



**HAL**  
open science

## Vers une utilisation consensuelle de la FISH USP6 dans le diagnostic des kystes osseux anévrismaux

Hugo Tristani

► **To cite this version:**

Hugo Tristani. Vers une utilisation consensuelle de la FISH USP6 dans le diagnostic des kystes osseux anévrismaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02090817

**HAL Id: dumas-02090817**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02090817>**

Submitted on 5 Apr 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté  
de Médecine**  
Aix\*Marseille Université

**Vers une utilisation consensuelle de la FISH *USP6* dans le diagnostic  
des kystes osseux anévrismaux**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 30 Octobre 2018**

**Par Monsieur Hugo TRISTANI**

**Né le 22 octobre 1989 à Nice (06)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur FIGARELLA-BRANGER Dominique**

**Président**

**Monsieur le Professeur PETIT Philippe**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) LABIT-BOUVIER Corinne**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAUES DE PAULA André**

**Assesseur**





**Faculté  
de Médecine**  
Aix\*Marseille Université

**Vers une utilisation consensuelle de la FISH *USP6* dans le diagnostic  
des kystes osseux anévrismaux**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 30 Octobre 2018**

**Par Monsieur Hugo TRISTANI**

**Né le 22 octobre 1989 à Nice (06)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur FIGARELLA-BRANGER Dominique**

**Président**

**Monsieur le Professeur PETIT Philippe**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) LABIT-BOUVIER Corinne**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAUES DE PAULA André**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI

**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Asseseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Caroline MOUTTET
- \* Logistique : Joëlle FRAVEGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHIERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUBE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs  
DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs  
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs  
O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs  
P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs  
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président  
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs  
A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs  
H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur  
W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs  
S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs  
E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur  
P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs  
R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur  
P. MUSTACCHI (U.S.A.)



<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
*RIDINGS Bernard Surnombre*

ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
*SAMBUC Roland Surnombre*  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal

THUNY Franck  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPIANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL**

BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud ( <i>Disponibilité</i> )	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

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

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
*MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre*  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

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

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
*ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre*  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
*LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre*  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

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

#### **CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

#### **CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

#### **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*  
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

#### **DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

#### **DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

#### **ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

#### **EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*  
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGGER Heide Elke (PU-PH)

#### **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE PLASTIQUE,**

#### **RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

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

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

#### **GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

#### **GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

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

#### **GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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



BERBIS Julie (MCU-PH)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

#### **IMMUNOLOGIE 4703**

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

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### **MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

MILLION Matthieu (MCU-PH)

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

#### **NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
RACCAH Denis (PU-PH)  
VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### **OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
HOFFART Louis (PU-PH)  
MATONTI Frédéric (PU-PH)  
*RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre*

#### **HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### **MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

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

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

#### **MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

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

#### **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

#### **NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
BRUNET Philippe (PU-PH)  
BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
MOAL Valérie (PU-PH)

#### **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
FUENTES Stéphane (PU-PH)  
REGIS Jean (PU-PH)  
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
FELICIAN Olivier (PU-PH)  
PELLETIER Jean (PU-PH)

#### **PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH)  
NICOLLAS Richard (PU-PH)  
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

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

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
MARY Charles (MCU-PH)  
RANQUE Stéphane (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
SARLES Jacques (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
FABRE Alexandre (MCU-PH)  
OUDIN Claire (MCU-PH)  
OVAERT Caroline (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
PANUEL Michel (PU-PH)  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)  
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre  
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)  
VALLI Marc (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGÉON Fabienne (PU-PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)  
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018  
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)  
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre  
GREILLIER Laurent (PU-PH)  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

# REMERCIEMENTS

## Aux membres du Jury

A Madame le Professeur Dominique Figarella-Branger

Vous me faites l'immense honneur de présider mon Jury de Thèse et je vous en suis grandement reconnaissant. Merci de votre confiance et de votre bienveillance durant mon semestre passé au sein de votre service. J'espère avoir l'occasion d'effectuer un nouveau stage à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Philippe Petit

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon Jury et de l'intérêt que vous avez porté pour juger ce travail.

A Madame le Docteur Corinne Labit-Bouvier

Je te remercie d'avoir dirigé ce travail et de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce beau projet. La tâche s'annonçait ardue au début, dans le monde intrigant mais non moins passionnant de la pathologie osseuse ! Au fil des mois, j'ai appris à me familiariser avec des entités et des concepts que je n'avais pas eu l'occasion d'appréhender jusqu'à présent. Ce travail sera, j'en suis convaincu, un réel plus dans ma formation de pathologiste. Merci pour ton enthousiasme et ta gentillesse. J'espère que nous aurons d'autres occasions de travailler ensemble.

A Monsieur le Docteur André Maues de Paula

Je te remercie tout d'abord pour avoir accepté de faire partie de mon Jury. Merci de ta disponibilité pour l'enseignement et l'apprentissage de la FISH que j'ai

reçus de ta part. Le fait d'avoir pu travailler dans le domaine de la cytogénétique pendant ces quelques mois sera un véritable atout dans mon cursus.

**A tous les médecins dont j'ai croisé le chemin et qui ont contribué à ma formation, auprès de qui j'ai grandi et appris, en particulier :**

Au Docteur Isabelle Nanni-Métellus

Certes, tu es pharmacienne (premier défaut !) et biologiste (deuxième défaut !) mais tu as occupé une place privilégiée lors de ma formation. Par ta profonde gentillesse, ton enthousiasme, ton humour et ta bienveillance, les deux semestres passés à tes côtés dans ton service resteront l'un des moments forts de mon internat. Les connaissances que j'ai pu acquérir en pathologie moléculaire ont été un complément indispensable dans mon cursus, et j'en retire les bénéfices dans ma pratique quotidienne.

Au Docteur Jeanne Thomassin-Piana

Par ta profonde gentillesse, ta patience (en moyenne, tu es dérangée par 4 coups de téléphone à l'heure – voire plus –, respect !), ta sérénité et ta grande pédagogie, tu as su rendre inoubliable mon troisième semestre d'internat effectué à l'IPC à tes côtés. Tu as tout simplement occupé une place prépondérante dans ma formation et je ne l'oublierai pas.

J'espère avoir le plaisir de retravailler avec toi.

Au Docteur Guillaume Granier

Merci Guillaume pour ton accueil lors de mon passage effectué à Avignon. Ce semestre restera l'un des temps forts de mon internat.

Au Docteur Nicolas Macagno

Merci Nicolas pour ton compagnonnage dans le domaine de la dermatopathologie, ces cours de DES mémorables et ton aide précieuse à la réalisation d'une partie des statistiques de ce travail.

Au Docteur Sébastien Taix

Merci Sébastien pour tout ce que tu m'as appris lors de mon semestre passé à l'IPC, notamment en hématopathologie.

Au Professeur Stéphane Garcia

Merci Stéphane pour tout ce que tu m'as appris, notamment de me forcer à « regarder » les lames ! Ces trois semestres effectués dans ton service et en particulier cette année passée auront été une étape importante dans mon cursus. J'ai pu mesurer ma progression en pathologie thoracique et digestive.

Au Professeur Laurent Daniel

Merci Laurent pour ta disponibilité, ton expertise et tes précieux conseils en uropathologie dont tu m'as fait bénéficier lors de mon semestre à la Timone.

Au Docteur Jean-Philippe Dales

Merci Jean-Philippe pour ta gentillesse et ton apprentissage de la dermatopathologie lors de ce dernier semestre à l'Hôpital Nord.

Au Docteur Wassim Essamet

Merci Wassim pour ta gentillesse, ta disponibilité et tout ce que tu m'as appris en pathologie thyroïdienne. C'était un plaisir de travailler avec toi lors de ce semestre à la Timone.

Au Docteur Marion Carmassi

Merci Marion pour ta gentillesse, ta bonne humeur quotidienne, pour tenter de me familiariser avec le monde complexe de la gynécopathologie. Les RCP du vendredi matin vont me manquer !

Au Docteur Kevin Caselles

J'ai essayé d'approfondir la thématique des kystes osseux anévrismaux sur laquelle tu avais aussi travaillé il y a deux ans. Merci pour tes précieux conseils.

Au Docteur Jean-Pascal Bueno

J'ai beaucoup apprécié de travailler avec toi ce dernier semestre dans le domaine de la dermatopathologie. Ces corrections matinales du mardi matin au multitêtes, toujours dans la bonne humeur, resteront un excellent souvenir.

A l'équipe médicale du cabinet Massalia Pathologie : Docteur Marc de Fromont, Dr Marie-Pierre Mathoulin-Portier, Dr Bénédicte Crebassa, Dr Muriel Civatte.

**A tous les et ingénieurs techniciens des différents services où je suis passé : Nord, IPC, Avignon, La Timone**

**A tous les internes d'anapath avec qui j'ai eu le plaisir de partager un ou plusieurs semestres**

Tout d'abord un grand merci à Marie, Bastien, Antoine et Hussam pour votre soutien et votre grande aide ce semestre ; tout n'a pas toujours été facile ces derniers mois (comment ça encore une réunion ?).

Merci Marie pour ta (trop) grande gentillesse, tes fameux gants anti-coupure, et pour avoir m'avoir supporté pendant ces six mois. Ce fut un réel bonheur de travailler avec toi durant ce semestre.

A Julien

Tu avais pourtant une carrière brillante et toute tracée en chirurgie, mais tu as fait le choix de l'anapath, ce qui a m'a permis de faire ta connaissance lors de mon premier semestre (quatre ans déjà...). Je n'oublierai pas ces deux stages mémorables passés à tes côtés, notamment celui que nous avons partagé à l'IPC. J'ai pu tisser avec toi une relation privilégiée, jusqu'à te considérer comme un ami. Merci pour ta profonde gentillesse et ta bienveillance sans faille (te rappelles-tu de l'épisode à la pharmacie ?). J'espère sincèrement que nous resterons en contact dans le futur.

A Donatienne

J'ai eu le plaisir de commencer l'anapath à tes côtés. Nous étions alors dans les balbutiements de notre formation. Que de chemin parcouru depuis...

Merci pour ta bonne humeur permanente, ton « peps », et ta garde-robe impressionnante ! C'était un réel plaisir de partager ces deux semestres avec toi. Que Serge veille sur toi.

A Hugo

J'ai eu le grand plaisir de partager avec toi ton premier stage à l'Hôpital Nord. D'emblée, tu nous as tous surpris par ta maturité et tons sens des responsabilités. Peut-être aurons-nous l'occasion d'effectuer un autre semestre ensemble. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

A Aurélie

Merci pour ce semestre effectué à tes côtés. Bon courage dans tes futures fonctions d'assistante, je ne me fais aucun souci pour toi.

A tous les autres internes de notre belle promotion : Morgan, Romain, Nicolas, Anaïs, Elicia, Coralie, Loïc, Alexandre

**Aux co-internes hors-filière, les « moldus » ! C'est toujours un plaisir de partager un semestre avec vous**

A Jérôme

Alias Gégé, le gastropath, Mister Snapshot ! Un réel bonheur de partager ce semestre à l'Hôpital Nord avec toi. Ton investissement, ta sérénité et ta rigueur m'ont impressionné. Rendez-vous dans 4 ans dans ton futur service pour une session biathlon télévisée impromptue...

A Maëva

J'ai eu le plaisir de faire ta connaissance lors de ce semestre d'été animé à la Timone ! Merci pour ta gentillesse et ton humanité.

A Camille

Camillette, la radiologue. Merci pour ces six mois partagés ensemble à l'Hôpital Nord. Je n'oublierai pas ta gentillesse, ta bonne humeur, ton avis pointu lors des confrontations radio-morphologiques et ces séances de macroscopie gynécologique où tu étais terrorisée à l'idée de mal faire au début !



## **A ma famille**

A mes parents, Catherine et Jean

Je vous dois tout. Merci de votre soutien depuis le début de ces longues études, et de votre amour, tout simplement.

A mes sœurs, Clara et Anou

Nul besoin de préciser que votre présence est indispensable pour mon équilibre. Nous avons pris des trajectoires différentes mais j'espère que nous resterons soudés dans les péripéties de la vie.

## **A Patrick**

Tu m'as pris sous ton aile alors que je n'étais qu'un jeune cycliste têtu. Pendant cinq ans, tu as fait progressivement de moi un vrai coureur. J'avais noué avec toi une relation privilégiée. Grâce à tes conseils et ton implication sans faille à l'époque, avec le cyclisme, je suis tout simplement allé à l'école de la vie, j'ai pu tutoyer le très haut niveau, et réussi à me forger un mental indestructible ! Tu caressais le rêve que je passe à l'échelon supérieur, comme tu disais. Par la suite, les études et cette maladie sournoise nous ont progressivement éloignés. De là-haut, je sais que tu es fier du chemin que j'ai accompli depuis.

