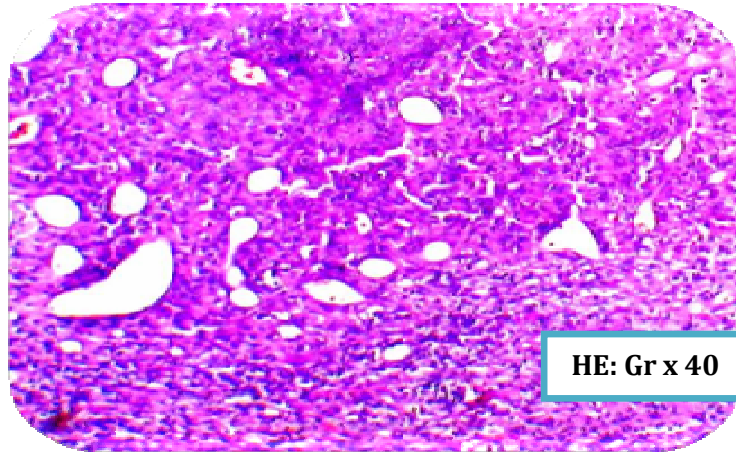


Figure 16 b: coupes histologiques d'un SS d'aspect épithéliale après coloration HE au microscope optique à différents grossissements

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

I.7. L'étude immuno-histochimique :

I.7.1. Les marqueurs de différenciation :

Nous avons effectué des techniques IHC sur blocs de paraffine archivés pour les marqueurs de différenciation comme : AE1/AE3, EMA, CD99, Bcl2.

1. Expression de l'AE1/AE3 dans le SS :

AE1/AE3	positive	Négative
nombre	17	7
fréquence	71%	29%

Tableau XV (1): l'expression d'AE1/AE3 dans SS

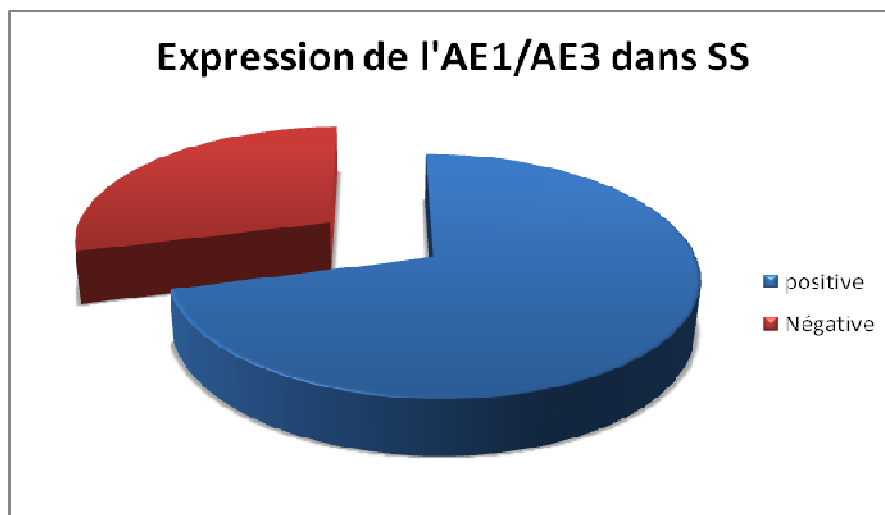


Figure 17 a : Répartition des patients porteurs de SS/ immunomarquage « AE1/AE3 »

D'après les résultats de la figure 17 (a), il ressort qu'il y a une surexpression de la protéine AE1/AE3 dans 71% des SS et une expression négative dans 29%.

2. Expression de CD99 dans le SS :

CD99	positive	Négative
nombre	21	4
fréquence	84%	16%

Tableau XV (2): l'expression de CD99 dans SS

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

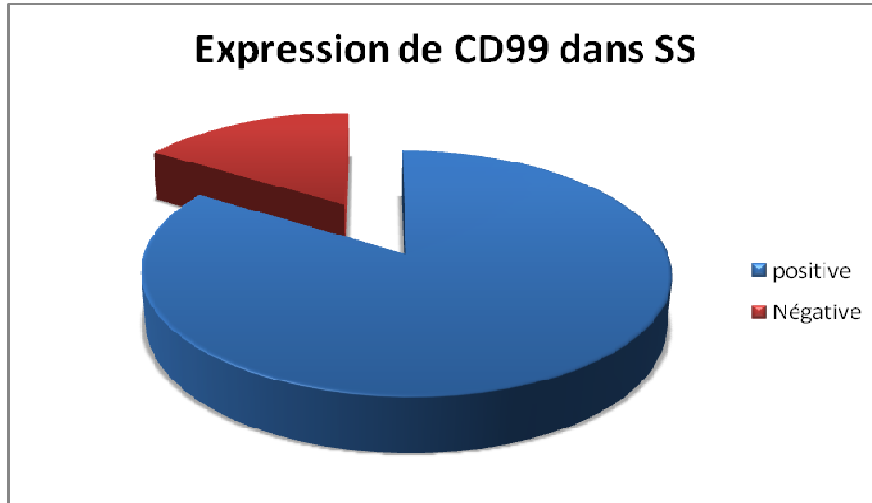


Figure 18 a: Répartition des patients porteurs de SS/ immunomarquage « CD99»

D'après les les résultats de la figure 18 (a) , il ressort qu'il ya une surexpression de la protéine CD99 dans 42% des SS et une absence d'expression dans 8%

3. Expression de l'EMA dans le SS :

EMA	positive	Négative
nombre	15	2
fréquence	82%	18%

Tableau XV (3): l'expression d'EMA dans SS

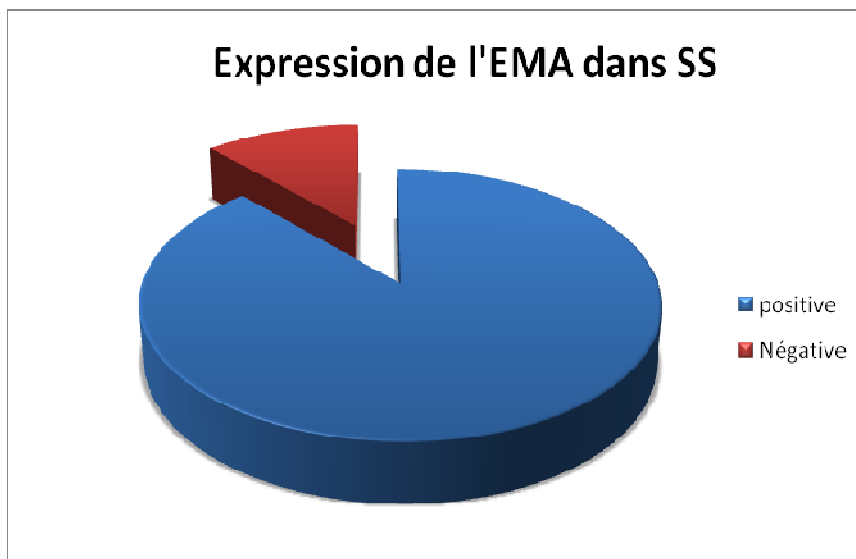


Figure 19 a: Répartition des patients porteurs de SS/ immunomarquage « EMA»

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

D'après les les résultats de la figure 19 (a) , il ressort qu'il ya une positivité focale de la protéine EMA dans 44% des SS, une négativité dans 6%

4. Expression de Bcl2 dans le SS :

Bcl2	positive	Négative
nombre	14	3
fréquence	82%	18%

Tableau XV (4): l'expression de Bcl2 dans SS

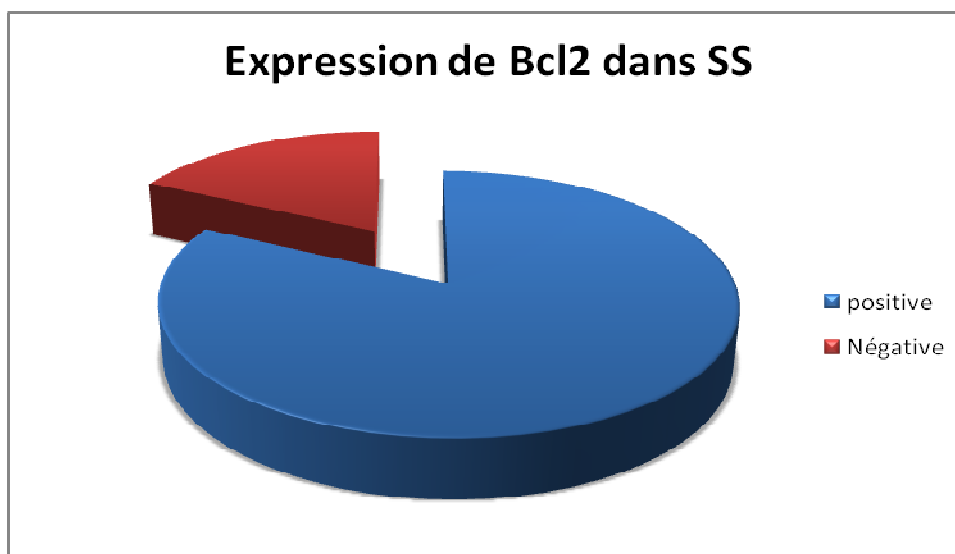


Figure 20 a: Répartition des patients porteurs de SS/ immunomarquage « Bcl2»

D'après les les résultats de la figure 20 (a), il ressort qu'il ya une positivité focale de la protéine Bcl2 dans 41% des SS, une négativité dans 9%

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

1. Une positivité à l'AE1/AE3 dans le SS

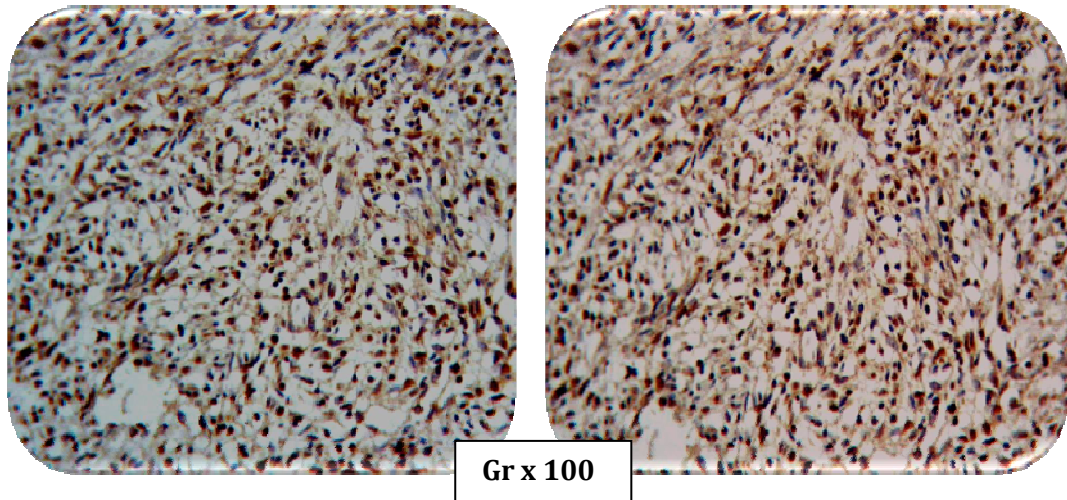


Figure 17 b: coupes histologiques d'un SS après immunomarquage membranaire du AE1/AE3 observés au microscope optique à grossissements $\times 100$

