



HAL
open science

Immunophénotype des histiocytofibromes à visée diagnostique

Ilona Okhremchuk

► **To cite this version:**

| Ilona Okhremchuk. Immunophénotype des histiocytofibromes à visée diagnostique. Sciences du Vivant
| [q-bio]. 2019. dumas-02513628

HAL Id: dumas-02513628

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02513628v1>

Submitted on 20 Mar 2020

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 des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Immunophénotype des histiocytofibromes à visée diagnostique

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 22 Novembre 2019

Par Madame Iona OKHREMCHUK

Née le 25 novembre 1986 à Kiev (UKRAINE)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce - Paris

**Ancienne élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées
de Bordeaux**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

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

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DANIEL Laurent	Président
Madame le Docteur (MCU-PH) LABIT-BOUVIER Corinne	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) MACAGNO Nicolas	Directeur
Monsieur le Docteur FOUET Bernard	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- 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^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} 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 Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

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

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
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
RIDINGS Bernard
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
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.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

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	RUF0 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

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
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

MATHIEU Marion
REVIS Joana

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)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-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 Médicale
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)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

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

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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
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)
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)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

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 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) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO 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)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (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)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

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)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

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

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

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

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-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)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 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 Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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)
 CHRETIEN Anne-Sophie (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 D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; 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)

IMMUNOLOGIE ; 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)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; 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)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**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)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

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

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

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)

PHYSIOLOGIE 4402

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

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

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

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**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)

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 (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

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

UROLOGIE 5204

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

REMERCIEMENTS

ÉCOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le médecin général Humbert BOISSEAUX

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'honneur

Officier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

REMERCIEMENTS

A NOS MAITRES ET JUGES

A Monsieur le Professeur DANIEL Laurent,

Vous me faites le très grand honneur de présider mon jury de thèse, qu'elle soit l'occasion de vous exprimer mon plus profond respect. Merci pour votre implication dans la formation des internes, c'était un plaisir d'apprendre à vos côtés.

A Madame le Docteur Corinne LABIT-BOUVIER,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour vos séances au multi-têtes extrêmement enrichissantes. Vos matinées de macroscopie ont été très impressionnantes. Je vous témoigne ma plus grande admiration.

A Monsieur le Docteur FOUET Bernard,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Encadrée par vous dès le premier jour de mon internat, je vous remercie d'avoir partagé votre savoir durant les lectures au multi-têtes et les corrections des comptes rendus dans votre bureau.

Au-delà d'être un maître, vous êtes devenu un proche de ma famille.

A Monsieur le Docteur MACAGNO Nicolas,

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir accompagné dans l'aboutissement de ce travail.

Un grand merci pour ton implication dans la formation des internes avec la lecture au multi-têtes, tes cours d'une qualité exceptionnelle, les nombreuses heures que tu as passé à corriger mes comptes rendus...

Parfois d'humeur imprévisible mais d'un génie inégalé dans l'étendue de tes connaissances en dermatopathologie, j'aimerais te témoigner ma profonde et sincère admiration.

REMERCIEMENTS

Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne

A Monsieur le Médecin Général Yves AUROY,

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre écoute.

Monsieur le Médecin en chef Jean-Jacques MORAND,

Je vous remercie de votre confiance et d'avoir toujours défendu mon avenir professionnel. C'est avec le plus grand plaisir que je continuerai à travailler à vos côtés.

Madame Anne-Marie LE MORVAN,

Je vous remercie d'avoir toujours été disponible et très efficace. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance.

REMERCIEMENTS

Au Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'HIA Sainte-Anne

A Christine,

Super «Mamie». Femme, collègue et amie exceptionnelle. C'est un plaisir de travailler avec quelqu'un avec des qualités humaines si rares de nos jours. Mais aussi une technicienne TRES efficace. Merci de m'avoir aidé à réaliser cette thèse.

A Céline,

Notre secrétaire hors norme qui tape les comptes rendus plus vite que son ombre et qui continue le travail même à domicile. Tu es unique en ton genre mais surtout tu es quelqu'un au grand cœur et avec une force de caractère hors du commun.

A Géraldine,

Femme parfaite qui associe super maman, femme de militaire exemplaire et qui sait rester sexy malgré tout. Et merci beaucoup pour l'aide à la réalisation de ce travail.

A Stéphane,

Un grand merci d'avoir passé un moment en tant que notre cadre du service extrêmement efficace, humain et avec de l'humour.

A Emmanuel,

C'est avec plaisir que je commence à travailler avec vous, ayant déjà pu constater à quel point vous êtes efficace et sérieux.

REMERCIEMENTS

**Au Service d'Anatomie et cytologie Pathologiques de
l'Hôpital de la Timone**

Et au Pr Figarella-Branger

Merci à toute l'équipe médicale **Jean, André, Marie-Christine, Anne, Radia, Wassim,
Hubert, Fred,**

et technique de m'avoir accueilli durant trois semestres.

Un très grand merci à la super **équipe d'immunohistochimie** pour m'avoir aidé à la
réalisation de cette thèse.

Merci à **Sophie**, la super cadre.

REMERCIEMENTS

Au Laboratoire de Transfert d'Oncologie Biologique de Marseille

Au Docteur Isabelle NANNI-METELLUS

et à toute l'équipe technique

Pour m'avoir accueilli et encadré durant 4 semaines

Au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'Hôpital Nord

Pour la sympathie de toute l'équipe et pour les cours intéressants que j'ai eu la chance de suivre.

Au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'Institut Paoli-Calmettes

Pour la qualité des cours dispensés et pour votre disponibilité.

Merci à **Sébastien**, que j'ai eu la chance de connaître encore en tant qu'interne, pour ton implication et ta gentillesse.

REMERCIEMENTS

A mes co-internes et amis

A **Anh Tuan**,

Merci de m'avoir donné envie de choisir le poste d'anatomopathologiste, de m'avoir encadré et guidé depuis le début de l'internat, d'avoir passé de longues heures à m'apprendre la macroscopie. Nous avons passé de très bons moments tous ensemble (pause-café, GOT, Grumpy,...)

A **Romain**,

Aussi efficace dans le domaine difficile de neuropathologie que dans la réparation du scanner et de l'imprimante. Un grand merci pour ton implication dans les cas de fin de choix.

A **Coralie**,

J'admirai déjà l'entendu de tes connaissances et ton sérieux, mais c'est ta force d'esprit que j'ai eu l'occasion de découvrir cette année durant les dures épreuves que tu as traversées.

A **Alex**,

Et 1, et 2, et 3, et 4... mais où va-t-elle s'arrêter ? Une femme qui suscite mon admiration, qui sait combiner sa vie de femme, de maman exceptionnelle et sa vie professionnelle.

A **Anaïs**,

Très bonne surprise de ce stage. Une fille très sérieuse, drôle et très dévouée avec ses proches. C'est un plaisir de travailler avec toi.

A **Dona**,

Merci pour ce semestre passé ensemble. Bonne chance pour la prise de poste d'assistant avec la super équipe. Tu as beaucoup de chance.

A **Thomas et Claire**,

Merci pour votre bonne humeur, Dalida et pour votre aide précieuse en tant qu'assistants personnels en macro.

A **Julien**,

Un grand merci pour ton aide pour cette thèse.

A tous les co-internes avec qui j'ai eu la chance de passer un semestre ensemble, **Kim**, **Nicolas B.** et **Kévin** et d'autres que j'ai juste eu la chance de connaître lors de nos séances de cours.

A **Auréli**,

Un bourreau de travail, avec une alliance de gentillesse et d'humour.

REMERCIEMENTS

A mes co-internes et amis

A l'Ecole Santé Navale,

Pour ces merveilleuses années et pour toutes ces personnes que j'ai eu le plaisir de côtoyer.

A Martin et Florimonde (+1),

Mon « papa-matriculaire » depuis notre rencontre en *friendly cat rose*, tu as toujours été là, même lors des moments les plus difficiles avec ta bonne humeur. Un grand merci et vive la famille 03.

A Nathalie, Dominique et Antoine,

Mon acolyte, depuis Santé Navale, encore une fois félicitations pour le nouveau venu dans la famille. J'ai hâte de refaire une de nos soirées filles avec Inna.

A Pouf et Loïc,

Fidèle ami depuis la P1, je suis très heureuse de ta nouvelle situation professionnelle et personnelle.

A François et Marie,

Ami de toujours, bientôt marié,

A Julie, Clément, Gabi et Chloé,

Ma « cothurne » depuis la P2, tu as bercé mon externat par tes histoires hors du commun. J'espère que tu pourras venir plus souvent sur Toulon nous rendre visite.

REMERCIEMENTS

A ma famille

A ma **Babouchka**,

A qui je dois tout et à son fidèle acolyte **Rada**.

A ma **Mama**, (et **Ruta**)

La plus belle des femmes et la meilleure des mères. Tu es un exemple pour moi depuis mon enfance avec ta force de caractère, ton intelligence et ta sensibilité.

A **Jean-Yves**, (et **Foxy**)

Tu as toujours été là pour moi depuis mon arrivée en France. Tu m'as accompagné à l'école, à mes examens, chez le dentiste... bref tu as été un père merveilleux. Merci pour ta gentillesse et surtout tes croissants. Dès que ça va aller un peu mieux financièrement (ou si je gagne au loto), on va aller acheter ensemble l'Harley Davidson de tes rêves.

A mon oncle, **Yura**,
Notre soutien familial.

A ma belle-famille, **Jocelyne, Paulette**, et à tous les autres (**Jean-Claude, Chantal, Serge, Nadine, Jean-Albert, Christelle, Frank, Manon, Antoine, Théo, Gèneviève, Lola, Toutoune, les Boudet**)

Qui m'ont accepté dans leur tribu et qui sont devenus ma seconde famille. J'ai beaucoup de chance et je suis très fière de vous connaître.

A **Camille** et **Adrien, Charly** et +1,

La jumelle surtout en caractère et en taquinerie de Pierre. Vous êtes la famille idéale associant la joie, l'esprit sportif (trop, pas assez de sécurité...) et la convivialité. En plus, la petite famille va s'agrandir !!! J'ai hâte d'être à notre rdv annuel du ski.

A mon cher **Mari**, mon âme sœur et mon meilleur ami,
Tu es mon soutien, ma forteresse.

A mon fils, **Arthur**, mon trésor.

Et à notre fidèle amie chien-renard-écureuil **Cherry**.

Table des matières

1. LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
2. RESUME.....	4
3. INTRODUCTION.....	5
3.1. Caractéristiques générales des histiocytofibromes	5
3.1.1. Définition et épidémiologie	5
3.1.2. Caractéristiques cliniques.....	6
3.1.3. Caractéristiques microscopiques.....	8
3.1.4. Variantes histologiques.....	14
3.1.5. Profil moléculaire des HCF	20
3.1.6. Prise en charge	20
3.1.7. Pronostic	21
3.2. Les diagnostics différentiels histologiques d'histiocytofibrome	21
3.2.1. Le dermatofibrosarcome protuberans (Darier et Ferrand).....	21
3.2.2. Autres diagnostics différentiels.....	22
3.3. Aide de l'immunohistochimie pour le diagnostic des histiocytofibromes	24
3.3.1. Profil immunohistochimique des HCF	24
3.3.2. Immunomarquage de la cathepsine K	25
3.3.3. Immunomarquage de l'HMGA-2.....	25
3.4. Objectifs	26
4. MATERIEL ET METHODES.....	27
4.1. Critères de sélection	27
4.2. Recueil des données cliniques et histopathologiques des histiocytofibromes et des diagnostics différentiels	27
4.3. Etude immunohistochimique par la cathepsine K	27
4.4. Etude immunohistochimique par l'HMGA-2	28
4.5. Obligations légales du recueil de données et des ressources biologiques	29
4.6. Analyses statistiques.....	29
5. RESULTATS	31
5.1. Données cliniques	31
5.2. Etude immunohistochimique par cathepsine K.....	32

5.3. Etude immunohistochimique par l'HMGA-2	35
5.4. Caractérisation immunohistochimique par sous-type histologique des HCF.	37
5.5. Analyse des résultats.....	38
5.5.1. Association entre diagnostique différentiel et immunohistochimie.....	38
5.5.2. Performances	38
5.6. Age des blocs	39
6. DISCUSSION	40
7. CONCLUSION.....	44
8. BIBLIOGRAPHIE.....	45
9. ANNEXES.....	49
9.1. Annexe 1 : fiche technique de l'anticorps cathepsine K	49
9.2. Annexe 2 : fiche technique de l'anticorps HMGA-2 (South San Francisco, Ref. 59170AP)	53
9.3. Annexe 3 : Caractéristiques de la cohorte des DFSP.....	54
9.4. Annexe 4 : Caractéristiques de la cohorte de cathepsine K dans les HCF.	54
9.5. Annexe 5 : Caractéristiques de la cohorte d'HMGA-2 dans les HCF.....	55
9.6. Annexe 6 : Caractéristiques des anticorps utilisés dans les études précédentes.	55

1. LISTE DES ABREVIATIONS

Cathepsine K (CatK)

Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand / Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

Fibroxanthome atypique (FXA)

Histiocytofibrome (HCF)

Immunohistochimie (IHC)

Sensibilité (Se)

Spécificité (Sp)

Valeur prédictive négative (VPN)

Valeur prédictive positive (VPP)

2. RESUME

Introduction : L'histiocytofibrome (HCF) est une tumeur conjonctive cutanée très fréquente ayant de nombreux variants histologiques dont certains sont à risque de récurrence locale ou métastatique. Le diagnostic histologique des formes classiques d'HCF est souvent facile et ne nécessite pas d'aide immunohistochimique. L'immunohistochimie (IHC) devient intéressante dans les formes rares ou lors de l'extension hypodermique des HCF afin de les différencier du dermatofibrosarcome protuberans (DFSP). A ce jour, il n'existe pas d'anticorps spécifique des HCF. L'objectif de ce travail est de tester les performances diagnostiques de deux marqueurs potentiels pour le diagnostic différentiel entre HCF et DFSP, à savoir cathepsine K (catK) et HMGA-2.

Matériel et méthodes : Au total, 167 tumeurs ont été étudiées, soit 139 HCF et 28 DFSP : 70 et 69 HCF ont été testés pour catK et HMGA-2, respectivement et tous les DFSP ont été testés pour les deux marqueurs. L'expression immunohistochimique a été analysée de façon quantitative (pourcentage des cellules marquées) et qualitative (intensité d'expression).

Résultats : Tous les HCF et 96% des DFSP exprimaient catK, avec cependant une intensité forte dans 60% et 11% des cas, respectivement. HMGA-2 était exprimé dans la moitié des HCF (de manière forte et diffuse dans 20% et 16% des cas, respectivement) et dans 25% des DFSP (de manière forte dans 4% des cas). Considérer une expression diffuse d'HMGA-2 et/ou intense pour catK ou HMGA2 présentait une sensibilité de 100% et une spécificité de 82% pour le diagnostic des HCF.

Conclusion : La combinaison plus que l'utilisation isolée de catK et d'HMGA-2 est utile en complément du panel diagnostique habituel avec le CD34. Bien que de performance diagnostique imparfaite, ces anticorps permettent de compléter l'arsenal diagnostique pour les cas difficiles où la biologie moléculaire n'est pas réalisable, mise en défaut ou discordante avec la morphologie constatée.

Mots clés : dermatofibrome ; histiocytofibrome ; dermatofibrosarcome protuberans ; cathepsine K ; HMGA-2.

3. INTRODUCTION

3.1. Caractéristiques générales des histiocytofibromes

3.1.1. Définition et épidémiologie

L'histiocytofibrome (HCF) est une tumeur conjonctive cutanée fréquente, siégeant de façon préférentielle dans le derme. Cette lésion représente environ 3% des échantillons cutanés reçus dans un service de pathologie (1). Cette lésion répond à de nombreuses autres appellations dont la plus commune est le dermatofibrome. D'autres termes ont été utilisés par le passé tels que l'histiocytome fibreux, l'histiocytome cutané, l'hémangiome sclérosant, la fibrose nodulaire sous-épidermique, fibroma durum, fibroma simplex, le fibrome en pastille, l'histiocytosanthome (1). Ces nombreuses appellations reflètent la multiplicité des aspects morphologiques de cette lésion, ainsi que l'incertitude sur son histogenèse.

L'HCF a été décrit pour la première fois au cours de la première moitié du XX^e siècle. Malgré l'ancienneté de cette découverte, l'histogénèse n'est pas à ce jour pas totalement élucidée. Cette prolifération conjonctive est supposée être d'origine fibrohistiocytaire à partir des dendrocytes dermiques de type I (2). Ces dendrocytes expriment le facteur XIIIa et siègent dans le derme, autour des glandes sudorales et dans les septums interlobulaires de l'hypoderme. Les dendrocytes dermiques de type I jouent probablement un rôle de présentation antigénique et dans la phagocytose, et pourraient également représenter un réservoir cellulaire du facteur XIII, intervenant dans la stabilisation de la fibrine et dans les processus de cicatrisation (2,3).

La nature réactionnelle ou tumorale des HCF a été longtemps débattue. Survenant souvent (20% des cas) après un traumatisme, une excoriation, une folliculite, en post-vaccination, après un piercing (3) ou une piqure d'insecte, on l'attribuait historiquement à un processus réactionnel (4–6).

Cependant, les données récentes bénéficiant des avancées de la biologie moléculaire, sont en faveur de la nature tumorale des HCF : ces lésions ne régressent pas spontanément et prolifèrent sur un mode clonal (4,5). Des anomalies génétiques récurrentes ont été récemment mises en évidence (cette partie sera plus développée dans le paragraphe 3.1.5 *Profil moléculaire des HCF*).

L'HCF est une tumeur majoritairement bénigne, mais certaines formes morphologiques particulières peuvent présenter des récurrences locales, donner des métastases ganglionnaires et viscérales, et provoquer exceptionnellement des décès (7).