## **A mes amis**

A Charly

Voilà quasiment 18 ans que nous nous sommes connus, sur les bancs du collège Henri IV, à rendre fous nos enseignants de l'époque. Une belle amitié est née cette année-là, qui se prolonge encore aujourd'hui. Ce manuscrit ne suffirait pas pour énumérer toutes les facéties et perles que nous avons commises ensemble ! Malgré notre éloignement géographique (quand tu décideras-tu à

venir travailler dans le sud ?), nous ne nous sommes pas perdus de vue et c'est chouette ! Merci de ta présence en ce jour spécial.

A tous mes amis Clermontois, en particulier ceux de la fanfare les Patix : Jean-Jacques, Margaux, Adeline, Lucie, Morgane, Suzie, Jean-Luc, Djunior, le Pire... Trois années passées en apnée à souffler dans une trompette dans l'Auvergne profonde : Combrailles, Livradois, Gévaudan, Aurillacois dans des villages qui ont la particularité de recenser plus de vaches que d'habitants ! Ces mariages, fêtes de la musique, week-end d'intégration, foires agricoles, kermesses resteront LE souvenir de mes années auvergnates. Là aussi, une encyclopédie serait nécessaire pour énumérer toutes ces aventures et anecdotes... Pour la plupart nous avons pris des chemins éloignés et voilà quelque temps que nous ne nous sommes plus vus, alors à quand un week-end pour tous se retrouver ?

A Anthony

Le copain sportif. C'est un réel bonheur d'avoir fait ta connaissance lorsque tu es arrivé à Marseille. Merci pour ta gentillesse, ta simplicité et ta bienveillance. C'est toujours un plaisir de partager ces sessions athlé ou farniente avec toi.

A Pierre et Jean, mes compagnons de galère associative de 5<sup>ème</sup> année

Un an passé à nous occuper bénévolement des conférences ECN pour les 6<sup>ème</sup> années. Bonheur total et insoupçonné conclu par l'organisation de la soirée du siècle : préparer un punch pour 500 étudiants en sevrage alcoolique depuis un an !

A Jason

Le copain cardiologue. C'est un plaisir d'avoir fait ta connaissance lors de ce semestre au fameux internat d'Avignon. Le hasard fait que tu présentes ta thèse un jour après moi, j'aurais donc le privilège d'avoir l'esprit libéré en assistant à ta soutenance !

A Filippo

Le copain cycliste. Merci pour toutes ces sorties partagées une fois que le beau temps s'installe, on peut dire que les routes des Bouches-du-Rhône n'ont plus de secret pour nous. Bord de mer, Espigoulier, Alpilles, Sainte-Victoire, c'est simple : toujours à fond !

A Erwann

Le copain marin. Vivement l'hiver pour faire siffler les skis !

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
Objectif de notre travail.....	8
<b>Matériels et Méthodes</b> .....	<b>9</b>
Critères d'inclusion .....	9
Protocole de FISH, étapes pré-analytiques .....	9
Protocole de FISH, étape analytique.....	11
Détermination d'un seuil local.....	14
Intégration aux données des autres centres experts	14
<b>Résultats</b> .....	<b>15</b>
Description de la cohorte de notre centre .....	15
Résultats de la FISH <i>USP6</i> de notre centre .....	17
Se et Sp de la FISH <i>USP6</i> en fonction de différents seuils .....	18
Description de la cohorte des autres centres .....	19
Valeurs de Se et Sp de la FISH <i>USP6</i> pour différents seuils dans le diagnostic de KOA dans les autres centres .....	21
<b>Discussion</b> .....	<b>22</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>31</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>33</b>
<b>Annexes : abréviations</b> .....	<b>41</b>

# Introduction

Dans la dernière édition de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des Tumeurs des Tissus Mous et des Os parue en 2013, le kyste osseux anévrisimal (KOA) primitif est classé dans la catégorie « tumeurs osseuses diverses » et peut se définir comme une lésion osseuse bénigne mais localement agressive, dotée d'un potentiel de récurrence locale non négligeable (1).

Dans la grande majorité des cas, les KOA sont des lésions dites « primitives » et dans environ un tiers des cas, certaines tumeurs osseuses présentent des remaniements anévrismatiques dits « secondaires » ; ces derniers sont classiquement décrits dans diverses tumeurs osseuses bénignes : fibromes non ossifiants (FNO), kystes osseux essentiels (KOE), tumeurs à cellules géantes des os (TCG), chondroblastomes, dysplasie fibreuse des os, ostéoblastomes et parfois dans des processus malins primitifs (ostéosarcomes) ou secondaires (localisation osseuse de carcinomes) (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Sur le plan épidémiologique (1, 8, 9), l'incidence du KOA serait de 0,14 pour 100000 habitants ; il présente une discrète prédominance féminine (sex-ratio de 1,17), peut se rencontrer à tout âge mais touche principalement l'individu dans ses deux premières décennies et 75 à 90 % des cas surviennent avant l'âge de 20 ans (1) ; il est rare après 30 ans et demeure exceptionnel après l'âge de 50 ans. Le KOA est généralement une lésion isolée. Il peut toucher n'importe quelle partie du squelette osseux, mais concerne dans la grande majorité des cas les os longs (67 %), la colonne vertébrale (15 %) et le bassin (9 %). Sur les os longs, la topographie est essentiellement métaphysaire, et touche principalement l'humérus, l'extrémité distale du fémur, le tibia et la fibula ; au niveau du rachis, le KOA est souvent localisé au niveau de l'arc postérieur des vertèbres lombaires, cervicales et thoraciques (par ordre de fréquence décroissante). Enfin, au niveau pelvien, la topographie préférentielle se situe au niveau du foramen obturateur (10).

L'aspect radiologique habituel du KOA (**figures 1 & 2**) correspond à une lésion lytique métaphysaire, ovalaire ou arrondie, excentrée, souvent de grande taille. Cette lésion soulève puis « souffle » le périoste en érodant progressivement la corticale. Dans les KOA inactifs, la lésion est bien limitée, présente une réaction osseuse de sclérose à sa partie profonde et une ossification sous-périostée continue à sa partie superficielle. Il y a de nombreux « pseudo-septa » osseux. Dans les KOA actifs, la lésion n'est pas bordée en profondeur par une réaction de sclérose osseuse, et en superficie, l'ossification sous-périostée n'est généralement pas continue. On n'observe habituellement pas de « pseudo-septa ».

**Figure 1**



**Figure 2**



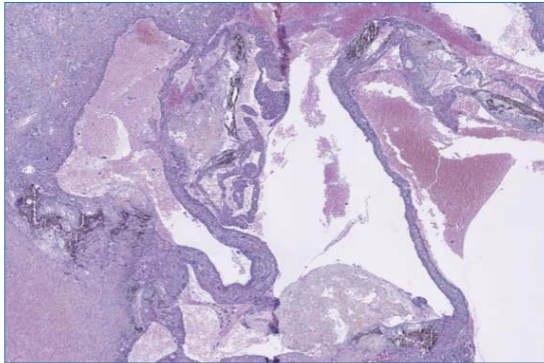
**Figure 1 : KOA – radiographies face & profil : ostéolyse métaphysaire**

**Figure 2 : KOA – IRM séquence T2 : niveaux liquides**

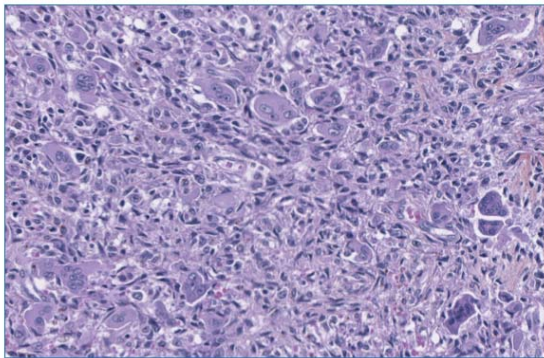
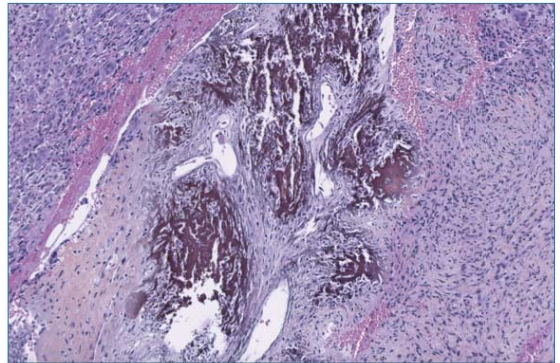
Histologiquement, (**figures 3, 4, 5 & 6**), dans les formes typiques, les prélèvements soumis à l'analyse microscopique révèlent la présence de nombreuses cavités remplies d'hématies et dépourvues de revêtement endothélial propre ; ces cavités sont bordées de cellules géantes multinucléées ou ostéoclastes, et comprennent des septa fibreux où se disposent des histiocytes et des cellules mononucléées fusiformes d'aspect fibroblastique et myofibroblastique. Il n'est pas rare d'observer une substance ostéoïde qualifiée d'ostéogénèse réactionnelle ainsi qu'une substance fibromyxoïde

dite « hypercalcifiée » ; cette dernière serait présente dans près de la moitié des KOA primitifs et dans un peu moins de 5 % des cas secondaires (11).

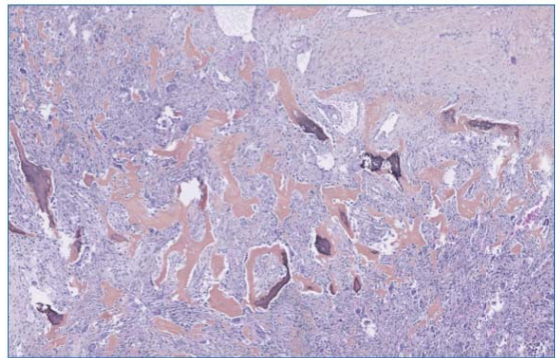
**Figure 3**



**Figure 4**



**Figure 5**



**Figure 6**

**Figure 3 : architecture anévrismatique**

**Figure 4 : substance fibromyxoïde hypercalcifiée**

**Figure 5 : fond mononucléé de cytologie fusiforme et nombreuses cellules géantes ostéoclastiques**

**Figure 6 : substance ostéoïde réactionnelle**

Décrit pour la première fois en 1942 comme un processus réactionnel et non néoplasique (12), cette hypothèse a progressivement été rejetée et il est désormais admis que le KOA primitif est une lésion néoplasique authentique. En effet, de nombreux travaux en cytogénétique moléculaire dont ceux de l'équipe de Panoutsakopoulos (13) ont permis d'identifier que la translocation chromosomique t(16;17)(q22;p13) était une anomalie cytogénétique récurrente dans le KOA primitif. Cette translocation fusionne la région promotrice du gène de la cadhérine 11 (*CDH11*) situé la région q22 du chromosome 16 avec le gène codant pour l'*ubiquitin specific peptidase 6* (*USP6*) situé sur la région p13 du chromosome 17. Par la suite, de nombreuses publications ont étayé l'origine néoplasique du KOA primitif (14,15,16, 17, 18, 19).

Dans l'étude d'Oliveira et al. (20), les auteurs ont recherché, par Hybridation Fluorescente In Situ (FISH), des réarrangements des gènes *USP6* et/ou de *CDH11* dans 52 KOA primitifs et dans 17 KOA secondaires. Les diagnostics de KOA primitifs ou secondaires étaient définis par les données cliniques, radiologiques et morphologiques. Le seuil de noyaux réarrangés établi par les auteurs pour conclure à un diagnostic de KOA primitif était fixé à 5 %, sans précision toutefois sur le nombre de noyaux analysés. 36 KOA primitifs présentaient un réarrangement de *USP6* ou de *CDH11* (69 %). Les réarrangements étaient présents uniquement sur les noyaux des cellules fusiformes, et n'étaient pas retrouvés au niveau des cellules géantes ostéoclastiques, des cellules inflammatoires, des cellules endothéliales et des ostéoblastes réactionnels, ce qui laissait à penser qu'il s'agirait d'une anomalie clonale acquise, présente sur un seul type cellulaire, les cellules fusiformes. Enfin, les réarrangements de *USP6* ou de *CDH11* n'avaient pas été retrouvés dans les KOA secondaires : TCG des os, chondroblastome, ostéoblastome et dysplasie fibreuse des os (20).

