



HAL
open science

Les sarcomes à cellules claires du tube digestif: du microscope à la biologie moléculaire

Coralie Jacques

► **To cite this version:**

Coralie Jacques. Les sarcomes à cellules claires du tube digestif: du microscope à la biologie moléculaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02954382

HAL Id: dumas-02954382

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02954382>

Submitted on 1 Oct 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

**Les sarcomes à cellules claires du tube digestif :
du microscope à la biologie moléculaire**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 26 Mai 2020

Par Madame Coralie JACQUES

Née le 17 juillet 1990 à Nîmes (30)

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 GARCIA Stéphane

Président

Monsieur le Professeur OUAFIK L'Houcine

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) BOUVIER Corinne

Assesseur

Madame le Docteur MESCAM Lénaïg

Directeur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Les sarcomes à cellules claires du tube digestif :
du microscope à la biologie moléculaire**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 26 Mai 2020

Par Madame Coralie JACQUES

Née le 17 juillet 1990 à Nîmes (30)

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 GARCIA Stéphane

Président

Monsieur le Professeur OUAFIK L'Houcine

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) BOUVIER Corinne

Assesseur

Madame le Docteur MESCAM Lénaïg

Directeur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

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		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		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		JOUBE 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
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTEY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

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
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT**2008**

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

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

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

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

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 DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

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)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-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 MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (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
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)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-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)
CUISSET 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 VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 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)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

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 MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

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

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

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

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

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

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

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019
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)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GENETIQUE 4704

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

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

IMMUNOLOGIE 4703**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

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

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)

FERON François (PR) (69ème section)

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

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)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)
 ELDIN Carole (MCU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

MEDECINE GENERALE 5303**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

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

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

NEPHROLOGIE 5203

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)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 NUSSELI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

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

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

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

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

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

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

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)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

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

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)
 GUIVARCH Jokthan (MCU-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)

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

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

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

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

PHILOSOPHIE 17

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)
 OVAERT Caroline (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON 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)
 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)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

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

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

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

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)
 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)
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

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

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001**UROLOGIE 5204**

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

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

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur le Professeur Stéphane Garcia, un grand merci pour votre accompagnement, votre formation et vos conseils durant mon internat, tout particulièrement pendant les trois semestres passés dans votre service. J'y ai énormément appris, notamment à lire la FISH, dès mon premier choix. Je garderai un très bon souvenir de nos nombreuses séances au multi-têtes très formatrices, toujours dans la bonne humeur. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A ma directrice de thèse, le Docteur Lénaïg Mescam, lors de mon semestre passé à l'IPC, tu m'as fait découvrir, entre autres, l'univers des tissus mous et de la biologie moléculaire. A la fin de ces 6 mois passés à tes côtés, tu as très gentiment accepté d'entreprendre avec moi ce projet de thèse qui s'est révélé passionnant ! Ce fut un réel plaisir de mener à bien ce travail avec toi et de le présenter au GSF-GETO en avant-première. J'ai beaucoup appris à tes côtés et j'espère que nous aurons l'occasion de travailler de nouveau ensemble. Un grand merci également pour ta gentillesse et ton sourire en toutes circonstances.

Au Docteur Corinne Bouvier, que je remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai énormément appris à tes côtés au cours de mon semestre passé à la Timone grâce à ta grande disponibilité et à ta gentillesse, merci beaucoup.

A Monsieur le Professeur L'Houcine Ouafik, j'ai eu la chance de passer deux semestres dans votre service. J'ai pu alors découvrir ce monde passionnant de la biologie moléculaire qui prend une place importante dans cette thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Au service de Biopathologie du Centre Léon Bérard de Lyon qui m'ont accueillie deux fois pour mener à bien ce projet. Je remercie tout particulièrement Daniel Pissaloux et son équipe pour leur disponibilité et leur gentillesse. J'ai pu, grâce à eux, découvrir le monde du RNA-seq, du clustering et de l'intelligence artificielle.

A toute l'équipe médicale de Nord, merci pour le temps que vous m'avez accordé durant ces trois supers semestres, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci également à toute l'équipe technique pour nos matinées de macro mémorables (et allez l'OM !).

Aux équipes médicales, techniques et au secrétariat d'Aix en Provence, ces deux semestres passés avec en votre compagnie ont été tops ! J'ai adoré travailler avec vous, dans une bonne humeur constante. Vous êtes un service formidable !

Merci tout particulièrement au Dr Patrice Grelier, pour le temps que vous avez passé avec moi au cours de mon internat et pour votre humour ! Grâce à votre disponibilité et à votre sens de la pédagogie, j'ai énormément appris à vos côtés. Merci également pour votre confiance, en me donnant la chance de travailler avec vous, j'ai pu ainsi découvrir le monde libéral. Je vous en suis très reconnaissante.

Au Service de Transfert d'Oncologie Biologique, un grand merci pour ces deux semestres géniaux passés en votre compagnie !

Au Dr Isabelle Nanni, j'ai adoré travailler avec toi. Un grand merci pour ta gentillesse, ta bienveillance et ta bonne humeur quotidienne. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler de nouveau ensemble. Merci aux supers techniciennes de BM qui m'ont appris à dompter les pipettes ! Ce fut un réel plaisir de travailler (et de bien s'amuser aussi !) avec vous toutes. Merci à Nathalie et à Antoine pour le temps que vous avez pris pour m'expliquer une partie des secrets de la biologie moléculaire (il me reste encore beaucoup à apprendre !). Et merci à Eric, qui surfe aussi bien sur les vagues et que sur les algorithmes : tu m'as initié au monde de la bioinfo, du codage et de l'intelligence artificielle (et oui, « elle » a très (trop ?) souvent raison...). Le STOB, vous êtes au top !

Au service de l'IPC, merci aux médecins pour votre formation exemplaire. Un grand merci également à l'équipe technique qui a joué un rôle fondamental dans cette thèse en coupant (beaucoup !) de lames blanches et en réalisant tout notre panel d'immuno.

A toute l'équipe de la Timone, merci pour ce semestre très formateur passé en votre compagnie. Merci tout particulièrement au Dr Nicolas Macagno, j'ai énormément appris à tes côtés grâce à ton sens de la pédagogie hors du commun. Tu as aussi initié le projet avec les équipes de Lyon pour cette thèse et sans oublier notre fameux GATA4, merci beaucoup. Merci également au Dr Aurélie Haffner qui a aussi participé à l'aventure GATA4.

Au Dr Marion Carmassi, un grand merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ton amitié. Dès mon premier semestre, j'ai pu apprendre et travailler à tes côtés, c'était top ! Au plaisir de travailler de nouveau ensemble ! Et « longue vie » à notre groupe What's App, dans lequel on rigole beaucoup (même si Kevin nous snobe parfois... ;)), à nos futurs restos (enfin, quand nous pourrons y retourner...) et à nos futurs fou-rires !

Au Dr Kevin Casselles, nous avons été co-internes lors d'un semestre qui restera dans les mémoires, notamment pour de « grands moments de macro », de fou-rires avec Alexandre et Loïc et pour la première raclette dans le service ! Je serai bien évidemment ravie de travailler de nouveau avec toi. A nos futurs resto avec Marion (quand ils seront réouverts... et surtout si tu n'oublies pas ! ;)).

Au Dr Clémence Delteil, tu as été l'une de mes premières co-internes. J'ai appris la macro et j'ai regardé mes premières lames d'histo à tes côtés (enfin à essayer de comprendre ce que je regardais... quand le multi-têtes ne me donnait pas la nausée !), merci pour ta bienveillance, ta gentillesse et ton amitié.

Au Dr Inssaf Laouar, merci pour ta gentillesse, ton amitié et pour toutes nos séances au multi-têtes à Aix, toujours dans la bonne humeur. J'ai adoré aussi partager avec toi ces quelques jours de rempla à Martigues. J'espère que nous aurons de nouveau l'occasion de travailler ensemble. Au plaisir également de continuer l'aventure du DU de bio mol dans laquelle nous nous sommes lancées !

Au Dr Jessica Calvo, merci pour ta gentillesse, ta bienveillance et tes précieux conseils. Je suis sûre que nous aurons l'occasion de travailler ensemble à l'avenir.

A toute l'équipe de Martigues pour m'avoir si gentiment accueillie, à plusieurs reprises, quelques jours pendant les mois d'été.

A tous mes co-internes avec qui j'ai eu le plaisir de faire mon internat : Agathe, Elicia, Alexandra, Anaïs, Hugo, Hussam, Bastien ; sans oublier les « hors-anapath » : Lisa, Justine, François, Manu, Alexis, Gregory et Damien. A tous mes anciens co-internes qui sont maintenant de supers médecins : Kim, Dona, Ilona, Julien, Morgan, Hugo, Nico.

Un merci tout particulier à Alexandre et Loïc pour ce semestre mémorable passé en votre compagnie. A Marie, nous n'avons jamais eu l'occasion d'être en stage ensemble mais je suis sûre que ça aurait été très chouette. A Romain, futur « maître Jedi » de la neuropath et de l'hémato, merci pour ta gentillesse lors de notre semestre passé ensemble.

A mes parents, qui ont toujours été là pour moi, merci pour votre amour et votre accompagnement, votre soutien, vos encouragements durant toutes ces années. Maman, merci pour ta patience (infinie !), ta douceur, ta présence, ton sourire en toutes circonstances et ton aide précieuse. Papa, tu me demandais souvent ces derniers temps « alors, tu la passes quand ta thèse ? » et bien ça y'est, nous y sommes, mais tu es malheureusement parti bien trop tôt pour partager ce moment avec nous. Merci pour tout.

A mon grand-père,

A ma marraine,

A Mariam, Gabriel, Jérôme et au bébé qui va agrandir la famille en juillet, merci pour votre amitié sans faille. A tous nos beaux souvenirs et à nos futures aventures !

A Laura et Tony, merci pour votre amitié qui dure depuis de nombreuses années et qui ne va pas s'arrêter de sitôt !

A ma famille et aux amis,

Table des matières

I	INTRODUCTION.....	3
II	PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE ET DONNEES ACTUELLES.....	4
II.1	GENERALITES ET CRITERES DIAGNOSTIQUES	4
II.1.1	<i>Epidémiologie.....</i>	4
II.1.2	<i>Clinique</i>	5
II.1.3	<i>Anatomopathologie.....</i>	5
II.1.3.1	Macroscopie	5
II.1.3.2	Histologie	6
II.1.3.3	Phénotype immunohistochimique	9
II.1.4	<i>Biologie moléculaire.....</i>	11
II.1.4.1	La cytogénétique conventionnelle	14
II.1.4.2	L'hybridation in situ fluorescente (FISH)	15
II.1.4.3	La RT-PCR.....	16
II.1.4.4	A partir de l'ADN.....	18
II.1.4.5	A partir de l'ARN.....	18
II.1.4.6	A partir de l'ADN et de l'ARN	18
II.1.5	<i>Microscopie électronique</i>	19
II.2	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DU SARCOMA A CELLULES CLAIRES DU TUBE DIGESTIF	20
II.2.1	<i>Diagnostics différentiels histophénotypiques.....</i>	20
II.2.1.1	Mélanome.....	20
II.2.1.2	Tumeurs des cellules épithélioïdes périvasculaires ou PEComes.....	21
II.2.1.3	Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (MPNST).....	22
II.2.1.4	Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST).....	23
II.2.1.5	Tumeurs neuro-endocrines	23
II.2.1.6	Tableau récapitulatif des diagnostics différentiels immunohistochimiques	24
II.2.2	<i>Diagnostics différentiels moléculaires (devant un transcrit de fusion EWSR1- CREB1 ou EWSR1-ATF1)</i>	25
II.2.2.1	Rappel des entités avec réarrangement EWSR1 (importance de la recherche du partenaire)25	
II.2.2.2	Autres localisations de sarcome à cellules claires réarrangé EWSR1	26
II.2.2.2.1	<i>Sarcome à cellules claires des gaines et des tendons.....</i>	26
II.2.2.2.2	<i>Sarcome à cellules claires cutané</i>	28
II.2.2.2.3	<i>Autres localisations plus rares des sarcomes à cellules claires</i>	29
II.2.2.3	Histiocytome fibreux angiomatoïde	30
II.2.2.4	Carcinome hyalinisant à cellules claires des glandes salivaires.....	31
II.2.2.5	Sarcome myxoïde pulmonaire primitif.....	31
II.2.2.6	Tumeur myoépithéliale des tissus mous	32
II.2.2.7	Mésothéliomes malins réarrangés EWSR1-ATF1	33
II.2.2.8	Tumeurs mésenchymateuses myxoïdes inclassées	33
II.2.2.9	Tableau récapitulatif des diagnostics différentiels moléculaires	34