3.1.2. Caractéristiques cliniques

3.1.2.1. Présentation clinique habituelle

L'HCF peut survenir à tout âge mais touche plus communément l'adulte d'âge médian (20-40 ans) avec une prédominance féminine (ratio de 2,1 :1) (8,9). La topographie la plus classiquement décrite sont les membres et le tronc, mais d'autres localisations sont connues comme le visage, le cuir chevelu, au niveau sous-ungéal, les sites de vaccination (8). Le **tableau 1** résume la distribution des HCF en fonction des sites anatomiques (9).

Tableau 1 : Distribution des HCF en fonction des sites anatomiques.	
Site anatomique	Pourcentage (%)
Tronc	23
Jambe	17,3
Main	16,5
Bras	13,2
Cuisse	12
Avant-bras	7,2
Tête	5,4
Pied	3,7
Cou	1,7

HCF : histiocytofibrome.

Il n'a pas de distribution préférentielle en fonction du sexe.

Des cas isolés d'atteintes extra cutanées ont été décrits au niveau de la capsule rénale (10) et dans le poumon (11).

De croissance rapide en phase précoce, sa taille se stabilise avec le temps. La lésion est souvent infra-centimétrique (91,8%). Souvent asymptomatique, l'HCF peut cependant être sensible

(20,5%), douloureux (11,5%) ou prurigineux (58,2%), conduisant les patients à consulter le dermatologue (10,11). Le délai entre l'apparition de la lésion et la consultation par le patient d'un dermatologue est inférieur à 2 ans dans 58.2% des cas (3). De nombreuses présentations cliniques existent, la lésion se présente le plus souvent sous forme d'une papule (87,6%) ou d'un nodule (7,4%), de plaque (1,7%) ou encore être atrophique (3,2%). Sa pigmentation est variable : rosée (15,6%), rougeâtre (16,1%), brunâtre (65,8%), bleutée (1%), blanchâtre (0,2%) et jaunâtre (1,2%). (12).



Photo 1 : *Présentation clinique la plus fréquente d'histiocytofibrome sous forme de papule.*

3.1.2.2. Présentation clinique inhabituelle

Des formes géantes (13) ont été décrites (taille supérieure à 5cm). De localisation dorsale, leur aspect histologique est identique à l'HCF classique.

L'HCF est le plus souvent unique, des formes multiples ont été décrites (présence de plus de 15 lésions) mais dans des contextes particuliers comme l'immunodépression, les maladies auto-immunes, les hémopathies, maladies métaboliques (diabète, dyslipidémie) et la grossesse (14). L'utilisation d'une tri-thérapie anti-VIH peut conduire à des formes éruptives (15). Le caractère éruptif est défini par l'apparition de 5 lésions distinctes ou plus en moins de quatre mois.

3.1.2.3. Démarche diagnostique

Le diagnostic est clinique et il ne nécessite pas de confirmation histologique pour les présentations classiques. Pris entre les doigts, on observe un nodule ferme, sensible, mais mobile par rapport à l'hypoderme.

Si on saisit la lésion latéralement entre le pouce et l'index, elle glisse et semble « plonger » en créant des fossettes à la surface cutanée (**Photo 2**) : c'est le signe de Fitzpatrick (signe constamment présent sur 1000 HCF examinés par le Dr Fitzpatrick en 1977).



Photo 2 : *Signe de Fitzpatrick : prise entre les doigts, la lésion semble « plonger » et on observe des fossettes à la surface cutanée.*

Cet aspect de fossettes peut être expliqué par l'altération de la disposition du collagène dans le derme réticulaire. Ce signe clinique permet de distinguer l'HCF du mélanome nodulaire surtout en cas de doute diagnostique lié à la pigmentation lésionnelle (16,17).

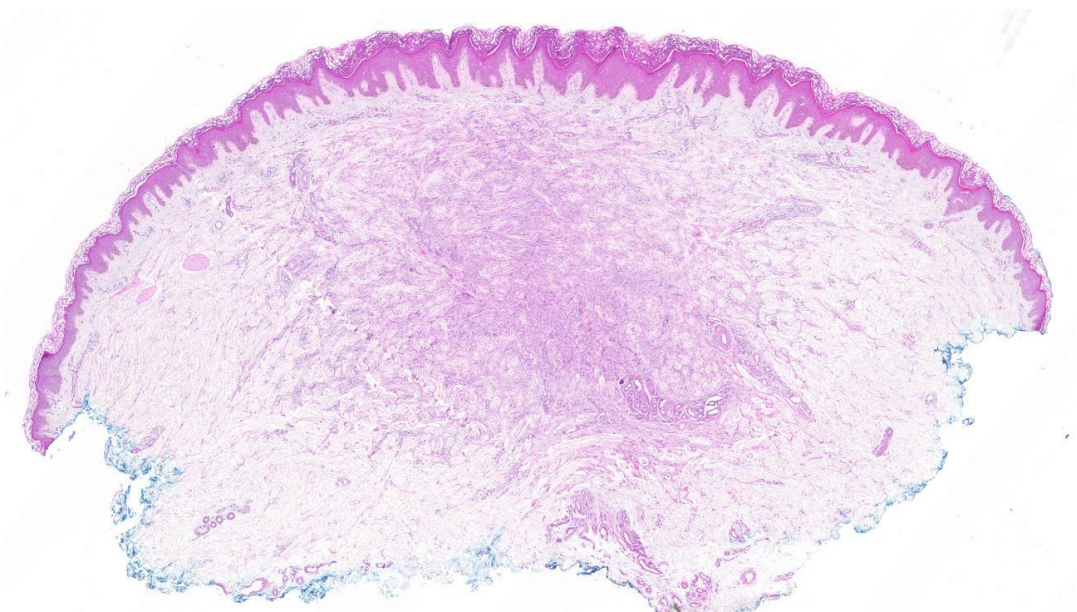
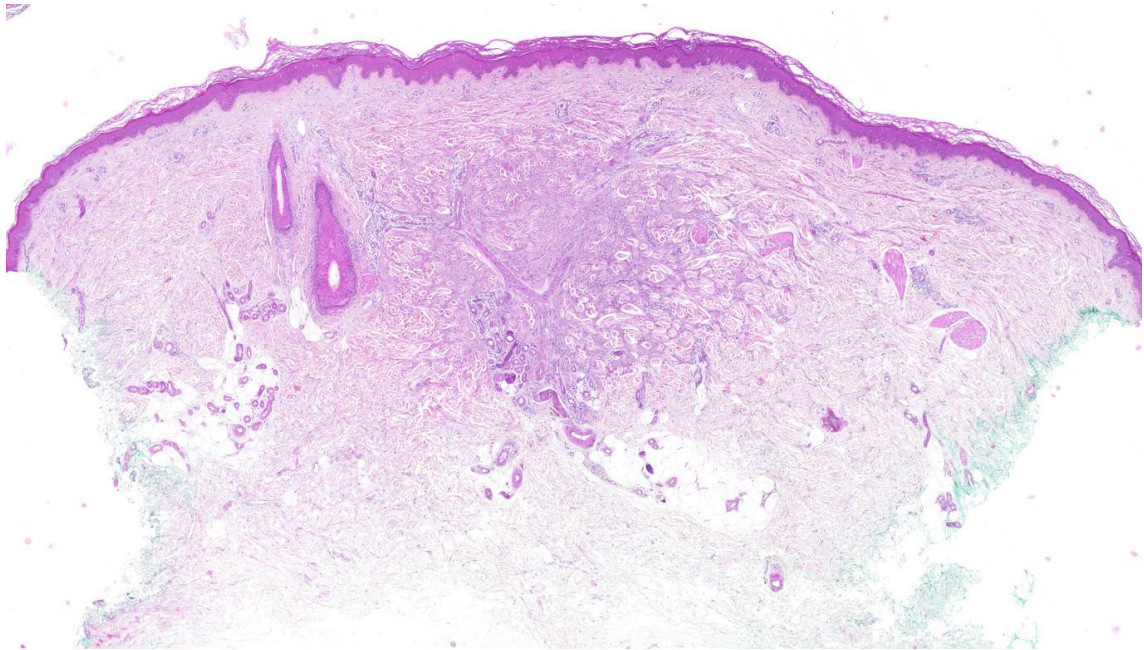
En dermatoscopie, cette lésion apparaît blanchâtre (« deshabillée ») au centre, avec des contours périphériques spiculés et pigmentés (18).

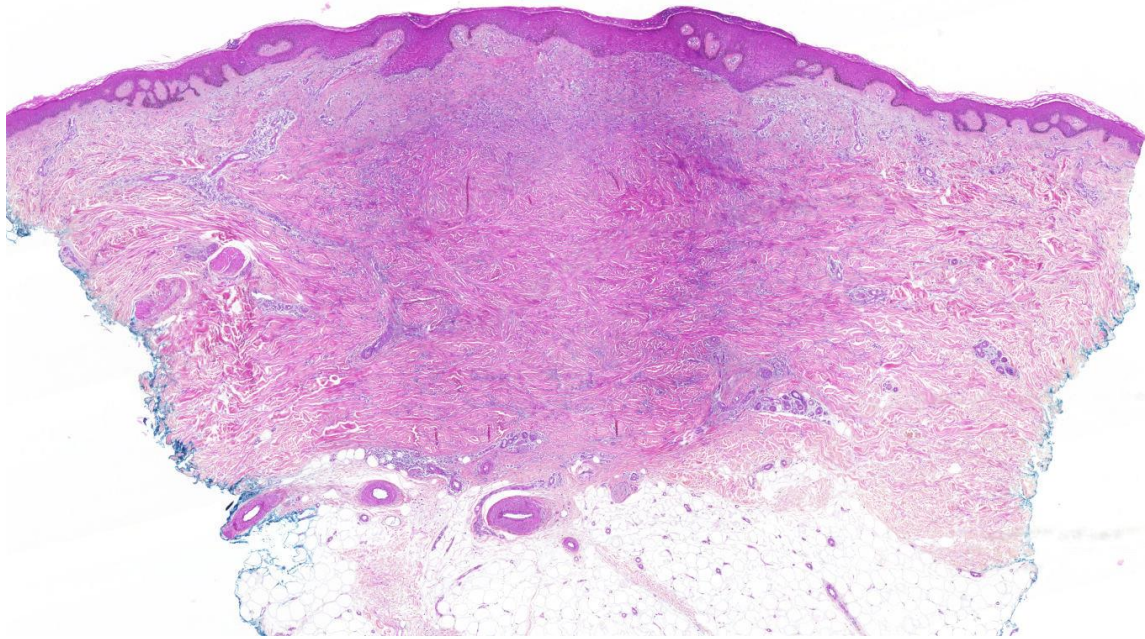
Les diagnostics différentiels cliniques les plus fréquents sont le kyste épidermique ou le kyste trichilemmal, le pilomatricome, le porome eccrine, le dermatofibrosarcome protuberans (DFSP), la cicatrice chéloïde, le léiomyome et le naevus dermique (3).

3.1.3. Caractéristiques microscopiques

La forme classique de l'HCF (80% des cas (19)) est définie dans *la Classification des Tumeurs Cutanées de l'OMS (WHO Classification of Skin Tumours, 2018)* comme « une papule ou un nodule composé à des degrés variables de cellules fibrohistiocytaïres, de macrophages et d'une trame collagénique grossière ».

La lésion est **mal limitée** et siège dans le derme réticulaire. Cette lésion peut être séparée de l'épiderme par une bande de derme sain, une « **grenz zone** », dans 71,3% des cas (3). Des HCF érosifs ou ulcératifs ont été décrits (20).





Photos : *Trois HCF conventionnels : aspect lésionnel à faible grossissement*

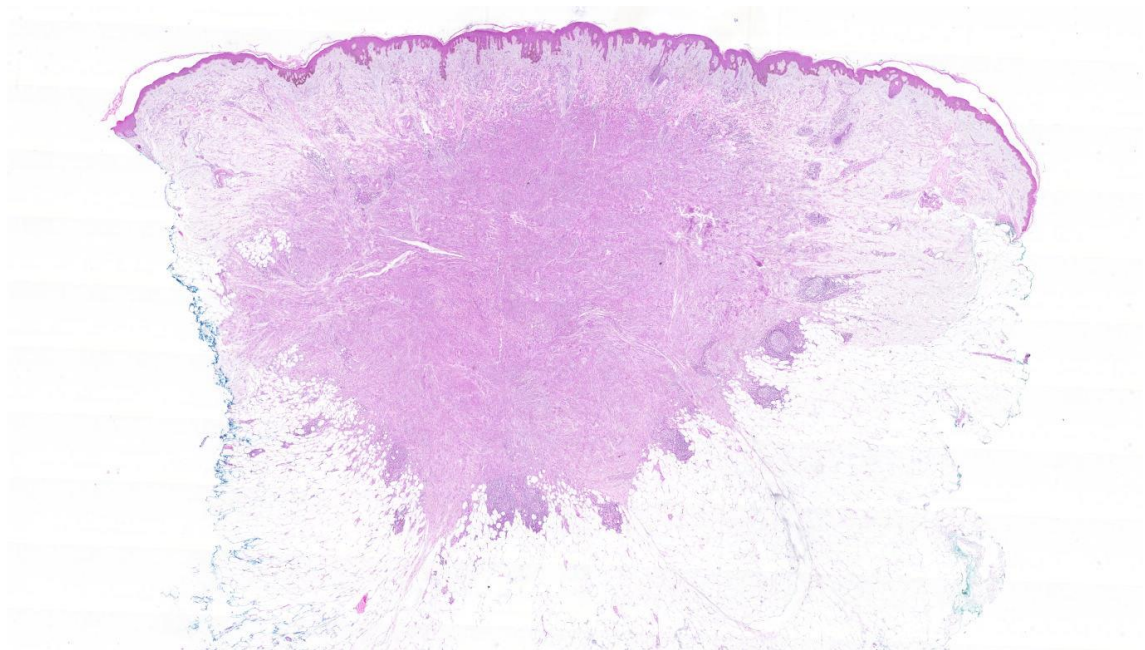


Photo : *Histiocytofibrome avec une extension hypodermique et infiltrat inflammatoire lymphocytaire réactionnel : aspect lésionnel à faible grossissement.*

On observe une **répartition cellulaire zonale** (centre hypercellulaire et périphérie hypocellulaire, ou l'inverse). Les zones hypercellulaires sont faites de petits faisceaux de cellules fusiformes, disposés en « rayons de roue » (**architecture storiforme**).

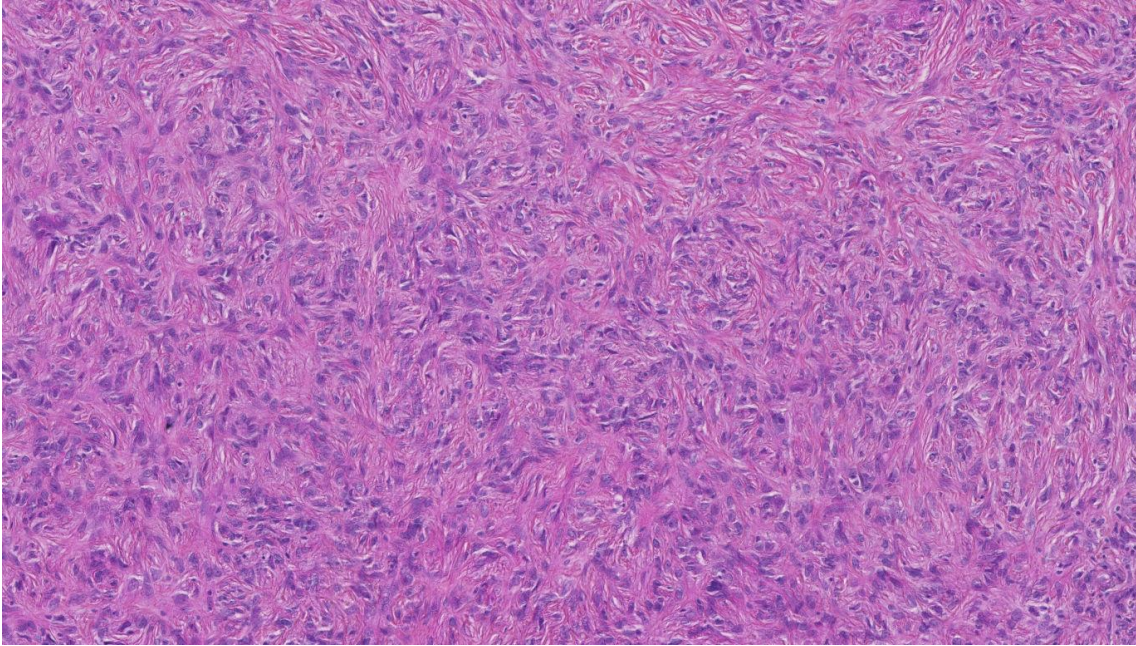
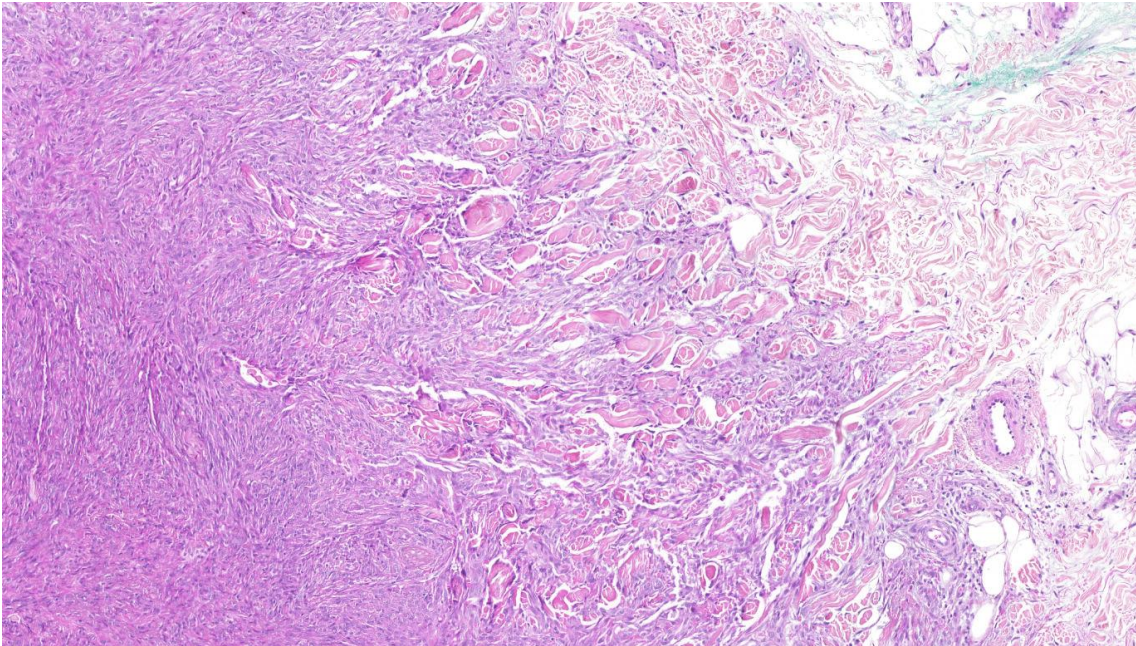
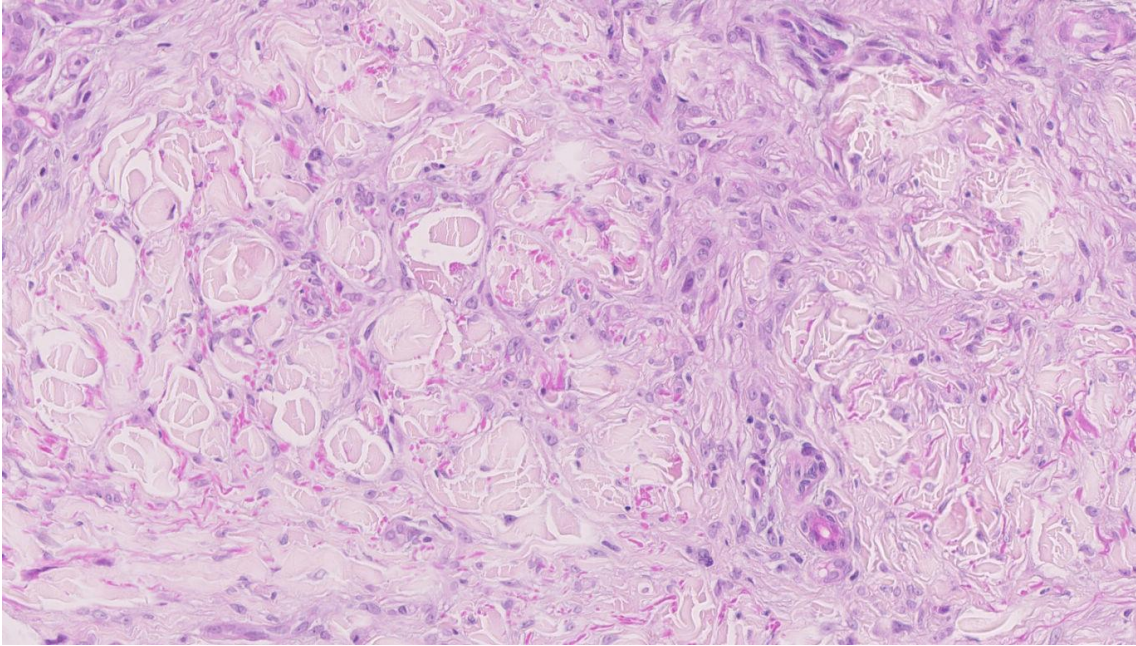