Sur le plan thérapeutique, le traitement chirurgical par curetage demeure le traitement de choix du KOA ; parfois, en cas de lésion étendue, un traitement radical par résection



osseuse en bloc s'impose (21). Historiquement, le taux de récurrence locale demeure hétérogène, estimé entre 20 et 70 %. Des études ont permis de montrer que le taux de récurrence locale était plutôt proche de 20 % en cas de prise en charge dans un centre de référence (22). Une transformation maligne en ostéosarcome a été décrite, ce processus demeurant exceptionnellement rare : la plupart des cas anciennement rapportés correspondraient probablement plutôt à des ostéosarcomes télangiectasiques non initialement reconnus comme tels (23). Plus récemment a été décrit le premier cas bien documenté de KOA métastatique avec confirmation en cytogénétique moléculaire (24).

Des remaniements du gène *USP6* ont également été identifiés dans d'autres lésions osseuses, à savoir les granulomes réparateurs à cellules géantes (GRCG), également dénommés « tumeurs à cellules géantes des petits os ». Les GRCG sont des lésions lytiques localisées dans la grande majorité des cas au niveau de la mandibule et parfois dans les petits os des mains et des pieds. Morphologiquement, ils sont indiscernables des KOA, c'est pourquoi ils sont considérés comme des variants solides de KOA dans les sites extra-mandibulaires. Une étude de 2014 (25) a retrouvé un réarrangement de *USP6* dans 8 cas – sur 9 testés – de tumeurs des petits os des mains et des pieds riches en cellules géantes, alors qu'aucune anomalie moléculaire n'a été retrouvée dans les 8 cas de GRCG de la mandibule. Ces résultats tendent à montrer que la plupart des GRCG des petits os des mains et des pieds représentent d'authentiques KOA et devraient donc être classés comme tels. La terminologie de GRCG devrait de fait être restreinte aux lésions de topographie mandibulaire.

L'implication du gène *USP6* dans l'oncogenèse du KOA a permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette lésion. De plus, la détection des réarrangements de *USP6* peut désormais être utilisée comme une aide dans le diagnostic de ces tumeurs.

La translocation chromosomique t(16;17)(q22;p13) peut-être mise en évidence par technique de FISH à l'aide de sondes de séparation ou « break-apart » ciblant spécifiquement le locus *USP6*. En effet, actuellement, si la majorité des équipes utilisent ces sondes « break-apart » à la recherche d'un réarrangement de *USP6*, c'est qu'il est désormais montré qu'il existe de nombreux partenaires de fusion du gène *USP6* (26, 27, 28) ; pour des raisons économiques – coût des sondes – et en l'absence

d'une potentielle implication thérapeutique, il n'est pas justifié d'utiliser des sondes de fusion à la recherche du partenaire réarrangé avec *USP6*.

A l'instar d'autres entités impliquant des réarrangements géniques dont la surexpression protéique est détectable en routine par technique immunohistochimique et « signant » de manière indirecte l'existence d'une translocation chromosomique (29, 30, 31), il paraîtrait séduisant de transposer cette démarche dans le diagnostic de KOA primitif, afin de mettre en évidence une surexpression immunohistochimique de la protéine *USP6*. Aucune donnée de la littérature ne mentionne cette possibilité, ce qui laisserait à penser que cette technique n'est pas adaptée dans cette problématique ; l'expérience locale au sein du service de Pathologie de l'hôpital de la Timone a corroboré cette hypothèse, les résultats révélant un marquage ininterprétable de l'anticorps *USP6* sous la forme d'un important bruit de fond diffus sur tout le prélèvement, sans qu'il soit possible de mettre en évidence une positivité sous la forme d'une expression nucléaire caractéristique.

Enfin, les différents transcrits de fusion peuvent être mis en évidence par méthode de biologie moléculaire, par la technique de Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). Celle-ci trouve son principal intérêt dans les KOA primitifs dont le réarrangement n'a pas été retrouvé en FISH, sa sensibilité demeurant excellente (28). Cependant, c'est une technique longue et onéreuse, nécessitant un plateau technique et des moyens humains importants. Ces écueils font qu'elle n'est pas disponible actuellement en routine.

*In fine*, la cytogénétique moléculaire, via la FISH et le réarrangement de *USP6*, demeure actuellement l'examen complémentaire de référence dans le diagnostic de KOA primitif.

Au sein du Groupe Français des Sarcomes, le réseau ResOs (réseau français des Sarcomes osseux) comprend plusieurs centres experts en pathologie osseuse chargés de classer les cas difficiles, nécessitant parfois un avis collégial, et d'enregistrer les nouveaux cas de sarcomes osseux dans une base de données nationale (32). Au sein de certains de ces centres, la FISH *USP6* est aujourd'hui couramment utilisée dans une problématique de diagnostic différentiel impliquant les lésions osseuses riches en cellules géantes et/ou présentant des remaniements anévrismatiques, et de fait, parfois difficiles à classer. Si les pratiques sont relativement unicistes entre les centres – y compris internationaux – concernant les

indications d'examen de la FISH *USP6* et le type de sonde utilisée (33), il n'y a en revanche pas de recommandations établies sur la manière d'interpréter la technique et notamment pas de consensus formel sur le pourcentage de noyaux réarrangés pour retenir un cas comme positif. Ce seuil ou « cut off » de noyaux réarrangés est variable entre les équipes ; il est compris entre 5 et 20 % selon les centres experts ResOs. Cette hétérogénéité relative au seuil utilisé a pour conséquence des différences dans la formulation de la réponse dans les comptes rendus, mais également des différences quant à la sensibilité et la spécificité de la FISH pour le diagnostic de KOA selon le seuil retenu. Soulignons que dans l'article princeps d'Oliveira et al. de 2004 (20), un seuil de 5 % était retenu, valeur qui était également adoptée jusqu'alors dans notre centre expert de l'hôpital de la Timone. D'une manière générale, en cytogénétique moléculaire, les données de la littérature font rarement mention de la méthode utilisée par les auteurs au sujet du seuil utilisé pour retenir un résultat comme positif ; quand elle est détaillée, la méthode de choix serait de tester des cas négatifs – appelés « contrôles négatifs » – pour le réarrangement et d'utiliser une méthode statistique basée sur la loi de distribution binomiale (34, 35). Par ailleurs, il n'y a pas non plus de recommandation établie concernant le nombre minimum de noyaux tumoraux à analyser. De plus, il n'y a pas de mention sur le nombre minimum de lecteurs et leur expérience quant à la l'interprétation de l'examen de FISH. Enfin, du point de vue pré-analytique, les résultats demeurent variables selon l'utilisation d'un agent décalcifiant, sa nature et surtout la durée de la décalcification (36, 37, 38).

**L'objectif principal** de ce travail était de tenter de définir une valeur seuil « locale » au sein de notre centre expert de l'Hôpital de la Timone dans l'utilisation de la FISH *USP6* pour le diagnostic des KOA primitifs.

**L'objectif secondaire** était, après avoir établi ce seuil dans le centre expert de l'Hôpital de la Timone, de le comparer aux différents seuils utilisés dans 3 autres centres experts francophones et d'observer les variations en terme de sensibilité (Se) et de spécificité (Sp) de la FISH *USP6* dans le diagnostic de KOA primitif. *In fine*, le but était de retenir un seuil consensuel dans un but d'harmonisation des pratiques au sein des centres experts ResOs.

# Matériels et méthodes

## 1) Critères d'inclusion

Ont été retenus dans l'étude, dans le centre expert du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'Hôpital de la Timone et sur la période de 2010 à 2018, les KOA et les lésions qui en étaient morphologiquement proches, présentant des remaniements anévrismatiques et/ou des territoires riches en cellules géantes.

Précisons que certains cas – principalement des KOA – avaient préalablement, entre 2010 et 2018, fait l'objet d'une FISH *USP6*, interprétés par un pathologiste sénior expert en cytogénétique moléculaire, et n'ont donc pas été retestés dans notre étude : le résultat de l'examen a été intégré avec les autres cas testés.

Afin de tenter de dégager une valeur seuil, les cas que nous avons testés en FISH étaient ceux qui s'intégraient dans une problématique de diagnostic différentiel de KOA : dénommés « témoins négatifs » – c'est-à-dire que le diagnostic avait été rendu certain ou probable sur les données cliniques, radiologiques et morphologiques – pour l'étude, il s'agissait de lésions telles que les TCG, chondroblastomes, KOE, FNO, dysplasie fibreuse des os avec kystes anévrismaux secondaires et des ostéosarcomes télangiectasiques.

## 2) a- Protocole de FISH, étapes pré-analytiques : coupe, déparaffinage et déshydratation

- La technique de FISH était réalisée à partir d'un bloc tumoral fixé en formol tamponné et inclus en paraffine (formol fixed paraffine embedded, FFPE). Un contrôle morphologique sur la lame colorée à l'Hématoxyline Eosine et Safran (HES) était systématiquement effectué sur microscope optique au préalable pour deux raisons ; la première était, en cas de plusieurs blocs FFPE disponibles pour le même patient, de choisir le plus adapté morphologiquement ; enfin, pour des raisons inhérentes liées au coût des sondes, chaque lame HES faisait l'objet d'une sélection manuelle

(cerclage au feutre) d'une petite zone – environ 1/6<sup>ème</sup> de la surface de la lame HES – considérée comme la plus représentative en terme de densité et richesse en cellules tumorales.

- Cinq coupes de 5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur étaient réalisées à partir du bloc FFPE et recueillies sur des lames blanches Superfrost®, puis séchées 30 minutes dans une étuve à 55°C. Une lame était ensuite colorée par HES pour le contrôle morphologique du contingent tumoral lors de la lecture en FISH, et 4 lames blanches étaient stockées à température ambiante en attente de la réalisation de la technique FISH.

- Une lame blanche par patient était choisie (les autres étant conservées en cas d'échec technique) et faisait l'objet d'une étape de déparaffinage : elle était incubée dans 3 bains successifs de Xylène pour une durée de 10 minutes, puis placées dans des bains d'éthanol, respectivement titré à 96 % deux fois 3 minutes et 70 % deux fois 2 minutes. Puis la lame était mise en présence d'une solution tampon Wash Buffer (kit fourni par Dako) diluée au 1/20<sup>ème</sup> dans de l'eau distillée deux fois 3 minutes à température ambiante.

- Pour l'étape de prétraitement, les lames étaient immergées pendant 10 minutes dans une solution de prétraitement diluée au 1/20<sup>ème</sup> avec de l'eau distillée et préchauffée à 97°C. Elles étaient ensuite placées dans la solution de prétraitement diluée à 1/20<sup>ème</sup> pendant 15 minutes. Les lames étaient transférées dans la solution tampon Wash Buffer diluée pendant un temps de deux fois 3 minutes. L'excès de tampon était éliminé en « tapotant » la lame et en essuyant les contours de la coupe. 3 à 4 gouttes de pepsine froide préalablement stockée entre 2 et 8°C (fournie par Dako) étaient déposées sur les lames puis celles-ci étaient recouvertes d'une lamelle. Les lames étaient incubées 3 minutes à 37°C, la lamelle ôtée et les lames à nouveau immergées dans le tampon Wash Buffer dilué deux fois 3 minutes à température ambiante.

- Les lames subissaient par la suite une étape de déshydratation dans des bains d'éthanol de concentration progressivement plus élevées : 2 minutes dans de l'éthanol à 70 %, puis 2 minutes à 85 %, enfin 2 minutes à une concentration de 100 %. Les lames étaient séchées à l'air libre pendant 10 minutes.

## **2) b- Protocole de FISH, étapes pré-analytiques : hybridation**

- La zone à hybrider était délimitée sur les lames blanches avec une pointe de diamant, en s'aidant pour cette étape de la lame HES dont la zone d'intérêt avait préalablement été sélectionnée par cerclage. Entre 2 et 5  $\mu\text{L}$  de la sonde ZytoLight SPEC USP6 Dual Color Break Apart Probe (Zytovision®) – conservée préalablement à une température de  $-20^{\circ}\text{C}$  – était déposée sur les lames au niveau de la région sélectionnée manuellement, ce qui permettait une économie sur la quantité de sondes utilisées, et une lecture ciblée dans la zone représentative. Les lames étaient ensuite dénaturées sur une plaque chauffante pendant 10 minutes à  $75^{\circ}\text{C}$ . L'hybridation était ensuite assurée en plaçant les lames dans une étuve à  $37^{\circ}\text{C}$  pendant 24 heures.

- Enfin, 15 à 20  $\mu\text{L}$  de 4',6-diamidino-2-phénylindole (DAPI) – molécule fluorescente capable de se lier aux bases azotées de l'ADN – étaient appliqués sur les lames et une lamelle de protection était appliquée dessus. Les lames étaient conservées à au congélateur à la température de  $-24.6^{\circ}\text{C}$  jusqu'à lecture.