II.3	LE SARCOME A CELLULES CLAIRES DU TUBE DIGESTIF ET LA TUMEUR GASTRO-INTESTINALE NEURO-ECTODERMIQUE : UNE MEME ENTITE ?	35
II.4	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	36
II.5	PRONOSTIC.....	36
III DEUXIEME PARTIE : ETUDE NATIONALE MULTICENTRIQUE RETROSPECTIVE		37
III.1	OBJECTIF DE L'ETUDE	37
III.2	MATERIELS ET METHODES.....	37
III.2.1	<i>Critères d'inclusion et recueil du matériel</i>	<i>37</i>
III.2.2	<i>IHC</i>	<i>38</i>
III.2.3	<i>FISH</i>	<i>38</i>
III.2.4	<i>RNA-seq au Centre Léon Bérard à Lyon</i>	<i>38</i>
III.2.5	<i>RT-PCR au Service de Transfert d'Oncologie Biologique à Marseille</i>	<i>40</i>
III.3	RESULTATS	41
III.3.1	<i>Flow-chart et clinique.....</i>	<i>41</i>
III.3.2	<i>Relecture histologique et immunohistochimique</i>	<i>42</i>
III.3.3	<i>FISH</i>	<i>44</i>
III.3.4	<i>RNA-seq au Centre Léon Bérard à Lyon</i>	<i>44</i>
III.3.5	<i>RT-PCR au Service de Transfert d'Oncologie Biologique à Marseille</i>	<i>50</i>
III.3.6	<i>Prise en charge thérapeutique et suivi.....</i>	<i>50</i>
III.4	DISCUSSION.....	51
IV CONCLUSION		56
V BIBLIOGRAPHIE		57
VI TABLE DES ILLUSTRATIONS		62
VII LISTE DES ABREVIATIONS.....		63

I INTRODUCTION

Les tumeurs malignes des tissus mous ou sarcomes constituent un groupe hétérogène de tumeurs rares, de plus de 50 sous-types histologiques, représentant moins de 1% des cancers de l'adulte et environ 15% des cancers de l'enfant (1).

Le « sarcome à cellules claires des gaines et des tendons » ou « mélanome malin des tissus mous » est une entité rare décrite pour la première fois en 1965 par Enzinger (2). Plus récemment, plusieurs cas de sarcomes à cellules claires se développant au niveau du tube digestif (SCC TD) ont été rapportés dans la littérature. Appelées aussi « tumeur neuro-ectodermique gastro-intestinale » (GNET), ces tumeurs ressemblaient d'un point de vue histophénotypique et moléculaire aux sarcomes à cellules claires des gaines et des tendons tout en présentant certaines spécificités.

L'objectif de cette thèse est de mettre en évidence l'ensemble des critères histologiques, immunohistochimiques et moléculaires nécessaires au diagnostic de cette nouvelle entité, récemment décrite dans le dernier OMS des tumeurs du système digestif de 2018 (3).

La première partie de cette thèse consistera en une revue de la littérature nous permettant d'exposer les caractéristiques connues du SCC TD d'un point de vue macroscopique, histophénotypique, moléculaire et de s'intéresser à ses différents diagnostics différentiels. Nous aborderons également la question d'une éventuelle différence entre les SCC TD et les GNET.

La deuxième partie sera consacrée à notre étude nationale multicentrique rétrospective et plus particulièrement aux nouvelles données moléculaires non rapportées, à notre connaissance, dans la littérature.

II PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE ET DONNEES ACTUELLES

II.1 GENERALITES ET CRITERES DIAGNOSTIQUES

II.1.1 Epidémiologie

Après une revue de la littérature, 96 cas ont été publiés comme étant des « sarcomes à cellules claires du tube digestif » (SCC TD) ou des « tumeurs neuro-ectodermiques gastro-intestinales » (GNET) entre 1985 et 2020 (2,4–62). Sur ces 96 cas, 84 avaient une confirmation diagnostique moléculaire (6–10,14,16–18,20–30,33–40,43–51,53,54,56–62). Donner *et al* ont publié, en 1998, le premier cas de SCC TD avec la mise en évidence d'un réarrangement chromosomique : une translocation t(12 ;22)(q13 ;q12-13) (14).

Ces 84 cas, publiés entre 1998 et 2020, comportaient autant d'hommes que de femmes, âgés de 5 à 85 ans avec une moyenne d'âge de 40,1 ans. Quand les antécédents étaient rapportés, 54 patients ne présentaient pas d'antécédent significatif. 14 patients avaient des antécédents dont 10 un cancer (Tableau 1).

Références	Age/ Sexe	Antécédents	Localisation SCC
Zambrano <i>et al</i> 2003 (10)	15/F	Leucémie lymphoblastique pré B (traitée par chimiothérapie)	Grêle
	13/M	Rhabdomyosarcome de l'estomac	Estomac
	85/F	Mélanome vulvaire polypoïde	Grêle
Venkataraman <i>et al</i> 2005 (21)	21/F	Leucémie	Grêle
Lyle <i>et al</i> 2008 (27)	60/F	Mélanome	Grêle
Yang <i>et al</i> 2012 (37)	15/M	Neuroblastome hépatique à 2 mois (traité par radiothérapie)	Grêle
Twhay <i>et al</i> 2014 (42)	33/M	A 13 ans : Hépatoblastome (traité par chimiothérapie, hépatectomie partielle et radiothérapie)	Grêle
Insabato <i>et al</i> 2015 (7)	32/M	A 5 ans : Sarcome d'Ewing de la 9ème côte gauche A 29 ans : Tumeur mésenchymateuse PS100+, non classée initialement	Estomac
Moslim <i>et al</i> 2016 (50)	57/M	Polyarthrite rhumatoïde, Maladie de Basedow, VHC stade cirrrose	Grêle
Su <i>et al</i> 2017 (56)	57/M	VHB	Grêle
Libertini <i>et al</i> 2018 (60)	28/F	Antécédent familial de Neurofibromatose 1	Grêle
	27/M	Carcinome rénal à cellules claires	Grêle
Lee <i>et al</i> 2018 (59)	73/M	Maladie de Paget	Grêle
Yahyaoui <i>et al</i> 2020 (63)	27/F	Rétinoblastome	Oesophage

Tableau 1 : Résumé des antécédents renseignés dans la revue de littérature des SCC TD.

II.1.2 Clinique

Les différentes localisations retrouvées étaient par ordre de fréquence : le grêle (61 cas), l'estomac (12 cas), le colon (5 cas), l'œsophage (4 cas), le duodénum (1 cas) et le pancréas (1 cas) (6–10,14,16–18,20–30,33–40,43–51,53,54,56–62).

Les manifestations cliniques du SCC TD sont peu spécifiques. En effet, il peut entraîner une altération de l'état général avec une perte de poids, une asthénie, de la fièvre, des douleurs abdominales, des vomissements, une hémorragie digestive, une anémie et dans les cas les plus graves un syndrome obstructif.

II.1.3 Anatomopathologie

Le diagnostic de « SCC TD » ou « GNET » est un diagnostic histomoléculaire, encore peu connu des pathologistes. Posé sur biopsie ou sur pièce opératoire, ce diagnostic reste rare et présente d'importants pièges devant ses nombreuses similitudes avec d'autres entités plus fréquentes et plus connues.

II.1.3.1 Macroscopie

Macroscopiquement, le SCC TD est une tumeur d'aspect charnu, homogène, ferme, de couleur blanchâtre, beige, grisâtre, brunâtre ou noirâtre, plus ou moins bien limitée (Figure 1). Des remaniements nécrotiques et/ou hémorragiques ainsi que des ulcérations en surface peuvent être présents. Le plus souvent infiltrante, des aspects polyploïdes peuvent être retrouvés. Sa taille est comprise en 1,5 et 15 cm de grand axe avec une médiane de 5 cm (6–10,14,16–18,20–30,33–40,43–51,53,54,56–62).

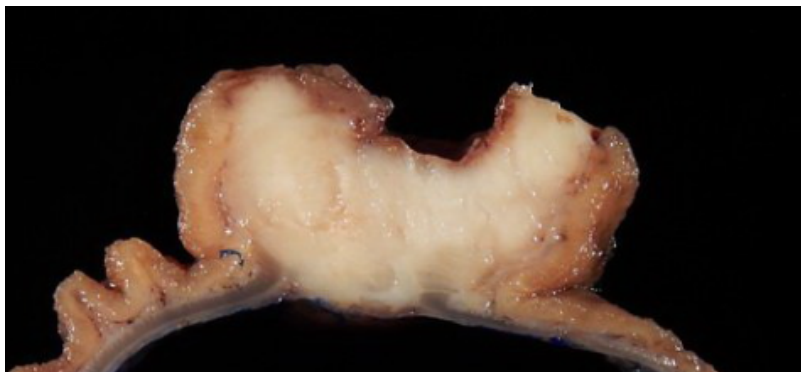


Figure 1: Aspect macroscopique du sarcome à cellules claires du tube digestif

II.1.3.2 Histologie

La morphologie du SCC TD est particulièrement polymorphe aussi bien sur un plan architectural que cytologique. L'architecture peut être : solide, fasciculée, en rosette, pseudo-papillaire, pseudo-alvéolaire, micro-kystique ou trabéculaire (Figure 2).

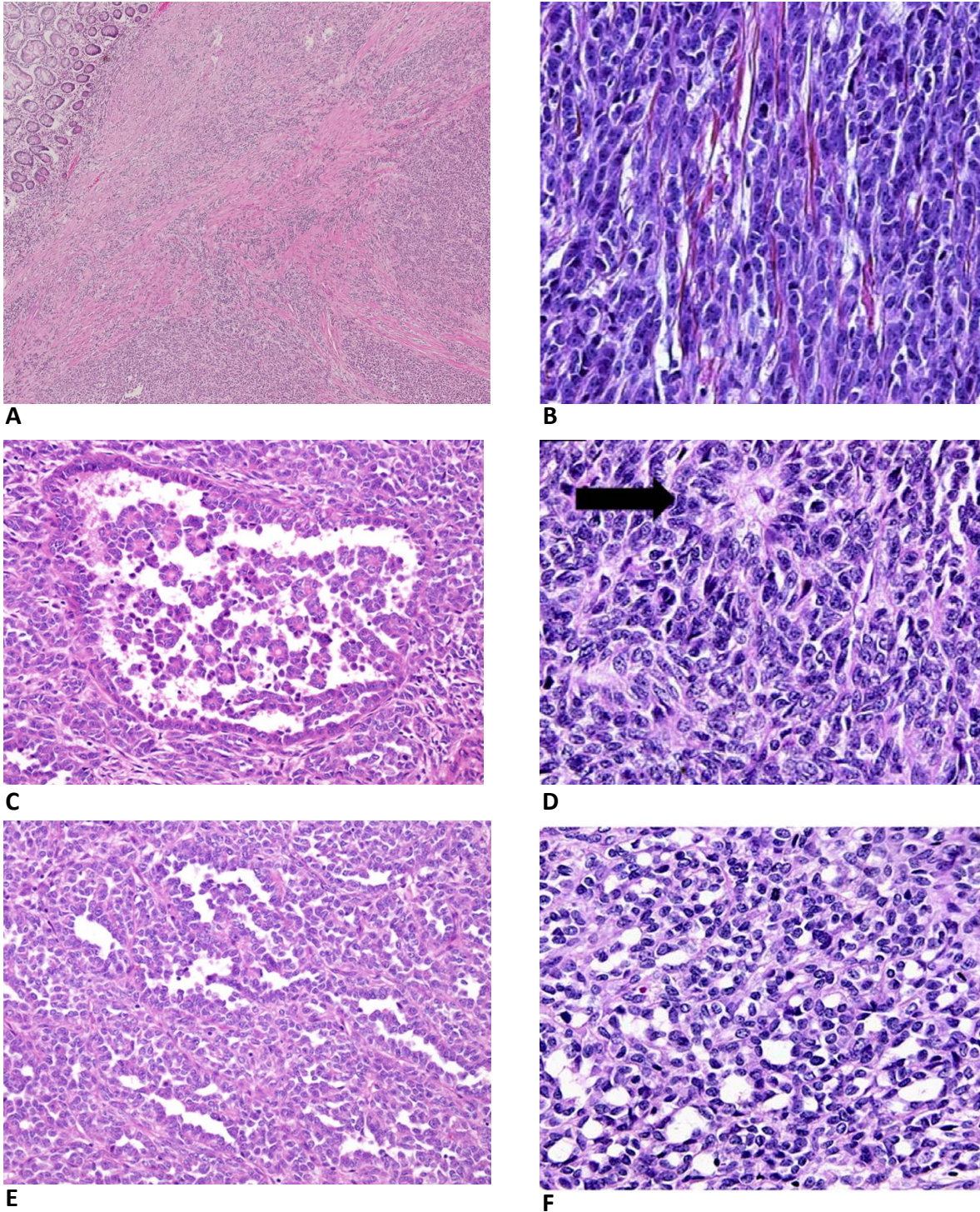


Figure 2 : Architecture des sarcomes à cellules claires du tube digestif (HES). A : Diffuse. B : Cordons. C : Papilles. D : Rosettes. E : Alvéoles. F : Microkystes.