2. Une positivité à CD99 dans le SS

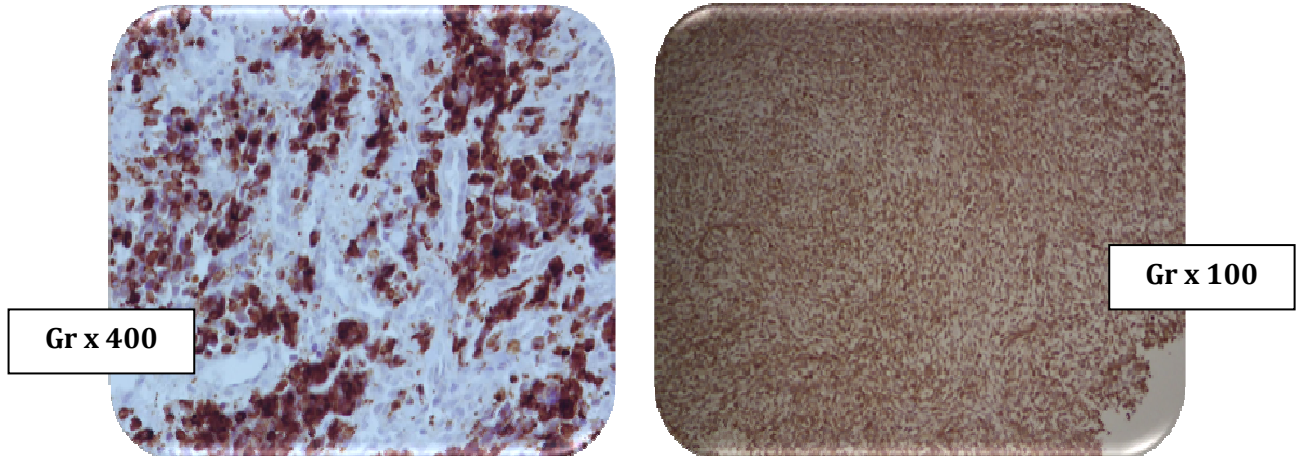


Figure 18 b: coupes histologiques d'un SS après immunomarquage membranaire du CD99 observés au microscope optique à différents grossissements

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

3. Une positivité à l'EMA dans le SS

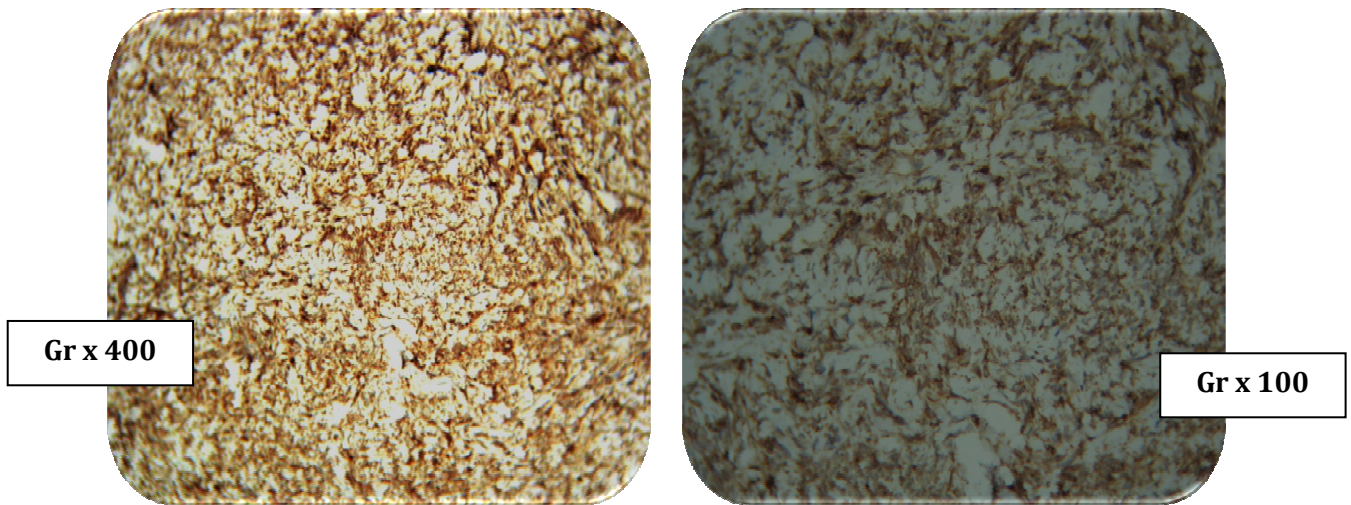


Figure 19 b : coupes histologiques d'un SS après immunomarquage membranaire du EMA observés au microscope optique à différents grossissements

4. Une positivité à Bcl2 dans le SS

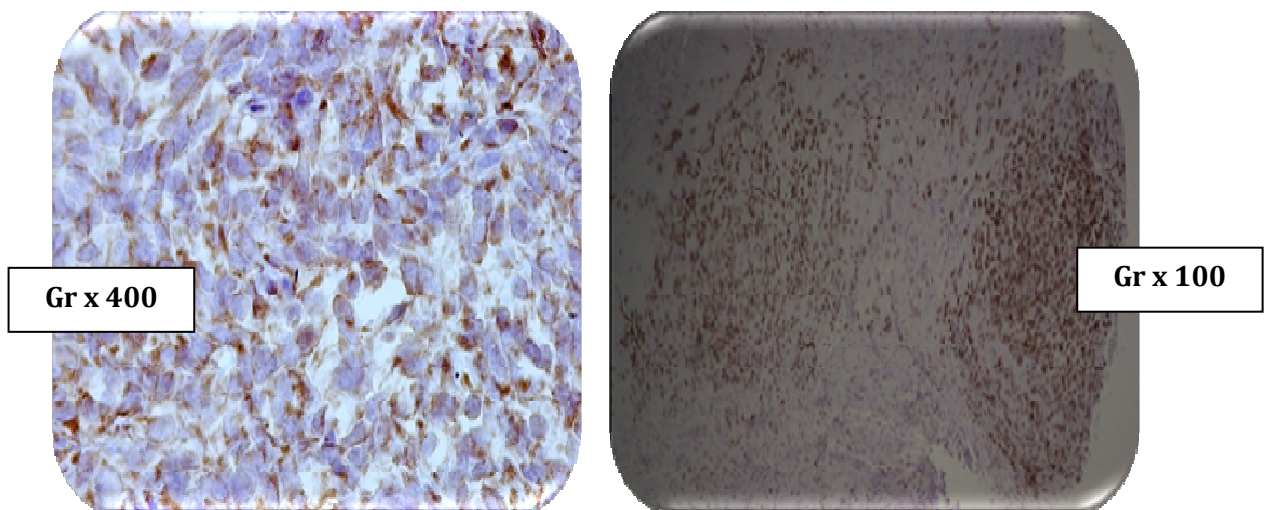


Figure 20 b: coupes histologiques d'un SS après immunomarquage cytoplasmique du Bcl-2 observés au microscope optique à différents grossissements

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

I.7.2. Le marqueur de signalisation et d'adhésion β -caténin

La β -caténine elle a un rôle dans l'adhésion et signalisation cellulaire et la transcription des gènes, l'expression de β -caténine est retrouvée dans la majorité des cas de notre série :

β -caténine	Positive	négative
Nombre	6	4
fréquence	60%	40%

Tableau XVI : le taux d'expression de β -caténine dans SS

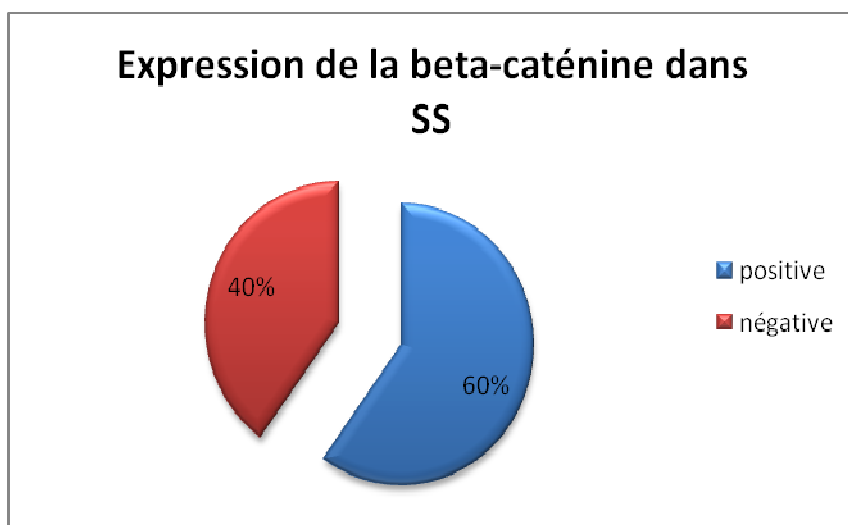


Figure 21 a : Répartition des patients porteurs de SS/ immunomarquage « β -caténine »

Selon la répartition de 10 cas atteints par SS, l'immunomarquage a révélé une surexpression de la protéine β caténine dans la majorité des cas (6cas) 60%, et négativité dans (4 cas) 40%

❖ Répartition la positivité du marquage anti β -caténine selon le type histologique :

- ✚ Le SS monophasique à cellules fusiformes présente une expression de β -caténine dans 3 cas/ 6
- ✚ Le SS biphasique 2 cas/3
- ✚ Le SS peu différencier 1 cas positive

TYPE	β -caténine +	β -caténine -
Monophasique à C fusiformes	4	2
Biphasique	2	1
Peu différencier	1	0