## **2) c- Protocole de FISH, étape analytique : lecture des lames (figure 7)**

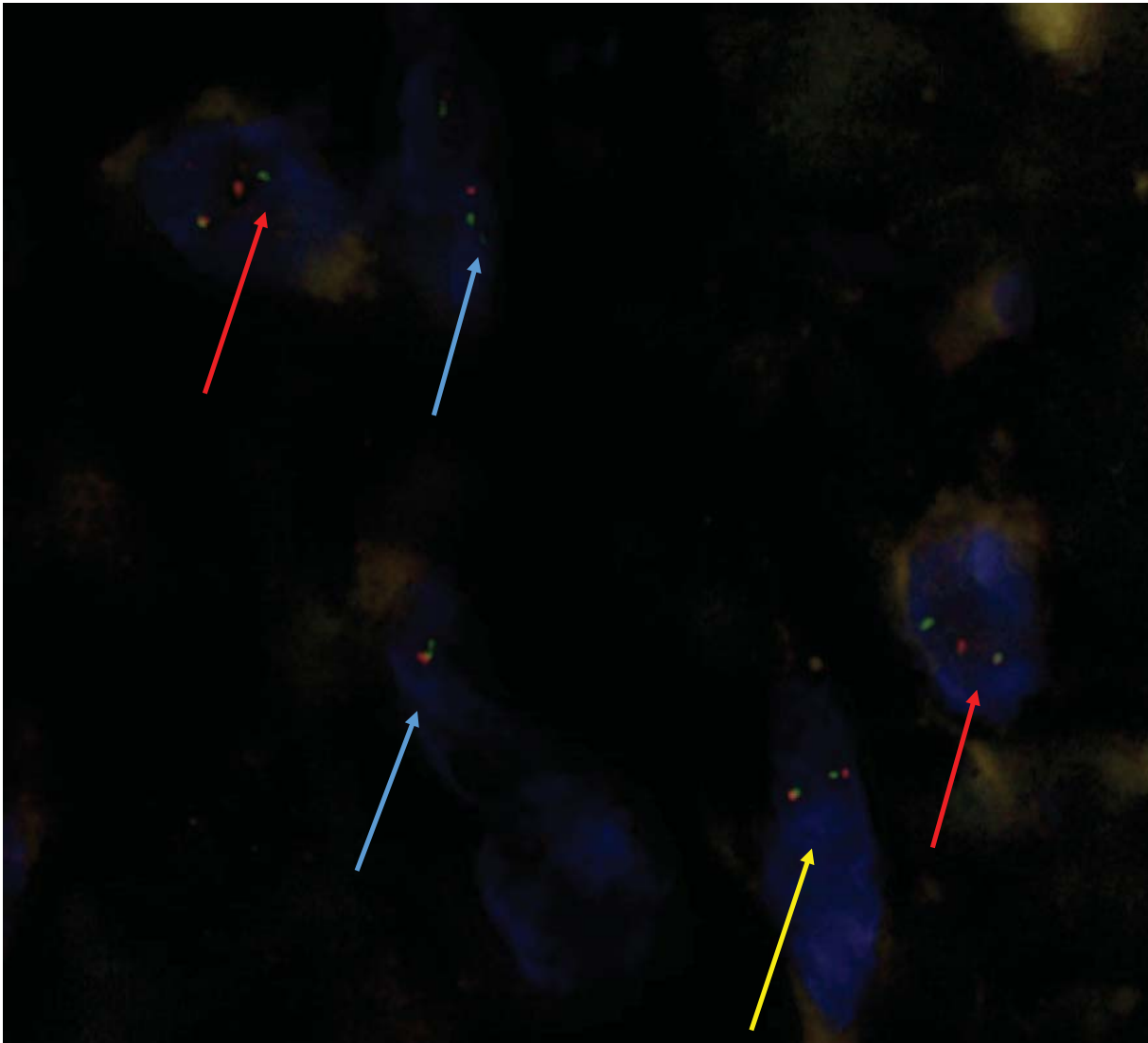
La lecture des lames s'effectuait au moyen d'un microscope à fluorescence équipé d'un logiciel d'analyses d'images.

Pour chaque cas, un minimum de 200 noyaux tumoraux avec un signal morphologiquement interprétable était exigé : présence de deux signaux ou « spots » verts et de deux signaux rouge. Les images ambiguës, telles que les superpositions nucléaires et les cellules comportant des signaux mal visibles ou en nombre insuffisant n'étaient pas retenues. Le comptage des noyaux à analyser s'effectuait de manière semi-quantitative, au moyen de photographies d'écran au grossissement maximal ( $\times 1000$ ). De fait, les photographies étaient renouvelées sans limite de nombre jusqu'à

obtenir un compte de 200 noyaux présentant les critères morphologiques requis énoncés plus haut.

Par la suite, chacun des 200 noyaux retenus faisaient l'objet d'une analyse fine à la recherche d'un réarrangement ; celui-ci était retenu si l'on observait une séparation nette entre les signaux vert et rouge d'un espace au moins égal à la taille d'un spot. Le résultat des cas interprétables étaient rendus sous forme d'un pourcentage de noyaux réarrangés ; les cas dont l'analyse ne se révélait pas interprétable (échec de fluorescence) étaient rendus « non interprétables ».

Chaque cas faisait l'objet d'une interprétation en aveugle par deux observateurs. En cas de discordance importante, un troisième lecteur intervenait dans l'analyse afin de permettre une homogénéisation des résultats.



**Figure 7. Exemple d'analyse de FISH *USP6* (grossissement x1000)**

- **flèche jaune : noyau tumoral interprétable non réarrangé : signaux vert et rouge fusionnés**
- **flèches rouges : noyaux tumoraux réarrangés : signaux vert et rouge séparés**
- **flèches bleues : noyau tumoral non interprétable : signaux vert et rouge uniques**



### **3) Détermination d'un seuil « local »**

Pour la détermination d'un seuil dans notre centre expert de l'Hôpital de la Timone, nous nous sommes servis de cas « témoins négatifs » : comme énoncé précédemment, les cas que nous avons testés en FISH étaient ceux qui s'intégraient dans une problématique de diagnostic différentiel de KOA. Ces « témoins négatifs » ont été intégrés avec les valeurs de la FISH *USP6* de chaque KOA testé entre 2010 et 2018.

La sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) ont été calculées à partir de courbes ROC.

### **4) Intégration aux données des autres centres experts**

Après avoir tenté d'établir une valeur seuil dans notre centre, nous l'avons comparé aux résultats de la FISH *USP6* effectuée sur les lésions osseuses de 3 autres centres experts francophones ResOs – Paris Cochin, Lille et Bruxelles – pour l'année 2017, et d'observer les différences de Se et de Sp de la FISH *USP6* dans le diagnostic de KOA. La sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) ont été calculées à partir de courbes ROC.

# Résultats

## 1) Description de la cohorte de notre centre expert

124 patients – représentant 125 échantillons – ont été inclus dans l'étude. Les patients étaient âgés de 4 à 65 ans (âge médian de 16 ans).

68 hommes (54,4 %) et 57 femmes (45,6 %) composaient la cohorte (sex-ratio H/F : 1.24).

Sur les 125 échantillons, 99 (79,2 %) provenaient des centres de radiologie interventionnelle ou de chirurgie orthopédique du Centre Hospitalier Universitaire local ; 26 (20,8 %) étaient des cas externes communiqués au centre pour un avis d'expertise.

Sur le squelette, la localisation principale se situait au niveau des os longs dans 64,8 % des cas (n=81), suivie des petits os de la main et du pied (13,6 %, n=17) et des ceintures pelvienne ou scapulaire (11,8 %, n = 11).

La majorité des prélèvements se présentaient sous forme biopsique (microbiopsie ou biopsie chirurgicale, 52,8 %), 42,4 % des cas provenaient de matériel de curetage et 4,8 % se révélaient être des pièces de résection.

La certitude diagnostique avant FISH *USP6*, établie sur des critères clinico-radio-morphologiques et avant tout complément d'examen immunohistochimique ou moléculaire, était de 80,8 % ; 24 cas (19,2 %) n'avaient pas été conclus de manière formelle (diagnostic probable ou incertain).

20 échantillons (16 %) n'ont pu être interprétés en FISH, principalement en raison d'un échec de fluorescence.

Au final, le KOA était le type histologique le plus représenté (38,4 % des échantillons, n= 48), suivi du FNO (13,6 %, n=17) et du KOE (13,6 %, n=17). 7 cas n'avaient pu être conclus de manière formelle sur la nature précise de la lésion (5,6 %).

Les lésions incluses étaient classées bénignes pour 95,2 % des cas (n=119), à l'exception d'un diagnostic formel de malignité pour l'ostéosarcome de haut grade qui représentait 4,8 % des cas (n=6).

Les statistiques descriptives de la cohorte sont détaillées dans le **tableau 1**.

<b>Sexe</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Homme	68	54,4 %
Femme	57	45,6 %
<b>Age médian (années)</b>	16 ans	4-65 ans
<b>Provenance de l'échantillon</b>		
Locale	99	79,2 %
Externe	26	20,8 %
<b>Topographie lésionnelle</b>		
Os longs	81	64,8 %
Petits os	17	13,6 %
Ceinture	11	8,8 %
Axial	7	5,6 %
Face	5	4,0 %
Côtes	2	1,6 %
Sternum	1	0,8 %
Oeil	1	0,8 %
<b>Type de prélèvement</b>		
Biopsie	66	52,8 %
Curetage	53	42,4 %
Exérèse	6	4,8 %
<b>Certitude diagnostique avant FISH USP6</b>		
Certaine	101	80,8 %
Probable ou incertaine	24	19,2 %
<b>Interprétabilité</b>		
Interprétables	105	84,0 %
Non-interprétables	20	16,0 %
<b>Diagnostic histologique retenu</b>		
Kyste osseux anévrisimal	48	38,4 %
Fibrome non ossifiant	17	13,6 %
Kyste osseux essentiel	17	13,6 %
Tumeur à cellules géantes	14	11,2 %
Chondroblastome	10	8,0 %
Ostéosarcome de haut grade	6	4,8 %
Dysplasie fibreuse des os	3	2,4 %
Tumeur à cellules géantes des petits os	2	1,6 %
Granulome réparateur à cellules géantes des petits os	1	0,8 %
Nature lésionnelle non formelle	7	5,6 %

**Tableau 1. Centre expert de la Timone : description de la cohorte de patients (n=125)**

## 2) Résultats de la FISH *USP6* de notre centre (tableau 2)

Le **tableau 2** mentionne la positivité nucléaire moyenne des lésions ayant fait l'objet d'une FISH *USP6* entre 2010 et 2018 au sein du centre expert de la Timone.

Jusqu'à présent, dans notre centre, un seuil de 5 % de noyaux réarrangés était retenu pour considérer un examen de FISH *USP6* positif.

Lésion	FISH <i>USP6</i> (%) (1)	Cas ininterprétables (2)
<b>KOA</b> (n=48)	16,35 % IC95 (10,87;21,83)	6 (12,5 %)
<b>FNO</b> (n=17)	0 % IC95 (0;0)	8 (47,1 %)
<b>Chondroblastome</b> (n=10)	0,3 % IC95 (-0,29;1,67)	3 (30 %)
<b>KOE</b> (n=17)	1,88 % IC95 (-2,56;6,31)	7 (41,2 %)
<b>Dysplasie fibreuse des os</b> (n=3)	7,5 %	0 (0 %)
<b>TCG</b> (n=14)	0,71 % IC95 (-0,83;2,26)	0 (0 %)
<b>GRCG du maxillaire</b> (n=1)	INI	1 (100 %)
<b>TCG des petits os</b> (n=3)	0 % IC95 (0;0)	0 (0 %)
<b>Ostéosarcome de haut grade</b> (n=6)	0 % IC95 (0;0)	0 (0 %)

**Tableau 2. Centre expert de la Timone : positivité nucléaire moyenne pour chaque lésion**

**(1) % fourni : moyenne entre 2 lecteurs (intervention d'un 3<sup>ème</sup> lecteur en cas de discordance importante)**

**(2) INI : cas ininterprétables par échec de fluorescence**

**3) Se et Sp de la FISH *USP6* en fonction de différents seuils  
(tableau 4)**

<b>Seuil (%)</b>	<b>Se % [IC95%]</b>	<b>Sp % [IC95 %]</b>
0.25 %	83,78 % [67,99 % - 93,81 %]	83,33 % [72,13 % - 91,38 %]
0.75 %	83,78 % [67,99 % - 93,81 %]	86,36 % [75,69 % - 93,57 %]
1.5 %	83,78 % [67,99 % - 93,81 %]	92,42 % [83,20 % - 97,49 %]
3.5 %	83,78 % [67,99 % - 93,81 %]	93,94 % [85,20 % - 98,32 %]
7.5 %	67,57 % [50,21 % - 81,99 %]	95,71 % [87,98 % - 99,11 %]
12.5 %	45,95 % [29,49 % - 63,08 %]	98,57 % [92,30 % - 99,96 %]
17.5 %	40,54 % [24,75 % - 57,90 %]	100 % [94,87 % - 100 %]
22.5 %	21,62 % [9,83 % - 38,21 %]	100 % [94,87 % - 100 %]
27.5 %	18,92 % [7,96 % - 35,16%]	100 % [94,87% - 100 %]
35 %	10,81 % [3,03 % - 25,42 %]	100 % [94,87 % - 100 %]
45 %	5,41 % [0,66 % - 18,19 %]	100 % [94,87 % - 100 %]
65 %	2,70 % [0,07 % - 14,16 %]	100 % [94,87 % - 100 %]

**Tableau 4. Centre expert de la Timone : Se et Sp de la FISH *USP6* en fonction de différents seuils**

#### 4) Description de la cohorte des trois autres centres

55 patients – représentant 57 échantillons et 3 centres experts ResOs (Paris Cochin, Lille et Bruxelles) – ont été inclus dans l'étude. Les patients étaient âgés de 7 à 70 ans (âge médian de 22 ans).