Les cellules peuvent être épithélioïdes, fusiformes ou plus rarement rondes (Figure 3).

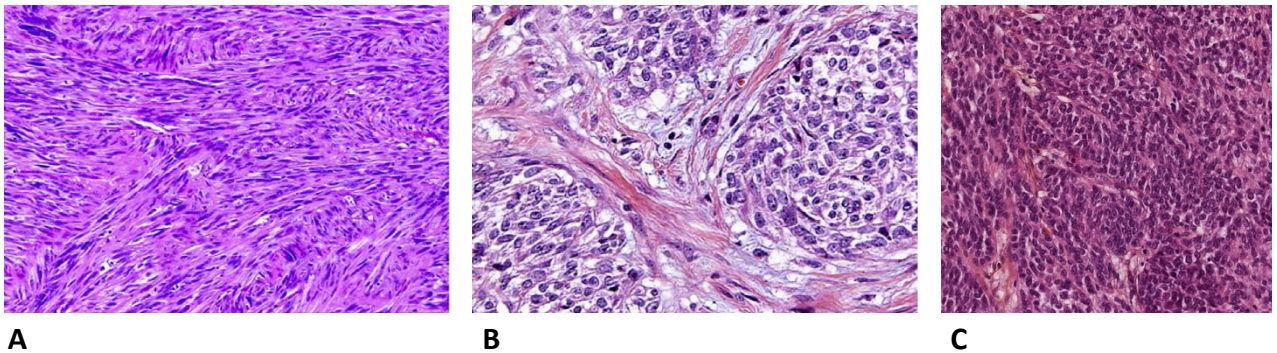


Figure 3 : Cytologie du SCC TD (HES) A : Cellules fusiformes ; B : Cellules épithélioïdes, C : Cellules rondes.

Le cytoplasme est classiquement abondant, éosinophile ou clair, dépourvu de pigment mélanique (Figure 4). Le noyau, plutôt central et polygonal, peut avoir une chromatine vésiculée. Le nucléole est souvent petit mais peut être dans certains cas très visible. La présence d'inclusions intranucléaires a été rapportée.

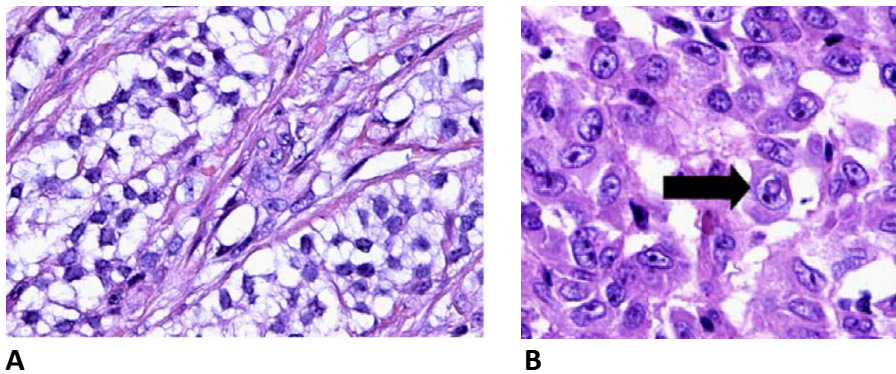


Figure 4 : A : Cellules au cytoplasme clarifié, B : Inclusion intranucléaire (HES)

Des cellules de grande taille de type « ostéoclastique-like » peuvent être identifiées (Figure 5).

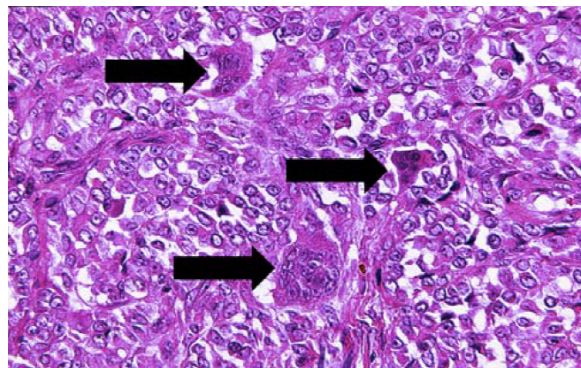


Figure 5 : Cellules géantes « ostéoclastique-like » du SCC TD (HES)

Des remaniements nécrotiques ainsi qu'un stroma fibreux plus ou moins inflammatoire peuvent être observés au sein de la prolifération tumorale.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande de grader tous les sarcomes en utilisant le grade histologique de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) basé sur la différenciation tumorale, l'index mitotique et la nécrose tumorale (Tableau 2). Il permet ainsi de classer les sarcomes en 3 catégories. Le rôle principal de ce grading histopronostique est d'évaluer l'agressivité tumorale et de prédire le risque métastatique. Il permet également de discuter de l'intérêt d'un traitement adjuvant. En effet, pour les sarcomes de grade 1, le risque métastatique est inférieur à 10 % à 5 ans, une chimiothérapie adjuvante n'est donc pas indiquée. A l'inverse, les sarcomes de grade 3 ont un potentiel métastatique d'environ 70%, une chimiothérapie adjuvante peut alors être proposée (64).

Dans le cas du SCC TD, la différenciation tumorale correspond systématiquement à un score 3. Ces sarcomes sont donc toujours de grade 2 ou 3 selon la FNCLCC.

Différenciation tumorale :		
Score 1	:	Sarcomes qui ressemblent à un tissu adulte normal. Exemple : liposarcome bien différencié.
Score 2	:	Sarcomes pour lesquels le diagnostic de type histologique est certain. Exemple : liposarcome myxoïde.
Score 3	:	Sarcomes embryonnaires, synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, sarcomes à cellules claires, sarcomes alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain.
Index mitotique :		
Score 1	:	0 à 9 mitoses pour 10 champs*
Score 2	:	10 à 19 mitoses pour 10 champs
Score 3	:	plus de 19 mitoses pour 10 champs
Nécrose tumorale :		
Score 0	:	pas de nécrose
Score 1	:	moins de 50 % de nécrose tumorale
Score	:	plus de 50 % de nécrose tumorale
Grade 1 : Score 2-3	Grade 2 : Score 4-5	Grade 3 : Score 6-8

* Un champ mesure 0,1734 mm²

Tableau 2 : Grade histopronostique de la FNCLCC.

II.1.3.3 Phénotype immunohistochimique

Le SCC TD est caractérisé par le profil immunohistochimique suivant d'après la littérature (3,58,60,65) :

PS100	Positif
SOX10	Positif
MelanA	Classiquement négatif
HMB45	Classiquement négatif
Chromogranine	Très rarement positive
Synaptophysine	Peut être positif
CD56	Peut être positif
EMA	Classiquement négatif (une positivité faible et hétérogène est possible)
CKAE1/AE3	Négatif
CD34	Négatif
CD117	Négatif (de très rares cas positifs décrits)
DOG1	Négatif
CD68	Positif sur les cellules géantes ostéoclastique-like
Ki67	< 20% (quand il est précisé)

Tableau 3 : Profil immunohistochimique du sarcome à cellules claires du tube digestif (IHC) (3,58,60,65)

C'est devant la positivité des marqueurs neuro-endocrines que l'appellation de « tumeur neuro-ectodermique gastro-intestinale » (GNET) a été proposée (Figure 6). Les marqueurs neuro-endocrines n'étant pas toujours rapportés dans les publications, le nombre de SCC TD présentant une différenciation neuro-endocrine n'est pas clairement établi. Certains auteurs se sont alors demandés si ces GNET n'étaient qu'une variante du SCC TD ou bien une entité à part entière. Cette question sera abordée ultérieurement.

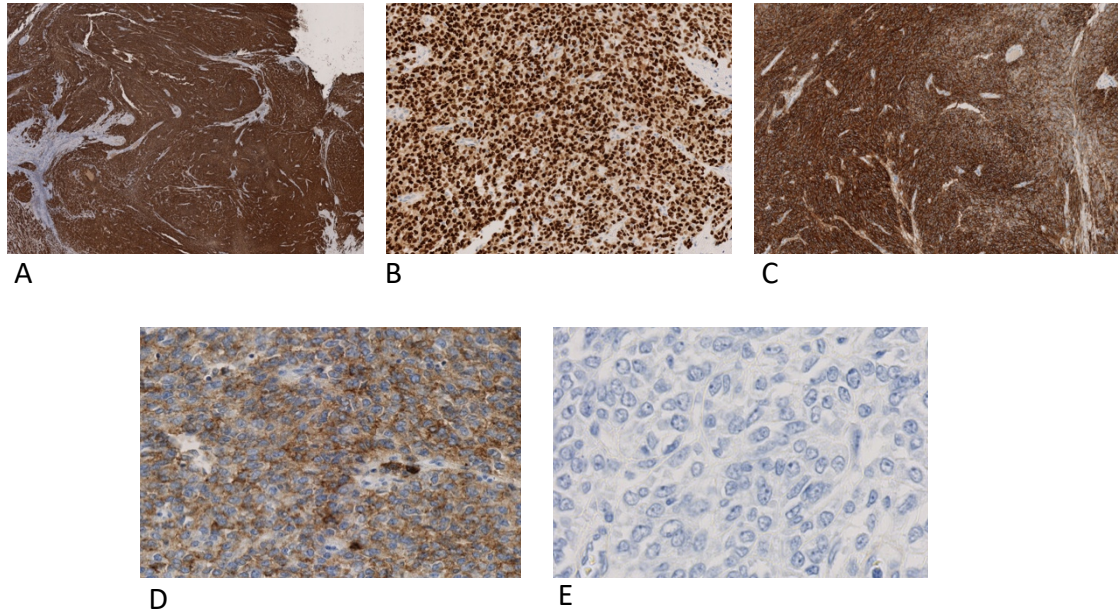


Figure 6 : Profil immunohistochimique du sarcome à cellules claires du tube digestif (IHC). A : PS100, positivité forte. B : positivité nucléaire de SOX10, C : positivité des marqueurs neuro-endocrines dans certains cas (exemple de la synaptophysine), D : positivité hétérogène possible de l'EMA dans de rares cas, E : CKAE1/AE3, DOG1, CD117, CD34, HMB45, MelanA négatifs.

II.1.4 Biologie moléculaire

La classification des sarcomes, basée initialement sur des critères morphologiques et immunohistochimiques, a considérablement évolué ces dernières années avec la découverte d'anomalies génétiques spécifiques : des anomalies moléculaires simples récurrentes et/ou des anomalies moléculaires complexes, non récurrentes. Les altérations moléculaires simples récurrentes, présentes dans environ 50% des sarcomes, se sont révélées des outils diagnostiques indispensables permettant d'individualiser de nouvelles entités et d'aboutir à une classification « histomoléculaire » des sarcomes. Ces anomalies moléculaires simples récurrentes peuvent être de 4 types : des mutations activatrices (dans 20% des cas), des translocations réciproques (dans 15% des cas), des amplifications simples (dans 15% des cas) ou des mutations inactivatrices (dans <1% des cas) (66).

Pour le SCC TD, l'un des éléments clés du diagnostic est la présence d'une translocation réciproque entre les gènes *EWSR1* et *ATF1* ou *EWSR1* et *CREB1*.

Ces translocations réciproques sont le résultat de cassures, suivies d'un échange de fragments chromosomiques, mettant alors en contact différents gènes, permettant d'aboutir au final à la formation d'un gène chimérique (ou gène de fusion) (Figure 7).