Photo: *Architecture lésionnelle storiforme.*

Les zones hypocellulaires sont caractérisées par des cellules lésionnelles isolées englobant des fibres de collagène hyalines. Ces **aspects de fibres de collagène hyalin isolées** et « piégées » en périphérie sont un élément clé du diagnostic.





Photos: *Fibres collagéniques hyalinisées et isolées en périphérie lésionnelle.*

L'**hyperplasie épidermique** en regard de la lésion est très fréquente. L'hyperplasie est souvent psoriasiforme avec une **hyperpigmentation des kératinocytes basaux**, souvent associée à des **inductions pilaires** simulant des carcinomes basocellulaires superficiels.

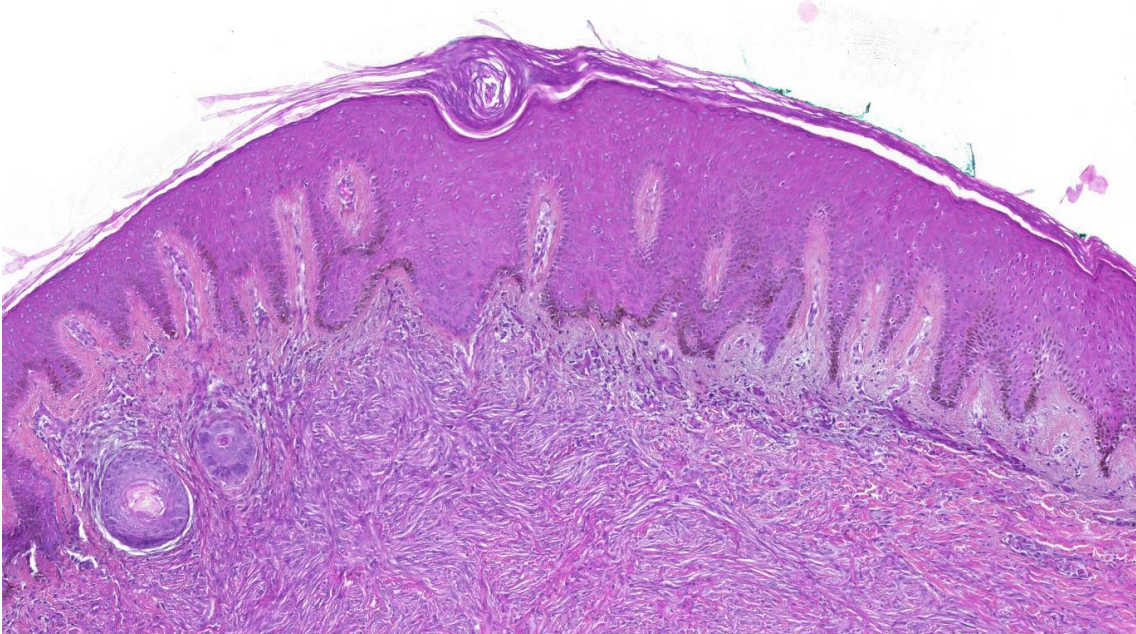


Photo : *Hyperplasie épidermique psoriasiforme et hyperpigmentation des kératinocytes basaux en regard de la lésion.*

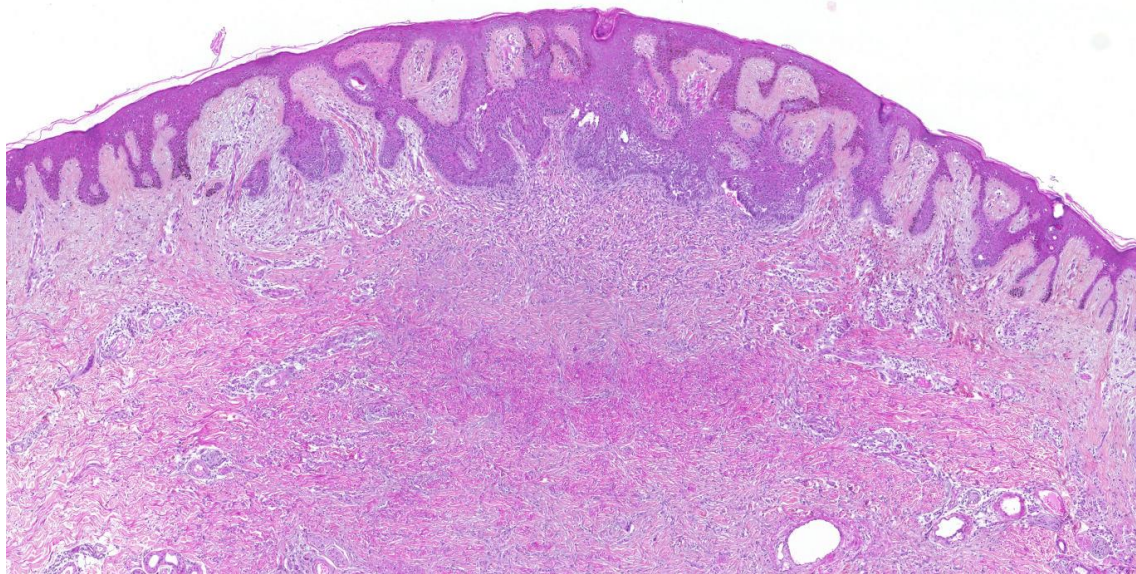


Photo : *Inductions pilaires en regard de la lésion dermique.*

On peut observer une extension hypodermique de la lésion, le long des cloisons fibreuses, mais sans envahissement direct des lobules adipeux (21). Cette extension se fait le long des septa avec inflammation. Un envahissement du muscle superficiel est possible.

Des plages de calcification ou de métaplasie osseuse ont été décrites (9). Les cellules lésionnelles sont d'allure **fibroblastique ou myofibroblastique** c'est à dire fusiformes, avec très peu de cytoplasme et un noyau ovalaire, très faiblement nucléolé. L'activité mitotique est variable, en fonction de l'âge lésionnel.

Un **infiltrat inflammatoire lymphocytaire**, plus ou moins dense, parfois sous forme de nodules réactionnels (22) ou lichénoïde (20), peut être présent. Certains cas peuvent être associés à un infiltrat riche en polynucléaires éosinophiles (23).

L'étude en microscopie électronique met en évidence une diminution des fibres élastiques au sein de la lésion et le collagène paraît plus dense avec un aspect en « touffes de coton ». Cet aspect confirme qu'en plus de la prolifération cellulaire, il existe une modification de la configuration normale du collagène (24).

3.1.4. Variantes histologiques

Les HCF présentent de nombreuses variantes histologiques en fonction des divers éléments composants la lésion : forme pigmentée ou hémosidérinique, forme paucicellulaire / hypocellulaire, forme chéloïdienne (25), forme xanthélasmiée, forme myxoïde (26), forme ossifiante (27,28)) ou en fonction des variants cytologiques (forme à cellules claires (19), en bague à chatons (29), à cellules granuleuses (30,31)). Des formes histologiques mixtes peuvent exister (7,3%) (3).

Dans ces formes particulières, la clinique, « l'englobement » des fibres collagéniques hyalines et les signes indirects histologiques comme l'hyperplasie épidermique et la pigmentation de la couche basale sont une aide au diagnostic.

Le **tableau 2** résume ces variantes histologiques avec leurs présentations cliniques (3,9).

Tableau 2 : Caractéristiques clinicohistologiques des variants de l'HCF

Variants histologiques d'HCF (%)	Sexe, âge	Site	Particularités histologiques
Pigmenté/hémosidérinique 5,7%	F, 20-40 ans	Jambes	Riche en dépôts ferriques
Paucicellulaire/ hypocellulaire 1%	F, 20-40 ans	Epaules	Associe des rares cellules fusiformes qui s'enroulent autour des fibres collagéniques
Chéloïde 1%	F, 20-40 ans	Membres, Face	Présence de gros faisceaux de collagène hyalinisé
Xanthélasmié 2,1%	F, 20-40 ans	Chevilles	Présence de cellules xanthomisées et des cellules de Touton
A cellules claires 0,5%	F, 20-40 ans	Jambes	Présence de cellules claires
En bague à chatons <i>2 cas dans la littérature</i>	M/F, 16-35 ans	Jambes	Présence de cellules en bague à chatons
A cellules granuleuses <i>13 cas dans la littérature</i>	F, 20-40 ans	Epaules, Dos	Présence de cellules granuleuses. Positivité PAS-diastase résistante
Myxoïde 0,4%	F, 20-40 ans	Mains et pieds	Présence de dépôts mucineux dans le stroma
Ossifiant <i>2 cas dans la littérature</i>	F, 20-40 ans	Jambes	Présence de travées osseuses avec un liséré ostéoblastique. Cellules ostéoclastiques-like éparses
Palissadique 2%	F, 20-40ans	Acrale	Disposition nucléaire palissadique, rappelant les corps de Verocay

HCF : histiocytofibrome.

L'HCF épithélioïde (histiocytome fibreux épithélioïde) a été longtemps considéré comme une autre variante de l'HCF conventionnel, cependant son profil moléculaire particulier, récemment mis en évidence, fait de cette lésion une entité distincte.

Cette lésion atteint les sujets de 50 ans avec une prédominance masculine (1,4 : 1). Il siège de préférence au niveau du membre inférieur (60% des cas). La lésion, souvent polypoïde, se situe souvent dans le derme papillaire, bien limitée, sans nécrose et sans ulcération épidermique. Les cellules sont épithélioïdes, faiblement nucléolées, sans atypie. L'activité mitotique est basse. En IHC, cette lésion exprime CD30, CKAE1/AE3 et EMA. L'HCF épithélioïde présente des réarrangements du gène ALK dans 88% des cas avec une surexpression de la protéine ALK en immunohistochimie (32,33).

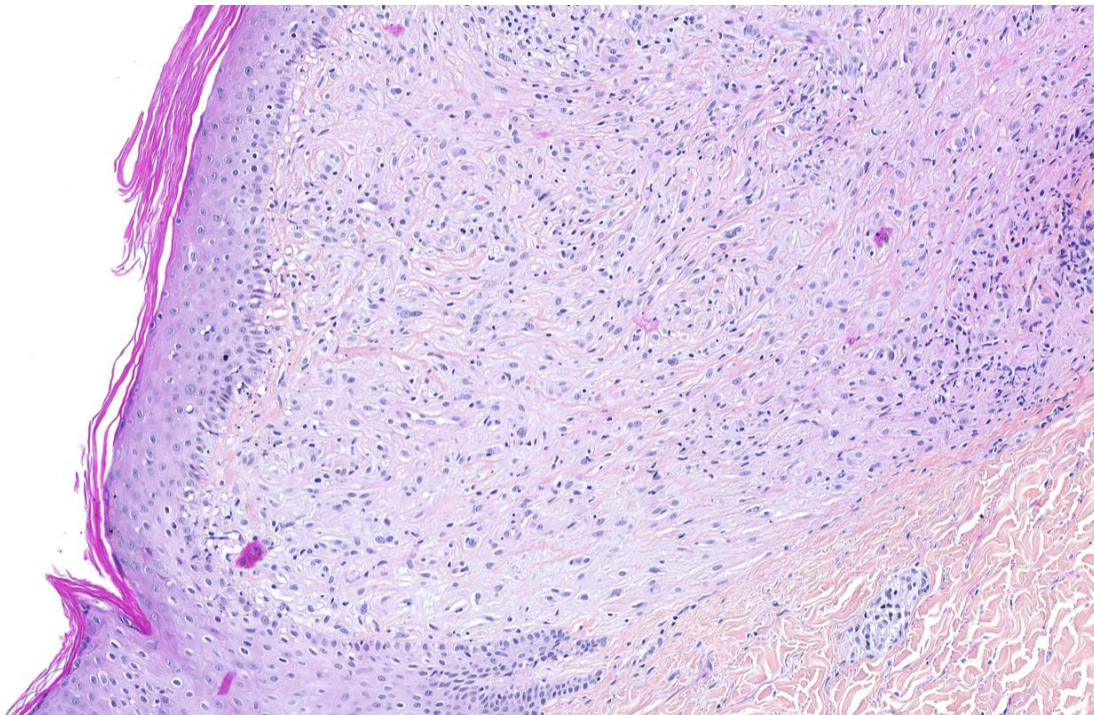


Photo : *Histiocytofibrome épithélioïde*

3.1.4.1. Variantes histologiques à risque

Seules trois formes histopathologiques sont importantes car elles sont associées à un risque de récurrence locale, indépendamment des marges d'exérèse :

La forme cellulaire (2,1% des HCF) touche aussi bien les hommes que les femmes avec un âge médian de 32 ans. La topographie de cette variante est identique à l'HCF classique. Ce type d'HCF est souvent de **plus grande taille** et a une **densité cellulaire élevée** avec une **prolifération en faisceaux** avec des cellules fusiformes, plus « **dotues** » que dans la forme classique,

mais sans atypie. L'aspect des cellules est plus « **monotone** » et contribue à la **perte de l'architecture storiforme**. De rares cellules de Touton peuvent être présentes. L'extension hypodermique est possible mais pas constante, principalement le long des cloisons. L'activité mitotique est plus élevée (environ 10 mitoses pour 10 champs à fort grossissement). On peut observer des plages de nécrose dans 12% des cas (34). Le diagnostic différentiel peut se poser avec un sarcome à cellules fusiformes.

Les HCF cellulaires récidivent localement dans 10% des cas. Les facteurs prédictifs des récives locales sont la taille supérieure à 1cm et la positivité des berges lors de l'exérèse initiale (32).