23 hommes (40,4 %) et 34 femmes (59,6 %) composaient la cohorte (sex-ratio H/F : 0.68).

Sur les 57 échantillons, 49 (86 %) provenaient des centres de radiologie interventionnelle ou de chirurgie orthopédique des centres experts ; 8 (14 %) étaient des cas externes communiqués au centre pour un avis d'expertise.

Sur le squelette, la localisation principale se situait au niveau des os longs dans 59,9 % des cas (n=29), suivie des petits os de la main et du pied (15,8 %, n=9) et des ceintures pelvienne ou scapulaire (14 %, n = 8).

La majorité des prélèvements se présentaient sous la forme biopsique (microbiopsie ou biopsie chirurgicale, 52,6 %), 40,4 % des cas provenaient de matériel de curetage et 7,0 % se révélaient être des pièces de résection.

La certitude diagnostique avant FISH *USP6*, établie sur des critères clinico-radio-morphologiques et avant tout complément d'examen immunohistochimique ou moléculaire, était de 61,4 % ; 22 cas (38,6 %) n'avaient pas été conclus de manière formelle (diagnostic probable ou incertain).

9 échantillons (15,8 %) n'ont pu être interprétés en FISH, principalement en raison d'un échec de fluorescence.

Au final, le KOA était le type histologique le plus représenté (70,2 % des échantillons, n= 40). 10 cas n'avaient pu être conclus de manière formelle sur la nature précise de la lésion (17,4 %).

Les statistiques descriptives de la cohorte sont détaillées dans le **tableau 5**.

<b>Sexe</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Homme	23	40,4 %
Femme	34	59,6 %
<b>Age médian (années)</b>	22 ans	7-70 ans
<b>Provenance de l'échantillon</b>		
Locale	49	86 %
Externe	8	14,0 %
<b>Topographie lésionnelle</b>		
Os long	29	50,9 %
Petits os	9	15,8 %
Ceinture	8	14,0 %
Axial	6	10,5 %
Face	3	5,3 %
Côtes	1	1,8 %
Crâne	1	1,8 %
<b>Type de prélèvement</b>		
Biopsie	30	52,6 %
Curetage	23	40,4 %
Exérèse	4	7,0 %
<b>Certitude diagnostique avant FISH USP6</b>		
Certaine	35	61,4 %
Probable ou incertaine	22	38,6 %
<b>Interprétabilité</b>		
Interprétables	48	84,2 %
Non-interprétables	9	15,8 %
<b>Diagnostic histologique retenu</b>		
Kyste osseux anévrismal	40	70,2 %
Kyste osseux essentiel	1	1,8 %
Tumeur à cellules géantes	4	7,0 %
Tumeur à cellules géantes des petits os	1	1,8 %
Granulome réparateur à cellules géantes	1	1,8 %
Nature lésionnelle non formelle	10	17,4 %

**Tableau 5. Autres centres experts : description de la cohorte de patients (n=57)**

## 5) Valeurs de Se et Sp de la FISH *USP6* pour différents seuils dans le diagnostic du KOA dans les autres centres experts

Les 57 résultats de FISH *USP6* de trois centres experts ont été totalisés pour l'année 2017.

Pour conclure à un résultat de FISH *USP6* positif, deux centres (Paris Cochin et Lille) retenaient jusqu'à présent un seuil de 15 % de noyaux réarrangés et un centre (Bruxelles) utilisait quant à lui une valeur de 20 %.

Les valeurs de Se et Sp ont été calculées pour différents seuils (**tableau 6**)

<b>FISH <i>USP6</i> (n)</b>	<b>Pos (1)</b>	<b>Neg (2)</b>	<b>INI (3)</b>
57	29 (50,9 %)	19 (33,3 %)	9 (15,8 %)
<b>Seuil (%)</b>	<b>Se (4)</b>	<b>Sp (5)</b>	
1-5	97,3 %	11,1 %	
5-10	86,5 %	55,5 %	
10-15	74,7 %	77,8 %	
15-20	74,7 %	100 %	
> 20	69,3 %	100 %	

**Tableau 6. Valeurs de la FISH *USP6* pour les 3 autres centres experts : Se et Sp en fonction des seuils**

- (1) Pos : positivité de la FISH *USP6* selon le seuil établi du centre expert
- (2) Neg : négativité de la FISH *USP6* selon le seuil établi du centre expert
- (3) INI : cas ininterprétables
- (4) Se : sensibilité (%)
- (5) Sp : spécificité (%)



# Discussion

L'originalité de notre travail tient au fait que nous avons tenté, de la manière la plus objective possible, d'établir une valeur seuil dans l'interprétation de la FISH *USP6* dans le diagnostic des KOA primitifs. A notre connaissance, les données de la littérature relatives aux réarrangements du gène *USP6* dans les KOA primitifs ne mentionnent pas la technique utilisée pour l'établissement de leur valeur seuil retenue. Précisons que si Oliveira et al. proposent le chiffre de 5 % dans leur étude de 2004 (20), il n'y a actuellement pas de consensus sur la généralisation de l'utilisation de cette valeur par les centres experts. En gardant à l'esprit que seulement 69 % des KOA primitifs présenteraient un réarrangement de *USP6* en FISH (20) et de fait, lui conférant une sensibilité non optimale, il nous paraît pertinent, au vu des diagnostics différentiels potentiels, de privilégier des valeurs correspondant à une spécificité parfaite. En effet, si le contexte clinique, la sémiologie radiologique et l'examen morphologique sont typiques ou compatibles avec un KOA, un examen de FISH *USP6* négatif ne modifie pas le diagnostic. Privilégier une spécificité optimale permettrait de limiter le nombre de diagnostics « faux-positifs ». En effet, rappelons que si le KOA est classé comme une entité bénigne, elle se comporte comme une lésion localement agressive, dotée d'un potentiel de récurrence non négligeable (1). Un diagnostic erroné de KOA, notamment chez un jeune enfant, aurait un retentissement psychologique – lésion considérée comme néoplasique – et des conséquences sur la prise en charge, en raison d'un traitement plus « agressif » et de la nécessité d'un suivi clinique et radiologique prolongé. En nous intéressons aux résultats de notre étude, nous pouvons expliquer des différences de Se et de Sp entre notre centre et les trois autres centres experts tout d'abord au niveau des conditions pré-analytiques – durée de fixation et de décalcification – qui influent sur les techniques moléculaires : les pourcentages de cas non-interprétables par échec de fluorescence étaient néanmoins sensiblement similaires entre notre centre (16 % d'échec) et les trois autres centres (15,8 % de cas ininterprétables) ; d'autre part, au niveau de la phase analytique de la FISH *USP6* (nombre de lecteurs intervenants, expérience en cytogénétique moléculaire, nombre de noyaux analysés) ; enfin, la taille des effectifs diffère entre les centres (125 échantillons pour notre centre contre 57 pour les trois autres experts).

En privilégiant une spécificité parfaite (c'est-à-dire égale à 100 %) par rapport à la sensibilité, nos calculs, au sein de notre centre expert, révéleraient que le seuil « optimal » se situerait autour de la valeur 17,5 % (**tableau 4**). En extrapolant ce résultat et en comparant ce pourcentage aux trois autres centres experts, les résultats donneraient une Sp de 100 % et une Se de 74,7 % pour un seuil compris entre 15 et 20 % de noyaux réarrangés (**tableau 6**).

Cette valeur de 17,5 %, calculée au sein de notre centre de la Timone, est comprise entre 15 et 20 % et se révèle donc être en adéquation avec les résultats des trois autres centres experts afin d'obtenir une Sp optimale de 100 %.

Nous pourrions ainsi suggérer en complément de la conclusion du compte-rendu anatomopathologique une « guideline » à propos de l'interprétation du résultat de la FISH USP6 :

- **Résultat < 5 %** : considérer comme négatif *a priori*,
- **Résultat compris entre 5-15 %** : peut-être positif, Sp non-absolue, risque non-négligeable de faux-positif,
- **Résultat compris entre 15-20 %** : positif *a priori*, risque quasi-nul de faux-positif, Se acceptable,
- **Résultat > 20 %** : examen positif, Se faible, Sp absolue.

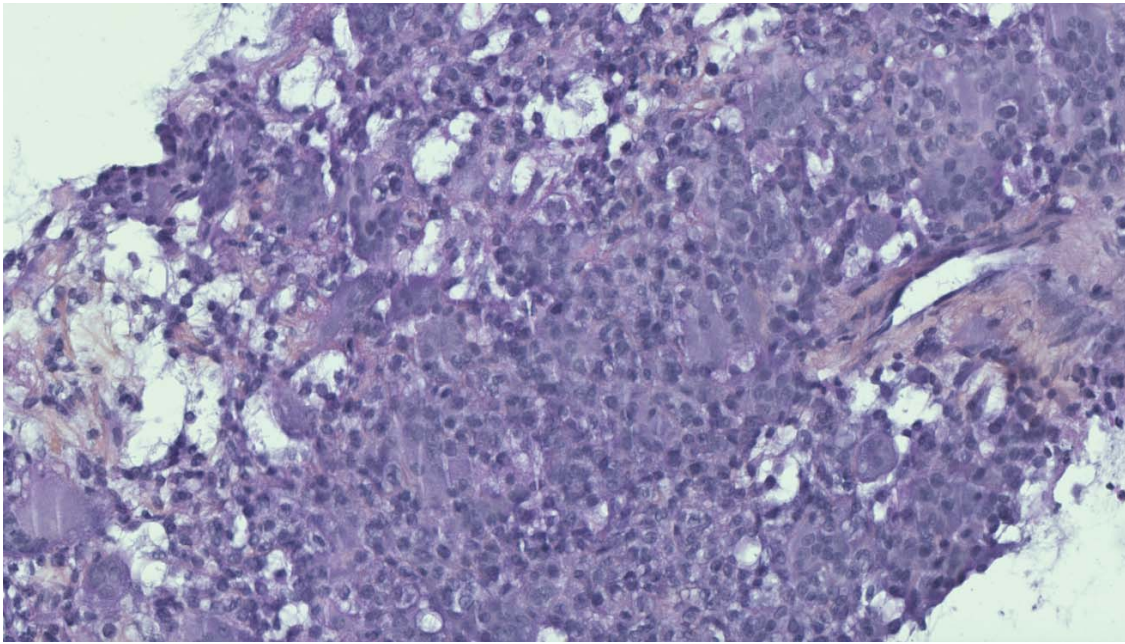
En précisant que ces résultats devront toujours être confrontés à la présentation clinique, à la sémiologie radiologique et à la morphologie.