Tableau XVII : Expression de β -caténine selon le type histologique de SS

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

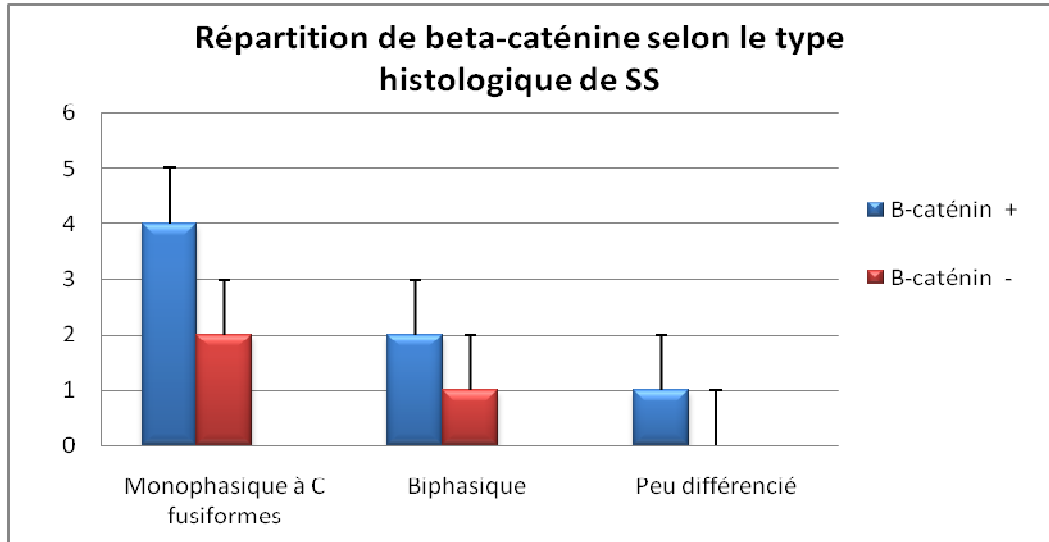


Figure 21 b : Répartition la positivité de marquage anti β -caténine selon le type histologique de SS

❖ Répartition de la positivité de marquage anti β -caténine selon le site d'expression au niveau cellulaire

Dans les 5 cas positifs de β -caténine nous retrouvons une expression cytoplasmique dans 3 cas soit 50% et 2 cas avec expression nucléaire 33% et 1 autre membranaire de 17%.

expression de β -caténine	cytoplasmique	membranaire	nucléaire
Nombre	3	1	2
fréquence	50%	17%	33%

Tableau XVIII: Répartition de la positivité du marquage anti β -caténine selon le site d'expression

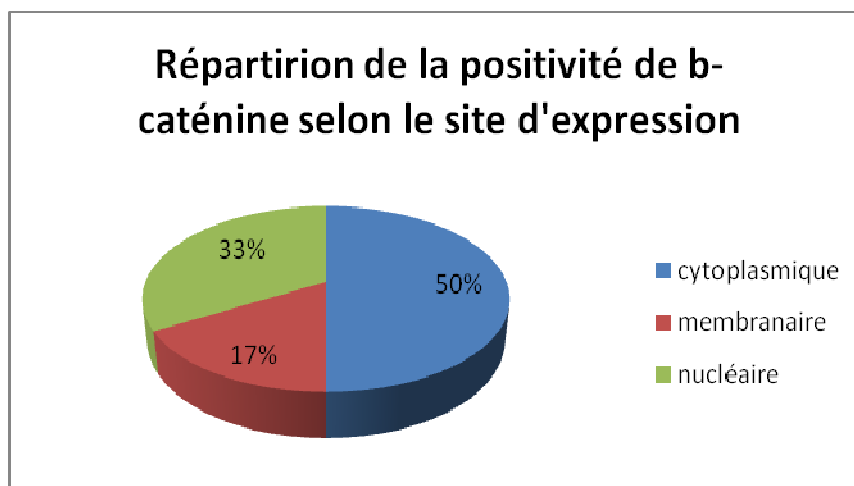
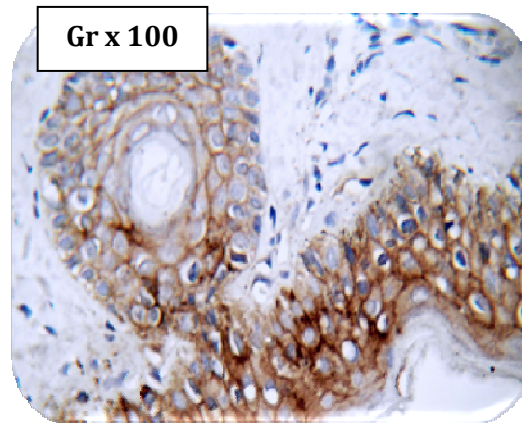
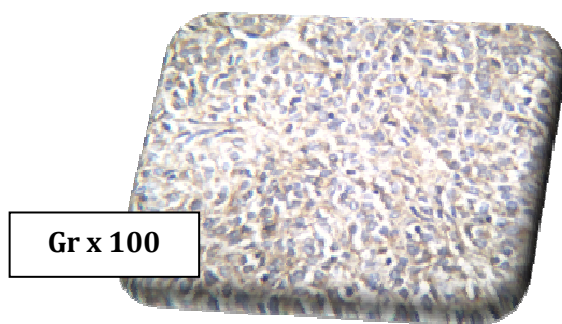


Figure 20 c : Répartition de la positivité de marquage anti β -caténine selon le site d'expression

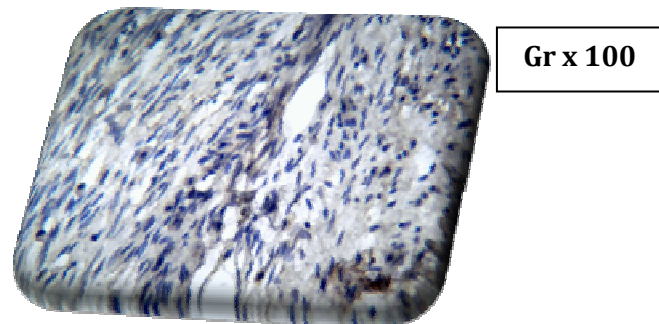
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION



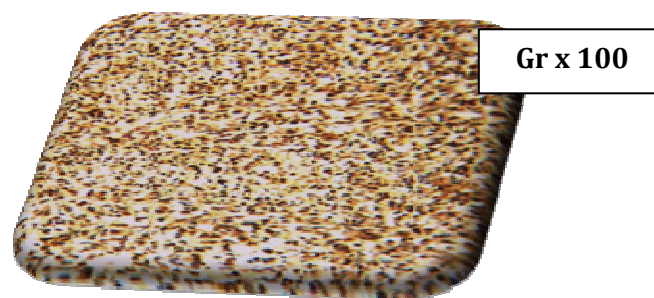
(A) Témoïn



Membranaire (C)



Cytoplasmique (D)



nucléaire (E)

Figure 21 d: coupes histologique d'un SS après immunomarquage membranaire, cytoplasmique et nucléaire de la β -caténine observées au microscope optique à différents grossissements. (A) : témoin présente une positivité membranaire de β -caténine exprimée dans l'épithélium de la surface. (B) : témoin présente une positivité membranaire de β -caténine exprimée dans l'épithélium de la surface. (C) : une positivité membranaire de β -caténine dans le SS. (D) : positivité cytoplasmique de β -caténine dans SS. (E) : une positivité nucléaire de β -caténine dans SS

II. DISCUSSION

Le SS est une tumeur rare et agressive des STM, elles ne représentent que 7 à 8% des sarcomes. Plus de la moitié de patients sont des adolescents, des adultes jeunes et les enfants représentent 58% de cas (OMS, 2013)

Les 33 cas du SS surviennent généralement chez les adultes jeunes. L'âge moyen des patients est de 34 ans. Ce résultat rejoint les données de la littérature Allander et al (2013) qui ont décrit une prédominance chez l'adulte jeune avec une moyenne d'âge de 35 ans; Kayal et al (2012) ont rapporté un âge moyen entre 25 à 35 ans. Ces tumeurs ont tendance à survenir chez les femmes plus que les hommes avec une sex-ratio de 0.73 M/F, selon Ouadnoui et al (2011) discrète prédominance masculine, le sex-ratio est de 1,5.

Notre série regroupe 23 cas (67%) de SS monophasique à cellule fusiforme, 6 cas (18%) peu différencié, 4 cas (12%) biphasique, et 1 cas (3%) d'aspect épithélial.

L'analyse des résultats obtenus en fonction de l'âge, sexe, et type histologique montre que les tranches d'âges les plus touchées par le SS monophasique à c fusiforme sont entre 24 et 39 ans avec un pourcentage de 11% et entre 9-24 ans avec un pourcentage de 9% nos résultats sont en accord avec l'étude de Wilbert et al (2013) qui a rapporté un âge de survenue entre 7 et 40 ans; et on note une prédominance féminine dans 12% des cas; ces résultats sont en corrélation à ceux retrouvés dans la littérature de Saunders et al (2010) qui ont décrit que SS monophasique à cellule fusiformes se rencontre plus souvent chez les femmes plus de 10%.

Des 6 patients porteurs de SS peu différencié, nous avons enregistré selon l'âge un pourcentage de 3% de cette tumeur entre 54 et 69ans et une prédominance féminine 4 femme/2 homme. Ces résultats en accord à ceux retrouvés Freymond (2010) qui rapport que ce type est moins dominant.

La répartition de SS biphasique selon l'âge montre que la tranche d'âge la plus touché se situe entre 35 et 54 ans. On note une légère prédominance féminine. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Benosman (2007) qui démontre qu'il y a une discrète prédominance féminine.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Pour un seul cas de SS d'aspect épithélial représente le type moins fréquent des SS, un seul cas dans notre série représentant un homme âgé de 60 ans, la série de Smahi et al (2011) démontre qu'il ya une discrète prédominance masculine des patients âgés plus de 50ans.

Selon la répartition des patients en fonction du siège, il ressort que le SS est souvent localisé au niveau des articulations (membres). La plus grande proportion des SS de notre série siégeaient au niveau du creux poplité 17% des cas, nos résultats concordent avec ceux retrouvés par Ngahane et al (2011) , d'autres localisations les plus fréquentes sont la cuisset et genou 14% , le coude, et parenchyme pulmonaire 11%, ceci est en accord avec l'étude de Barkan et al (2012), qui a rapporté (11 à 18%) de SS au niveau de ces localisation, et Rakoto-Ratsimba et al (2009) décrit que le SS siégé dans 85% des cas au niveau des membres et 60 à 71% sont localisés au niveau des membres inférieurs (jambe, cuisse, creux poplité, coude,...). Sa localisation est typiquement péri-articulaire, les localisations au niveau de la tête et du cou, de la paroi abdominale ou du rétropéritoine, sont également observées.

Les résultats de l'étude IHC a montré que les cellules tumorales étaient focalement positives pour Bcl-2 de 42%, ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par Pelmus et al (2009) qui ont décrit que l'expression quasi constante de Bcl2 dans SS est focalement cytoplasmique dans 40%.

45% de SS ont une expression focale de la protéine l'EMA, ces données concordent avec les résultats publiés par Christopher et al (2013) qui rapportent dans leur étude que l'expression membranaire des cellules de SS est focalement positive à l'EMA.