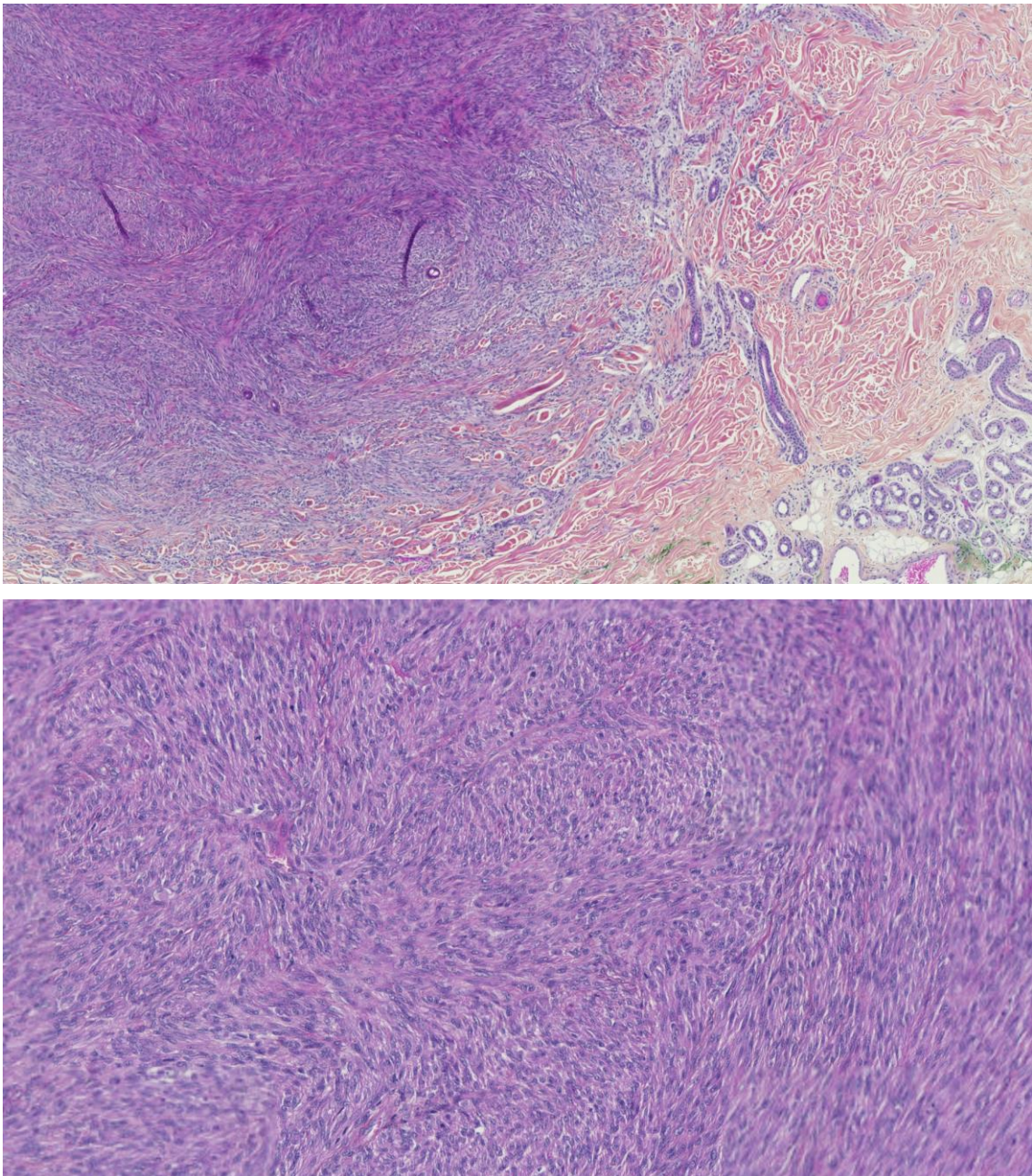


Photo : *Histiocytofibrome de forme cellulaire*

La forme anévrysmale est rare (1,7% (32)) et touche de préférence les femmes (9). En clinique, ces lésions sont polypoïdes, kystisées, bleutées ou pigmentées. Elles peuvent augmenter de taille brutalement, avoir des remaniements hémorragiques ou devenir douloureuses, conduisant à une suspicion de lésion maligne (35). En microscopie, on observe de **larges cavités sanguines**, sans bordure épithéliale, remplies d'hématies et dissociant des **zones hypercellulaires à cellules fusiformes** sans atypie. Ces aspects sont associés à des dépôts d'hémosidérine et à la présence de cellules géantes multinucléées et de cellules spumeuses. L'activité mitotique peut atteindre 5 mitoses pour 10 champs à fort grossissement. Le profil moléculaire de cette variante histologique sera développé dans *3.1.5 Profil moléculaire des HCF*.

Le diagnostic différentiel est l'angiosarcome.

Les taux de récurrences décrits dans la littérature scientifique varient de 10 à 20%.

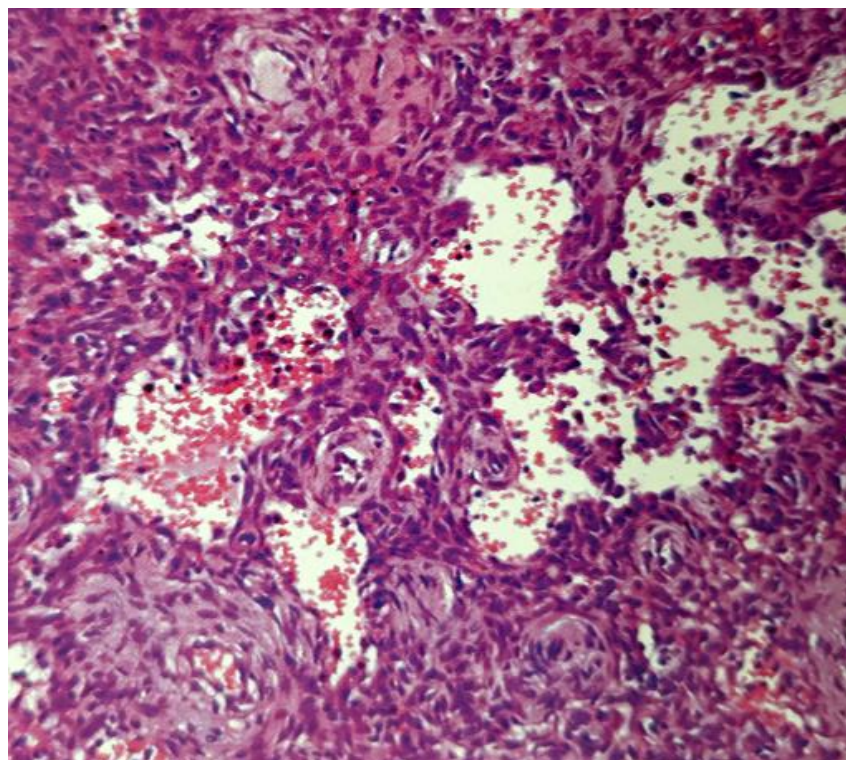


Photo : *Histiocytofibrome de forme anévrysmale*

(collection XVe journée FMC, Histoséminaire, Tumeurs conjonctives cutanées, 2019)

La forme atypique / pseudosarcomateuse / HCF avec des « cellules monstrueuses » atteint les femmes de 20-40 ans surtout au niveau des jambes et représente 7,6% des HCF (9). La lésion est souvent de grande taille, polypoïde, mal limitée et ayant une extension hypodermique. Les

HCF atypiques ont la même répartition topographique que la variante classique. En dermatoscopie, ces lésions ont une vascularisation accrue par rapport à la présentation habituelle des HCF. Ces aspects dermatoscopiques atypiques font évoquer d'autres diagnostics différentiels (carcinome basocellulaire, mélanome, naevus de Spitz) et peuvent parfois complexifier la démarche diagnostique (12). En histologie, les **cellules sont pléomorphes, « monstrueuses »**. On observe des plages de nécrose. Des mitoses atypiques sont possibles. Mais la lésion conserve des foyers d'HCF plus caractéristique, avec des noyaux réguliers, permettant d'orienter le diagnostic.

La difficulté diagnostique peut se poser avec un fibroxanthome atypique (FXA). La clinique reste une aide. En effet, le FXA atteint préférentiellement des personnes âgées sur peau insolaée. La lésion est souvent ulcérée.

Le taux de récurrences est de 20%.

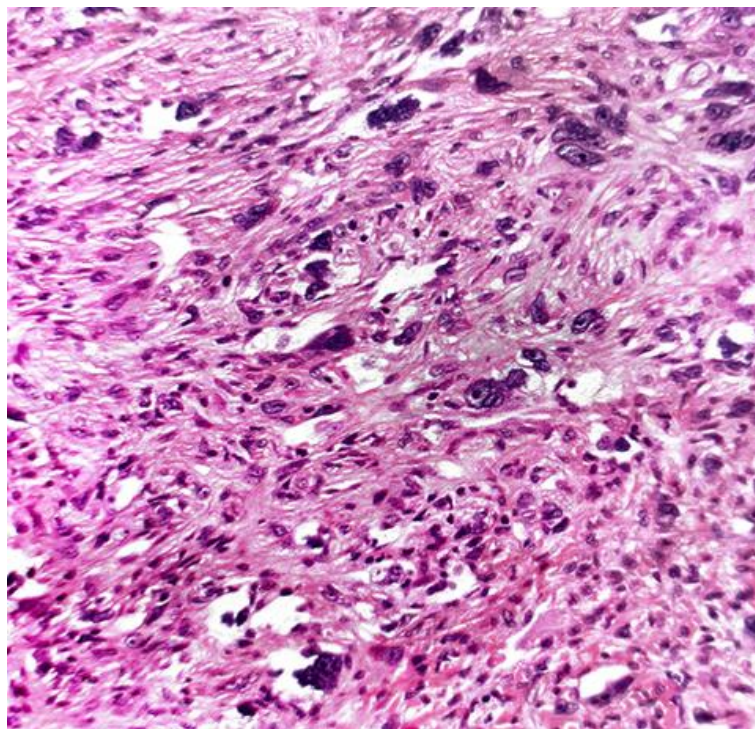


Photo : *Histiocytofibrome de forme atypique*

(collection XVe journée FMC, Histoséminaire, Tumeurs conjonctives cutanées, 2019)

3.1.5. Profil moléculaire des HCF

La présence d'anomalies génétiques communes dans les HCF confirment leur nature tumorale. Mises en évidence récemment par la FISH, le RNA-séquençage et le RT-PCR, des fusions impliquant des gènes de protéines kinases C (PRKCB et PRKCD) sont détectées dans 15 à 25% des lésions, indépendamment de la morphologie. Les protéines kinases C, phosphorylent d'autres protéines, et de ce fait sont impliquées dans différentes fonctions physiologiques de la cellule telles que les phénomènes d'apoptose, l'activation des plaquettes, la conformation de l'actine dans le cytosquelette, la modulation de l'activité des canaux ioniques, la sécrétion et la prolifération cellulaire. Trois partenaires de fusion ont été identifiés à ce jour : PDPN, CD63 et LAMTOR1. Il en résulte des protéines de fusion chimériques membranaires ectopiques avec une hyperactivation du domaine catalytique de la protéine kinase C (36,37).

Une étude décrit dans la variante anévrysmale, la translocation t(3;11)(p21;q13) à l'origine de deux gènes de fusion *NUMA1-SFMBT1* et *PRKCD-LAMTOR1*. Le NUMA1 joue un rôle dans l'organisation des microtubules et dans la division mitotique. Le SFMBT1 intervient dans le processus transcriptionnel. Cette translocation soutient l'hypothèse de la nature tumorale des HCF (38).

L'HCF épithélioïde (histiocytome fibreux épithélioïde), considéré comme une entité distincte de l'HCF conventionnel, présente des réarrangements du gène ALK dans 88% des cas. Cette lésion a été développée dans la paragraphe 3.1.4 *Variantes histologiques* (32,33).

3.1.6. Prise en charge

L'HCF est une lésion bénigne, ne nécessitant pas de prise en charge thérapeutique en dehors de considérations esthétiques, d'une lésion symptomatique ou de doute diagnostique. Le traitement est le plus souvent l'exérèse chirurgicale, mais on peut également proposer un traitement par cryothérapie, par laser de remodelage dermique ou par laser fractionné CO₂, ou encore par injection locale de corticoïdes. Les principales limitations de ces techniques alternatives à la chirurgie sont: une disparition incomplète de la lésion, un risque accru de récurrence locale ainsi que l'existence de certains effets secondaires spécifiques (remaniements cicatriciels, atrophie cutanée, hypo ou hyperpigmentation) (39).

Les variantes histologiques à risque nécessitent une reprise d'exérèse et une surveillance.

3.1.7. Pronostic

L'HCF classique ne récidive pas après une exérèse chirurgicale complète, alors que si l'exérèse est incomplète, le taux de récurrence locale est inférieur à 2% (7).

Les HCF cellulaires, anévrysmaux et atypiques présentent un risque majoré de récurrence locale (20% des cas). Les lésions à risque récidivent précocement, ce qui doit alarmer le clinicien.

Les métastases sont exceptionnelles et ont été décrites au niveau des poumons (34), des ganglions lymphatiques, des tissus mous et dans le foie, pouvant conduire au décès du patient. L'aspect histologique des métastases est identique à la lésion primitive, bien que les atypies puissent devenir plus ou moins marquées. L'intervalle médian entre l'apparition des lésions secondaires et le diagnostic est de 7 ans (7).

3.2. Les diagnostics différentiels histologiques d'histiocytofibrome

Les difficultés diagnostiques histopathologiques se rencontrent surtout en cas d'extension hypodermique et devant des formes morphologiques inhabituelles. Les diagnostics différentiels sont principalement constitués de néoplasies conjonctives cutanées à cellules fusiformes.

3.2.1. Le dermatofibrosarcome protuberans (Darier et Ferrand)

Le diagnostic différentiel principal, et le plus grave, est le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand (dermatofibrosarcome protuberans). Il survient également chez l'adulte jeune mais plutôt au niveau du tronc. Le dermatofibrosarcome protuberans (DFSP) se caractérise par une prolifération de cellules fusiformes monomorphes d'architecture storiforme. Les cellules pluri-nucléées sont exceptionnelles. Contrairement à l'HCF, il n'y a pas de sidérophages ou de cellules xanthomisées. Il n'y a pas d'hyperplasie épidermique pigmentée en regard et de trousseaux de collagène hyalin en périphérie lésionnelle comme dans l'HCF. L'extension hypodermique du DFS est caractéristique et se fait en disséquant les lobules adipocytaires, en isolant des adipocytes (« aspect en nid d'abeilles ») et s'étendant le long des septa fibreux.

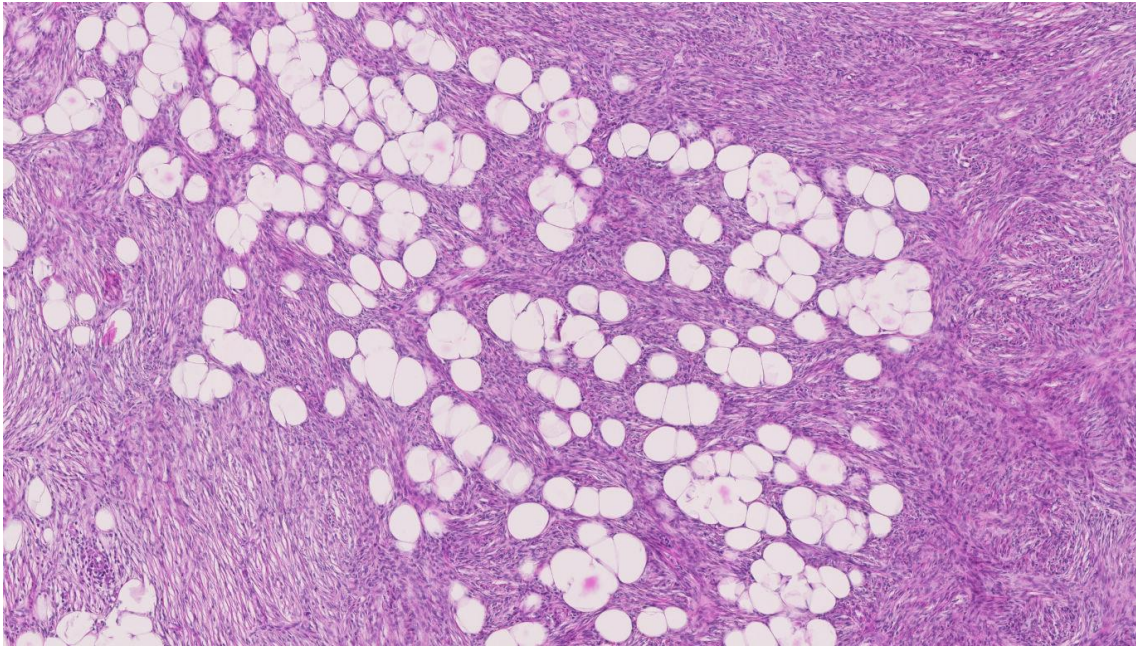


Photo : *Infiltration hypodermique du DFSP. Aspect en « nid d'abeilles ».*

L'immunohistochimie peut être une aide afin de distinguer cette lésion de l'HCF (elle sera discutée dans le paragraphe 3.3 *Aide de l'immunohistochimie pour le diagnostic des HCF*). Le DFS présente une translocation $t(17:22)(q22;q13)$ avec pour transcrite de fusion correspondant la protéine PDGF β -COL1A1. Une technique par RNAseq, RT-PCR ou FISH peut ainsi permettre d'assoir le diagnostic en cas de doute diagnostique. Cependant les techniques de RNAseq et de RT-PCR sont onéreuses. La FISH n'est pas réalisée dans tous les services d'anatomopathologie et cette technique n'est positive que dans 91% des cas (40).

3.2.2. Autres diagnostics différentiels

Par argument de fréquence, ce sont souvent *les remaniements cicatriciels* tels que la chéloïde ou la cicatrice hyperplasique qui posent un problème de diagnostic différentiel. Les annexes cutanées dans les remaniements cicatriciels sont refoulées en périphérie. Le réseau élastique est interrompu. On recherchera l'aspect caractéristique de fibres collageniques hyalinisées, isolées et « entrapées » de l'HCF.

Il peut également être évoqué l'éventualité d'un *mélanome régressif* ou d'un *mélanome desmoplastique*. La lésion est alors massive, asymétrique et très infiltrante. Elle détruit les annexes et a un fort tropisme nerveux. En IHC, Sox10 est positif.

La *tumeur fibrohistiocytaire plexiforme* atteint les adultes jeunes surtout au niveau des membres supérieurs. Cette lésion est de localisation dermo-hypodermique avec une extension musculaire possible. Elle est d'architecture nodulaire, faite de 3 types de cellules : histiocytaires arrondies, fibroblastiques fusiformes et de cellules géantes plurinucléées. Les cellules expriment CD68, CD10, AML et NKIC3.