Bien qu'il existe des lésions proches du KOA sur le plan clinique, radiologique et morphologique, comme il en a été question dans cette étude, et de fait rendant parfois le diagnostic difficile, l'utilisation récente de nouveaux marqueurs immunohistochimiques et le développement des techniques de biologie moléculaire ont permis de diminuer nettement l'incertitude diagnostique liée au spectre des lésions riches en cellules géantes et/ou présentant des remaniements anévrismatiques secondaires. C'est tout d'abord dans le diagnostic des TCG de l'os que l'utilisation de l'immunohistochimie, avec l'anticorps anti-p63 a démontré son intérêt, le diagnostic étant autorisé si plus de 50 % du fond tumoral mononucléé exprime de manière intense l'anticorps (39). Par la suite, des mutations du gène de l'histone H3F3A ont été mises en évidence dans plus de 90 % des TCG des os ; or, la présence de ces mutations est très spécifique de ce diagnostic (40). Il s'agit principalement de la mutation

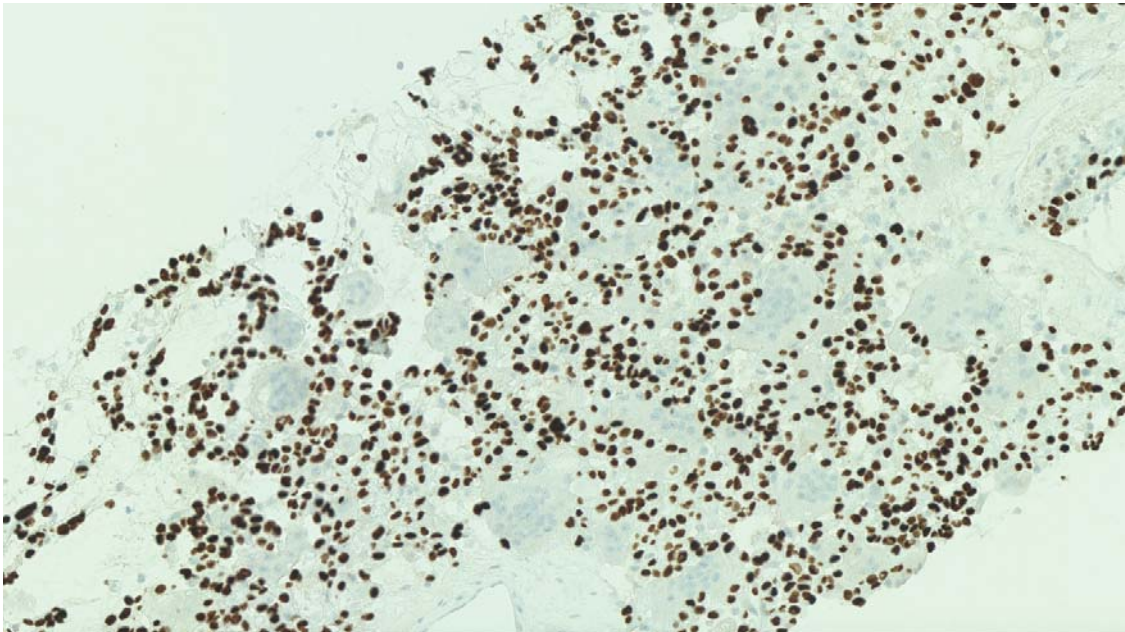
majoritaire G34W, présent dans environ 90 % des cas (40). Cette mutation peut désormais être mise en évidence de manière indirecte en immunohistochimie par un anticorps anti-H3F3A ciblant la mutation ponctuelle G34W sous la forme d'un marquage nucléaire (**figures 8 & 9**) : la positivité signera le diagnostic pour 90 % des cas (41). En cas de forte suspicion de TCG et de négativité de l'anticorps anti-H3F3A ciblant la mutation G34W, il est alors nécessaire de rechercher les mutations dites minoritaires de l'histone H3F3A (2 à 8 % des cas) ; en l'absence de marqueur immunohistochimique disponible, celles-ci ne pourront être détectées que par techniques de biologie moléculaire (40). Il s'agit par exemple des mutations G34L, G34M, G34V, G34R.

Récemment, des mutations du gène de l'histone H3F3B ont été mises en évidence dans 70 à 95 % des chondroblastomes (42, 43, 44) : il s'agit le plus souvent de la mutation K36M. Dans 11 % des cas, il peut néanmoins s'agir d'une mutation K36M de l'histone H3F3A. Un anticorps anti-H3F3B ciblant la mutation ponctuelle « majoritaire » est désormais disponible et très utile en pratique routinière (45) : comme l'anticorps anti-H3F3A, il s'agit d'un marqueur nucléaire qui présente l'avantage d'être assez fiable et facile à interpréter (**figures 10 & 11**).

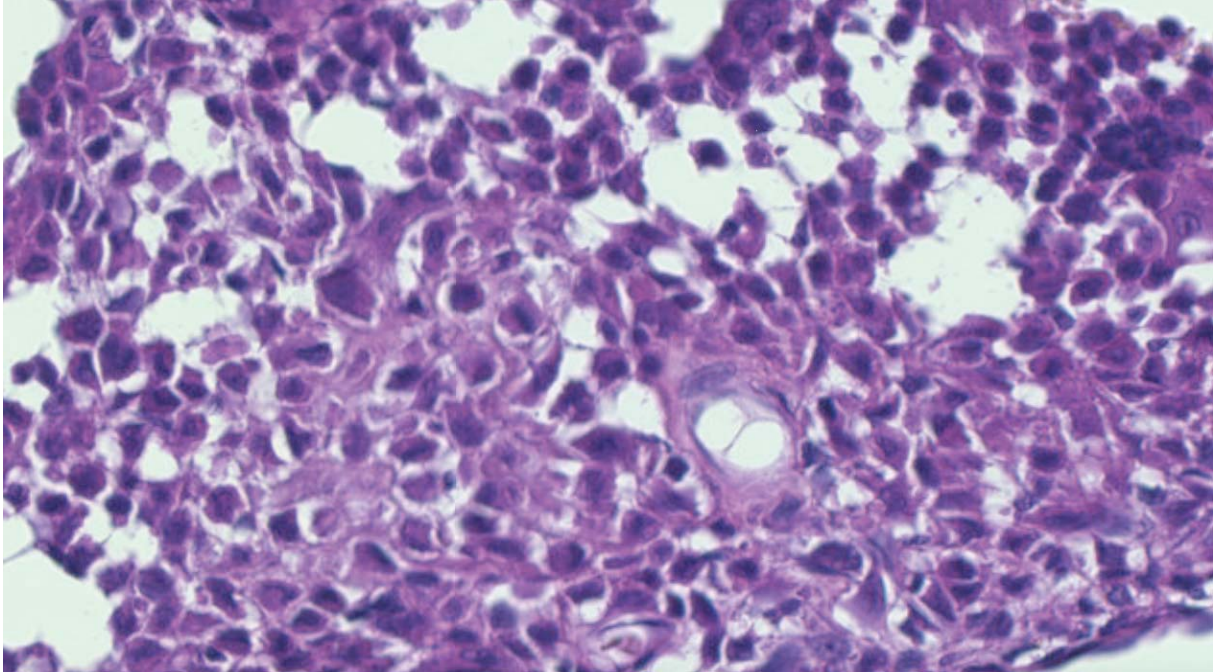
Enfin, des mutations du gène *GNAS* ont été décrites dans les dysplasies fibreuses des os (46, 47, 48, 49). Pathologie non néoplasique rare (2,5 % des tumeurs osseuses et 7 % des formes bénignes), elle peut s'associer à des désordres endocriniens et des anomalies de la pigmentation cutanée (tâches café au lait) lors du syndrome de McCune-Albright. Les mutations ont été retrouvées principalement dans l'exon 8 de *GNAS* (mutations ponctuelles R201H et R201C) dans 72 % des cas de dysplasie fibreuse (46). Cette mutation semble spécifique (47), et ne se voit pas dans le fibrome ossifiant de la mâchoire ou dans l'ostéosarcome ce bas grade, mais uniquement dans la dysplasie fibreuse (48).



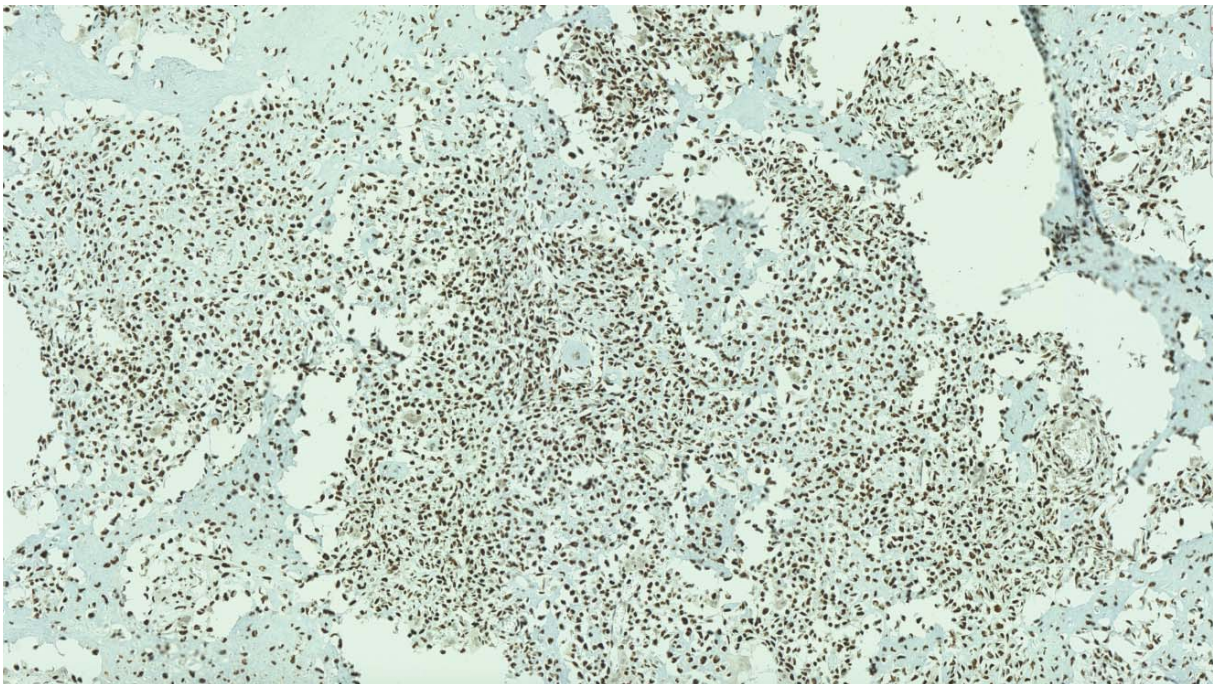
**Figure 8. TCG (HES x 150) : fond mononucléé associé à des cellules géantes**



**Figure 9. TCG : expression nucléaire de l'anticorps anti-H3F3A G34W**



**Figure 10. Chondroblastome (HES x 200) : cellules ovoïdes associées à quelques cellules géantes**



**Figure 11. Chondroblastome : expression nucléaire de l'anticorps anti-H3F3B K36M**

Ces aides immunohistochimiques et moléculaires précieuses permettent donc actuellement de faciliter considérablement le diagnostic des TCG, des chondroblastomes et des dysplasies fibreuses des os. Dans notre travail, nous avons pu reclasser, au sein de notre centre expert de la Timone, 3 cas initialement retenus comme KOA avec un taux de noyaux réarrangés supérieur à 5 % (faux-positifs ou « cas discordants ») en une TCG (immunomarquage anti-H3F3A positif) et deux dysplasies fibreuses des os (présence de la mutation *GNAS* R201H). Dans deux autres centres experts, deux lésions riches en cellules géantes présentaient respectivement 2 et 9 % de noyaux réarrangés en FISH *USP6* ; pour les deux échantillons, la positivité de l'anticorps anti H3F3A a permis de les classer en TCG. De fait, le challenge consiste désormais à discriminer, dans certaines situations difficiles, le KOA primitif des deux autres lésions osseuses bénignes les plus fréquentes, à savoir le KOE et le FNO, qui ne présentent pas d'anomalie moléculaire spécifique.

Le KOE fait partie des dystrophies osseuses kystiques, dont l'étiologie est mal connue, attribuée à perturbation locale de la croissance osseuse (obstruction lymphatique ou veineuse). Il s'agit de la lésion bénigne la plus fréquente du squelette appendiculaire de l'enfant. Ils représentent 3 % des tumeurs osseuses bénignes osseuses biopsiées. C'est une lésion habituellement solitaire. Elle est retrouvée dans 80 % des cas entre 3 et 14 ans, et exceptionnelle après 30 ans. Habituellement, les KOE sont asymptomatiques et donc de découverte fortuite. Le symptôme éventuel le plus fréquent est la douleur consécutive à une fracture pathologique. La survenue d'une fracture dans l'histoire de ces kystes est fréquente (66 % des cas). Le bilan radiologique révèle une lésion siégeant au niveau de la métaphyse des os longs, notamment dans 50 % des cas à la métaphyse proximale de l'humérus, dans 18 % des cas à la l'extrémité proximale du fémur et dans 11 % des cas au tibia. Plus rarement il se localise au rachis, au bassin, au crâne et aux os de la face. Dans les formes typiques, la radiographie standard suffit au diagnostic : il s'agit d'une lésion lytique à contours nets, centrale, le plus souvent ovoïde avec un grand axe parallèle au grand axe de l'os porteur. Cette lésion est expansive, responsable d'un amincissement de la corticale osseuse sans rupture de celle-ci. En l'absence de fracture, on ne retrouve pas de réaction périostée. En cas de fracture, un fragment osseux peut tomber au fond de la cavité kystique (signe la nature liquidienne) et réaliser ainsi le signe pathognomonique du « fallen fragment sign ». La

tomodensitométrie (TDM) donne la topographie exacte pour les régions difficiles à explorer (rachis, bassin) ; il n'existe pas de prise de contraste. En IRM, le signal intratumoral est de type liquidien, avec un hyposignal ou signal intermédiaire T1, un hypersignal T2 qui peut être hétérogène en cas de saignement. Il n'existe pas de prise de contraste, ce qui le différencie de la plupart des lésions solides. Néanmoins, les kystes compliqués, notamment après fracture, peuvent prendre le contraste en périphérie. Histologiquement (**figures 12 à 15**), le diagnostic est souvent stéréotypé : il s'agit le plus souvent d'un matériel souvent peu abondant qui intresse retrouve des fragments de corticale osseuse associée à un tissu fibreux paucicellulaire. Une substance « floconneuse » ou « os momifié » est parfois présente sans qu'elle soit spécifique du KOE. Dans certains cas, notamment en cas de fracture, on peut retrouver des suffusions hémorragiques et des remaniements anévrismatiques secondaires posant des problèmes de diagnostic différentiel avec un KOA.