L'analyse IHC oriente fortement le diagnostic avec une expression positive pour CD99 de 64% dans la membrane des cellules tumorales de SS, alors que dans l'étude de Julia et al (2013) ont décrit que la majorité des cellules de SS était positives pour la protéine CD99. Pour Boillot et al (2010), le SS de composante fusiforme était diffusément marquée par CD99 de plus de 60% des cas.

52% des cas de SS ont exprimés les pancytokératines AE1/AE3, 21% sont négatifs, et 27% des cas non pas était techniqués par l'Ac AE1/AE3, ces résultats sont en

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

corrélation à ceux retrouvés dans la littérature de Hostein et al (2009) qui ont décrit que plus de 50% des cellules de SS expriment cette protéine. Dans notre série de 33 cas de SS nous n'avons pas retrouvé les mêmes résultats que Ouadnoui et al (2011), qui ont décrit que sur un nombre de 113 cas de SS, 70% expriment la protéine AE1/AE3 dans la membrane cellulaire.

En identifiant par FISH ou RT-PCR la présence d'un transcrite de fusion spécifique SYT-SSX, résultat de la translocation t(X ; 18) (p11.2 ; q11.2), l'analyse cytogénétique des blocs communiqués envoyés à l'institut (Bergonié) à Bordeaux ont confirmé le diagnostic de SS. Il s'agit d'une translocation entre le gène SYT du chromosome 18 et l'un des gènes homologues SSX 1, 2, 4 du chromosome X. Le transcrite SYT-SSX 1 est le plus fréquent (2/3 des cas), suivi de SYT-SSX 2 (1/3 des cas), tandis que SSX 4 est plus rarement retrouvé, Leeuw et al (2013).

La β -caténine est une protéine dont le rôle est dans l'adhésion cellulaire, la signalisation cellulaire et la transcription des protéines et donc l'activation des oncogènes par exemple : L'activation du signal Wnt causée par la mutation de β -caténine, APC, ou Axin1 et 2 est associée, la β -caténine va activer le facteur de transcription pour donner le gène SYT - SSX1 qui va muter la E-cadhérine affectant ainsi la morphologie du SS en monophasique et biphasique par le remodelage de la matrice extracellulaire Saito et al (2013).

Les 10 cas sur lesquels la technique de l'IHC utilisant l'AC dirigé contre β -caténine montrent une positivité dans la majorité des cas (60%). Parmi lesquels 17% montraient une expression membranaire, 50% cytoplasmique et 33% nucléaire. Nos résultats sont en accord avec la littérature, Sumika Okamoto et al (2013) ont décrit que la moitié des cas de leur série exprime la β -caténine (plus de 50%) et l'expression cytoplasmique est plus dominante. Et ces résultats concordent aussi avec le groupe de Taylor, Sherrill et al (2013) ont décrit que la β -caténine est fortement exprimée dans le cytoplasme (70%), et nucléaire (25%), et faiblement exprimée dans la membrane et prédominante dans SS monophasique à cellules fusiformes en 1er lieu, puis biphasique, peu différencié.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

L'analyse de Andrea et al (2013) démontre que l'activation de la voie de signalisation Wnt pourrait être impliquée dans les modifications morphologiques des cellules de SS, la β -caténine nucléaire influence la croissance (c-myc, la cycline D1), survie (MDR1, survivine), dédifférenciation, la protéolyse, la migration, l'angiogénèse (VEGF), la diffusion (CD44), et le détachement cellulaire à la suite de la régulation négative de l'expression de la E-cadhérine. Cependant, 02 cas de notre série de SS monophasique à cellules fusiformes ont exprimé une positivité nucléaire à la β -caténine 33% ce qui concorde avec les données de la littérature de Barham et al (2013).

L'oncogène β -caténine a été largement identifié comme un facteur pronostique et, plus récemment, un prédictateur de réponse au traitement

CONCLUSION

Le SS est la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente chez les adolescents et les adultes jeunes de (58 à 77%) avec une prédominance masculine. Son diagnostic repose sur les données cliniques, sur l'imagerie, l'examen anatomopathologique, et sur la biologie moléculaire qui permet de confirmer ou mieux identifier la variante de SS avec possibilité d'afficher des diagnostics différentiels difficiles.

A travers l'analyse rétrospective des 33 cas de SS, nous n'avons pas manqué de générer des résultats assez similaires à la plupart des ceux rapportés dans la littérature. Nous avons rapporté un âge moyen entre 25 à 35 ans et une tendance à survenir chez les femmes plus que les hommes avec une sex-ratio de 0.73 M/F. Le type monophasique à cellules fusiformes est avéré le plus fréquent (67%), suivi du type peu différencié (18%); en bas de liste s'énumèrent le type biphasique (12%) et le type d'aspect épithélial (3%).

L'étude immunohistochimique basée sur la recherche et la mise en évidence des marqueurs de différenciation (CD99, EMA, AE1/AE3, Bcl2) ont permis de confirmer le diagnostic de SS dans tous les cas. Le marquage IHC du facteur de signalisation de la β -caténine s'est révélé positif dans la majorité des cas de notre série, le plus souvent cytoplasmique, sauf dans deux cas où il est nucléaire et un cas membranaire.

Le pronostic dépend de plusieurs facteurs, l'âge, le siège et la taille de la tumeur initiale, le type histologique et le stade clinique.

A fin de consolider et conforter le diagnostic clinique et immunohistochimique, il serait judicieux d'entreprendre l'approche moléculaire ayant pour but la détermination de la translocation et éventuellement l'établissement du diagnostic différentiel SYT-SSX1, SYT-SSX2.

ANNEXES

Tableau I : classification histologique des STM selon L'OMS 2013

Ligne de différenciation	Tumeurs à malignité intermédiaire (rarement métastasiantes)	Tumeurs malignes
Tumeurs adipeuses	*Tumeur lipomateuse atypique *Liposarcome bien différencié	*Liposarcome dédifférencié *Liposarcome myxoïde *Liposarcome à cellules rondes *Liposarcome pléomorphe *Liposarcome mixte *Liposarcome (sans autre spécification)
Tumeurs fibroblastiques myofibroblastiques	*Tumeur fibreuse solitaire *Hémangiopéricytome *Tumeurs myofibroblastique inflammatoire *Sarcome myéofibroblastique de faible grade *Sarcome fibroblastique myxoïnflammatoire *Fibrosarcome infantile	*Fibrosarcome de type adulte *Myxofibrosarcome *Sarcome fibromyxoïde de faible grade Et tumeur hyalinisante à cellules fusiformes *Fibrosarcome épithélioïde sclérosant
Tumeurs dites fibrohistiocytaires	*Tumeur fibrohistiocytaire plexiforme *Tumeur à cellules géantes des tissus mous	*Sarcome indifférencié pléomorphe (« MFH pléomorphe ») *Sarcome indifférencié pléomorphe à cellules géantes (« MFH à cellules géantes ») *Sarcome indifférencié pléomorphe inflammatoire (« MFH inflammatoire »)
Tumeurs du muscle lisse		*Léiomyosarcome
Tumeurs péricytaïnes (périvasculaires)		*Tumeur glomique maligne
Tumeurs du muscle strié		*Rhabdomyosarcome embryonnaire (y compris à cellules fusiformes, botryoïde, anaplasique) *Rhabdomyosarcome alvéolaire (y compris solide, anaplasique) *Rhabdomyosarcome pléomorphe
Tumeurs vasculaires	*Hémangioendothéliome rétriforme *Angioendothéliome papillaire *Hémangioendothéliome composite *Sarcome de kaposi	*Hémangioendothéliome épithélioïde *Angiosarcome
Tumeurs chondro-ossenses		*Chondrosarcome mésoenchymateux *Ostéosarcome extrasquelettique
Tumeurs à différenciation incertaine	*Histicityofibrome angiomatoïde *Tumeur fibromyxoïde ossifiante *Tumeur mixte- myoépithéliome- parachondrome	*Sarcome synovial *Sarcome épithélioïde *Sarcome alvéolaire des parties molles *Sarcome à cellules claires des tissus mous *PNFT (tumeur périphérique neuroectodermique) *Tumeur d'Ewing extrasquelettique *Tumeur desmoplastique à cellules rondes *Tumeur rhabdoïde extra-rénale *Mésoenchymome malin *Tumeurs à différenciation périvasculaire épithélioïde (PECome) *Sarcome intimal

ANNEXES

Tableau II: les principales translocations dans les STM

Tumeur	Translocation	Gène de fusion
Sarcome d'Ewing/PNET	t(11;22)(q24;q12)	EWS-FLI1
	t(21;22)(q22;q12)	EWS-ERG
	t(7;22)(q22;q12)	EWS-ETV1
	t(17;22)(q12;q12)	EWS-E1AF
	t(2;22)(q33;q12)	EWS-FEV
Rhabdomyosarcome alvéolaire	t(2;13)(q35;q14)	PAX3-FKHR
	t(1;13)(p36;q14)	PAX7-FKHR
Synoviosarcome	t(X;18)(p11;q11)	SYT-SSX1
		SYT-SSX2
		SYT-SSX4 (rare)
Histiocytome fibroméangiomatoïde	t(12;16)(q13;p11)	FUS-ATF1
Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFB
Sarcome alvéolaire des parties molles	t(X;17)(p11;q25)	TFE3-ASPL
Chondrosarcome myxoïde extrasquelettique	t(9;22)(q22;q12)	EWS-NR4A3
	t(9;17)(q22;q11)	RBP56-NR4A3
	t(9;15)(q22;q21)	TCF12-NR4A3

Tableau III : les caractéristiques des gènes impliqués dans SS

Nom du gène	Emplacement	ADN / ARN	Protéine
SYT (SS18)	18q11.2	3,7 kb ARNm	387 acides aminés; glutamine, proline et glycine riche, trois domaines de liaison SH2 potentiels et un SH3; largement exprimé, limitée aux tissus cartilagineux et nerveux dans le développement embryonnaire précoce, les propriétés biologiques encore inconnues
<u>SSX1</u> , <u>SSX2</u> , <u>SSX4</u>	Xp11.2	1,6 kb ARNm	188 acides aminés; 81% d'homologie pour SSX1 et SSX2; boîte Kruppel associée (KRAB); expression restreinte au testicule et de la thyroïde, les propriétés biologiques encore inconnues

ANNEXES

Tableau IV: Sarcomes pour lesquels l'IHC joue un rôle diagnostique importants:

Types de tumeurs	Anticorps principaux
Rabdomyosarcome	Desmine myogénine
Sarcome d'Ewing	CD99
Sarcome synoviale	EMA/CD99/CK7/AE1/3 Bcl2/Vimentin/TLE1/ PS100/ CD34 negative
Angiosarcome	CD31/CD34 HHV8
Liposarcome	CDK4 MDM2
GIST	CD117/CD34 H- caldesmone
Sarcomeépithélioïde	Cytokératine/EMA CD34