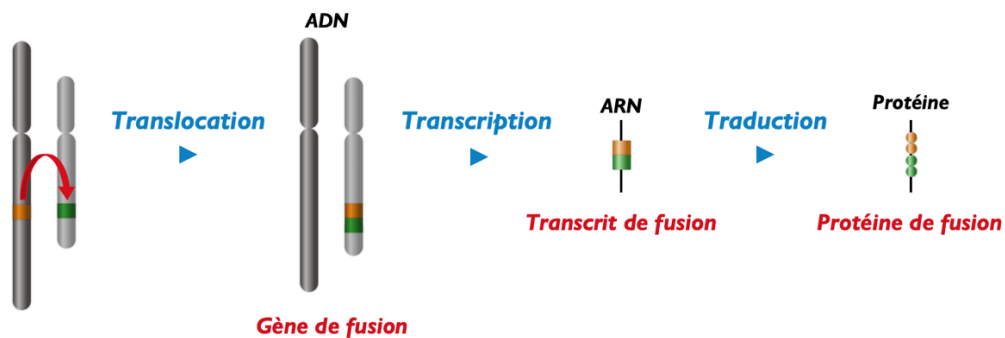


Figure 7 : Principe d'un réarrangement chromosomique qui aboutit à la fusion de 2 gènes distincts créant un gène de fusion qui est potentiellement transcrit en transcrit de fusion lui-même potentiellement traduit en protéine de fusion.

La plupart de ces gènes de fusion codent pour un facteur de transcription chimérique aberrant, en combinant un promoteur fort (comme *EWSR1*) qui confère le niveau d'expression et un domaine dit « DNA-binding » (comme *ATF1* ou *CREB1*) qui confère la spécificité d'activation transcriptionnelle.

L'expression de ce facteur de transcription aberrant est à l'origine de l'activation et/ou de la répression de certains gènes et participerait ainsi à l'oncogenèse (Figure 8).

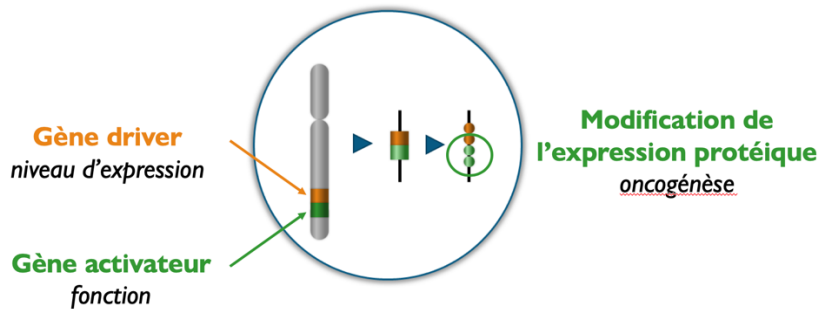


Figure 8 : Rôle probable du transcrit de fusion dans la prolifération tumorale : la protéine de fusion résultant d'un réarrangement chromosomique aurait des propriétés oncogéniques spécifiques.

Le gène Ewing Sarcoma Breakpoint Region 1 (*EWSR1*) est un des gènes les plus impliqués dans les sarcomes à translocation. Situé en position 12 du chromosome 22 (22q12), le gène *EWSR1* appartient à la famille *TET* (TLS/ESW/TAT15). Il code pour une protéine impliquée dans la stabilisation des microtubules, la réparation de l'ADN, la formation du fuseau mitotique et l'initiation de la transcription de gènes. Cette protéine comporte un domaine d'activation de la transcription situé au niveau de sa partie 5' qui est conservée lors des translocations (67). Différents partenaires de fusion ont été décrits dans les réarrangements du gène *EWSR1*. L'un des réarrangement les plus connus est la translocation t(11;22) avec son transcrit de fusion *EWSR1-FLII* : il s'agit de la translocation la plus fréquemment retrouvée dans le sarcome d'Ewing (68).

Dans les SCC TD, des translocations chromosomiques entre le gène *EWSR1* et les gènes *ATF1* ou *CREB1* conduisant à la création d'un transcrit de fusion ont été décrites. Le gène *CREB*, situé sur le chromosome 22 et le gène *ATF1*, situé sur le chromosome 12 appartiennent à une même famille de gènes, codant pour des facteurs de transcription dépendant de l'AMPc. Ces transcrits de fusion *EWSR1-ATF1* (correspondant à la translocation t(2;22)(q32.3;q12)) et

EWSR1-CREB1 (correspondant à la translocation t(2;22)(q32.3;q12)), sont à l'origine d'une activation de voies de transcription qui ne sont alors plus régulées par l'AMPc. Ce phénomène participerait ainsi à la prolifération tumorale (5–9,69).

Dans la littérature, 4 transcrits de fusion possibles sont décrits pour *EWSR1-ATF1* et 1 transcrit de fusion pour *EWSR1-CREB1* (5) (Figure 9 et 10).

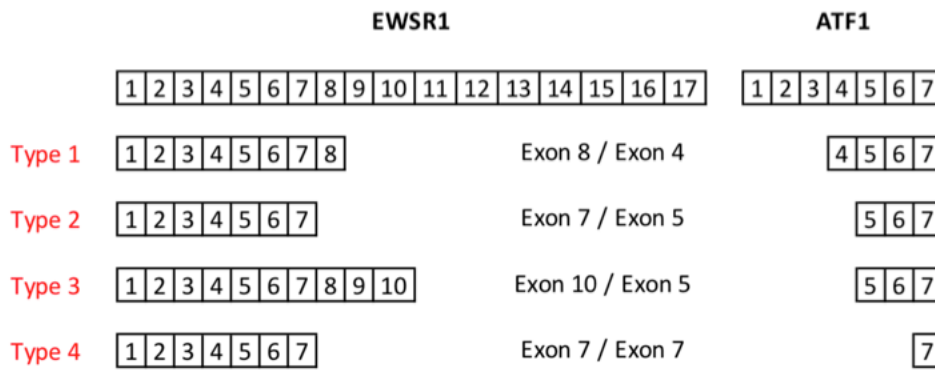


Figure 9 : Transcrits de fusion *EWSR1-ATF1* rencontrés dans les SCC TD

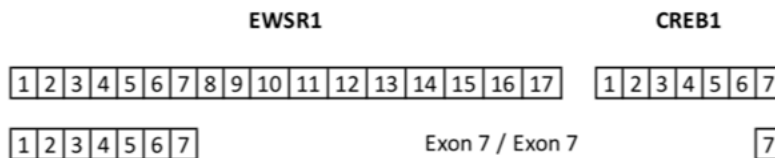


Figure 10 : Transcrit de fusion *EWSR1(exon7) - CREB1(exon7)* retrouvé dans les SCC TD

Cependant, une même translocation peut correspondre à plusieurs entités histologiques. Dans notre cas, un transcrit de fusion *EWSR1-ATF1* ou *EWSR1-CREB1* peut être retrouvé dans d'autres pathologies qui seront détaillées ultérieurement. Le diagnostic final sera donc systématiquement posé à l'aide d'un faisceau d'arguments : la clinique, l'histologie, le profil immunohistochimique et moléculaire.

Plusieurs techniques permettent de mettre en évidence ces réarrangements chromosomiques :

- *Au niveau chromosomique globale* : la cytogénétique conventionnelle
- *Au niveau de l'ADN* :
 - L'hybridation in situ fluorescente (FISH)
 - Le séquençage, à plus ou moins haut débit
- *Au niveau de l'ARN* :
 - Le Nanostring®
 - Le RNA-seq
- *Au niveau de la protéine* :
 - L'immunohistochimie

II.1.4.1 La cytogénétique conventionnelle

Le caryotype est une méthode d'analyse globale du génome qui permet de visualiser les 23 paires de chromosomes (Figure 11). Cette technique, qui a longtemps été le gold standard, est longue et nécessite une étape préalable de culture cellulaire, sur des tissus à l'état frais, afin d'obtenir des chromosomes en métaphase. Le caryotype n'est donc réalisable que si les cellules tumorales prolifèrent in vitro (10). La lourdeur et les coûts importants de cette technique la rendent peu adaptée à la routine.

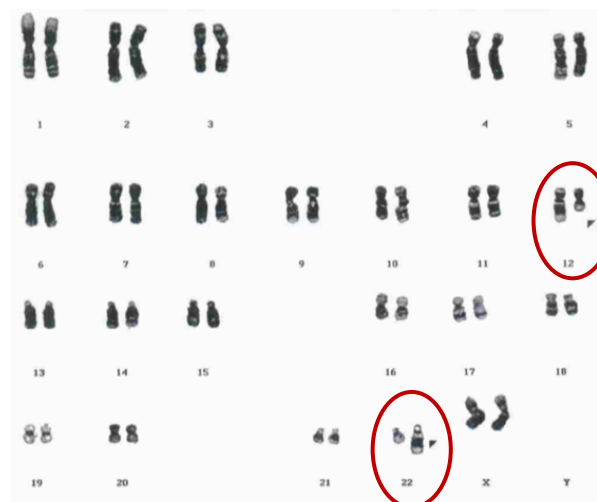


Figure 11 : Caryotype mettant en évidence une translocation $t(12 ; 22)$

II.1.4.2 L'hybridation in situ fluorescente (FISH)

La technique de FISH repose sur l'hybridation de sondes nucléotidiques « simple brin » marquées par un fluorochrome et complémentaires d'une séquence cible. Réalisée sur des noyaux interfasciques à partir de coupes tissulaires, la FISH permet de s'affranchir de la culture cellulaire indispensable à la cytogénétique conventionnelle (66).

La principale technique utilisée pour la détection de translocations dans les sarcomes est la FISH avec des sondes de type « break-apart ». Dans cette méthode, deux gènes sont marqués par un fluorochrome différent (rouge et vert) au niveau de la région du point de cassure du gène d'intérêt. En l'absence de translocation, les deux sondes sont accolées, on observera alors un signal de fusion : les signaux rouge et vert sont accolés ou forment un seul signal jaune. A l'inverse, en présence d'un réarrangement chromosomique au niveau du point de cassure, les deux sondes sont séparées : on parle alors de « split » (les signaux rouges et verts apparaissent distants l'un de l'autre) (70).

Aucune règle d'interprétation consensuelle avec un seuil de positivité minimum n'est reconnue actuellement. En règle générale, lorsqu'une tumeur présente un réarrangement *EWSR1*, un « split » est observé dans un grand nombre de cellules tumorales (Figure 12).

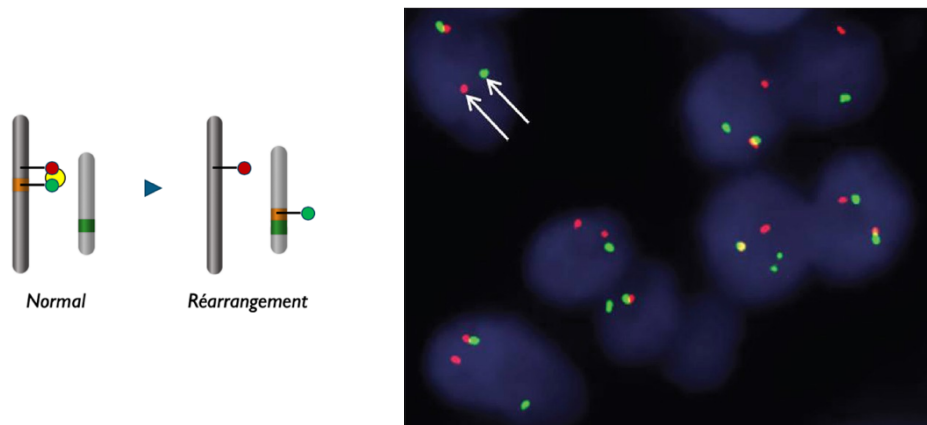


Figure 12 : Réarrangement du gène *EWSR1* (« split-signal ») dans les cellules hybridées

Cette technique des sondes « break-apart » *EWSR1* a l'inconvénient d'identifier seulement l'un des deux partenaires impliqués dans la translocation. En effet, la FISH met en évidence le réarrangement mais ne renseigne pas le partenaire de fusion du gène *EWSR1*. De plus, le résultat de la FISH doit toujours être interprété en fonction des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques, un même réarrangement pouvant se rencontrer dans différentes entités.

II.1.4.3 La RT-PCR

La PCR (réaction polymérase en chaîne) est une méthode d'amplification sélective d'une séquence d'ADN double brin effectuée *in vitro* à l'aide de deux amorces s'hybridant spécifiquement de part et d'autre d'une région cible. L'amplification de la zone hybridée est effectuée par la répétition de cycles de dénaturation, d'hybridation et d'élongation.

La RT-PCR est une réaction polymérase en chaîne (PCR), réalisée à partir d'ARN et se déroulant en deux phases :

- La première phase correspond à une étape de « transcription inverse » de l'ARN messager (ARNm) en ADN complémentaire (ADNc).
- La seconde phase est une réaction de PCR classique à partir de l'ADNc synthétisé.