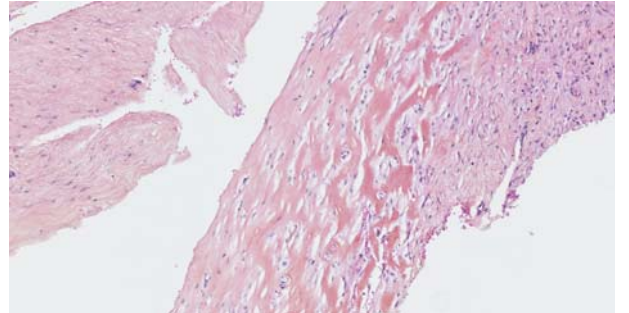
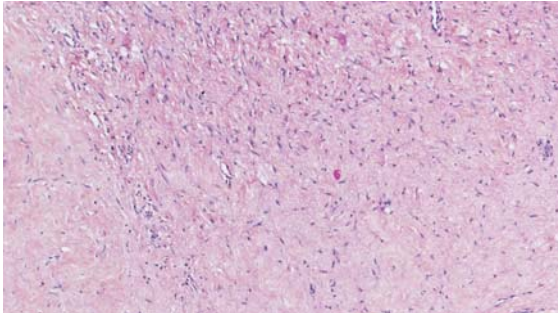
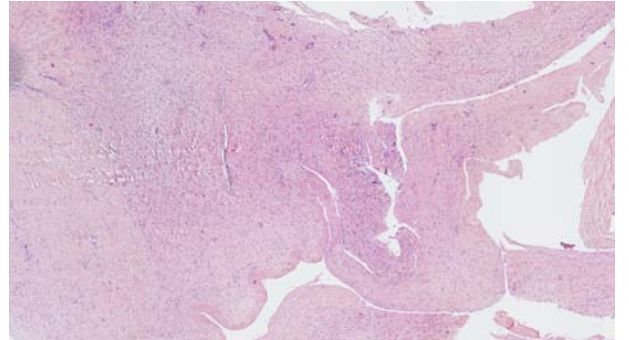
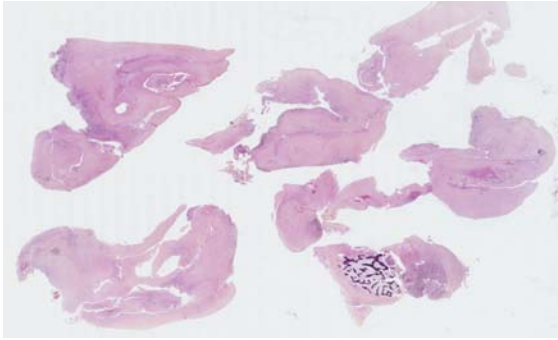
Le FNO est défini comme une lésion bénigne fibro-histiocytaire (1). Il s'agit d'une lésion très fréquente (5 % de l'ensemble des tumeurs osseuses), qui présente des caractéristiques topographiques et radiographiques le plus souvent suffisantes pour en faire le diagnostic et s'abstenir de toute exploration complémentaire. On utilise le terme de FNO pour les lésions de plus de deux centimètres et de « cortical defect » pour celles de moins de deux centimètres centrées sur la corticale. Il touche l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Il est localisé dans 80 % des cas aux membres inférieurs (os longs) : extrémités inférieures du fémur et du tibia, fibula. Il s'agit d'une lésion excentrée, métaphysaire, à point de départ cortical, localisée à proximité du cartilage de croissance. Dans la grande majorité des cas, le FNO est asymptomatique et constitue, comme le KOE, une découverte radiologique fortuite. Sur le plan radiologique (50), dans les cas typiques, la radiographie standard est suffisante au diagnostic. On retrouve une ostéolyse focale, excentrée, à point de départ cortical au niveau de la métaphyse des os longs. Ces lésions sont bordées d'un liseré de sclérose plus ou moins continu. Sur la TDM, on retrouve la même sémiologie. Il n'existe pas d'extension aux parties molles. Des lésions douloureuses et une fissure doivent faire rechercher une fracture pathologique débutante. Histologiquement (**figures 16 à 19**), il s'agit d'une prolifération de cellules fusiformes dépourvues d'atypies cytonucléaires, agencées en faisceaux storiformes au sein desquels se disposent de nombreux ostéoclastes (51). Il existe souvent un infiltrat inflammatoire riche en histiocytes spumeux. Il peut présenter des remaniements anévrismatiques secondaires,

notamment en cas de fracture (51).

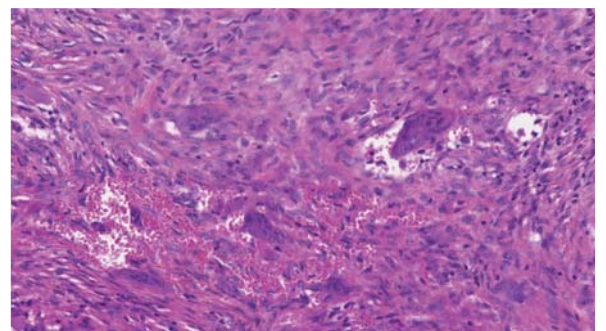
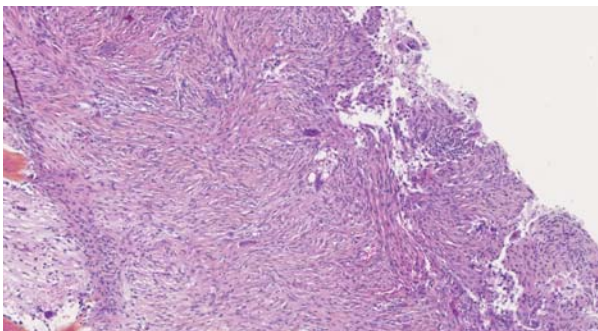
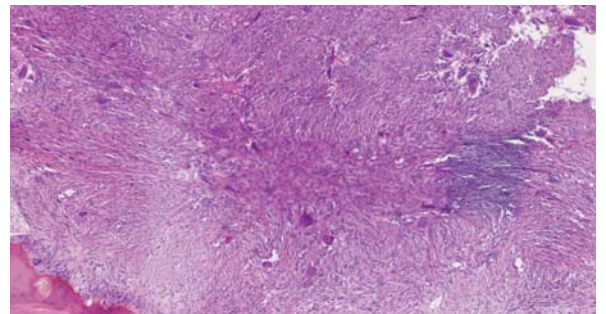
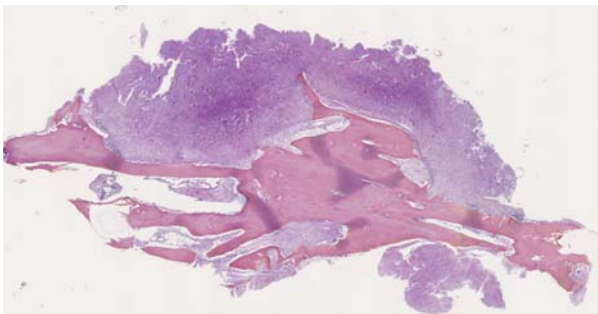
Dans ces deux lésions, le diagnostic est généralement facile ; le bilan radiologique permet très souvent d'établir un diagnostic, sans qu'il soit nécessaire de recourir à une preuve histologique. De réelles difficultés peuvent néanmoins survenir dans les formes « atypiques », notamment si les lésions présentent d'importants remaniements anévrismatiques ; dans ce cas elles peuvent véritablement mimer un authentique KOA primitif. En l'absence de techniques immunohistochimiques disponibles et quand le résultat de la FISH *USP6* se révèle négatif – d'après les données de la littérature (20), seuls 69 % des KOA primitifs présenteraient un réarrangement de *USP6* –, il demeure parfois impossible d'être formel sur la nature précise de la lésion. Dans ces cas de figure, il est préconisé de ne pas conclure de manière univoque et d'employer une formulation pouvant faire discuter un KOA, un KOE ou un FNO. Dans notre expérience locale, 7 cas (5,6 %) n'ont pu être classés de manière précise ; dans les trois autres centres experts ResOs, ce sont 10 cas (17,4 %) dont la conclusion est restée équivoque. Dans ces cas – minoritaires – il est souvent répondu « lésion kystique bénigne riche en cellules géantes » ou « lésion kystique bénigne présentant des remaniements anévrismatiques », « pouvant faire discuter ... ou ... ». Dans notre étude, une lésion plutôt en faveur d'un KOE sur les données cliniques et radio-IRM présentait un réarrangement de *USP6* compris entre 10 et 15 %. La sémiologie radiologique assez typique et l'absence de récurrence ont fait conclure à un KOE malgré le résultat de la FISH *USP6* (faux-positif).

La confrontation des données morphologiques et moléculaires avec la présentation clinique (âge, évolution secondaire) et radiologique (topographie lésionnelle) revêt donc ici une importance capitale : il s'agit de confronter tous ces aspects afin d'en dégager un diagnostic « intégré ».





**Figures 12 à 15. KOE (HES), forme typique** : fragments de tissu fibreux paucicellulaire, avec substance osseuse floconneuse (os ischémique)



**Figures 16 à 19. FNO (HES), forme typique** : architecture storiforme, cellules fusiformes et ostéoclastes multinucléés

# Conclusion

Les pistes d'amélioration majeures pour augmenter la fiabilité de la FISH *USP6* pour le diagnostic des KOA serait tout d'abord l'optimisation de la phase pré-analytique (fixation adaptée et absence de décalcification), ainsi que la standardisation du seuil de positivité signant le réarrangement. D'après les résultats de notre étude, une valeur comprise entre **15 et 20 % de noyaux réarrangés** nous paraît tout à fait acceptable. Nous avons réalisé, à travers ce travail, une tentative d'harmonisation des pratiques sur la valeur seuil à retenir entre les centres experts concernant le diagnostic moléculaire des KOA. Nous proposons un exemple de démarche à suivre dans la problématique suivante :

Lésion cytologiquement bénigne avec remaniements anévrismatiques et/ou riche en cellules géantes

Contexte clinique  
Imagerie : topographie lésionnelle  
Morphologie

Topographie métaphysaire  
Remaniements kystiques  
Cellularité modérée

Topographie épiphysaire  
Lésion charnue  
Cellularité « dense »

KOA ? KOE ? FNO ?  
Cytogénétique moléculaire

TCG ? Chondroblastome ? Autre ?  
Techniques immunohistochimiques  
et/ou moléculaires

Immunomarquage H3F3A + → TCG  
Immunomarquage H3F3B + → Chondroblastome  
Mutation GNAS + → Dysplasie fibreuse avec KOA secondaire

Techniques négatives  
Cytogénétique moléculaire

## FISH USP6

<5%  
Négatif *a priori*

5-15 %  
Peut-être positif  
Sp non-absolue  
Risque de faux-positif

**15-20 %**  
**POSITIF *a priori***  
**Seuil acceptable**

>20 %  
Positif  
Se faible ; Sp absolue  
Risque de faux-négatif

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013. p.348-9 (World Health Organization classification of tumours).
2. Dorfman H, Czerniak B. Cystic lesions. Bone Tumors. St Louis: Mosby; 1998.
3. Kransdorf MJ, Sweet DE. Aneurysmal bone cyst: concept, controversy, clinical presentation , and imaging. AJR Am. J. Roentgenog. 1995;164:573-80.
4. Levy WM, Miller AS, Bonakdarpour A, Aegerter E. Aneurysmal bone cyst secondary to other osseous lesions. Report of 57 cases. Am J Clin Pathol. 1975;63:1-8.
5. Martinez V, Sissons HA. Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. Cancer. 1988;61:2291-304.
6. Angelini A, Mavrogenis AF, Trovarelli G, Ferrari S, Picci P, Ruggieri P. Telangiectatic osteosarcoma: a review of 87 cases. J Cancer Res Clin Oncol. 2016 Oct;142(10):2197-207.
7. Yin JQ, Fu YW, Xie XB, et al. Telangiectatic osteosarcoma: outcome analyses and a diagnostic model for differentiation from aneurysmal bone cyst. J Bone Oncol. 2017 Nov 26;11:10-16.
8. Docquier PL, Delloye C. Kyste osseux anévrysmal. EMC. Elsevier Masson SAS;2011.
9. Cottalorda J, Bourelle S. Aneurysmal Bone cyst in 2006. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 2007;93(1):5-16.