La *fasciite nodulaire* est caractérisée par une prolifération rapide. Elle touche les adultes jeunes et se localise principalement au niveau des membres supérieurs. Elle est souvent de localisation hypodermique, parfois même aponévrotique ou musculaire. La lésion est bien limitée, faite de faisceaux cellulaires myofibroblastiques. On observe des zones plus myxoïdes et hypocellulaires au centre. On peut observer des cellules multinucléées d'allure ostéoclastique isolées. L'activité mitotique peut être élevée mais sans atypie. Les cellules lésionnelles expriment AML et HMGA-2. La FISH met en évidence un réarrangement du gène USP6.

Dans le *neurofibrome*, la prolifération tumorale est isolée, diffuse ou plexiforme. Elle se présente en faisceaux entrecroisés, composés de cellules fusiformes aux noyaux ondulés mêlées à des bandes de collagène et à des plages de matériel mucoïde. La positivité à l'immunohistochimie du Sox10, du CD34, du NF et d'EMA permet également de le distinguer de l'HCF.

La *tumeur fibreuse solitaire* peut être de localisation dermique. Sans « pattern » architectural, elle associe des zones hyper et hypocellulaires séparées par des bandes collagéniques hyalinisées. La vascularisation est hémangiopéricitaire. Les cellules lésionnelles expriment Stat6 nucléaire et CD34.

Comme le HCF, le *léiomyome* siège de préférence au niveau des membres mais le nodule est sensible à la palpation. La lésion est dermique pouvant s'étendre dans l'hypoderme. Elle est plus ou moins bien limitée, faite de faisceaux entrelacés de cellules fusiformes. L'immunohistochimie est une aide au diagnostic puisque la lésion exprime les marqueurs musculaires lisses (H-caldesmone, desmine).

Un des diagnostics le plus difficiles se pose avec le *fibroxanthome atypique* dans le cas d'HCF atypique. Il n'existe pas d'IHC spécifique et la clinique joue un rôle essentiel. Le FXA touche surtout les patients âgés sur une peau avec des dommages actiniques (région céphalique).

L'épiderme est souvent ulcéré en regard de la lésion. Il est également important de connaître les antécédents du patient afin d'éliminer une métastase cutanée.

La variante xanthomisée de l'HCF peut être difficile à distinguer du *xanthogranulome juvénile*. Il survient surtout chez les jeunes enfants et au niveau de la région cervico-faciale. La présence de polynucléaires éosinophiles, l'absence d'architecture storiforme et une bonne limitation lésionnelle sont des arguments en faveur du xanthogranulome juvénile.

3.3. Aide de l'immunohistochimie pour le diagnostic des histiocytobromes

3.3.1. Profil immunohistochimique des HCF

Le diagnostic histologique des formes classiques des HCF est souvent facile et ne nécessite pas d'aide immunohistochimique. L'immunohistochimie (IHC) devient intéressante dans les formes histopathologiques rares ou lors de l'extension hypodermique des HCF afin de le différencier du dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand (DFSP). Cependant il n'existe pas d'anticorps spécifique des HCF.

Les HCF expriment le **facteur XIIIa**, marqueur des dendrocytes dermiques mais qui est également positif dans les cicatrices, les angiokératomes acraux et les fibroxanthomes atypiques (2). Le facteur XIIIa n'est jamais utilisé en routine diagnostique d'HCF.

L'anticorps **CD34** est souvent utilisé afin de distinguer l'HCF du DFS. L'HCF a une expression prédominante dans les zones périphériques, contrairement au DFS qui a une expression intense et homogène dans 80% des cas. Cependant 25% des HCF ont une expression du CD34 diffuse et intense (41). L'utilisation de cet anticorps reste donc seulement une aide au diagnostic.

CD68 et **CD163** sont exprimés dans la population d'accompagnement histiocytaire des cellules lésionnelles.

On observe une expression fréquente du **CD10** (42).

AML et **desmine** sont exprimées lorsque les cellules sont fusiformes, en différenciation myofibroblastique (43).

Apolipoprotéine D (44) et **nestine** (45) sont exprimées dans les DFS, et pas dans les HCF.

Stromelysine-3 est exprimée dans les HCF et pas dans les DFS (46).

L'activité mitotique évaluée par **phosphohistone-H3** et **Ki67** est plus élevée dans les HCF, quel que soit le sous-type histologique, comparativement aux DFSPs (moins de 1 mitose par

champ à fort grossissement, sauf en cas de transformation sarcomateuse). Dans les HCF, cette activité mitotique est plus concentrée en périphérie lésionnelle (47).

A notre connaissance, aucune étude n'a permis à ce jour de mettre en évidence un anticorps d'une spécificité suffisante pour distinguer l'HCF du DFSP.

3.3.2. Immunomarquage de la cathepsine K

Faisant partie du groupe des cathepsines, cathepsine K (catK) est une protéase. Elle possède des propriétés de lyse collagénique et élastosique, impliquées dans le renouvellement de la matrice extracellulaire. CatK joue aussi un rôle essentiel dans la résorption osseuse ostéoclastique et dans l'homéostasie de la matrice extracellulaire des poumons. Peu étudiée dans la peau, elle pourrait jouer un rôle important dans l'homéostasie de la matrice extracellulaire dermique et dans l'équilibre dynamique entre la synthèse de la matrice et la dégradation protéique, évitant ainsi la formation des cicatrices hypertrophiques.

On observe une expression immunohistochimique de cette cathepsine dans la peau lors de remaniements cicatriciels récents, puis cette expression s'estompe avec le temps et disparaît dans un délai de trois ans. Les cicatrices chéloïdes expriment également catK. Cette expression semble aussi liée à la densité cellulaire élevée. CatK est positive en IHC dans le stroma des carcinomes basocellulaires et des carcinomes épidermoïdes. Elle n'est pas exprimée dans les fibroblastes normaux de la peau saine (48).

L'expression de catK a été étudiée sur une petite cohorte (34 cas de HCF et 18 cas de DFS) dans l'étude de Yan et al (46), elle était positive dans tous les HCF (34/34) et négative dans tous les cas DFS (0/18).

3.3.3. Immunomarquage de l'HMGA-2

HMGA-2 (Human high Mobility Group A) est un gène qui code pour une protéine qui modifie la structure chromatinienne et régule la transcription de plusieurs gènes, impliqués dans la différenciation cellulaire et dans l'oncogenèse. La famille des protéines HMG inclue également HMGA1a, HMGA1b, HMGA1c. Le gène HMGA-2 est situé sur la bande chromosomique 12q14.3. La protéine HMGA-2 est fortement exprimée durant le développement embryonnaire et elle est très faiblement exprimée à l'âge adulte. La surexpression d'HMGA-2 a été démon-

trée dans les néoplasies malignes pulmonaires et pancréatiques, dans des carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL et dans les néoplasies mammaires. Cette surexpression a été mise en évidence par RT-PCR et par étude immunohistochimique. Elle est souvent corrélée à un mauvais pronostic et à la présence de métastases. Le gène HMGA-2 joue également un rôle dans le développement et la différenciation des tissus mous. La protéine HMGA-2 est donc surexprimée dans les néoplasies mésoenchymateuses comme les tumeurs adipocytaires (lipome conventionnel, liposarcome bien différencié et dédifférencié), le sarcome épithélioïde, le synoviosarcome, le rhabdomyosarcome embryonnaire et le myxofibrosarcome. Cette protéine est également exprimée par des nombreuses tumeurs à cellules fusiformes comme la fasciite nodulaire, le schwannome, le myofibrome et le léiomyome.

Deux hypothèses s'affrontent. Cette surexpression pourrait être la cause de la prolifération cellulaire ou au contraire, sa conséquence. La surexpression serait induite par la prolifération cellulaire et certains facteurs de croissance. Dans quelques lésions comme les léiomyomes (49) et les angiomyxomes (50), il a été identifié des réarrangements au niveau du gène HMGA-2.

Des études récentes ont analysé également l'expression de l'anticorps HMGA-1 et/ou de l'HMGA-2 sur des petites cohortes (51,52). Dans l'étude de Li N et al., 96% des HCF exprimaient HMGA-2 (21/22) et 7% des DFSP (1/14). L'expression immunohistochimique d'HMGA-2 dans les HCF était intense et diffuse, alors qu'elle était faible et hétérogène dans les DFSP. Dans l'étude de Dreux et al., 88% des HCF exprimaient HMGA-2 (15/17) et aucun des DFSP (0/10).

3.4. Objectifs

L'objectif de ce travail est de tester la valeur diagnostique de catK et d'HMGA-2 pour le diagnostic différentiel entre l'HCF et le DFSP.

4. MATERIEL ET METHODES

4.1. Critères de sélection

De janvier 2013 à novembre 2018, tous les HCF diagnostiqués au sein du service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU de la Timone, Marseille, ont été inclus. Parmi ces HCF, on a étudié les HCF classiques ainsi que les formes histopathologiques rares. Nous avons également inclus des cas adressés pour avis diagnostique, et dont le diagnostic final retenu correspondait à un HCF.

Durant cette même période de sélection, tous les cas de DFSP diagnostiqués au sein du service ou transmis pour avis, ont été inclus.

4.2. Recueil des données cliniques et histopathologiques des histiocytobromes et des diagnostics différentiels

Les données cliniques furent extraites rétrospectivement à partir d'une base de données institutionnelle comportant le compte rendu anatomopathologique anonymisé de chaque patient avec le sexe, l'âge au moment du diagnostic, les renseignements cliniques fournis, la localisation lésionnelle et le diagnostic retenu.

L'étude immunohistochimique par catK a été réalisée sur la moitié des HCF de la cohorte et HMGA-2 sur l'autre moitié.

Les deux techniques immunohistochimiques (HMGA-2 et catK) ont été réalisées sur la cohorte des DFSP.

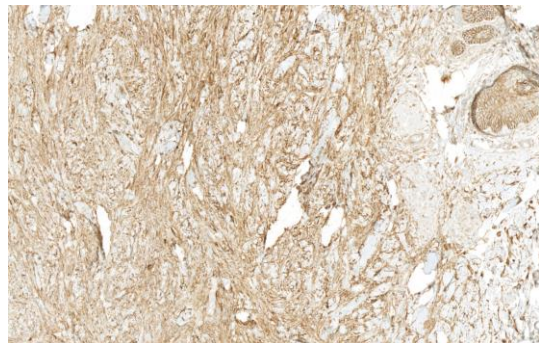
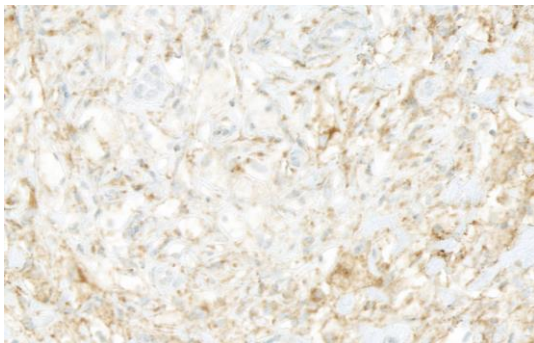
L'évaluation des résultats de l'immunohistochimie et la confirmation du résultat initial ont été réalisés en double lecture pour l'ensemble des HCF et des DFSP.

4.3. Etude immunohistochimique par la cathepsine K

La technique d'IHC a été réalisée sur l'appareil VENTANA-Benchmark-XT ou ULTRA. L'anticorps primaire était un anticorps monoclonal de souris de laboratoire ABCAM (Référence ab37259). La dilution était de 1/2000 (**Annexe 1**). Le témoin de positivité cytoplasmique interne était la gaine pilaire. L'intensité du témoin positif sur lame était considérée comme un marquage d'intensité de référence.

Une échelle de positivité de la cathepsine K était convenue selon les critères suivants :

- score 0 ou **négatif** (aucune des cellules tumorales ne présente de positivité cytoplasmique),
- score 1 ou **intensité faible** (l'intensité d'expression cytoplasmique des cellules tumorales est plus faible que l'intensité du marquage du témoin interne),
- score 2 ou **intensité forte** (l'intensité d'expression cytoplasmique des cellules tumorales est identique à celle du témoin interne).



Photos : *Intensité d'expression faible (à gauche) et forte (à droite) de CatK. L'expression forte est identique au témoin interne (la gaine pilaire).*

4.4. Etude immunohistochimique par l'HMGA-2

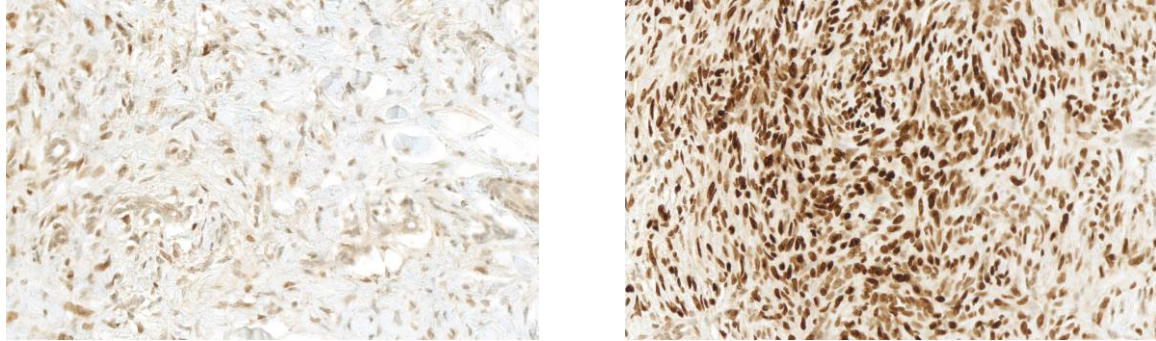
La technique d'IHC était réalisée sur le même appareil que la précédente. L'anticorps primaire était un anticorps polyclonal de lapin de BIOCHECK laboratoire (South San Francisco, Référence 59170AP) et était utilisé à une dilution de 1/1000 (**Annexe 2**). Un témoin de la positivité nucléaire de l'anticorps était présent sur chaque lame examinée.

Une échelle de positivité d'HMGA-2 était convenue selon les critères suivants :

- score 0 ou **étendue du marquage négative** (aucun noyau des cellules tumorales n'est positif),
- score 1 ou **étendue du marquage discrète** (moins de 25% des noyaux tumoraux positifs par champ à fort grossissement),
- score 2 ou **étendue du marquage faible** (positivité nucléaire tumorale entre 25% et moins de 50%),
- score 3 ou **étendue du marquage modérée** (positivité nucléaire tumorale entre 50% et moins de 75%)

- score 4 ou **étendue du marquage forte** (positivité nucléaire tumorale entre 75% et 100%).

Pour chaque score tumoral de l'échantillon analysé, **l'intensité du marquage** était précisée : **faible ou forte**. L'intensité du témoin positif sur lame était considérée comme un marquage fort.



Photos : *Intensité d'expression faible (à gauche) et forte (à droite) d'HMGA-2.*

4.5. Obligations légales du recueil de données et des ressources biologiques

Avant de commencer ce travail, un résumé du protocole de l'étude a été transmis au Portail d'Accès aux Données de Santé de l'AP-HM afin de nous guider dans nos démarches selon les règles définies par la Commission d'Accès aux Données de Santé du CHU. Cette étude est inscrite au registre RGPD/AP-HM sous le numéro : 2019-38. On peut donc considérer l'utilisation de ces données comme en règle de déclaration vis-à-vis du Règlement Général sur la Protection des Données.

4.6. Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients et des tumeurs ont été résumées selon leurs médianes avec l'écart interquartile (IQR) correspondant pour les variables quantitatives, ou leurs nombres et leurs fréquences pour les variables qualitatives. Un test du X^2 a été réalisée pour évaluer l'association entre le diagnostic de la tumeur (HCF Vs DFSP) et les caractéristiques suivantes de l'IHC : l'intensité d'expression de catK, positivité immunohistochimique de catK, l'étendue du

marquage immunohistochimique d'HMGA-2, l'intensité d'expression d'HMGA-2 et positivité immunohistochimique d'HMGA-2. Lorsque les conditions d'application du X^2 n'étaient pas remplies, il a été réalisé un test exact de Fisher.

Les performances de l'IHC, selon l'intensité d'expression et le pourcentage des cellules positives (étendue du marquage), ont été estimées selon la spécificité (Sp), sensibilité (Se), valeur prédictive positives (VPP) et valeur prédictive négative (VPN). Différentes stratégies diagnostiques comportant une ou plusieurs caractéristiques IHC ont été évaluées. L'objectif étant de rechercher le meilleur compromis entre la Sp et la Se, en privilégiant la Sp.

Enfin, pour évaluer le biais diagnostique associé à la possibilité de dégradation antigénique liée au vieillissement des blocs, l'association entre l'âge des blocs et l'intensité/pourcentage d'expression d'HMGA-2 et de catK a été estimée par régression linéaire.

Pour tous les tests statistiques, un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel RStudio : Integrated development environment for R (Version 1.2.5001), RStudio, Boston, MA.

5. RESULTATS

5.1. Données cliniques

Au total **139 HCF** répondaient aux critères d'inclusion issus de 139 patients, dont 9 correspondaient à des HCF cellulaires, 4 étaient xanthomisés, 2 paucicellulaires, 1 chéloïde et 1 sidéri-fère.

Le **Tableau 3** résume les caractéristiques générales de l'ensemble de la cohorte des 139 HCF.

Tableau 3 : *Caractéristiques générales de l'ensemble de la cohorte des HCF.*

(N = 139)	
SEXE	
F	88 (63)
M	51 (37)
AGE	
minimum-maximum	1 - 86
médiane (IQR)	45 (36, 57)
LOCALISATION	
Membre	92 (66)
Tronc	20 (14)
Acral	19 (14)
Tête et cou	8 (6)
<i>Les pourcentages sont indiqués entre les parenthèses. IQR : Inter-quartile range</i>	

Vingt-huit DFSP ont été inclus, issus de 28 patients. Les deux techniques IHC (HMGA-2 et la Cathepsine K) ont été réalisées sur la cohorte des DFSP.