La RT-PCR est une technique sensible, spécifique et rapide qui peut être réalisée à partir de tissus frais, congelés ou également à partir de tissus fixés et inclus en paraffine. Cependant, elle requiert un ARN de bonne qualité. La qualité de l'ARN extrait sur tissus déparaffinés est dépendante du temps de fixation et du fixateur utilisé. De plus, la sensibilité de la PCR impose une grande rigueur dans les manipulations afin d'éviter les faux positifs dus à une contamination du matériel.

Dans le cas du SCC TD, le but va être de mettre en évidence les transcrits de fusion *EWSRI-ATF1* ou *EWSRI-CREB1* afin d'obtenir une confirmation moléculaire du diagnostic. Les régions du point de cassure ou « break point » étant connues, il suffit de choisir un couple d'amorce encadrant cette zone. Si la translocation est présente, les amorces hybridées de part et d'autre du « break point » vont alors permettre l'amplification de cette zone de façon exponentielle au fur et à mesure des cycles de PCR. A l'inverse, si la translocation est absente, il n'y aura pas d'amplification.

L'analyse du produit final de RT-PCR, et donc la révélation du transcrit de fusion amplifié, peut se faire : sur gel d'agarose, par électrophorèse capillaire (Figure 13), par fluorescence (grâce à la technique de PCR quantitative ou PCR en temps réel) ou par séquençage, à plus ou moins haut débit (Figure 14).

EWSR1-CREB1
 EWSR1-ATF1 TYPE 4
 EWSR1-ATF1 TYPE 3
 EWSR1-ATF1 TYPE 2
 EWSR1-ATF1 TYPE 1

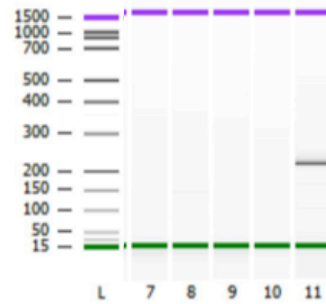


Figure 13 : Révélation d'un transcrit de fusion *EWSR1-CREB1* par électrophorèse capillaire

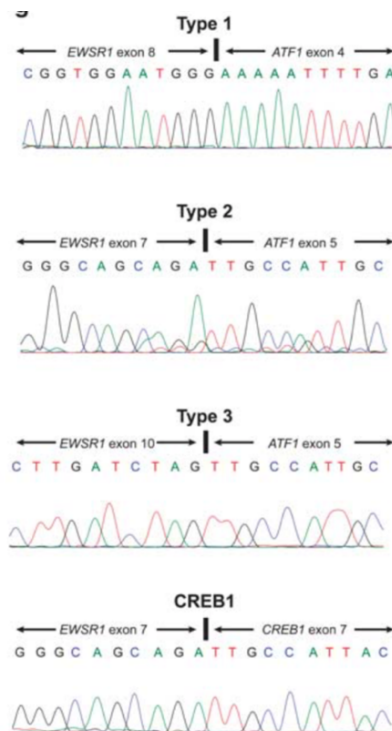


Figure 14 : Séquençage de type Sanger : séquences de nucléotides des transcrits de fusion *EWSR1-ATF1* de type 1, 2 et 3 et du transcrit de fusion *EWSR1-CREB1*

II.1.4.4 A partir de l'ADN

La recherche d'un gène de fusion à partir de l'ADN permet d'identifier l'altération moléculaire sans préjuger de son niveau d'expression. Mais cela nécessite des capacités de séquençage importantes en raison de la présence de grandes séquences introniques. Avec un Whole-Genome-Sequencing (WGS), nous pouvons effectivement mettre en évidence des points de cassure sur l'ensemble des chromosomes et donc la présence d'éventuels gènes de fusion. Mais cela reste une technique lourde et coûteuse, non adaptée en routine.

II.1.4.5 A partir de l'ARN

Le transcriptome correspond à l'ensemble des ARN présents dans une cellule. Autrement dit, il représente l'ensemble des gènes exprimés au moment de l'analyse transcriptomique. Le RNA-seq ou Whole Exome Sequencing (WES) permet de l'étudier.

L'utilisation d'un panel, qui permettrait de couvrir un nombre plus ou moins important d'exons, pourrait être plus adapté à une utilisation en routine. Le risque principal étant l'absence de détection de fusions par manque d'exhaustivité du panel.

La technologie Nanostring peut être une alternative. Le principe repose sur un couple de sondes de capture/rapporteur spécifique de la cible. Pour la détection d'un transcrite de fusion, la cible va être la zone de jonction entre l'ARN messager du gène fusionné et de son partenaire. Le principal atout de cette technique est l'absence d'amplification de l'ARN par PCR. En contrepartie, il est nécessaire d'avoir un couple de sondes capture/rapporteur spécifique de chaque transcrite. La détection d'un transcrite de fusion dont le partenaire est inconnu est impossible.

II.1.4.6 A partir de l'ADN et de l'ARN

Afin d'étudier en même temps l'ADN et l'ARN, une alternative est proposée par plusieurs fournisseurs avec un large panel qui associe un séquençage d'une partie de l'ADN comportant des gènes impliqués dans la cancérogénèse et à une recherche de fusions ciblées.

II.1.5 Microscopie électronique

Historiquement, l'analyse en microscopie électronique du SCC TD mettait en évidence des vésicules sécrétoires, des granules « dense-core ». On pouvait également retrouver des filaments épars, des microtubules, ainsi que des structures inter-cellulaires mimant des synapses (Figure 15). Toutes ces caractéristiques sont par ailleurs observées dans les cellules neuro-ectodermiques primitives, ce qui pourrait expliquer la positivité des marqueurs neuro-endocrines dans certains cas. Il n'est pas retrouvé d'évidence de mélanogénèse (10).

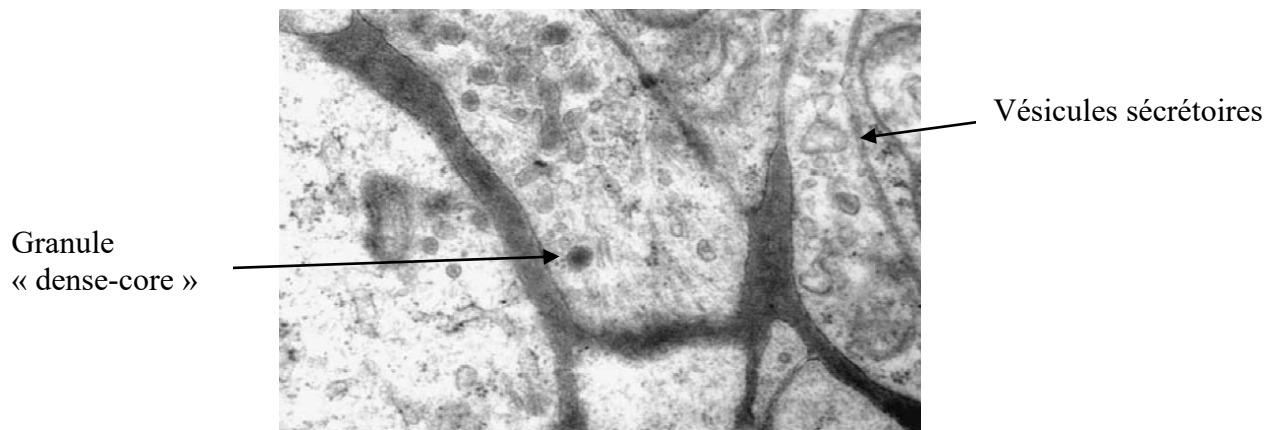


Figure 15 : Microscopie électronique du sarcome à cellules claires

II.2 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DU SARCOME A CELLULES CLAIRES DU TUBE DIGESTIF

II.2.1 Diagnostics différentiels histophénotypiques

Le diagnostic anatomopathologique du SCC TD reste un diagnostic difficile. En effet, son mimétisme morphologique et immunohistochimique avec d'autres entités plus connues et plus fréquentes est un véritable piège.

II.2.1.1 Mélanome

La grande majorité des mélanomes se développant au niveau du tube digestif sont des métastases. Devant toute suspicion de mélanome digestif, une confrontation anatomo-clinique est donc essentielle afin de rechercher un éventuel primitif. Cependant, il existe de rares cas de mélanomes primitifs digestifs. Histologiquement, les mélanomes ont une apparence très polymorphe, et peuvent être très proches des SCC TD. (71) En effet, les mélanomes présentent une architecture diffuse ou en nids et sont constitués de cellules fusiformes ou épithélioïdes au cytoplasme abondant, parfois éosinophile (Figure 17). Un noyau fortement nucléolé ainsi que la présence de pigment mélanique peuvent être observés. D'un point de vue immunohistochimique, les cellules tumorales sont positives pour PS100, SOX10, MelanA, et HMB45 dans 80% à 99% des cas selon les marqueurs (Figure 16). Dans 50% des cas, CD117 est positif (71).

Au niveau moléculaire, la présence d'une mutation *BRAF*, *NRAS*, *NFI* ou *KIT* est en faveur du mélanome. Aucun réarrangement *EWSR1* n'a été décrit (72).

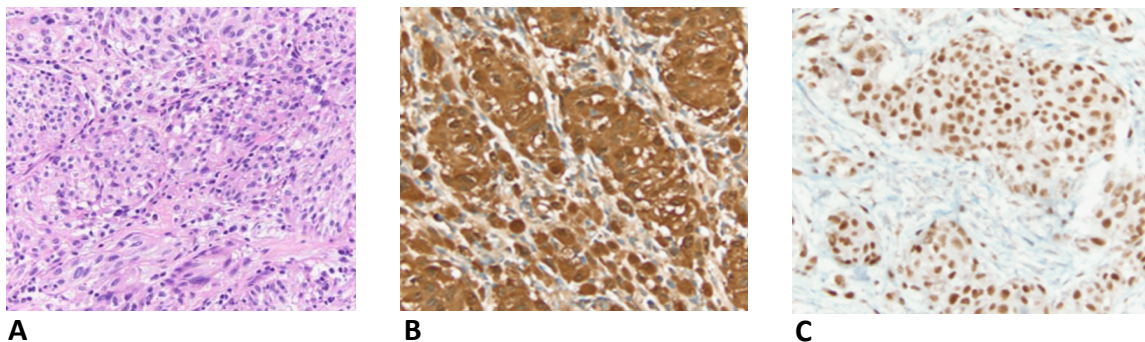


Figure 16 : Mélanome digestif. A : HES, B : Positivité forte et diffuse de HMB45 et MelanA. C : Positivité nucléaire de SOX10

II.2.1.2 Tumeurs des cellules épithélioïdes périvasculaires ou PEComes

Les PEComes définissent un groupe de tumeurs mésenchymateuses rares qui se caractérisent par une différenciation immunohistochimique à la fois musculaire lisse et mélanocytaire. L'angiomyolipome, la « tumeur sucre » pulmonaire et la lymphangioliomyomatose sont les plus fréquentes. Les PEComes sont plus rarement retrouvés au niveau du tractus gastro-intestinal : une série de 35 cas de PEComes digestifs a été décrite en 2013 par Doyle *et al* (73).

La morphologie classique est définie par la présence de cellules épithélioïdes ou fusiformes, un cytoplasme clair granuleux ou éosinophile ainsi qu'un agencement périvasculaire. Du pigment mélanique peut être retrouvé et révélé, par exemple, par la coloration de Fontana (74). Les critères immunohistochimiques sont la positivité de HMB45, MelanA et de l'Actine Muscle Lisse. La PS100 est classiquement négative (10% de positivité décrite) (74). TFE3 est réarrangé dans 10% des cas et une perte d'hétérozygotie de PTEN peut également être recherchée (Figure 17).

En biologie moléculaire, la FISH *EWSR1* est négative.