Tableau V : diagnostique différentiel

Les types histologiques	Pathologie liée
Forme biphasique	Ostéosarcome extrasquelittique Fibromatose calcifiée Chondrosarcome mésoenchymateux Carcinosarcome MPNST glandulaire Mésothéliome malin Schwannome malin glandulaire
Forme monophasique à cellules fusiformes	Fibrosarcome MPNST Carcinome sarcomatoïde Léiomyosarcome Hémangiopéricytome Mésothéliomesarcomatoïde
Forme peu différencié	Sarcome d'Ewing Forme indifférenciée de schwannome malin

ANNEXES

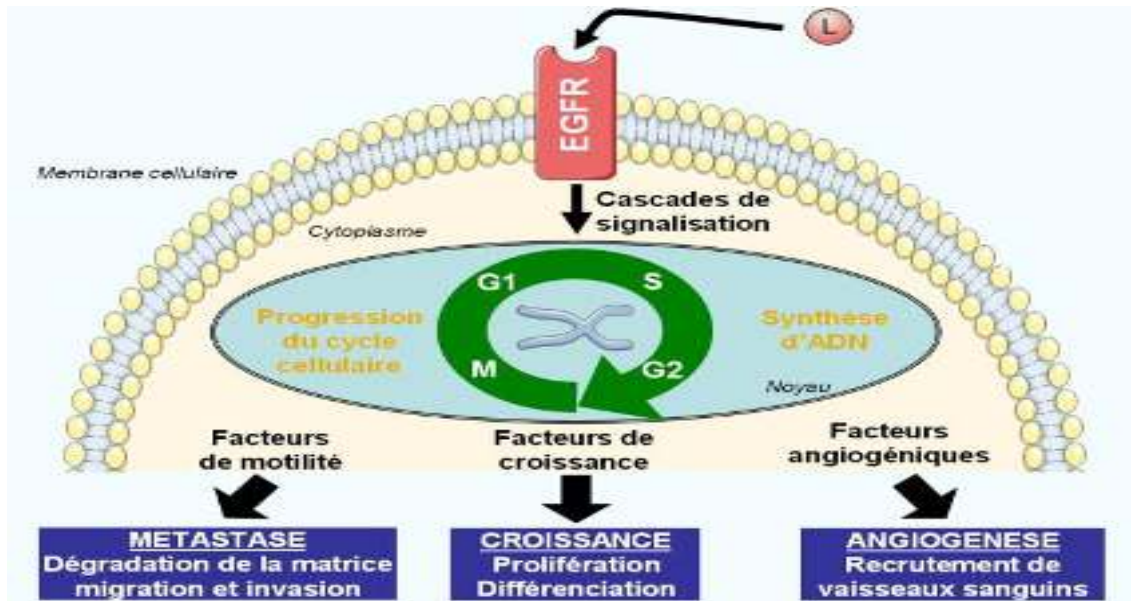


Figure 6: voies de signalisation de EGF impliquée dans les SS

Tableau VI: le système de grade histologique de la FNCLCC (méthode de calcul des grades).

<p>Différentiation tumorale</p> <p>score 1: sarcomes qui ressemblent à du tissu adulte normal</p> <p>score 2: sarcomes pour lesquels le type histologique est certain</p> <p>score 3: sarcomes embryonnaires, synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, sarcomes à cellules claires sarcomes alvéolaires des tissus mous, sarcomes indifférenciés, sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain</p>
<p>Index mitotique</p> <p>score 1: 0 à 9 mitoses par champ</p> <p>score 2: 10 à 19 mitoses par champ</p> <p>Score 3: 20 mitoses ou plus par champ</p> <p>Un champ mesure 0,1734mm²</p>
<p>Nécrose tumorale</p> <p>score 1: pas de nécrose</p> <p>score 2: <50% de nécrose tumorale.</p> <p>Score 3: >50% de nécrose tumorale.</p>
<p>Grade histologique</p> <p>Grade 1: scores 2-3 Grade 2: scores 4-5 Grade 3: scores 6-8</p>

ANNEXES

Tableau VII: Matériel non biologique



Microtome



Etuve



Porte lames



Plaque chauffante



Frigo



Cassettes et les moules



L'automate



L'appareil de l'inclusion



Bain- Marie (incubateur)



les anticorps, les colorants et les réactifs

ANNEXES

Tableau XI : cas de SS biphasiques associés aux données cliniques et immunohistochimiques

Date	Age	Sexe	Type de prélèvement	Taille (cm)	AE1/ AE3	Bcl2	CD99	EMA	Siège	conclusion
2011	48	F	pièce	22				+	parenchyme pulmonaire	SS peu différencié avec composante biphasiques
2011	48	F	biopsie	/	+	+	+		Jambe	SS biphasiques
2010	38	F	pièce	5	+	+	+		creux poplité	SS biphasiques
2008	11	F	pièce	3,5	+		-		creux poplité	SS biphasiques

Tableau XI (a) : répartition des cas de SS biphasiques selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Nb de cas
9_24	1
24_39	1
39_54	2
54_69	

Tableau XII : cas de SS peu différencié associés aux données cliniques et immunohistochimiques

Date	Age	Sexe	Type de prélèvement	Taille (cm)	AE1/ AE3	Bcl2	CD99	EMA	Siège	conclusion
2013	69	F	pièce	22	-	+	-	+	Jambe	SS peut différencié
2011	48	F	pièce	22				+	fesse gauche	SS peu différencié
2011	37	F	blocs	2	+	+	+	+	cuisse droite	SS peut différencié
2009	9	M	pièce	12			+		Membrane supérieur	SS peu différencié
2009	62	M	biopsie	1,5	-	-	+		creux poplité	SS peu différencié
2009	62	F	pièce	15	-	-	+		membre supérieur	SS peu différencié

Tableau XII (a) : répartition des cas de SS peu différencié selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Nb de cas
9_24	1
24_39	1
39_54	1
54_69	3

ANNEXES

Tableau XIII : cas de SS d'aspect épithélial associés aux données cliniques et immunohistochimiques

Date	Age	Sexe	Type de prélèvement	Taille (cm)	AE1/AE3	Bcl2	CD99	EMA	Siège	conclusion
2013	60	M	blocs	6,5	+	+	+	+	Genou	SS monophasique d'aspect épithéloïde

Tableau XIII (a) : répartition des cas de SS d'aspect épithélial selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Nb de cas
54 - 69	1

Tableau XIV : cas de SS monophasique à cellules (C) fusiformes associés aux données cliniques et immunohistochimiques

Date	Age	Sexe	Type de prélèvement	Taille (cm)	AE1/AE3	Bcl2	CD99	EMA	Siège	conclusion
2014	56	M	pièce	20	+	+	+	+	cuisse gauche	SS monophasique à C fusiformes
2014	33	F	pièce	6	+	+	+	+	cuisse gauche	SS monophasique à C fusiformes
2013	64	F	pièce	19	-		+		membre supérieur droite	SS monophasique à cellule fusiformes
2013	20	F	biopsie	4	+				fesse gauche	SS monophasique à cellule fusiformes
2013	23	M	biopsie	4	+				cuisse droite	SS monophasique à cellule fusiformes
2013	50	F	biopsie	13				+	fesse gauche	SS monophasique à cellule fusiformes
2012	29	M	pièce	19	+		+		parenchyme pulmonaire	SS monophasique à C fusiformes
2012	34	M	pièce	9		+	+	+	creux poplité	SS monophasique à C fusiformes
2012	27	M	blocs	4	-		+		Bras	SS monophasique à C fusiformes
2012	28	M	biopsie	5	+		-	+	Coude	SS monophasique à C fusiformes
2012	37	M	pièce	11			-	+	Coude	SS monophasique à C fusiforme
2012	14	F	pièce	15	+	+	+		creux poplite	SS monophasique à C fusiformes
2012	32	F	pièce	15	-	+			jambe	SS monophasique à C fusiformes
2012	31	F	biopsie	2	+			-	parenchyme pulmonaire	SS monophasique à C fusiformes
2011	25	M	biopsie	1,2	+	+	+		cuisse droite	SS monophasique à C fusiformes

ANNEXES

2011	23	M	biopsie	1	-	+	+		cuisse droite	SS monophasique à C fusiformes
2011	20	F	biopsie	1		+	+		genou	SS monophasique à C fusiformes
2010	28	F	blocs	3	+	-	+	-	Genou	SS monophasique à C fusiforme peu différencié
2009	18	F	pièce	8	+			+	cuisse droite	SS monophasique à C fusiformes
2009	21	M	biopsie	1				+	Coude	SS monophasique à C fusiformes
2009	13	M	biopsie	/				+	creux poplite	SS monophasique à C fusiforme
2009	32	F	biopsie	/			+	+	parenchyme pulmonaire	SS monophasique à C fusiformes
2009	16	F	biopsie	0,5	+	+	+	+	Coude	SS monophasique à C fusiformes

Tableau XIV(a) : répartition des cas de SS monophasique à cellules fusiformes selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Nb de cas
9 -24	9
24 -39	11
39 -54	1
54-69	2

Angiogenèse : Développement et croissance des vaisseaux. L'angiogenèse tumorale est la prolifération de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur, lui donnant les nutriments et l'oxygène nécessaires à sa croissance.

Anticorps : Substance de défense produite par certains globules blancs en réaction à une substance étrangère, un antigène. L'anticorps la reconnaît comme n'appartenant pas à l'individu et la détruit.

Antigène : Substance repérée par le système de défense de l'organisme qui produit alors des anticorps pour la neutraliser. Dans le cadre du cancer, certaines molécules de la surface des cellules cancéreuses peuvent être des antigènes et permettre la destruction de ces cellules cancéreuses par le système immunitaire.

AE1/AE3 : est un pancytokeratine cocktail, il manque CK7 et CK18 de deux anticorps monoclonaux qui sont utilisées pour identifier les lignées de cellule épithéliale dans les tumeurs

Biopsie : Prélèvement d'un fragment d'organe ou de tissu destiné à être examiné au microscope et analysé par un anatomopathologiste. Cette analyse a pour but de préciser le diagnostic d'une maladie. Les techniques utilisées pour le prélèvement dépendent de l'endroit où est placée la tumeur et du type de tissu à analyser.

Bcl-2 : est le prototype d'une famille de gènes qui peuvent être soit pro-apoptotiques – entre autres Bax, Bak, Bad, et Bim – ou anti-apoptotiques – parmi lesquels **Bcl-2**, Bcl-xL, Bcl-w.. La protéine **Bcl-2** est une protéine de 239 acides aminés dont le gène est situé, chez l'homme, sur le chromosome 18 au locus q21.33. Elle est constituée de quatre domaines d'homologie qui sont aussi présents chez d'autres protéines de la même famille. Ce sont ces domaines, ainsi que son domaine transmembranaire qui lui permettent d'avoir une action sur l'apoptose.

Caryotype : Représentation, formule et ordonnancement (taille) des chromosomes du noyau d'une cellule.