L'**Annexe 3** résume les caractéristiques de la cohorte des DFSP.

5.2. Etude immunohistochimique par cathepsine K

L'étude immunohistochimique par la cathepsine K a été réalisée sur 70 HCF. 100% des HCF étaient positifs dont 60% avaient une forte expression immunohistochimique (identique à celle du témoin interne).

L'**Annexe 4** résume les caractéristiques de la cohorte de catK dans les HCF.

96% des DFSP étaient positifs pour catK, dont seulement 11% avaient une forte expression immunohistochimique (identique à celle du témoin interne).

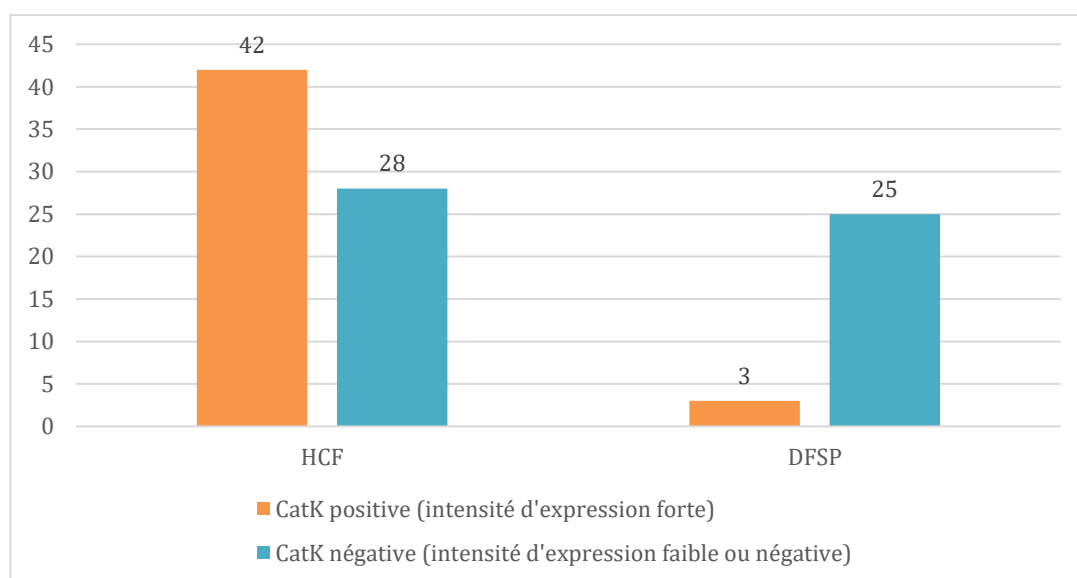
Le **Tableau 4** résume les résultats d'IHC de catK dans la cohorte des HCF et des DFSP si on considère seule une intensité d'expression forte comme positive.

		HCF Nombre (%)	DFSP Nombre (%)	p value
		70 (100)	28 (100)	
IHC de CatK	Positive (Intensité forte)	42 (60)	3 (11)	<0,001
	Négative (Intensité faible ou négative)	28 (40)	25 (89)	
<i>Les pourcentages sont indiqués entre les parenthèses.</i> <i>Intensité forte : intensité d'expression IHC est identique à celle du témoin interne</i> <i>Intensité faible : intensité d'expression IHC est plus faible que l'intensité du marquage du témoin interne</i>				

Le **Tableau 5** résume l'ensemble des résultats d'IHC de catK dans la cohorte des HCF et des DFSP.

		HCF	DFSP	p value
		Nombre (%)	Nombre (%)	
		70 (100)	28 (100)	
Intensité d'expression de CatK	Forte	42 (60)	3 (11)	<0,001
	Faible	28 (40)	24 (86)	
	Négative	0 (0)	1 (4)	
IHC de CatK	Positive (indépendamment de l'intensité)	70 (100)	27 (96)	0,28
	Négative	0 (0)	1 (4)	

Les pourcentages sont indiqués entre les parenthèses.
Intensité forte : intensité d'expression IHC est identique à celle du témoin interne
Intensité faible : intensité d'expression IHC est plus faible que l'intensité du marquage du témoin interne



Cet histogramme synthétise les résultats de catK.

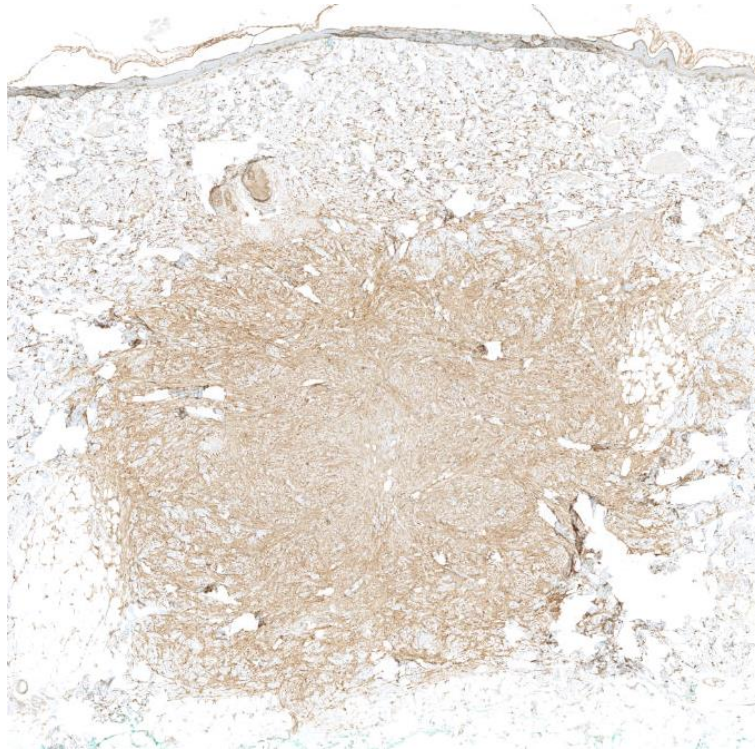


Photo : Forte intensité d'expression de catK dans un HCF

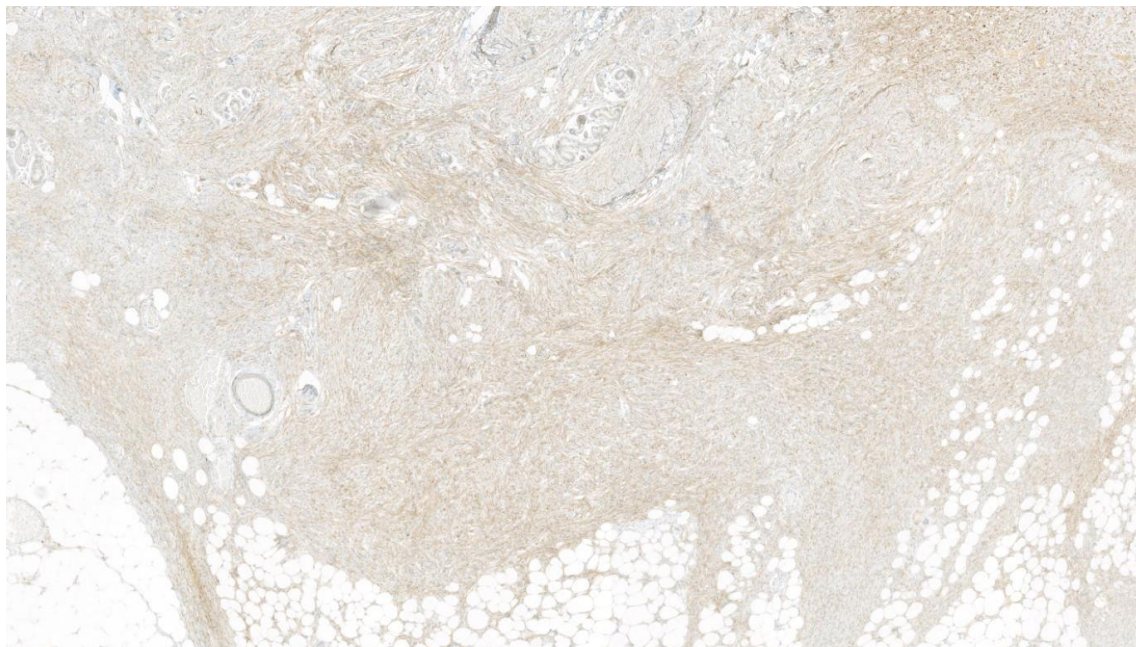


Photo : Faible intensité d'expression de catK dans un DFSP.

5.3. Etude immunohistochimique par l'HMGA-2

L'étude immunohistochimique par HMGA-2 a été réalisée sur 69 cas.

51% des HCF étaient positifs. Une expression tumorale diffuse et étendue était observée dans 16% des lésions (étendue de marquage forte). L'intensité d'expression forte (identique à celle du témoin) était observée dans 20% des cas.

L'Annexe 5 résume les caractéristiques de la cohorte d'IHC d'HMGA-2 des HCF.

25% des DFSP étaient positifs. Dans 11% des lésions, presque toutes les cellules lésionnelles étaient marquées (étendue de marquage forte). L'intensité d'expression forte (identique à celle du témoin) était observée dans seulement 4% des cas.

Le Tableau 6 résume les résultats d'IHC d'HMGA-2 dans les HCF et les DFSP.

		HCF	DFSP	p value
		Nombre (%)	Nombre (%)	
		69 (100)	28 (100)	
IHC d'HMGA-2	Positive	35 (51)	7 (25)	0,02
	Négative	34 (49)	21 (75)	
Intensité d'expression d'HMGA-2	Forte	14 (20)	1 (4)	0,04
	Faible	21 (30)	6 (21)	
	Négative	34 (50)	21 (75)	
Etendue du marquage d'HMGA-2	Forte	11 (16)	3 (11)	0,13
	Modérée	11 (16)	2 (7)	
	Faible	8 (12)	0 (0)	
	Discrète	5 (7)	2 (7)	
	Négative	34 (49)	21 (75)	

Les pourcentages sont indiqués entre les parenthèses.

Etendue du marquage IHC négative : aucun noyau des cellules tumorales n'est positif

Etendue du marquage IHC discrète : moins de 25% des noyaux tumoraux positifs par champ à fort grossissement

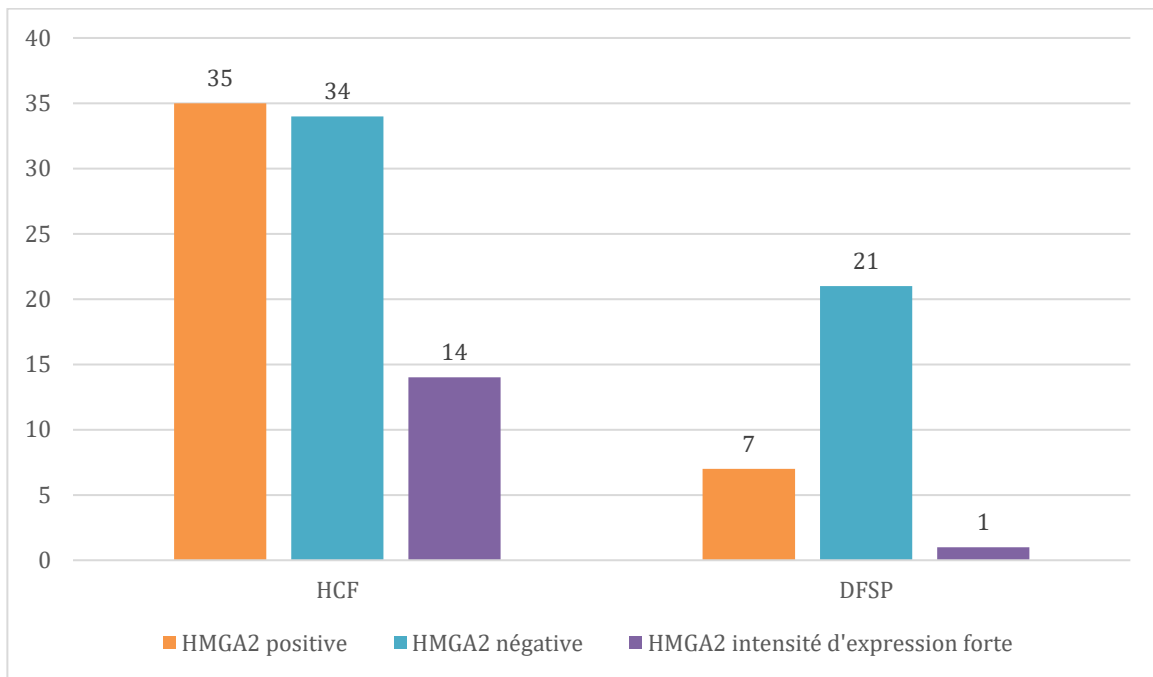
Etendue du marquage IHC faible : positivité nucléaire tumorale entre 25% et moins de 50%

Etendue du marquage IHC modérée : positivité nucléaire tumorale entre 50% et moins de 75%

Etendue du marquage IHC forte : positivité nucléaire tumorale entre 75% et 100%

Intensité forte : intensité d'expression IHC est identique à celle du témoin sur lame

Intensité faible : intensité d'expression IHC est plus faible que l'intensité du marquage du témoin sur lame



Cet histogramme synthétise les résultats d'HMGGA-2.

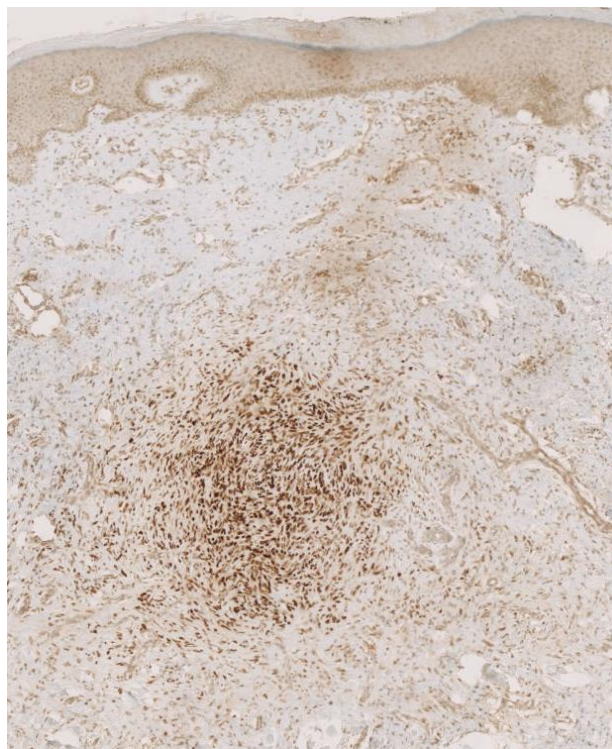


Photo : Forte intensité d'expression d'HMGGA-2 dans un HCF.

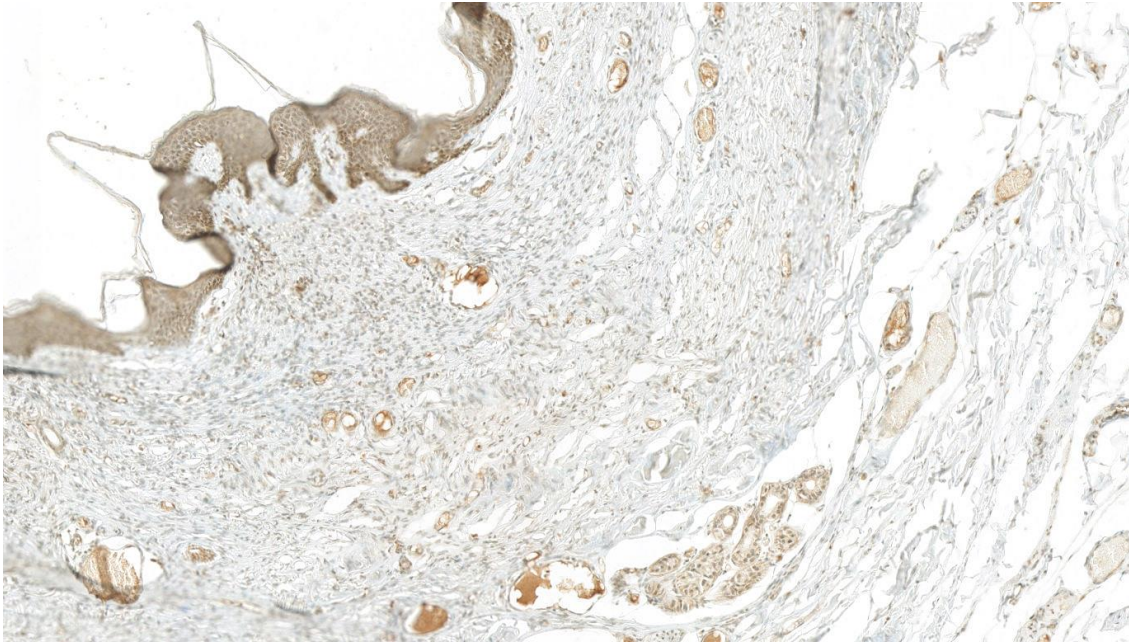


Photo : Faible intensité d'expression d'HMGA-2 dans un DFSP.

5.4. Caractérisation immunohistochimique par sous-type histologique des HCF.

Le **Tableau 6** résume les résultats d'IHC de catK et d'HMGA-2 pour les variantes histologiques rares des HCF.

Tableau 6 : Résultats d'IHC de catK et d'HMGA-2 pour les variantes histologiques rares des HCF.