10. Campanacci M. Aneurismal bone cyst. In: Campanacci M, Enneking WF, editors. Bone and soft tissues tumors. Piccin:Padova;1999 .p815-32.
11. Bakh WJ, Mirra JM. Differential diagnostic of « blue reticulated chondroid-like material » in aneurysmal bone cysts : a classic histopathologic analysis of 215 cases. Am J Clin Pathol. 2015 Jun;143(6):823-9.
12. Jaffe H, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst: with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance, and the pathogenesis. Arch Surg. 1942;44:1004-25.
13. Panoutsakopoulos G, Pandis N, Kyriazoglou I, Gustafson P, Mertens F, Mandahl N: Recurrent t(16;17)(q22;p13) in aneurysmal bone cysts. Genes Chromosomes Cancer. 1999;26:265–66.
14. Dal Clin P, Kozakewich HP, Goumnerova L, Mankin HJ, Rosenberg AE, Fletcher JA. Variant translocations involving 16q22 and 17p13 in solid variant and extraosseous forms of aneurismal bone cyst. Genes Chromosomes Cancer. 2000;28:233-34.
15. Herens C, Thiry A, Dresse MF, et al. Translocation (16 ;17)(q22 ;p13) is a recurrent anomaly of aneurysmal bone cysts. Cancer Genet Cytogenet. 2001;127:83-4.
16. Wyatt-Ashmead J, Bao L, Eilert RE, Gibbs P, Glancy G, Mc Gavran L. Primary aneurysmal bone cysts: 16q22 and/or 17p13 chromosome abnormalities. Pediatr Dev Pathol. 2001;4:418-19.
17. Winnepeninckx V, Debiec-Rychter M, Jorissen M, Bogaerts S, Sciote R.

Aneurismal bone cyst of the nose with 17p13 involvement. *Virchows Arch.* 2001;439:636-39.

18. Baruffi MR, Neto JB, Barbieri CH, Casartelli C. Aneurismal bone cyst with chromosomal changes involving 7q and 16p. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001;129:177-80.
19. Althof PA, Ohmori K, Zhou M, et al. Cytogenetic and molecular cytogenetic findings in 43 aneurismal bone cysts: aberrations of 17p mapped to 17p13.2 by fluorescence in situ hybridization. *Mod Pathol* 2004;17:518-25.
20. Oliveira AM, Perez-Atayde AR, Inwards CY et al. *USP6* and *CDH11* Oncogenes Identify the Neoplastic Cell in Primary Aneurysmal Bone Cysts and Are Absent in So-Called Secondary Aneurysmal Bone Cysts. *Am J Pathol.* 2004 Nov;165:1773-80.
21. Vergel De Dios AM, Bond JR, Shives TC, McLeod RA, Unni KK. Aneurismal bone cyst. A clinicopathological study of 238 cases. *Cancer.* 1992;69:2921-31.
22. Mankin HJ, Hornicek FJ, Ortiz-Cruz E, Villafuerte J, Gebhardt MC. Aneurismal bone cyst: a review of 150 patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:6756-62.
23. Kyriakos M, Hardy D. Malignant transformation of aneurismal bone cyst, with an analysis of the literature. *Cancer.* 1991;68:1770-80.
24. van de Luytgaarden AC, Veth RP, Slootweg PJ, et al. Metastatic potential of an

aneurismal bone cyst. *Virchows Arch.* 2009 Nov;455(5):455-9.

25. Agaram NP, LeLoarer FV, Zhang L, et al. *USP6* gene rearrangements occur preferentially in giant cells reparative granulomas of the hands and feet but not in gnathic location. *Hum Pathol.* 2014 Jun;45(6):1147-52.
26. Oliveira AM, Hsi BL, Weremowicz S, et al. *USP6 (Tre2)* fusion oncogenes in aneurysmal bone cyst. *Cancer Res.* 2004 Mar 15;64(6):1920-3.
27. Oliveira AM, Perez-Atayde AR, Dal Cin P, et al. Aneurysmal bone cyst variant translocations upregulate *USP6* transcription by promoter swapping with the *ZNF9*, *COL1A1*, *TRAP150*, and *OMD* genes. *Oncogene.* 2005 May 12;24(21):3419-26.
28. Guseva NV, Jaber O, Tanas MR et al. Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing reveals recurrent and novel *USP6* expression in aneurismal bone cyst. *Genes Chromosomes Cancer.* 2017 Apr;56(4):266-77.
29. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K et al. A novel highly sensitive antibody allows for the routine detection of *ALK*-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res.* 2010 Mar 1 16(5):1561-71.
30. Sholl LM, Sun H, Butaney M et al. *ROS1* immunohistochemistry for detection of *ROS1*-rearranged lung adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2013 Sep;37(9):1441-9.

31. Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol*. 2014 Mar;27(3):390-5.
32. Réseau Netsarc et ResOs. <http://www.infosarcomes.org/les-reseaux-netsarc-et-resos>.
33. Vargas AC, Selinger C, Satgunaseelan L, et al. FISH analysis of selected soft tissue tumors : Diagnostic experience in a tertiary center. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 May 28.
34. Green WM, Yonescu R, Morsberger L, et al. Utilization of a *TFE3* Break-apart FISH Assay in a Renal Tumor Consultation Service. *Am J Surg Pathol*. 2013 Aug;37(8):1150-63.
35. Wiktor AE, Van Dyke DL, Stupca PJ, et al. Preclinical validation of fluorescence in situ hybridization assays for clinical practice. *Genet Med*. 2006;8:16-23.
36. Mueller C, Harpole MG , Espina V. One-Step Preservation and Decalcification of Bony Tissue for Molecular Profiling. *Methods Mol Biol*. 2017;1606:85-102.
37. Schrijver WA, van der Groep P, Hoefnagel LP, Ter Hoeve ND, Peeters T, Moelans CB et al. Influence of decalcification procedures of immunohistochemistry and molecular pathology in breast cancer. *Mod Pathol*. 2016 Dec;29(12):1460-70.



38. Clark BZ, Yoest JM, Onisko A, Dabbs DJ. Effects of Hydrochloric Acid and Formic Acid Decalcification on Breast Tumor Biomarkers and HER2 Fluorescence In Situ Hybridization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017 Sept 4;1-8.
39. Maues de Paula A, Vasiljevic A, Giorgi R et al. A diagnostic of giant cell-rich tumor of bone is supported by p63 immunohistochemistry, when more than 50 % of cells is stained. *Virchows Arch*. 2014;465:487-94.
40. Amary F, Berisha F, Ye H, et al. H3F3A (Histone 3.3) G34W Immunohistochemistry: A Reliable Marker Defining Benign and Malignant Giant Cell Tumor of Bone. *Am J Surg Pathol*. 2017 Aug;41(8):1059-68.
41. Lüke J, Baer von A, Schreiber J, et al. H3F3A mutation in giant cell tumor of the bone is detected by immunohistochemistry using a monoclonal antibody against the G34W mutation site of the histone H3.3 variant. *Histopathology*. 2017;71:125-33.
42. Cleven AHG, Höcker S, Briare de Bruijn I, et al. Mutation analysis of H3F3A et H3F3B as a diagnostic tool for giant cell tumor of bone and chondroblastoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:1576-83.
43. Kervarrec T, Collin, Larousserie F, et al. H3F3 mutation status of giant cell tumors of the bone, chondroblastomas and their mimics: a combined high resolution melting and pyrosequencing approach. *Mod Pathol*. 2017;30:393-406.

44. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet.* 2013;45:1479-82.
45. Amary MF, Berisha F, Mozela R, et al. The H3F3 K36M mutant antibody is a sensitive and specific marker for the diagnosis of chondroblastoma. *Histopathology.* 2016;69:121-27.
46. Lee SE, Lee EH, Park H, et al. The diagnostic utility of the *GNAS* mutation in patients with fibrous dysplasia: meta-analysis of 168 sporadic cases. *Hum Pathol.* 2012 Aug;43(8):1234-42.
47. Tabareau-Delalande F, Collin C, Gomez-Brouchet A, et al. Diagnostic value of investigating *GNAS* mutations in fibro-osseous lesions: a retrospective study of 91 cases of fibrous dysplasia and 40 other fibro-osseous lesions. *Mod Pathol.* 2013 Jul;26(7):911-21.
48. Salinas-Souza C, De Andrea C, Bihl M, et al. *GNAS* mutations are not detected in parosteal and low-grade central osteosarcomas. *Mod Pathol.* 2015;28(10):1336-42.
49. Shin SJ, Lee SJ, Kim SK. Frequency of *GNAS* R201H substitution mutation in polyostotic fibrous dysplasia: Pyrosequencing analysis in tissue samples with or without decalcification. *Sci Rep.* 2017 Jun 6;7(1):2836.
50. Tan E, Mehlman C, Baker M. Benign Osteolytic Lesions in Children With Previously Normal Radiographs. *J Pediatr Orthop.* 2017 Jun;37(4):282-85.

51. Macagno N, Caselles K, Aubert S, et al. Benign and malignant giant-cell rich lesions of bone: Pathological diagnosis with special emphasis on recent immunohistochemistry and molecular techniques. *Ann Pathol.* 2018 Apr;8(2):92-102.

## **ANNEXE : ABREVIATIONS**

FFPE	Formol fixed paraffine embedded
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
FNO	Fibrome non ossifiant
GRCG	Granulome réparateur à cellules géantes
HES	Hématéine Eosine Safran
KOA	Kyste osseux anévrismal
KOE	Kyste osseux essentiel
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ResOs	Réseau français des Sarcomes osseux
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
TCG	Tumeur à cellules géantes
TDM	Tomodensitométrie

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## RESUME

**Introduction :** La détection des réarrangements du gène *USP6* par hybridation fluorescente in situ (FISH) est désormais réalisée en routine dans les centres experts en pathologie osseuse (ResOs), pour aider à différencier les kystes osseux anévrismaux (KOA) « primitifs » d'autres lésions présentant des remaniements anévrismatiques secondaires et/ou riches en cellules géantes. Notre objectif était de retenir un seuil consensuel dans un but d'harmonisation des pratiques dans l'utilisation de la FISH *USP6* pour le diagnostic des KOA au sein des centres experts ResOs.

**Matériels et Méthodes :** Tous les tests de FISH ont été réalisés avec la sonde ZytoLight SPEC *USP6* Dual Color Break Apart Probe (Zytovision®). Pour chaque cas, un minimum de 200 noyaux tumoraux était exigé, et faisait l'objet d'une interprétation en aveugle par deux observateurs. En cas de discordance importante, un troisième lecteur intervenait dans l'analyse afin de permettre une homogénéisation des résultats. Après avoir tenté d'établir une valeur seuil dans notre centre, nous l'avons comparé aux résultats de la FISH *USP6* effectuée dans 3 autres centres experts ResOs.

**Résultats :** 125 échantillons issus de notre centre expert et 57 échantillons provenant de 3 centres experts ResOs ont été inclus dans l'étude. En privilégiant une spécificité (Sp) de 100 %, nos calculs, au sein de notre centre expert, révéleraient que le seuil « optimal » se situerait autour de la valeur 17,5 % ; en comparant ce pourcentage aux trois autres centres experts, les résultats donneraient une Sp de 100 % pour un seuil compris entre 15 et 20 % de noyaux réarrangés.

**Conclusion :** Les pistes d'amélioration majeures pour augmenter la fiabilité de la FISH *USP6* dans le diagnostic des KOA serait l'optimisation de la phase pré-analytique ainsi que la standardisation du seuil de positivité signant le réarrangement. D'après les résultats de notre étude, une valeur comprise entre 15 et 20 % de noyaux réarrangés nous paraît acceptable.

**Mots-clés :** kyste osseux anévrismal – FISH – seuil de positivité – *USP6* – spécificité – consensus – centre expert ResOs