Cellule mésenchymateuse : Les cellules mésenchymateuses sont des cellules souches présentes dans le mésenchyme de l'embryon. Elles sont capables de se différencier en de nombreux types cellulaires. Elles sont présentes en très faibles quantités chez l'adulte.

Chimiothérapie : Traitement du cancer par des médicaments qui détruisent les cellules cancéreuses ou les empêchent de se multiplier. Les médicaments de chimiothérapie peuvent être administrés par injections ou sous forme de comprimés.

CD99 : une protéine transmembranaire de type I présente sur les thymocytes, des lymphocytes et des cellules myéloïdes

Examen d'imagerie : Examen qui permet d'obtenir des images d'une partie du corps ou d'un organe. Il existe deux types d'examens d'imagerie : les examens radiologiques (radiographie, échographie, scanner, IRM) et les examens de médecine nucléaire (scintigraphie, TEP).

Exérèse : Opération chirurgicale (résection) qui consiste à retirer tout ou un fragment (résection partielle) d'un organe ou d'une tumeur.

EMA : grande glycoprotéine de surface cellulaire exprimée par la plupart de mucine des cellules épithéliales glandulaires et canalaire et certaines cellules hématopoïétiques agit normalement comme barrière à la surface apicale des cellules épithéliales, en jouant un rôle de protection et de réglementation

Immuno-histochimie : Technique de l'histologie (étude de la morphologie des cellules) destinée à mettre en évidence certains constituants cellulaires et tissulaires ayant des propriétés antigéniques (contribuant à la formation d'anticorps).

Immunothérapie : L'immunothérapie stimule les défenses normales de l'organisme afin que celui-ci lutte contre la tumeur maligne et la détruise.

IRM : L'imagerie par Résonance Magnétique est un examen non irradiant qui utilise les propriétés des champs magnétiques et permettant d'obtenir des vues 2D ou 3D de l'intérieur du corps de façon non-invasive avec une résolution relativement élevée.

Métastase : La métastase est définie par la formation de foyers tumoraux secondaires, liée à la capacité des cellules tumorales de se détacher de la tumeur primitive, de s'implanter dans un organe à distance et de proliférer, formant ainsi de nouveaux foyers tumoraux. Il s'agit donc de la localisation d'une tumeur à distance de l'organe dans lequel a pris naissance le cancer.

Marqueur de différenciation : est une protéine spécifiquement exprimée par une cellule au cours de son processus de différenciation cellulaire. Cette expression est généralement contrôlée par l'activation et la régulation du gène spécifique correspondant

Oncogènes : sont une catégorie de gènes dont l'expression favorise la survenue de cancers. Ce sont des gènes qui commandent la synthèse d'oncoprotéines (protéines stimulant la division) et déclenchent une prolifération désordonnée des cellules

Scanner : Le scanner, encore appelé tomographie assistée par ordinateur (ou TDM) utilise les rayons X qui traversent le corps en étant absorbés proportionnellement à l'épaisseur et à la densité des zones traversées. Il est question de scanner avec injection lorsqu'un produit opaque aux rayons, appelé produit de contraste (généralement de l'iode radioactif) est injecté en intraveineux au patient pendant le scanner de façon à mieux discerner ses structures vasculaires et de caractériser la tumeur.

Sarcome : Un sarcome est une tumeur maligne, rare se développant au niveau du tissu conjonctif, tissu de connexion des organes, et qui évolue rapidement dans l'ensemble de l'organisme.

Thérapies ciblées ou traitements ciblés : repose sur une connaissance approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse. Les thérapeutiques dites ciblées sont des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires.

Tumeur : Masse ou grosseur liée à une multiplication anormale de cellules. Une tumeur peut être bénigne (non cancéreuse) ou maligne (cancéreuse).

Tissus mous : Tous les tissus du corps autres que les os, tels que les muscles, la graisse, le tissu fibreux, les vaisseaux sanguins ou tout autre tissu de soutien du corps.

REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

- Antonescu, J. Chan, J. A. Mcmenamin, M. E. Fletcher, C.D. (2006). Synovial sarcoma in older patients: clinic pathological analysis of 32 cases with emphasis on unusual histological biphasic features histopathology. *cancer* 43 (72-83).

-Axelrod, J.D.Veeman, M.T. Moon, R.T.(2013). A second canon. Functions and mechanisms of beta-catenin-independent Wntsignalling. *Dev Cell* (pp.367-77).

-B-

- Brennan, O. Deitos A.P. Wadden, C. Calonje E. (2012). Symptom for synovial sarcoma. *J Pathol* (pp.133-145).

- Bridge, A. Christopher, D. Fletcher, M. (2013). Immunphenotype of synovial sarcoma: *international agency for research on cancer. OMS* (pp. 214).

- Barham, M. Sherrill, F. Saito, T. (2013). Synovial sarcoma. *WHO International Histological Classification of Tumours* (pp.1965-1970).

-Boillot, B. Descotesa, J.-L. Rambeauda, J.-J.(2008). Synoviosarcome : une tumeur kystique chez des patients jeunes: *www.sciencedirect.com*14 (562-566).

-C-

- Christopher, D. Fletcher, M. Bridge, A. (2013). Definition of synovial sarcoma. *international agency for research on cancer. OMS* (pp.213).

- Caliandro, R. Terrier, P. Regnard, J.F. Montpréville, V. Ruffié, P. (2010). Synoviosarcome biphasique. *Rev Mal Respir* 17 (pp.498-502).

- Corso, S. Migliore, C. Ghiso, E. De Rosa, G. Comoglio, P.M. Giordano, S. (2008). Silencing the MET oncogene leads to regression of experimental tumors and metastases. *Oncogene* 27(684-693).

-D-

- Deitos, A.P. Guillou, L. Wadden, C. Krauss, M.D. Fletcher,C.D.M. (2012). Bcl2 activity in synovial sarcoma. A potentially frequent diagnostic pitfall. Immunohistochemical analysis of 100 cases. *ApplImmunohistochemistry* 4 (167-75).

-E-

- Evans, H.L. (2010). Synovial sarcoma. A study of 23 biphasic and 17 probable monophasic examples. *Patholannu*15 (309-331).

- Enzinger, F.M. Weiss, S.W. Saint, L. (2012). Soft tissue tumors. *International Histological Classification of Tumours* 16 (55-188).

-F-

REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Fisher, C. Schofield, J.B. (2010). Synovial sarcoma: ultrastructural and immunohistochemical features of epithelial differentiation in monophasic and biphasic tumors. *Hum pathol* 17 (pp.996-1008).
- Frazier A.A. Franks T.J. Pugatch R.D. Galvin J.R. (2010). From the archives of the spindle cells : Immunohistochemical detection of AE1/AE3 synovial sarcoma. *science directe* 26 (923-940).
- Folpe, A.L. Hill, C.E. Parham, D.M. O'Shea, P.A. Weiss, S.W. (2010). Immunohistochemical detection of EMA protein expression : a study of 132 round cell tumors with emphasis on CD99-positive mimics of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. *Am J Pathol*; 24(pp.1657-1662).

-G-

- Galvin, L. Pelmus, M. Hostein, I. (2010). spindle cells and poorly differentiated synovial sarcoma :immunohistochemical reassessment of 60 t(X, 18) (SYT-SSX) positive cases. *Am J Surg pathol* 60(01434-1440).
- Guillou, L. Benhattar, J. Bonichon, F. Gallagher, G.Terrier, P. Stauffer, E. (2004). Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J ClinOncol* 22 (4040-4050).

-H-

- Hogendoorn, W. Fletcher, M. (2013). Macroscopy of synovial sarcoma. *international agency for research on cancer. OMS* (pp.213).
- Hostein, K. Hashimoto, H. Fisher, C.Folpe, A.L. (2011). Intra-abdominal synovial sarcoma: a clinic pathological study. *Histopathology* 45 (245-253).
- Hoekstra, H.J. Ten Heuvel, S.E. Bastiaannet, E. (2009).The classic prognostic factors tumors stage, tumor size, and tumor grande are the strongest predictors of outcome in synovial sarcoma : no role for SSX fusion type or ezrinexpression. *Applimmunohistochemistry, molmorphol* 17(189-195).

-K-

- Krane, J.F. Bertoni, F. Fletcher, C.D. (2010). synovial sarcoma monophasic morphologic subset. *Modpathol EPU* 12 (pp.456-462).
- Kawaguchi, O. Tamborini, I. Thomas, B. Albritton, A. Mancuso,R. (2005).Axes thérapeutiques en développement et traitement initial pour Synovialosarcome. *international agency for research on cancer* (pp. 2546).
- Kriegt, A.H. Heft, F. Speth, B.M. (2011). Synovial sarcomas metastasize after 5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow-up of 10 years for survivors. *annoncol* 22 (458-467).

-L-

- Ladanyi, M. Antonescu, C.R. Leung, D. Woodruff, J.M. Kawai, J.H. Healey, A. Brennan, M.F. Larsson, O. (2010). Les facteurs génétiques les plus connus des sarcomes des tissus mous, le sarcome synovial t(X ; 18) (p11 ; q11) . *Cancer Res*62 (135 -140).

REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Lynch, T.J. Bell, D.W. Sordella, R. Gurubhagavatula, S. Okimoto, R.A. Brannigan, B.W. Harris, P.L. Haserlat, S.M. Supko, J.G. Haluska, F.G. Louis, D.N. Christiani, D.C. Settleman, J. Haber, D.A. (2010). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J.* 350 (pp.2129-2139).

- Leeuw, B.M. Balemans, D. OldeWeghuis, Kessel, A.G. (2013). Identification de deux gènes de remplacement de fusion, SYT-SSX1 et SYT-SSX2, en t (X; 18) (p11.2; q11.2) sarcomes synoviaux-positifs. *Hum. Mol. Genet.* 4 (1097 -1099).

-M-

- Mertens, F. Christopher, D. Fletcher, M. Bridge, A. Pancracs, C. Hogendoom, W. (2013). classification des tumeurs osseuses et des tissus mous. *international agency for research on cancer. OMS* (pp.3).

-Mcmenamin, M.E. Fletcher, C.D. Chan, J.A. (2003). Synovial sarcoma in older patients : clinic pathological analysis of 32 cases with emphasis on unusual histological features histopathology. *Nature* 43 (72-83).

-Moon, R.T. Kohn, A.D. De Ferrari, G.V. Kaykas, A. (2010). Wnt and β -catenin signalling : diseases and therapies. *Nat Rev Genet* 5 (691-701).

-N-

- Ngahane, B. Baudrand, H. Traverse-Glehen, A. Freymond, N. Guibert, B. Pacheco, Y. (2010). Evaluation des facteurs pronostiques du synoviosarcome thoracique. *Rev Mal Respir* 27 (93-7).

-P-

- Pancracs, C. Hogendoom, W. Fletcher, M. (2013). Epidemiology of synovial sarcoma. *international agency for research on cancer. OMS* (pp.213).