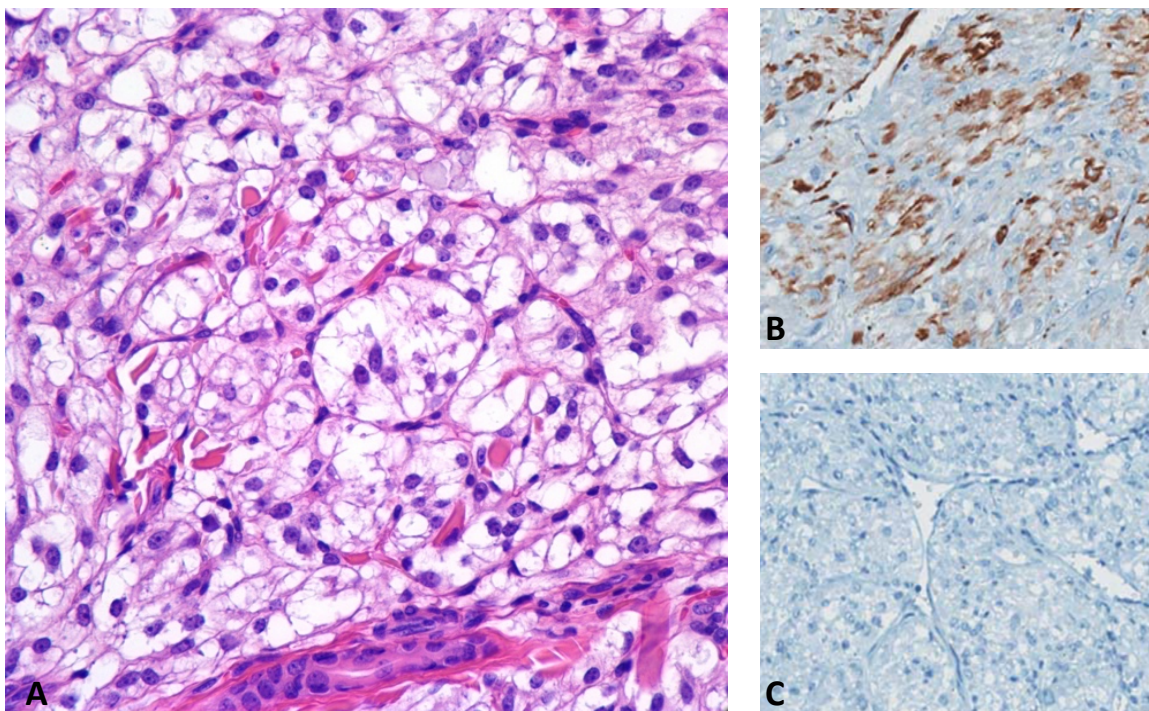


Figure 17 : PEComes. A : HES, cellules épithélioïdes au cytoplasme clair. B : Positivité d'AML et HMB45. C : PS100 négative.

II.2.1.3 Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (MPNST)

La tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (MPNST) est définie, selon l'OMS 2013, comme une tumeur se développant à partir d'un nerf périphérique, ou à partir d'une tumeur bénigne des gaines des nerfs, ou chez un patient présentant une Neurofibromatose de type 1 (retrouvée dans la moitié des cas de MPNST). Il s'agit d'une entité rare et souvent agressive (75).

Morphologiquement, la MPNST se caractérise par une prolifération de cellules fusiformes adoptant une architecture fasciculée (Figure 18). Des secteurs moins cellulaires ainsi que des aspects hémangiopéricytaire peuvent être retrouvés. Dans 10% des cas, une disposition palissadique des noyaux est observée. Le variant épithélioïde de la MPNST peut avoir des aspects similaires au SCC TD et peut donc poser un problème de diagnostic différentiel (75).

PS100 et SOX 10 peuvent être positifs dans les MPSNT mais leur positivité sera plus faible que dans les SCC TD (Figure 18). Cependant, le variant épithélioïde est caractérisé par une forte positivité de la PS100. La recherche de la perte d'INI1 (perdu dans 50% des MPNST) peut être un argument en faveur d'une MPNST (71,75).

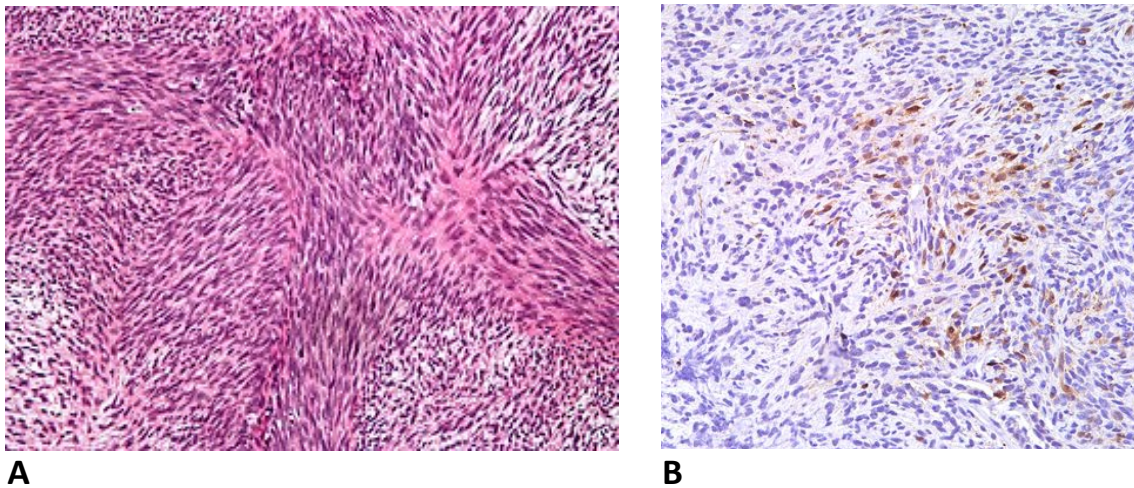


Figure 18 : MPNST. A : Faisceaux de cellules fusiformes (HES). B : Expression focale de la PS100.

Au niveau moléculaire, la FISH *EWSR1* est négative, ce qui permet de rattraper le diagnostic lorsque le doute morphologique et immunohistochimique persiste.

II.2.1.4 Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)

La tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) est une tumeur mésentérique se développant dans la majorité des cas au niveau de l'estomac et du grêle, plus rarement dans la région rectale et péri-anale, le côlon ou encore l'œsophage, le mésentère et l'appendice. Dans moins de 5% des cas, les tumeurs sont multifocales (3).

Morphologiquement, la GIST est constituée de cellules fusiformes ou épithélioïdes, s'organisant en nappes et/ou en faisceaux (Figure 19). Comme pour les MPNST, ce sont les formes épithélioïdes qui posent problème en termes de diagnostics différentiels. Le panel immunohistochimique CD34, CD117 et DOG1 est d'emblée discriminant : ces anticorps sont classiquement positifs dans les GIST et négatifs dans le SCC TD. Au niveau moléculaire, des mutations des gènes *KIT* ou *PDGFR α* sont classiquement retrouvées dans les GIST (dans 15% des cas, aucune mutation n'est retrouvée). Aucun cas comportant un réarrangement *EWSR1* n'a été décrit (69).

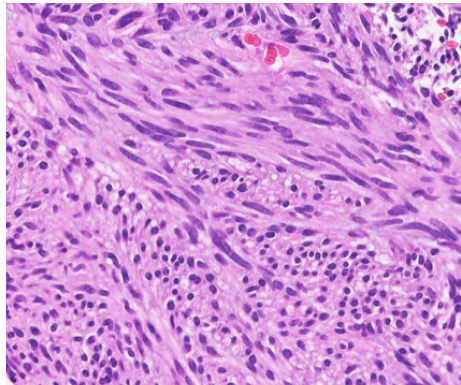


Figure 19 : GIST (HES). Faisceaux de cellules fusiformes.

II.2.1.5 Tumeurs neuro-endocrines

La possible positivité des marqueurs neuro-endocrines (chromogranine, synaptophysine et CD56) ainsi que celle de l'EMA dans les SCC TD peuvent parfois poser le problème du diagnostic différentiel avec les tumeurs neuro-endocrines (TNE). Cependant, la positivité de la PS100 permet d'exclure ce dernier. De plus, l'aspect monomorphe des cellules aux noyaux « poivre et sel » habituellement décrit dans les TNE n'est pas retrouvé dans les SCC TD (76).

II.2.1.6 Tableau récapitulatif des diagnostics différentiels immunohistochimiques

	PS100	SOX10	HMB45	MelanA	Chromogranine	Synaptophysine	CD56	CD34	CD117	DOG1	EMA
SCC TD	+	+	-	-	- (rarement+)	+/-	+/-	-	-	-	- (rarement+)
Mélanome	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
PECome	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
MPNST	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GIST	- (95%)	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
TNE	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des profils immunohistochimiques du SCC TD et de ses diagnostics différentiels.

II.2.2 Diagnostics différentiels moléculaires (devant un transcrite de fusion *EWSR1-CREB1* ou *EWSR1-ATF1*)

II.2.2.1 Rappel des entités avec réarrangement *EWSR1* (importance de la recherche du partenaire)

La région 1 du point de cassure du gène *EWS* (*EWSR1*) est une des régions les plus impliquées dans les translocations de gènes habituellement retrouvées dans les sarcomes. Dans la pathologie des tissus mous, une vingtaine de partenaires différents d'*EWSR1* a été recensée dans la littérature (Figure 20). La recherche de ce partenaire de fusion prend donc une place de plus en plus importante dans la démarche diagnostique (67,68).

Cependant, une translocation n'est pas toujours spécifique d'un type de tumeur. Il faudra ainsi toujours interpréter ces données moléculaires en fonction des données cliniques, histologiques et immunohistochimiques (69).

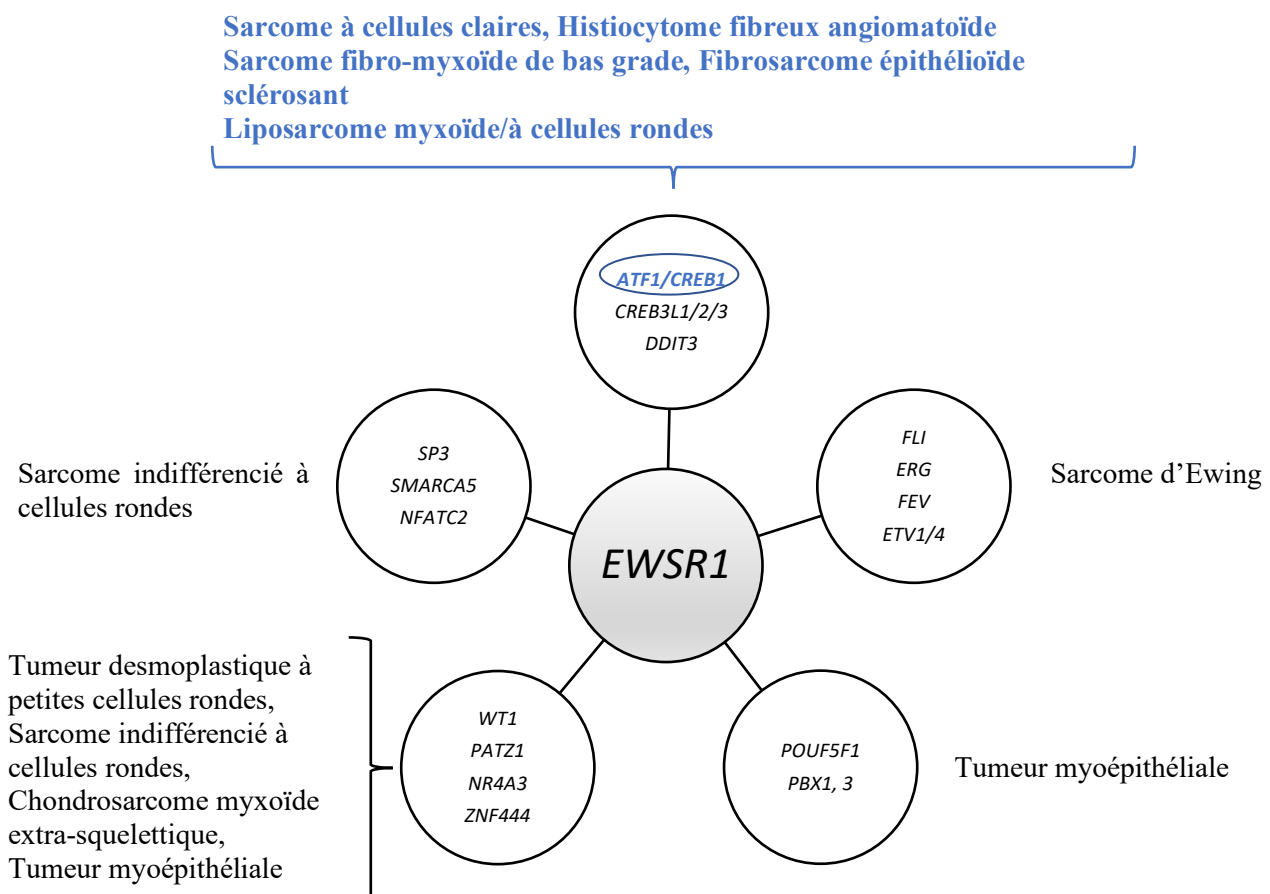


Figure 20 : *EWSR1*, partenaires et tumeurs

II.2.2.2 Autres localisations de sarcome à cellules claires réarrangé *EWSR1*

Les 3 principales localisations des sarcomes à cellules claires avec réarrangement *EWSR1* sont par ordre de fréquence :

- Les gaines et les tendons
- Le tractus gastro-intestinal
- La peau

D'autres localisations ont été décrites dans la littérature : 3 cas ORL, 3 cas au niveau du médiastin, 1 cas pulmonaire, 1 cas au niveau du pénis, 1 cas au niveau de la vulve.