Variant histologique de l'HCF	IHC CatK		IHC HMGA-2	
	positive	négative	positive	négative
Cellulaire	5/5	0/5	3/4	1/4
Xanthomisé	2/2	0/2	1/2	1/2
Paucicellulaire	1/1	0/1	0/1	1/1
Chéloïde	1/1	0/1	-	-
Sidérifère	-	-	1/1	0/1

5.5. Analyse des résultats

5.5.1. Association entre diagnostique différentiel et immunohistochimie

Parmi l'ensemble des variables testées (détaillées dans 4.6 *Analyses statistiques*) et analysées séparément, les variables statistiquement significatives sont :

- l'IHC de catK (si on considère seule l'intensité d'expression forte comme positive) : $p < 0,001$
- l'intensité d'expression de catK : $p < 0,001$
- l'IHC d'HMGA-2 : $p = 0,02$
- l'intensité d'expression d'HMGA-2 : $p = 0,04$

5.5.2. Performances

Les performances ont été optimales lorsque l'on combinait : une forte intensité d'expression cytoplasmique de catK, un marquage étendu et diffus d'HMGA-2 et une forte intensité d'expression nucléaire d'HMGA-2. Dans le cadre de cette combinaison, une seule des conditions devait être remplie pour considérer l'IHC en faveur du diagnostic d'HCF. La Se, la Sp, la VPP et la VPN de l'IHC étaient respectivement de 100% (IC95%, 94-100), 82% (IC95%, 63-94), 92% (IC95%, 82-97) et 100% (IC95%, 85-100).

Le **Tableau 7** résume les performances des tests IHC.

Tableau 7 : Performances de CatK et d'HMGA-2 pour le diagnostic différentiel entre HCF et DFSP.

	Se		Sp		VPP		VPN	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
IHC d'HMGA-2	50	38-62	75	54-88	83	68-92	38	25-52
Intensité d'expression forte de CatK	60	48-72	89	72-98	93	82-99	47	33-61
Combinaison : Intensité d'expression forte de CatK=2 ou d'HMGA-2 ou étendue du marquage forte d'HMGA-2	100	94-100	82	63-94	92	82-97	100	85-100
IC : Intervalle de confiance, CatK : cathepsine K, Se : sensibilité, Sp : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative								

5.6. Age des blocs

Au moment de l'étude en 2019, les blocs d'inclusion en paraffine les plus anciens étaient âgés de 6 ans (2013) après la chirurgie initiale. Pour prendre en compte la dégradation antigénique liée au vieillissement des blocs, la positivité du signal a été analysée en tenant compte de la date à laquelle le prélèvement a été reçu dans le laboratoire d'anatomopathologie. Aucune différence statistique significative pour les anticorps analysés n'a été mise en évidence ($p=0,9$ pour l'expression IHC de catK, $p=0,2$ pour HMGA-2).

L'analyse sur des lames entières n'a pas mis en évidence un phénomène de zone au niveau de l'immunomarquage quel que soit l'anticorps utilisé.

6. DISCUSSION

L'HCF est une tumeur cutanée fréquente qui se présente la plupart du temps sous sa forme histologique classique. Son diagnostic ne présente pas de difficulté et ne nécessite pas d'aide immunohistochimique. C'est dans les formes histopathologiques rares ou lors de l'extension hypodermique de l'HCF afin de le différencier du DFSP que l'immunohistochimie pourrait être une aide diagnostique. N'ayant pas d'anticorps spécifique, quelques études sur des cohortes de petites tailles rapportent la positivité de catK et d'HMGA-2 dans les HCF.

Notre étude avait pour objectif de tester la valeur diagnostique de catK et d'HMGA-2 entre l'HCF et de le DFSP.

Tous les HCF et 96% des DFSP exprimaient la catK mais son intensité était variable. Concernant l'HMGA-2, la moitié des HCF étaient positifs alors qu'on observait un marquage immunohistochimique seulement dans un quart des DFSP.

En combinant les facteurs comme une forte intensité d'expression cytoplasmique de catK, une étendue diffuse du marquage immunohistochimique d'HMGA-2 et une forte intensité d'expression nucléaire d'HMGA-2, on augmentait les performances du test immunohistochimique. Dans le cadre de cette combinaison, une seule des conditions devait être remplie pour considérer l'IHC en faveur du diagnostic d'HCF.

La Sp, Se, VPP et VPN étaient respectivement de 82%, 100%, 92% et 100%.

L'expression immunohistochimique de catK a déjà été étudiée par une autre équipe sur une petite cohorte (34 cas de HCF et 18 cas de DFS) (46). Elle était positive dans tous les HCF (34/34) et négative dans tous les cas DFSP (0/18).

Ces résultats sont concordants avec notre étude pour une positivité constante dans les HCF. Cependant, notre cohorte montre également une positivité presque constante de catK dans les DFSP (un seul cas était négatif), alors que dans l'étude de Yan et al., tous les cas étaient négatifs. Cette différence des résultats pour les DFSP peut être expliquée par des anticorps différents utilisés lors des études et par les différents seuils de positivité choisis.

Les auteurs ont rapporté avoir utilisé un anticorps monoclonal de souris aux références différentes de celles de notre étude (les références sont notées en **Annexe 5**) à une dilution 1/500 alors que dans notre étude, la dilution était de 1/1000.

Dans l'étude de Yan et al., les auteurs ont choisi un score de positivité immunohistochimique basé sur le pourcentage des cellules tumorales positives (0 (<5%), 1 (5-25%), 2 (26-50%), 3 (51-75%) et 4 (>76%)). Pour l'ensemble des 34 HCF, le score des cellules tumorales positives était de 4 (>76%).

Dans notre étude, nous avons choisi une échelle de positivité de catK en se basant sur l'intensité d'expression cytoplasmique (faible ou forte). Ce choix a été dicté par la positivité d'expression presque constante et diffuse de catK dans notre cohorte des HCF et des DFSP, seule l'intensité d'expression était variable. Cette intensité était forte dans les HCF et faible dans les DFSP.

Concernant l'expression immunohistochimique d'HMGA-2 dans les HCF et les DFSP, peu d'études ont été réalisées. Ces études ont été conduites sur des petites cohortes (22 et 17 cas).

Dans l'étude de Li N et al. (51), 96% des HCF exprimaient HMGA-2 (21/22) et 7% des DFSP (1/14). Seule une intensité de marquage intense identique au témoin était prise en compte. Quatre groupes de résultats immunohistochimiques ont été créés (négatif (moins de 10% de cellules positives), faible (entre 10% et 30% des cellules positives), modéré (entre 31% et 70%), fort (plus de 70% de positivité)).

Ainsi les auteurs n'ont pas considéré comme positive l'intensité d'expression immunohistochimique faible (plus faible que celle du témoin) ou un pourcentage de cellules marquées inférieur à 10%, contrairement à notre étude. Cette différence d'interprétation immunohistochimique pourrait expliquer les résultats discordants dans la cohorte des DFSP qui ont une intensité d'expression faible.

Les auteurs précisent que l'expression immunohistochimique d'HMGA-2 dans les HCF était intense et diffuse alors qu'elle était faible et hétérogène dans le DFSP. Dans notre étude, les HCF présentaient également une expression diffuse et intense d'HMGA-2.

Les DFSP avaient une expression faible. Nous n'avons pas noté de différence d'intensité d'expression immunohistochimique au sein des lésions ni au niveau des foyers de transformation fibrosarcomateuse.

Dans l'étude de Dreux et al. (52), 88% des HCF expriment HMGA-2 (15/17) et aucun des DFSP (0/10). La Se était de 88% et la Sp était de 100%. Les auteurs considéraient que l'IHC était positive si au moins un seul noyau cellulaire lésionnel était marqué par champ à fort grossissement ce qui est différent de l'étude précédente. Les auteurs n'ont pas fourni des résultats

détaillés mais ont spécifié que parmi les HCF positifs, trois cas seulement avaient une positivité inférieure à 50% des cellules.

Dans notre cohorte, la proportion des HCF exprimant HMGA-2, quel que soit la dilution, est inférieure par rapport aux résultats de ces deux études précédentes et la proportion des DFSP positifs était, à l'inverse, supérieure. La Se est de 16% et la Sp est de 89% (pour une étendue de marquage forte). Ces résultats sont également inférieurs par rapport à la Se et Sp de l'étude de Dreux et al.

Encore une fois, cette discordance des résultats peut être expliquée par les anticorps utilisés différents de notre étude. Ces anticorps peuvent avoir des affinités différentes aux épitopes d'HMGA-2. Les références des anticorps utilisés et leurs dilutions respectives sont répertoriées en **Annexe 6**.

Dans les études de Li N et al. Et de Dreux et al., les dilutions sont moins importantes que la nôtre, ce qui a pu jouer un rôle dans la discordance des résultats.

En comparant nos résultats et ceux des études précédentes, il paraît nécessaire d'homogénéiser les techniques immunohistochimiques en sélectionnant des anticorps aux mêmes références et en choisissant les dilutions les plus optimales. Il serait également intéressant de redéfinir les seuils de positivité immunohistochimique des tests.

Concernant les limites de notre étude, l'immunomarquage par catK et HMGA-2 n'a pas été réalisé sur les mêmes patients de la cohorte des HCF (139 patients au total, 70 ont bénéficié de l'IHC par catK et 69 de l'IHC par HMGA-2). Ce choix stratégique a été dicté par un manque de ressources techniques. Cependant, il n'y a pas eu de différence observable entre les deux sous-groupes choisis pour chaque anticorps, et cela ne devrait pas entraîner de biais systématique. En revanche, cela entraîne une baisse de puissance dans notre analyse.

Dans notre étude, nous avons observé une différence d'intensité du marquage d'HMGA2. Un nouveau lot reçu avait une intensité de marquage plus forte au niveau du témoin que le lot précédent. Tous les cas ont été refaits avec un même lot. On peut émettre l'hypothèse de l'hétérogénéité d'intensité d'un lot à l'autre alors que les références de l'anticorps restent inchangées.

Nos résultats permettent de conclure que l'expression immunohistochimique de catK ou d'HMGA-2 doit être positive sur la quasi-totalité des cellules lésionnelles et l'intensité d'expression doit être forte pour pouvoir conclure avec certitude à un HCF et non un DFSP. Cependant, ces anticorps sont exprimés également dans d'autres lésions. Une forte expression élimine donc un DFSP mais pas les autres diagnostics différentiels de l'HCF. CatK est exprimée dans des cicatrices récentes et dans des cicatrices chéloïdes (48). Les remaniements cicatriciels peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec un HCF. Cet anticorps est également exprimé dans les mélanomes (91%) au potentiel évolutif plus agressif (53).

HMGA-2 est exprimé par des tumeurs adipeuses comme les lipomes conventionnels (84%), les liposarcomes bien différenciés (86%) et dédifférenciés (67%). Cette expression est également observée dans certains sarcomes comme le sarcome épithélioïde (33%), le synoviosarcome (14%), le rhabdomyosarcome embryonnaire (36%) et le myxofibrosarcome (26%). Cet anticorps est également exprimé par des nombreuses tumeurs à cellules fusiformes comme la fasciite nodulaire (90%), le schwannome (20%), le myofibrome (33%) et le léiomyome (31%) (52). Malgré cette positivité dans des nombreuses lésions, une forte expression d'HMGA-2 n'est observée que dans les tumeurs adipeuses qui ne posent pas de souci dans le diagnostic différentiel avec un HCF.

Enfin, même si les excellentes performances obtenues avec le test combinant une forte intensité d'expression cytoplasmique de catK, une forte étendue du marquage d'HMGA-2 et une forte intensité d'expression d'HMGA-2, témoignent dans notre série d'une bonne capacité de discrimination entre les HCF et les DFSP, ces résultats nécessiteraient une vérification sur cohorte externe afin d'être validés.

7. CONCLUSION

Les histiocytofibromes présentent une expression constante de cathepsine K et l'expression d'HMGA-2 est observée dans 50% des cas.

Concernant les dermatofibrosarcomes protuberans, nos données contredisent les résultats des études menées précédemment sur des cohortes de plus petite taille et mettent en évidence une positivité de cathepsine K presque constante, et une expression d'HMGA-2 dans environ un quart des cas. Ces positivités immunohistochimiques ont cependant une faible intensité d'expression.

Pour ces deux anticorps, si on analyse l'expression immunohistochimique de façon quantitative et qualitative, on atteint une bonne spécificité diagnostique afin de distinguer ces deux lésions. Une seule de ces conditions suffit pour considérer l'immunohistochimie en faveur du diagnostic d'histiocytofibrome : la positivité de la totalité des cellules lésionnelles pour HMGA-2 ou une forte intensité d'expression de cathepsine K ou d'HMGA-2.

Ces anticorps, combinés, paraissent utiles en complément du panel diagnostique habituel (CD34) permettant de distinguer ces deux lésions dans les cas difficiles où la biologie moléculaire n'est pas réalisable, mise en défaut ou discordante avec la morphologie constatée.

En synthèse, HMGA-2 et cathepsine K présentent des performances diagnostiques imparfaites isolément, meilleures en combinaison, et peuvent servir d'aide supplémentaire mais pas de substitution aux standards immunohistochimiques et moléculaires habituels.

8. BIBLIOGRAPHIE

1. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cited 2019 Jul 18]. Available from: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=histiocytome>
2. Cerio R, Spaul J, Jones EW. Histiocytoma cutis: a tumour of dermal dendrocytes (dermal dendrocytoma). *Br J Dermatol*. 1989 Feb;120(2):197–206.
3. Han TY, Chang HS, Lee JHK, Lee W-M, Son S-J. A Clinical and Histopathological Study of 122 Cases of Dermatofibroma (Benign Fibrous Histiocytoma). *Ann Dermatol*. 2011 May;23(2):185–92.
4. Bittencourt M de JS, de Miranda MFR, de Parijós AM, Mesquita LB, da Fonseca DM, Jambo DAA. Dermatofibroma in a black tattoo: report of a case. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):614–6.
5. Zelger BG, Zelger B. Dermatofibroma (fibrous histiocytoma): an inflammatory or neoplastic disorder? *Histopathology*. 2001 Apr;38(4):379–81.
6. Curry JL, Goulder SJ, Nickoloff BJ. Occurrence of a basal cell carcinoma and dermatofibroma in a smallpox vaccination scar. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2008 Jan;34(1):132–3; discussion 133-134.
7. Doyle LA, Fletcher CDM. Metastasizing 'benign' cutaneous fibrous histiocytoma: a clinicopathologic analysis of 16 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013 Apr;37(4):484–95.
8. Ng MSY, Foong AYW, Koh MJA. Ulcerated Giant Dermatofibroma following Routine Childhood Vaccination in a Young Boy. *Case Rep Dermatol*. 2016 Aug;8(2):210–7.
9. Gonzalez S, Duarte I. Benign fibrous histiocytoma of the skin. A morphologic study of 290 cases. *Pathol Res Pract*. 1982 Oct;174(4):379–91.
10. Sun C, Wang S, Li B, Sun X. A huge benign fibrous histiocytoma arising from the renal capsule: report of a case. *BMC Nephrol*. 2019 Feb 21;20(1):62.
11. Numata A, Masuda T, Okayasu T, Hashimoto M, Tanabe T. [A case of benign fibrous histiocytoma of the lung in a child]. *Zasshi J Nihon Kyobu Geka Gakkai*. 1989 Feb;37(2):350–4.
12. Genc Y, Akay BN, Okcu Heper A, Rosendahl C, Erdem C. Dermatopathological characteristics of dermatofibromas from dermatoscopic clues. *Int J Dermatol*. 2019 Jul 1;
13. Panicker VV, Dharmaratnam AD, Seethalekshmy NV. Plaque Like Giant Dermatofibroma: A Case Report. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2017 Mar;10(1):51–3.
14. Beatrous SV, Riahi RR, Grisoli SB, Cohen PR. Associated conditions in patients with multiple dermatofibromas: Case reports and literature review. *Dermatol Online J*. 2017 Sep 22;23(9).
15. Kanitakis J, Carbonnel E, Delmonte S, Livrozet JM, Faure M, Claudy A. Multiple eruptive dermatofibromas in a patient with HIV infection: case report and literature review. *J Cutan Pathol*. 2000 Jan;27(1):54–6.
16. Fitzpatrick TB, Gilchrist BA. Dimple sign to differentiate benign from malignant pigmented cutaneous lesions. *N Engl J Med*. 1977 Jun 30;296(26):1518.