- Pugatch, R.D. Frazier, A.A. Franks, T.J. Galvin, J.R. (2010). Synovial sarcoma. Radiographics. *J Pathol* 26 (pp.923-40).

-S-

- Sultan, I. Rodriguez-Galindo, C. Saab, R. (2009). Synovial sarcoma in the surveillance, etiologic, and results program. *Cancer* 115 (pp. 3537-357).

- Skytting, B.G. Nilsson, B. Brodin, Y. Xie, J. Lundeberg, M. Uhlen. Larsson,O. (2013). Un nouveau gène de fusion, SYT-SSX4, dans le sarcome synovial. *J.Natl. Cancer Inst* 91 (974 - 975).

- Saito, T. Oda, Y. Sakamoto,A. Tamiya, S. Kinukawa, N. Hayashi, K. Iwamoto, Y. and Tsuneyoshi, M. (2013). Prognostic value of the preserved expression of the E-cadherin and catenin families of adhesion molecules and of β -catenin mutation in synovial sarcoma. *J Pathol* 192 (342-350).

REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Sugimachi, K. Saito, T. Oda, Y. Kawaguchi, K. Tamiya, S. Tanaka, K. Matsuda, S. Sakamoto, A. (2013). The SYT-SSX fusion protein and histological epithelial differentiation in synovial sarcoma: relationship with extracellular matrix remodeling: Department of Human Pathology, *Juntendo University, School of Medicine, Hongo 2-1-1, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan* (pp.113-842).

-T-

- Taieb, S. Ceugnart, L. Gauthier, H. Penel, N. Vanseymortier, M. (2012). Soft tissue upper extremities, often in a juxta-articular location for synovial sarcoma. *Cancer 10* (22–33)

- Thiesen, H.J. Lim, F.L. Soulez, M. Koczan, D. Chevalier, J.C. (2013). Un domaine lié KRAB et un roman domaine de répression de la transcription en protéines codées par des gènes SSX qui sont perturbés dans les sarcomes humains. *Oncogene 17* (2013 -2018).

- Turc-Carel, C. Brett, D. Monaghan, P. Whitehouse, S. Rennie, G. Rayner, E. Cooper, C.S. Goodwin, G.H. (2012). Les domaines fonctionnels de SYT et SYT-SSX sarcome synovial protéines de translocation et la co-localisation avec la protéine BRM SNF dans le noyau. *Hum. Mol. Genet 8* (585 -591)

-W-

- Whitney, M. Barham, A. Andrea, L. Frump, P. Taylor, P. Sherrill, N. (2013). Targeting the Wnt Pathway in Synovial Sarcoma. *Models Cancer Discovery 3*(1286-1301).

-Wedlich, D. Behrens, J. von Kries, J.P. Kuhl, M. Bruhn, L. Grosschedl, R. (2010). Functional interaction of β -catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature 382* (638-42).

-X-

- Xie, Y. Skytting, B. Nilsson, G. Gasbarri, A. Haslam, K. Bartolazzi, A. Brodin, B. Mandahl, N. Larsson, O. (2013). SYT-SSX is critical for cyclin D1 expression in synovial sarcoma cells: a gain of function of the t(X;18)(p11.2;q11.2) translocation. *Cancer Res 62* (3861-3867).

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	
SARCOME SYNOVIALE	
I.1. Définition	3
I.2. Épidémiologie	3
I.3. Etiologie	3
I.4. Classification	3
I.5. Localisation	4
I.6. Caractères macroscopiques	4
I.7. Caractère microscopique	5
I.7.1. Les SS de forme monophasique à cellules fusiformes.....	5
I.7.2. Les SS de forme biphasique.....	5
I.7.3. Les SS d'aspect épithélial.....	6
I.7.4. Les SS peu différencié.....	6
I.8. Diagnostique clinique, radiologique, histologique	7
I.8.1. Bilan clinique.....	7
I.8.2. Diagnostique radiologique.....	7
I.8.2. Diagnostique anatomopathologique.....	8
A. Biopsie.....	8
B. Anatomopathologie.....	8
C. Immunohistochimie.....	8
D. Profil génétique.....	9
I.9. Diagnostique différentiel.....	11
I.10. Voie de signalisation des SS.....	12

I.10.1. voie de signalisation Wnt – β -catenine dans le SS.....	12
I.10.2. Voie de signalisation HGF / c–Met impliqué dans le SS.....	13
I.10.3. Voie de signalisation EGF / EGFR impliqué dans le SS.....	14
I.11. Facteurs pronostiques.....	15
I.12. Traitements	16
CHAPITRE II : PATIENTS ET METHODES	
II.1. Matériel.....	18
II.2. Patients et Méthodes.....	19
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	
III.1. Résultats	28
III.2. Discussion	46
CONCLUSION	50
REFERENCES BIBLIOGRAPHIES	51
ANNEXE	55

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
Figure 1	Masse tumorale de creux poplité	4
Figure 2	Le SS avec prolifération fusocellulaire à proximité d'un glomérule et englobant un tube rénal	4
Figure 3	A, B, C représentation schématique de la structure des domaines de SYT, SSX, SYT-SSX	10/11
Figure 4	Voie de signalisation de Wnt-B-caténine dans SS	13
Figure 5	Voie de signalisation HGF/c-Met impliqué dans le SS	14
Figure 6	Voie de signalisation d'EGF impliqué dans le SS	15
Figure 7	Schéma présentant le principe de la technique d'IHC	23
Figure 8	répartition des patients porteurs de synoviosarcome en fonction du sexe	28
Figure 9	répartition des patients selon le type histologique de SS en fonction de sexe	29
Figure 10	répartition des patients porteurs de SS en fonction de l'âge	29
Figure 11	La répartition des patients selon leurs siège dans les SS	30
Figure 12	Répartition des SS selon le type histologique	31
Figure 13	(a)répartition des patients porteurs de SS biphasique en fonction de l'âge (b) coupes histologiques d'un SS biphasique après coloration HE au microscope optique à différents grandissement	31/34
Figure 14	(a) répartition des patients porteurs de SS peu différencier en fonction de l'âge (b) coupes histologiques d'un SS peu différencié après coloration HE au microscope optique à différents grandissement	32/35

Figure 15	(a) répartition des patients porteurs de SS monophasique à cellule fusiforme en fonction de l'âge (b) coupes histologiques d'un SS monophasique à C fusiforme après coloration HE au microscope optique à différents grossissements	32/36
Figure 16	(a)répartition des patients porteurs de SS d'aspect épithéliale en fonction de l'âge (b)coupes histologiques d'un SS d'aspect épithélial après coloration HE au microscope optique à différents grossissements	33/37
Figure17	(a)Répartition des patients porteurs de SS/ immunomarquage « AE1/AE3 » (b) SS positivité à l'AE1/AE3	38/41
Figure 18	(a) Répartition des patients porteurs de SS/ immunomarquage « CD99» (b) SS positivité à CD99	39/41
Figure 19	(a)Répartition des patients porteurs de SS/ immunomarquage « EMA» (b) SS positivité à l'EMA	39/42
Figure 20	(a)Répartition des patients porteurs de SS/ immunomarquage « Bcl2» (b) SS positivité à Bcl2	40/42
Figure 21	(a) Répartition des patients porteurs de SS/ immunomarquage « b caténine» (b)Répartition la positivité de marquage anti b-caténine selon le type histologique (c) Répartition de la positivité de marquage anti b-caténine selon le site d'expression (d): coupes histologique d'un SS après immunomarquage membranaire, cytoplasmique et nucléaire de la B-caténine observées au microscope optique à différents grossissements	43/44 45

LISTE DES TABLEAUX

Figure	Titre	Page
Tableau I	Classification histologique des STM selon l’OMS 2013	Annexe p: 56
Tableau II	Les principales translocations dans STM	Annexe p: 57
Tableau III	Les caractéristiques des gènes impliqués dans SS	Annexe p: 57
Tableau IV	Les sarcomes pour lesquels l’IHC joue un rôle diagnostique importants	Annexe p: 58
Tableau V	Diagnostique différentiel	Annexe p: 58
Tableau VI	Le système de grade histologique de la FNCLCC	Annexe p: 59
Tableau VII	Matérielle non biologique	Annexe p: 60
Tableau VIII	Représente les dilutions, PH, et la nature des AC	25
Tableau IX	(a) Représente le nombre de femmes et hommes (b) Représente le nombre de femmes et hommes par type histologique	28
Tableau X	représente Tranche d’âge	29
Tableau XI	Représente les cas de forme de SS biphasique et tranche d’âge	Annexe p: 61
Tableau XII	Représente les cas de forme de SS peu différencié et tranche d’âge	Annexe p: 61
Tableau XIII	Représente les cas de forme de SS d’aspect épithélial et tranche d’âge	Annexe p: 62
Tableau XIV	Représente les cas de forme de SS monophasique à C fusiforme et tranche d’âge	Annexe p: 63
Tableau XV	1, 2, 3,4 l’expression des différents marqueurs de différenciation AE1 /AE3, CD99, EMA, Bcl2	38/39/40
Tableau XVI	Le taux d’expression de b-caténine dans SS	43
Tableau XVII	Expression de b-caténine selon le type histologique	43
Tableau XVIII	Répartition de la positivité de marquage anti b-caténine selon le site d’expression	44