II.2.2.2.1 Sarcome à cellules claires des gaines et des tendons

Le sarcome à cellules claires des gaines et des tendons (ou sarcome à cellules claires des tissus mous : SCC TM) est une tumeur rare, qui représente < 1% des sarcomes. Cette tumeur se développe dans la majorité des cas au niveau des extrémités distales, proche des tendons, des fascias ou des aponévroses, et fréquemment en regard d'une articulation. Ces sarcomes apparaissent le plus souvent chez des adolescents ou des adultes jeunes. Ce sont des tumeurs plutôt agressives avec un taux de mortalité estimé entre 37% à 59% ainsi qu'une forte probabilité de récurrence locale, d'infiltrations ganglionnaires et de métastases à distance dans les 10 ans suivant le diagnostic d'après l'OMS (77). Devant les similitudes cliniques, morphologiques et immunohistochimiques avec le mélanome (la fréquence des métastases ganglionnaires, la présence de mélanosomes en microscopie électronique, la positivité constante des marqueurs immunohistochimiques mélaniques), Enzinger *et al* avaient proposé en 1965 d'appeler cette entité le « mélanome malin des tissus mous » (2). Cependant, malgré ces ressemblances, le SCC TM est une entité moléculaire bien différente du mélanome, caractérisée par un réarrangement du gène *EWSR1* tandis que le mélanome présente classiquement une mutation du gène *BRAF* (mutation *V600* dans 40 à 50% de cas et une autre mutation que *V600* dans < 5% des cas) ou du gène *NRAS* (dans 15 à 20% des cas), *NF1* (dans 10 à 20% des cas) et plus rarement du gène *KIT* (dans 1 à 2% de cas) (78).

En 2012, Yang *et al.* ont publié une série de 16 cas de SCC TM pour lesquels aucune mutation *BRAF* et/ou *NRAS* n'a été retrouvée ; les cas étaient tous *EWSR1* réarrangés (79).

La même année, Hocar *et al.* ont publié une série de 52 cas dans laquelle 2 cas présentaient un profil moléculaire décrit comme atypique. En effet, 1 cas développé au niveau de pied, présentait simultanément un réarrangement *EWSR1-ATF1* et une mutation *BRAF* V599E. L'autre cas, au niveau du poignet, présentait à la fois un réarrangement *EWSR1-ATF1* et une mutation *NRAS* (sur le codon 61). Ces 2 cas avaient une morphologie compatible avec un sarcome à cellules claires, c'est-à-dire des cellules fusiformes et quelques cellules épithélioïdes s'organisant en nids, positives pour PS100 et HMB45. Aucun antécédent de mélanome n'avait été retrouvé dans les 2 cas. Le diagnostic de SCC TM a donc été retenu pour ces 2 patients au profil moléculaire atypique. Selon les auteurs, la présence simultanée d'un réarrangement *EWSR1* et d'une mutation *BRAF* ou *NRAS* serait en faveur d'un sarcome à cellules claires et non d'un mélanome (77).

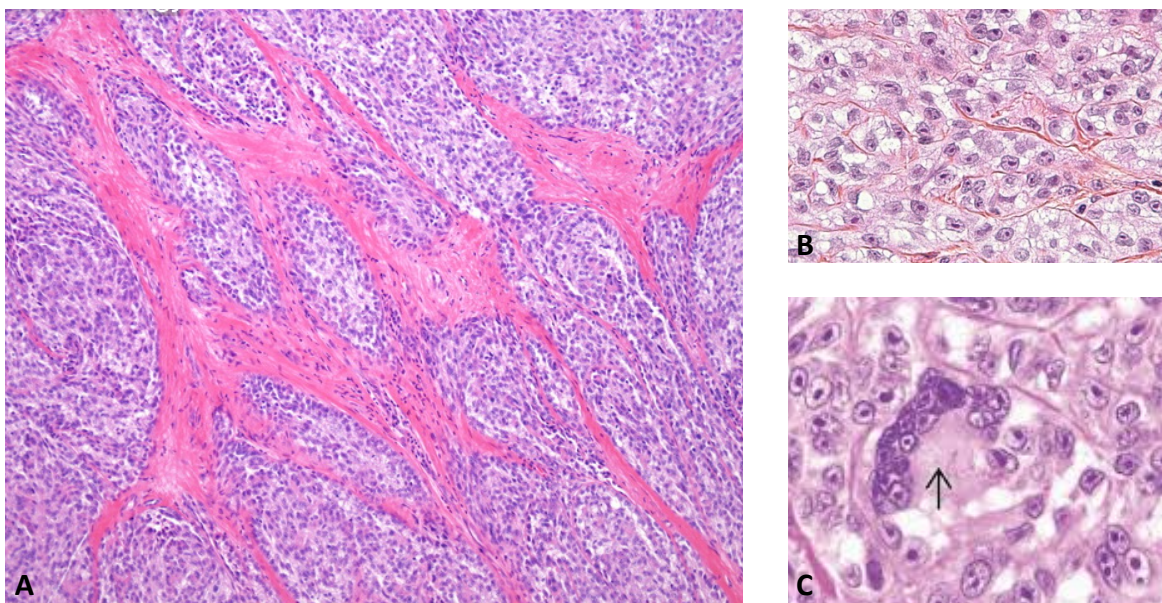


Figure 21 : SCC TM (HES). A : Nids de cellules épithélioïdes séparés par un stroma fibreux (faible grossissement). B : Cellules épithélioïdes, claires, au noyau atypique, fortement nucléolé. C : Cellule géante multinucléée de type Touton.

Sur un plan morphologique et immunohistochimique, le SCC TM est proche du SCC TD avec cependant quelques différences :

- cytologiquement, le SCC TM se différencie du SCC TD par la présence possible de pigment mélanique et d'un « nucléole proéminent éosinophile » en microscopie standard, la présence de mélanosomes en microscopie électronique et l'absence de cellules géantes ostéoclastique-like (cependant des cellules géantes de Touton peuvent être identifiées) (Figure 21).

- sur le plan phénotypique, les SCC TM expriment l'ensemble des marqueurs mélanocytaires : PS100, SOX10, MelanA et HMB45 contrairement aux SCC TD qui n'expriment classiquement que PS100 et SOX10 (61).

- d'un point de vue moléculaire, les SCC TM et les SCC TD peuvent partager le même réarrangement chromosomique : la fusion des gènes *EWSRI-ATF1*. Néanmoins, le réarrangement *EWSRI-CREB1* décrit dans le SCC TD n'a jamais été retrouvé dans celui des tissus mous (61,77). En 2018, un nouveau partenaire de fusion d'*EWSRI* : *CREM*, a été trouvé dans un cas de SCC TM (80,81).

II.2.2.2 Sarcome à cellules claires cutané

Le sarcome à cellules claires cutané (SCC C) est une tumeur très rare. L'une des premières séries publiées était celle de Hantscheke *et al* avec 12 cas (82). En 2018, l'équipe d'Obiorah a répertorié et analysé 23 cas. Ainsi, la majorité des cas de SCC C se développe au niveau des extrémités distales, plutôt chez des sujets jeunes avec une prédominance féminine (72). Histologiquement, cette tumeur est constituée de cellules peu atypiques. La prolifération tumorale est souvent strictement dermique. Des cellules multinucléées peuvent être observées tout comme des cellules claires (Figure 22).

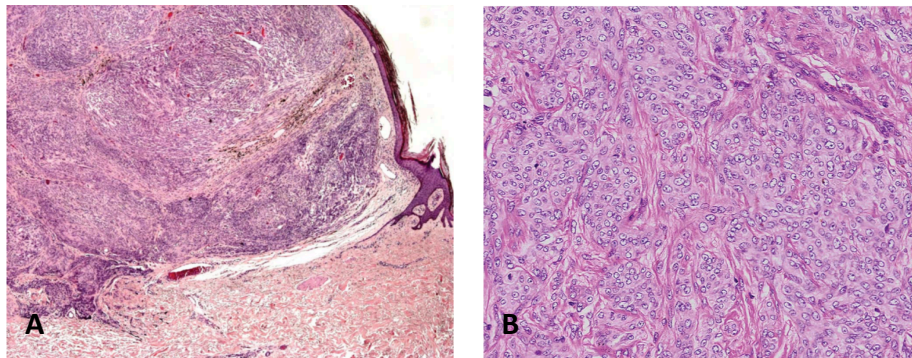


Figure 22 : Sarcome à cellules claires cutané A : Prolifération tumorale dermique B : Cellules épithélioïdes peu atypiques. (83)

Comme pour le SCC TM, le SCC C peut exprimer l'ensemble des marqueurs mélaniques : PS100, SOX 10, MelanA, HMB45. Le premier diagnostic évoqué devant cette présentation morphologique et immunohistochimique est quasiment toujours celui de mélanome malin. Cependant, lors de l'analyse moléculaire, l'absence de mutation *BRAF*, *NRAS*, *NFI* et/ou *KIT* et la présence d'un réarrangement *EWSRI* permet de s'orienter vers un SCC C. Le réarrangement *EWSRI-ATF1*, secondaire à la translocation $t(12;22)(q13;q12)$ est retrouvé

dans la grande majorité des cas (83–88). 1 seul cas de translocation *EWSR1-CREB1* a été décrit par Obiorah *et al* en 2018 (72).

En 2013, Park *et al* ont publié 1 cas de SCC C présentant simultanément un réarrangement *EWSR1-ATF1* et une mutation *BRAF* V600E ainsi qu'un cas présentant un réarrangement *EWSR1-ATF1* et une mutation *KIT* N822Y (88). Un autre cas de SCC C présentant un réarrangement *EWSR1-ATF1* et une mutation *KIT* familiale de l'intron 11 et 16 a également été décrit par Gamblicher *et al* (89). Comme pour le SCC TM, la présence simultanée d'une mutation *BRAF* ou *KIT* et d'un réarrangement *EWSR1* au niveau cutané serait plus en faveur du diagnostic de sarcome à cellules claires que de mélanome (90).

II.2.2.2.3 Autres localisations plus rares des sarcomes à cellules claires

3 cas ORL, 2 cas médiastinaux, 2 cas pulmonaires, 1 cas pénien et 1 cas vulvaire de sarcome à cellules claires ont été publiés dans la littérature (Tableau 5).

Localisation	Auteurs	Sexe, Age	Phénotype	Profil moléculaire
ORL	Allanson <i>et al</i> (91)	M, 5ans	PS100+, SOX10+ MelanA- HMB45 -	<i>EWSR1-ATF1</i>
	Kraft <i>et al</i> (92)	F, 82 ans	PS100 + MelanA- HMB45 -	<i>EWSR1-ATF1</i>
	Breton <i>et al</i> (93)	F, 44 ans	PS100+, SOX10 + CD56 et synaptophysine focalement + MelanA-, HMB45 –	<i>EWSR1-CREB1</i> Absence de mutation <i>BRAF</i>
Médiastin	Jin <i>et al</i> (94)	M, 57 ans	PS100+, HMB45 + MelanA -	Réarrangement du gène <i>EWSR1</i> (partenaire non renseigné)
	Tirabosco <i>et al</i> (95)	F, 59 ans	PS100 + MelanA-, HMB45 -	Réarrangement du gène <i>EWSR1</i> (partenaire non renseigné)
Poumon	Goh <i>et al</i> (96)	M, 50 ans	PS100+, HMB45+, MelanA +	Transcrit <i>EWSR1-ATF1</i> (type 2)
		M, 55 ans	PS100 + MelanA-, HMB45 -	Réarrangement du gène <i>EWSR1</i> (partenaire non renseigné)
Pénis	Ito <i>et al</i> (97)	F, 32 ans	PS100+, HMB45+, MelanA + Synaptophysine +, CD56 +	Réarrangement du gène <i>EWSR1</i> (partenaire non renseigné)
Vulve	Nemejcova <i>et al</i> (98)	F, 67 ans	PS100 + MelanA et HMB45 + focal	Réarrangement du gène <i>EWSR1</i> (partenaire non renseigné) Absence de mutation <i>BRAF</i>

Tableau 5 : Revue de la littérature des localisations plus rares de sarcomes à cellules claires

II.2.2.3 Histiocytome fibreux angiomatoïde

L'histiocytome fibreux angiomatoïde (HFA) est une tumeur rare des tissus mous, décrite pour la 1^{ère} fois en 1979 par Enzinger, qui se développe préférentiellement dans le derme profond et le tissu sous cutané des extrémités chez les enfants et les adultes jeunes. Des localisations pulmonaires, médiastinales, rétropéritonéales, cérébrales, osseuses, ovariennes et vulvaires ont également été décrites. C'est une tumeur la plupart du temps indolente avec un taux de récurrence régionale de 15% et de métastase < 5% (99).