17. Zelger B, Zelger BG, Burgdorf WHC. Dermatofibroma-a critical evaluation. *Int J Surg Pathol*. 2004 Oct;12(4):333-44.
18. Zaballos P, Puig S, Llambrich A, Malvehy J. Dermoscopy of dermatofibromas: a prospective morphological study of 412 cases. *Arch Dermatol*. 2008 Jan;144(1):75-83.
19. Bulut T, Celik B. Clear Cell Dermatofibroma on the Chest Wall: A Case Report and Its Diagnostic Traps. *Indian Dermatol Online J*. 2018 Aug;9(4):265-7.
20. Sánchez Yus E, Soria L, de Eusebio E, Requena L. Lichenoid, erosive and ulcerated dermatofibromas. Three additional clinico-pathologic variants. *J Cutan Pathol*. 2000 Mar;27(3):112-7.
21. Chang SE, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Subcutaneous dermatofibroma showing a depressed surface. *Int J Dermatol*. 2001 Jan;40(1):77-8.
22. Barker SM, Winkelmann RK. Inflammatory lymphadenoid reactions with dermatofibroma/histiocytoma. *J Cutan Pathol*. 1986 Jun;13(3):222-6.
23. Aiba S, Terui T, Tagami H. Dermatofibroma with diffuse eosinophilic infiltrate. *Am J Dermatopathol*. 2000 Jun;22(3):281-4.
24. Quintana FSL, Almeida HL de, Ruas CP, Jorge VM. Scanning electron microscopy of dermatofibroma. *An Bras Dermatol*. 2019 Jul 29;94(3):358-60.
25. Kim JM, Cho HJ, Moon S-H. Rare experience of keloidal dermatofibroma of forehead. *Arch Craniofacial Surg*. 2018 Mar;19(1):72-4.
26. Moon A, Yoon N, Kim H-S. Myxoid dermatofibroma on a great toe: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):7605-9.
27. Kuo TT, Chan HL. Ossifying dermatofibroma with osteoclast-like giant cells. *Am J Dermatopathol*. 1994 Apr;16(2):193-5.
28. Papalás JA, Balmer NN, Wallace C, Sangüeza OP. Ossifying dermatofibroma with osteoclast-like giant cells: report of a case and literature review. *Am J Dermatopathol*. 2009 Jun;31(4):379-83.
29. Signet Ring Dermatofibroma, a Rare and Confusing Variant. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 May 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26155484>
30. Aloí F, Albertazzi D, Pippione M. Dermatofibroma with granular cells: a report of two cases. *Dermatol Basel Switz*. 1999;199(1):54-6.
31. Rhee D-Y, Lee H-W, Chung W-K, Chang S-E, Lee M-W, Choi J-H, et al. Giant dermatofibroma with granular cell changes: side-effect of bee-venom acupuncture? *Clin Exp Dermatol*. 2009 Jul;34(5):e18-20.
32. Felty CC, Linos K. Epithelioid Fibrous Histiocytoma: A Concise Review. *Am J Dermatopathol*. 2018 Oct 4;
33. Epithelioid cell histiocytoma with SQSTM1-ALK fusion: a case report. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 May 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29747676>

34. Zhong Y, Wang J. [Cellular fibrous histiocytoma: a clinicopathologic analysis of 27 cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2013 Mar;42(3):153–7.
35. Antony A, Kiran CM, Phansalkar M, Jothi C, Jayakar J. Aneurysmal Variant of Fibrous Histiocytoma- A Rare Entity Known for Recurrence. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2017 Jun;11(6):ED08–9.
36. Walther C, Hofvander J, Nilsson J, Magnusson L, Domanski HA, Gisselsson D, et al. Gene fusion detection in formalin-fixed paraffin-embedded benign fibrous histiocytomas using fluorescence in situ hybridization and RNA sequencing. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 2015 Sep;95(9):1071–6.
37. Płaszczycza A, Nilsson J, Magnusson L, Brosjö O, Larsson O, Vult von Steyern F, et al. Fusions involving protein kinase C and membrane-associated proteins in benign fibrous histiocytoma. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Aug;53:475–81.
38. Panagopoulos I, Gorunova L, Bjerkehagen B, Lobmaier I, Heim S. LAMTOR1-PRKCD and NUMA1-SFMBT1 fusion genes identified by RNA sequencing in aneurysmal benign fibrous histiocytoma with t(3;11)(p21;q13). *Cancer Genet*. 2015 Nov;208(11):545–51.
39. Wang AS, Larsen L, Chang S, Phan T, Jagdeo J. Treatment of a symptomatic dermatofibroma with fractionated carbon dioxide laser and topical corticosteroids. *J Drugs Dermatol JDD*. 2013 Dec;12(12):1483–4.
40. Zhang Z, Chen H, Chen M, He X, Wang Y, Zhang H. Application of COL1A1-PDGFB fusion gene detection by fluorescence in situ hybridization in biopsy tissue of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dermatol*. 2017 Jul;44(7):798–802.
41. Kahn HJ, Fekete E, From L. Tenascin differentiates dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with CD34 and factor XIIIa. *Hum Pathol*. 2001 Jan;32(1):50–6.
42. de Feraudy S, Mar N, McCalmont TH. Evaluation of CD10 and procollagen 1 expression in atypical fibroxanthoma and dermatofibroma. *Am J Surg Pathol*. 2008 Aug;32(8):1111–22.
43. Volpicelli ER, Fletcher CDM. Desmin and CD34 positivity in cellular fibrous histiocytoma: an immunohistochemical analysis of 100 cases. *J Cutan Pathol*. 2012 Aug;39(8):747–52.
44. West RB, Harvell J, Linn SC, Liu CL, Prapong W, Hernandez-Boussard T, et al. Apo D in soft tissue tumors: a novel marker for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol*. 2004 Aug;28(8):1063–9.
45. Mori T, Misago N, Yamamoto O, Toda S, Narisawa Y. Expression of nestin in dermatofibrosarcoma protuberans in comparison to dermatofibroma. *J Dermatol*. 2008 Jul;35(7):419–25.
46. Yan X, Takahara M, Xie L, Tu Y, Furue M. Cathepsin K expression: a useful marker for the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology*. 2010 Sep;57(3):486–8.
47. Agarwal A, Gopinath A, Tetzlaff MT, Prieto VG. Phosphohistone-H3 and Ki67: Useful Markers in Differentiating Dermatofibroma From Dermatofibrosarcoma Protuberans and Atypical Fibrohistiocytic Lesions. *Am J Dermatopathol*. 2017 Jul;39(7):504–7.
48. Rüniger TM, Quintanilla-Dieck MJ, Bhawan J. Role of cathepsin K in the turnover of the dermal extracellular matrix during scar formation. *J Invest Dermatol*. 2007 Feb;127(2):293–7.

49. Mine N, Kurose K, Nagai H, Doi D, Ota Y, Yoneyama K, et al. Gene fusion involving HMGIC is a frequent aberration in uterine leiomyomas. *J Hum Genet.* 2001;46(7):408–12.
50. Medeiros F, Erickson-Johnson MR, Keeney GL, Clayton AC, Nascimento AG, Wang X, et al. Frequency and characterization of HMGA2 and HMGA1 rearrangements in mesenchymal tumors of the lower genital tract. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007 Nov;46(11):981–90.
51. Li N, McNiff J, Hui P, Manfioletti G, Tallini G. Differential expression of HMGA1 and HMGA2 in dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: potential diagnostic applications, and comparison with histologic findings, CD34, and factor XIIIa immunoreactivity. *Am J Dermatopathol.* 2004 Aug;26(4):267–72.
52. Dreux N, Marty M, Chibon F, Vélasco V, Hostein I, Ranchère-Vince D, et al. Value and limitation of immunohistochemical expression of HMGA2 in mesenchymal tumors: about a series of 1052 cases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2010 Dec;23(12):1657–66.
53. Petricevic SJ, Pavlovic A, Capkun V, Becic K, Durdov MG. Cathepsin K expression in melanoma is associated with metastases. *Histol Histopathol.* 2017 Jul;32(7):711–6.

9. ANNEXES

9.1. Annexe 1 : fiche technique de l'anticorps cathepsine K



Product datasheet

Anti-Cathepsin K antibody [3F9] ab37259

13 References 3 Images

Overview

Product name	Anti-Cathepsin K antibody [3F9]
Description	Mouse monoclonal [3F9] to Cathepsin K
Host species	Mouse
Tested applications	Suitable for: ELISA, WB, IP, IHC-P, Flow Cyt
Species reactivity	Reacts with: Human
Immunogen	Recombinant fusion protein, corresponding to amino acids 115-329 of Human Cathepsin K. The protein contains at the N-terminal end a His tag (6x) and 6 additional amino acid residues (MRGSHHHHHGS).
Epitope	The monoclonal antibody ab37259 (clone 3F9) reacts with an epitope located between aa 115-329: APDSVDYRKKGYVTPNQGCQSCWAFSSVGALEGQLKKKTGKLLNLSQNLVDCVSENDG C GGGYMTNAFQYVQKNRGIDSEDAYPVVQEEESCMYNPTGKAAKCRGYREIPEGNEKALKRA VARVGPVSVDAIDASLTSFQFSKGVYDESDNLDNLHVLAVGYGIQKGNKHWHKNSWGE NWGNKGYILMARNKNNACGIANLASFPKM
General notes	This product was changed from ascites to tissue culture supernatant on 22nd December 2017. Please note that the dilutions may need to be adjusted accordingly. If you have any questions, please do not hesitate to contact our scientific support team

Properties

Form	Liquid
Storage instructions	Shipped at 4°C. Upon delivery aliquot. Store at -80°C. Avoid freeze / thaw cycle.
Storage buffer	pH: 7.20 Constituents: 0.58% Sodium chloride, 0.134% PBS
Purity	Protein G purified
Purification notes	Purified from tissue culture supernatant.
Clonality	Monoclonal
Clone number	3F9
Isotype	IgG2b

Applications

Our [Abpromise guarantee](#) covers the use of **ab37259** in the following tested applications.

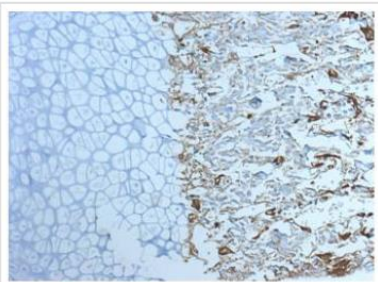
The application notes include recommended starting dilutions; optimal dilutions/concentrations should be determined by the end user.

Application	Abreviews	Notes
ELISA		Use at an assay dependent concentration.
WB		Use a concentration of 1 µg/ml. Detects a band of approximately 37, 40 kDa (predicted molecular weight: 37 kDa).
IP		Use at an assay dependent concentration. PubMed: 24833013
IHC-P		Use at an assay dependent concentration.
Flow Cyt		Use 1µg for 10 ⁶ cells. ab170192 - Mouse monoclonal IgG2b, is suitable for use as an isotype control with this antibody.

Target

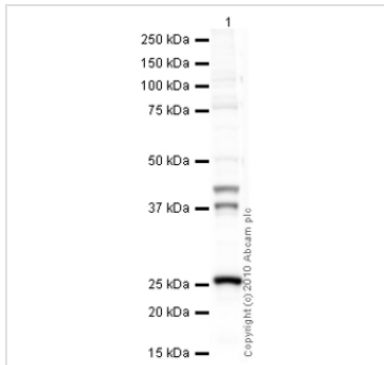
Function	Closely involved in osteoclastic bone resorption and may participate partially in the disorder of bone remodeling. Displays potent endoprotease activity against fibrinogen at acid pH. May play an important role in extracellular matrix degradation.
Tissue specificity	Predominantly expressed in osteoclasts (bones).
Involvement in disease	Defects in CTSK are the cause of pycnodysostosis (PKND) [MIM:265800]. PKND is an autosomal recessive osteochondrodysplasia characterized by osteosclerosis and short stature.
Sequence similarities	Belongs to the peptidase C1 family.
Cellular localization	Lysosome.

Images



Immunohistochemistry (Formalin/PFA-fixed paraffin-embedded sections) - Anti-Cathepsin K antibody [3F9] (ab37259)

Bone from mouse foot (bone marrow with osteoclasts (positive)). IHC-P image was obtained after deparaffinization, antigen retrieval with 0.1 M EDTA (6-8 min, 72 C), drying of slide before staining (10 min, 62 C), and subsequent staining with primary antibody (1/100) in 1% horse serum (1 h, 37 C).



Western blot - Anti-Cathepsin K antibody [3F9] (ab37259)

Anti-Cathepsin K antibody [3F9] (ab37259) at 1 µg/ml + Human bone tumor tissue lysate - total protein (ab29359) at 10 µg

Secondary

Goat polyclonal Secondary Antibody to Mouse IgG - H&L (HRP), pre-adsorbed at 1/3000 dilution

Developed using the ECL technique.

Performed under reducing conditions.

Predicted band size: 37 kDa

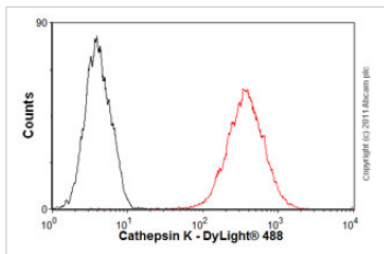
Observed band size: 37 + 40 kDa

[why is the actual band size different from the predicted?](#)

Additional bands at: 26 kDa (possible cleavage fragment)

Exposure time: 1 minute

Cathepsin K contains a potential glycosylation site (SwissProt) which may explain its migration at a higher molecular weight than predicted, seen at 40 kDa. The band observed at 25 kDa could potentially be a cleaved form of Cathepsin K due to the presence of both a 15 amino acid signal peptide and a 99 amino acid propeptide. Cathepsin K in its mature form has an expected molecular weight of 25 kDa.



Flow Cytometry - Anti-Cathepsin K antibody [3F9] (ab37259)

Overlay histogram showing U2OS cells stained with ab37259 (red line). The cells were fixed with 80% methanol (5 min) and then permeabilized with 0.1% PBS-Tween for 20 min. The cells were then incubated in 1x PBS / 10% normal goat serum / 0.3M glycine to block non-specific protein-protein interactions. The cells were then incubated with the antibody (ab37259, 1 µg/1x10⁶ cells) for 30 min at 22°C. The secondary antibody used was DyLight® 488 goat anti-mouse IgG (H+L) (ab96879) at 1/500 dilution for 30 min at 22°C. Isotype control antibody (black line) was mouse IgG2b [PLPV219] (ab91366, 2 µg/1x10⁶ cells) used under the same conditions. Acquisition of >5,000 events was performed. This antibody gave a positive signal in U2OS cells fixed with 4% paraformaldehyde (10 min)/permeabilized in 0.1% PBS-Tween used under the same conditions.

Please note: All products are "FOR RESEARCH USE ONLY. NOT FOR USE IN DIAGNOSTIC PROCEDURES"

Our Abpromise to you: Quality guaranteed and expert technical support

- Replacement or refund for products not performing as stated on the datasheet
- Valid for 12 months from date of delivery
- Response to your inquiry within 24 hours

- We provide support in Chinese, English, French, German, Japanese and Spanish
- Extensive multi-media technical resources to help you
- We investigate all quality concerns to ensure our products perform to the highest standards

If the product does not perform as described on this datasheet, we will offer a refund or replacement. For full details of the Abpromise, please visit <https://www.abcam.com/abpromise> or contact our technical team.

Terms and conditions

- Guarantee only valid for products bought direct from Abcam or one of our authorized distributors

9.2. Annexe 2 : fiche technique de l'anticorps HMGA-2 (South San Francisco, Ref. 59170AP)

Catalog # 59170AP HMGA2 Antibody Specification

Introduction: High motility group (HMG) proteins are transcription factors that are expressed during embryonic development, not in normal adult tissues. The HMGI family consists of 3 proteins, HMGI, HMGI(Y) and HMGA2 (also known as HMGI-C). Experiments with knockout HMGA2 *-/-* mice yielded a reduced body weight compared to wild-type HMGA2 *+/+* mice, which indicates that HMGA2 plays a role in mammalian growth. Interest in HMGA2 has increased recently as it has been found that HMGA2 is expressed in neoplastic tissues and that it apparently has a role in control of cell growth, differentiation and tumorigenesis. HMGA2 is expressed in tumor tissue but not in normal tissue immediately adjacent to the tumor tissue. Studies in peripheral blood show that HMGA2 is not present in normal healthy donors, but is present in the blood of a subset of breast cancer patients. In general, the presence of HMGA2 in the peripheral blood of breast cancer patients has a correlation with poor survival and with a higher histologic grade of the tumor. (1,2,3)

Rogalla *et al.*, Molecular Carcinogenesis 19 (1997) 153-156.
Sezer *et al.*, European Journal of Cancer 36 (2000) 1944-1948.
Langelotz *et al.*, British Journal of Cancer 88 (2003) 1406-1410.

Product Name:	Rabbit Polyclonal Anti-HMGA2-P1, Affinity Purified (Specific IgG Fraction)
Catalog Number:	59170AP
Antigen Source:	HMGA2-P1-KLH (Synthetic peptide KLH conjugate)
Lot Number:	RN-49238
Quantity:	100 ug (38 µL)
Antibody Concentration (A_{280nm}):	2.66 mg/ml
Expiration Date/Retest:	08-27-2021
Product Form:	HMGA2 (Peptide1) – Affinity column chromatography purified immunoglobulin fractions in 0.015M KPO ₄ buffer, pH = 7.40, containing 0.85% NaCl, 0.1% NaN ₃ .
Specificity:	HMGA2-P1
Storage Condition:	At 2-8 °C. <u>DO NOT FREEZE</u> . Precipitation may occur upon freezing.
Suggested Use:	For Western Blot or Immunohistochemistry use. Optimal conditions for Western Blot and IHC should be determined by the individual researcher. For Research Use Only.

9.3. Annexe 3 : Caractéristiques de la cohorte des DFSP.

(N = 28)

SEXE	
F	16 (57)
M	12 (43)
AGE	
minimum-maximum	23-73
médiane (IQR)	39 (29,49)
LOCALISATION	
Tronc	17 (61)
Membre	10 (36)
Tête et cou	1 (4)
<i>Les pourcentages sont indiqués entre les parenthèses. IQR : interquartile range.</i>	

9.4. Annexe 4 : Caractéristiques de la cohorte de cathepsine K dans les HCF.

(N = 70)

SEXE	
F	45 (64)
M	25 (36)
AGE	
minimum-maximum	2-86
médiane (IQR)	46 (38, 58)
LOCALISATION	
Membre	43 (61)
Acral	11 (16)
Tronc	11 (16)
Tête et cou	5 (7)
<i>Les pourcentages sont indiqués entre les parenthèses. IQR : interquartile range.</i>	

9.5. Annexe 5 : Caractéristiques de la cohorte d'HMGA-2 dans les HCF.

(N = 69)

SEXE	
F	43 (62)
M	26 (38)
AGE	
minimum-maximum	1-74
médiane (IQR)	44 (34, 55)
LOCALISATION	
Membre	49 (71)
Tronc	9 (13)
Acral	8 (12)
Tête et cou	3 (4)
<i>Les pourcentages sont indiqués entre les parenthèses. IQR : interquartile range.</i>	

9.6. Annexe 6 : Caractéristiques des anticorps utilisés dans les études précédentes.

Etude	Yan et al. (2010)	Li N et al. (2004)	Dreux et al. (2010)
Références de l'anticorps utilisé	Anticorps monoclonal de souris (mAb), clone3F9 (Biovendor, Candler, NC, USA)	Anticorps monoclonal de lapin. (Référence non précisée)	Anticorps polyclonal de lapin de BIO-CHECK laboratoire (Foster City, 59170AP)
Dilution	1/500	1/300	1/500

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.