LISTE DES ABREVIATIONS

STM : sarcomes des tissus mous

SS: Synovialosarcome

IHC: immunohistochimie

EGFR: epidermal growth factor receptor

FISH: fluorescence in situ hybridation

OMS : organisation mondiale pour la santé

RT-PCR : reverse transcription-polymerasechainreaction

Ac : anticorps

Ag : antigène

CD99 : cluster de différenciation 99

Gr : grossissement

HE : hématoxyline, Eosine

IRM : imagerie par résonance magnétique

TDM : tomodensitométrie

FNCLCC : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer

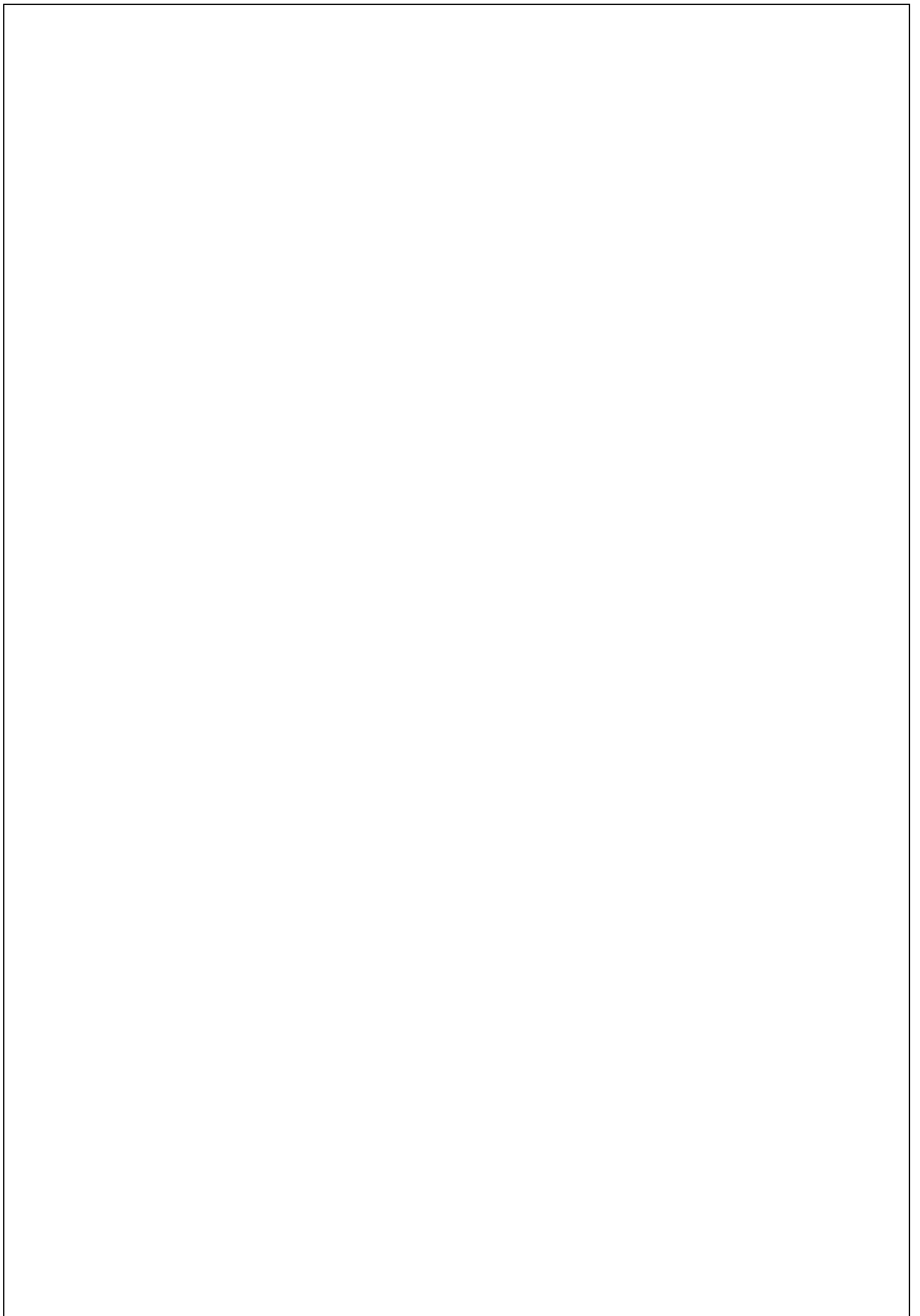
HGF: hépatocyte growth factor

MET: mesenchymal-épithélial transition factor

Wnt: wntless/int

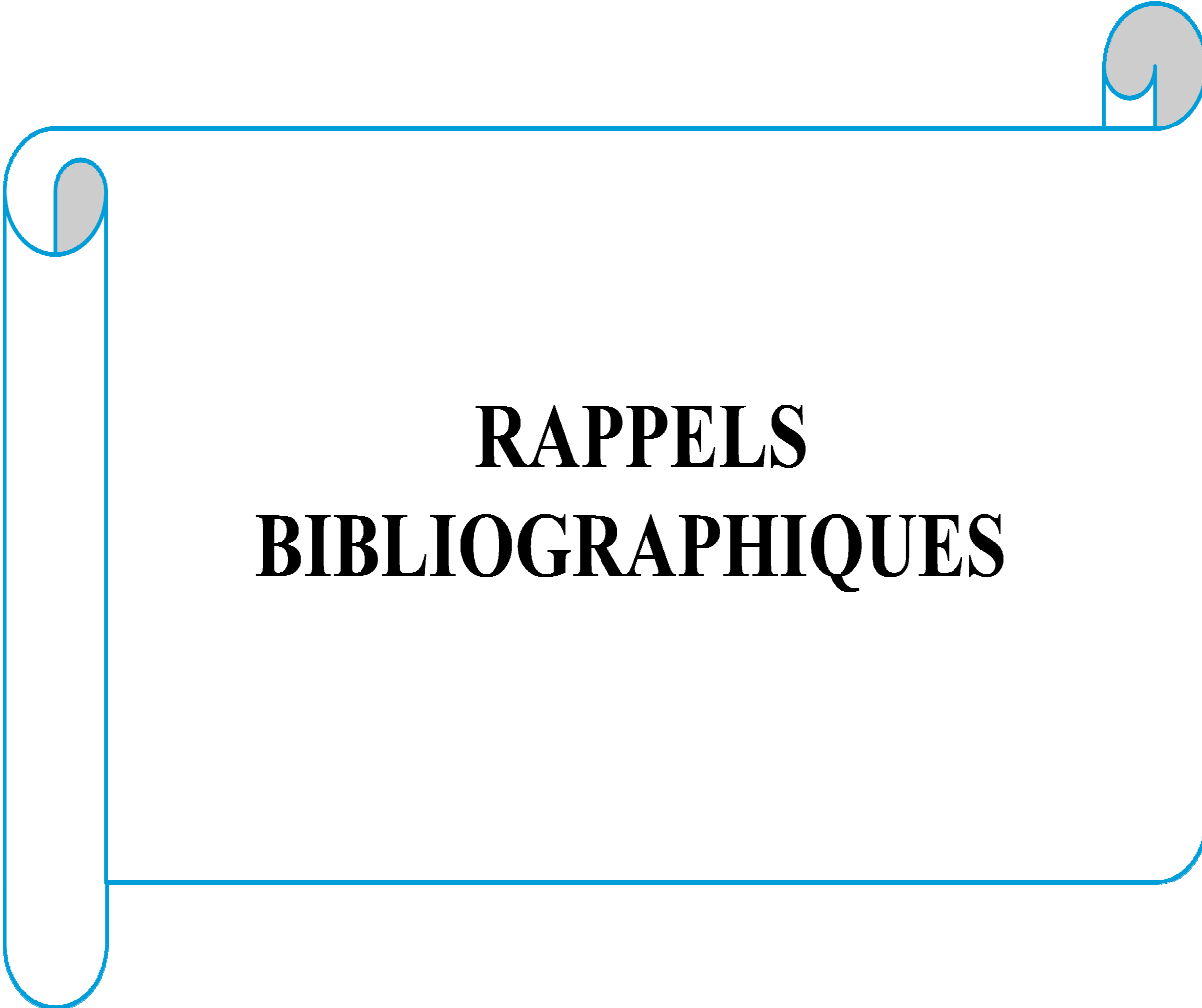
EMA: epithelium membrane antigen

AE1/AE3: antigen epithelium





INTRODUCTION



**RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES**



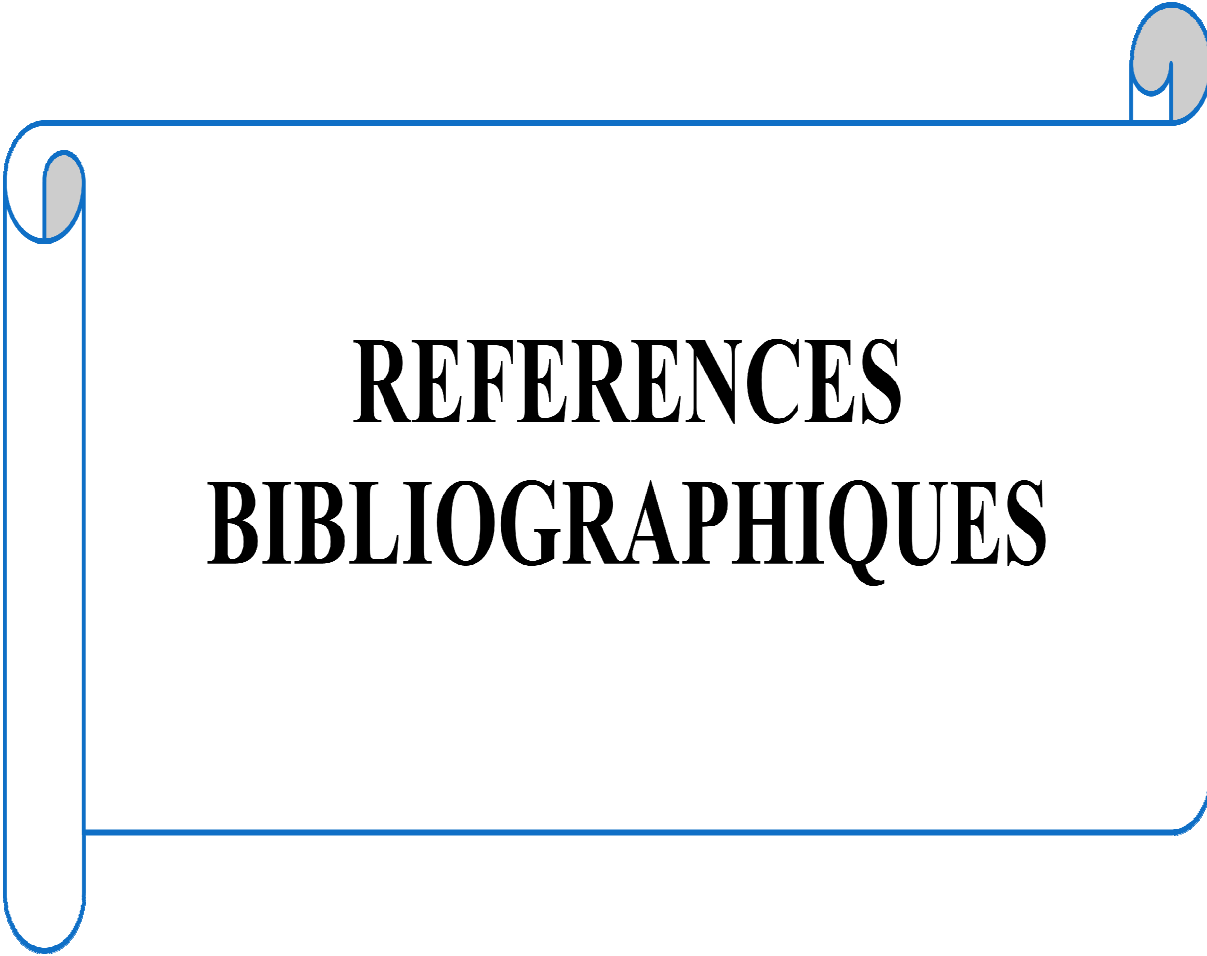
MATÉRIEL ET MÉTHODES



RESULTATS ET DISCUSSION



CONCLUSION



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES



ANNEXES