Histologiquement, cette tumeur est bien limitée, lobulée ou multinodulaire, fréquemment délimitée par une pseudocapsule fibreuse. Un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire est généralement présent autour de la prolifération tumorale. Elle a une architecture diffuse ou fasciculée et est constituée de cellules ovoïdes ou fusiformes, au noyau vésiculeux. Des remaniements hémorragiques multifocaux sont présents dans la plupart des cas. La cellule d'origine des HFA reste incertaine. Environ 50% des cas expriment la Desmine et plus occasionnellement les autres marqueurs musculaires. Beaucoup expriment l'EMA (Figure 23).

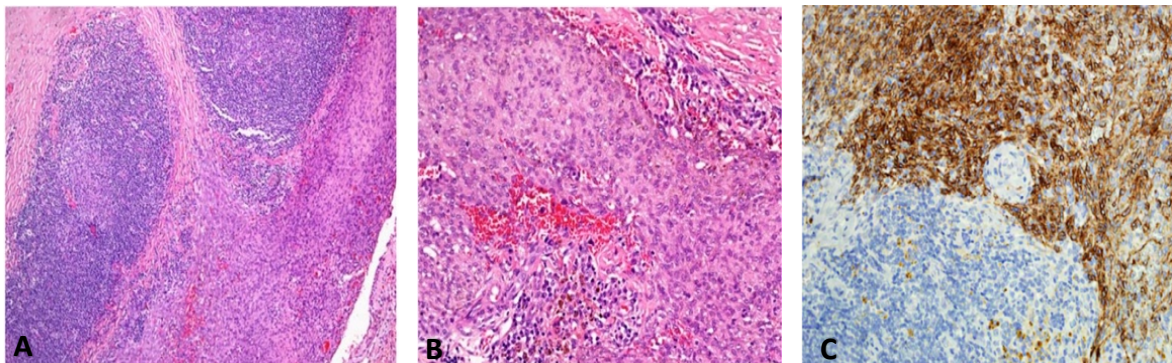


Figure 23 : Histiocytome fibreux angiomatoïde (HES et IHC). A : Infiltrat lymphoplasmocytaire autour de la prolifération tumorale. B : Cellules ovoïdes au cytoplasme éosinophile. C : Positivité de la desmine.

Les histiocytomes fibreux angiomatoïdes sont associés à 3 translocations :

- t(2;22)(q33;q12) *EWSR1-CREB1* (la plus fréquente)
- t(12;22)(q13;q12) *EWSR1-ATF1*
- t(12;16)(q13;p11) *FUS-ATF1*

Les 2 premières translocations sont également retrouvées dans le SCC TD. Cependant, l'histoire clinique, la localisation, la morphologie ainsi que le profil immunohistochimique permettent de s'orienter vers le bon diagnostic (69).

II.2.2.4 Carcinome hyalinisant à cellules claires des glandes salivaires

Le carcinome hyalinisant à cellules claires des glandes salivaires (CHCCGS) est une tumeur rare, de bas grade, décrite pour la première fois en 1994 par Milchgrub *et al.* Avec une prédominance féminine, cette tumeur est plutôt de bon pronostic. De rares cas présentant des ganglions régionaux positifs ou des métastases pulmonaires ont été décrits. La présence d'un transcrite de fusion *EWSR1-ATF1* est nécessaire au diagnostic de cette entité (69,100).

Morphologiquement, cette tumeur est définie par une masse sous-muqueuse, s'organisant en cordons ou en nids, constituée de cellules monomorphes, riches en glycogène, au cytoplasme clair ou éosinophile. Quelques atypies peuvent être identifiées et les mitoses sont rares. Un stroma myxo-hyalin peut être retrouvé focalement (Figure 24).

Une positivité des cytokératines et de l'EMA est classiquement retrouvée. L'Actine, la Calponine et la PS100 ne sont pas exprimés.

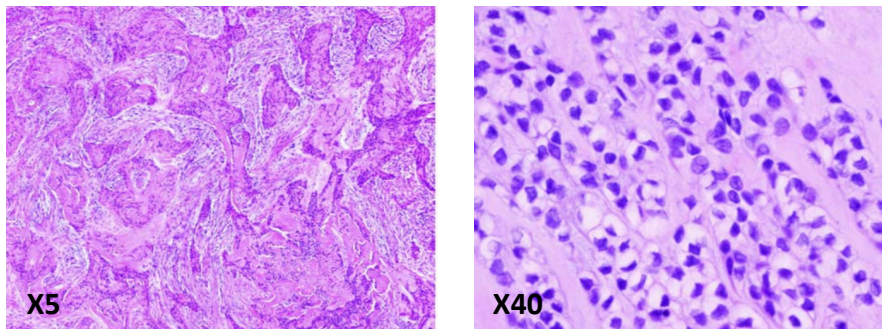


Figure 24 : Carcinome hyalinisant à cellules claires des glandes salivaires (HES)

II.2.2.5 Sarcome myxoïde pulmonaire primitif

Le sarcome myxoïde pulmonaire primitive (SMPP) est une tumeur rare, le plus souvent endobronchique. Ce sarcome est retrouvé plus fréquemment chez les femmes jeunes et est caractérisé par un transcrite de fusion *EWSR1-CREB1* (69,101).

Histologiquement, ces tumeurs sont lobulées, composées de cordons et de clusters de cellules fusiformes, rondes ou polygonales au cytoplasme basophile et au noyau peu atypique, au sein d'un stroma myxoïde. Dans la plupart des cas, une inflammation lymphoplasmocytaire hétérogène est retrouvée à proximité de la tumeur (Figure 25).

Cette tumeur est négative pour la plupart des anticorps. Il est décrit occasionnellement une faible positivité focale de l'EMA.

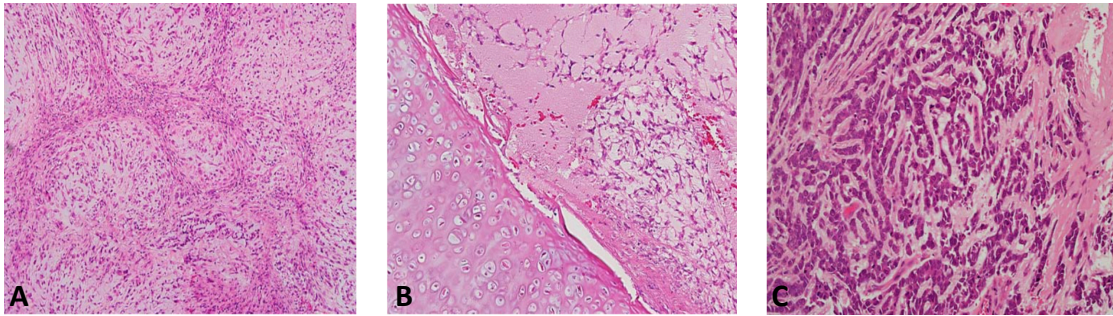


Figure 25 : Sarcome myxoïde pulmonaire primitif (HES). A : Prolifération tumorale d'architecture lobulée constituée de cellules fusiformes. B : Prolifération endobronchique. C : Prolifération de cellules épithélioïdes s'organisant en cordons.

II.2.2.6 Tumeur myoépithéliale des tissus mous

Les tumeurs myoépithéliales appartiennent à un grand groupe de tumeurs hétérogènes qui possèdent une différenciation myoépithéliale morphologique et immunohistochimique. Le plus souvent développées au niveau des glandes salivaires, ces tumeurs, qu'elles soient bénignes ou malignes, peuvent également se développer au niveau des tissus mous, des os et des poumons. Dans près de 50% des cas de tumeurs myoépithéliales, des réarrangements *EWSR1* sont retrouvés avec différents partenaires de fusion (*POUF5F1*, *PBX1*, *ZNF4444*, et également *ATF1*). Des réarrangements de *PLAG1* ont également été décrits (102).

Un transcrite de fusion *EWSR1-ATF1* (entre l'exon 8 d'*EWSR1* et l'exon 4 d'*ATF1*) a été décrit par Flucke *et al* pour un cas de tumeur myoépithéliale des tissus mous chez un homme de 57 ans. Il s'agissait d'une tumeur myoépithéliale typique, avec une architecture trabéculaire constituée de cellules épithélioïdes, ovoïdes et focalement fusiformes. Quelques mitoses et de très rares atypies étaient observées. La prolifération tumorale était positive pour la PS100 et focalement pour l'EMA. Elle était négative pour les pancytokératines, p63, AML, et Calponine (103).

II.2.2.7 Mésothéliomes malins réarrangés EWSR1-ATF1

Desmeules *et al* ont publié en 2017 2 cas de mésothéliomes malins péritonéaux et rétropéritonéaux avec un réarrangement *EWSR1-ATF1* chez un homme de 21 ans et une femme de 33 ans. Ces 2 tumeurs présentaient une morphologie similaire avec des plages de cellules épithélioïdes au cytoplasme éosinophile abondant. Une architecture papillaire était focalement observée. Le phénotype tumoral était CKAE1/AE3, EMA, WT1 positifs ; la Calrétinine était focalement positive. PS100, SOX10, PAX8 étaient négatifs (104).

II.2.2.8 Tumeurs mésenchymateuses myxoïdes inclassées

Récemment, un nouveau groupe a émergé : les tumeurs mésenchymateuses myxoïdes inclassées caractérisées par un réarrangement *EWSR1*, se développant préférentiellement au niveau intracrânien. Kao *et al* ont publié en 2018 une série de 5 cas de tumeurs mésenchymateuses myxoïdes inclassées (4 de localisation intracrânienne et 1 péri-rectale). Des réarrangements du gène *EWSR1* avec les gènes *ATF1*, *CREB1* ou *CREM* ont été retrouvés pour l'ensemble de ces cas. Ces tumeurs étaient caractérisées par une architecture lobulée ou solide, des cellules tumorales rondes à ovoïdes, avec un stroma myxoïde plus ou moins abondant. L'EMA et le CD99 étaient positifs mais les cellules restaient négatives pour les cytokératines, PS100, GFAP, p63 et la Desmine (105).

II.2.2.9 Tableau récapitulatif des diagnostics différentiels moléculaires

Tumeur	Localisation	Morphologie	Immunohistochimie	Transcrits possibles
SCCTD	Tube digestif	Cellules ovoïdes et/ou fusiformes. Cytoplasme clair ou éosinophile. Architecture polymorphe. Présence ou non de cellules géantes ostéoclastique-like.	PS100, SOX10 : + MelanA, HMB45 : - Marqueurs neuroendocrines : +/- CD68 : + des cellules géantes	<i>EWSRI-ATF1</i> <i>EWSRI-CREB1</i>
SCCTM	Tissus mous des extrémités distales	Cellules ovoïdes et/ou fusiformes. Cytoplasme clair ou éosinophile. Architecture polymorphe.	PS100, SOX10, MelanA, HMB45 : +	<i>EWSRI-ATF1</i>
SCCC	Peau	Cellules ovoïdes et/ou fusiformes. Cytoplasme clair ou éosinophile. Architecture polymorphe.	PS100, SOX10, MelanA, HMB45 : +	<i>EWSRI-ATF1</i> <i>EWSRI-CREB1</i>
HFA	Extrémités	Nodules de cellules fusiformes ou ovoïdes. Pseudo-capsule fibreuse. Stroma lympho-plasmocytaire.	Desmine : 50% + EMA: peut-être +, Myogénine : -	<i>EWSRI-ATF1</i> <i>EWSRI-CREB1</i>
CHCCGS	Glandes salivaires	Cellules riches en glycogène. Cytoplasme granuleux, clair ou éosinophile. Architecture trabéculaire, en cordon ou en nid. Bande hyaline.	CK, EMA : + PS100, actine, calponine : -	<i>EWSRI-ATF1</i>
SMPP	Endobronchique	Architecture réticulée, en cordon ou trabéculaire dans un fond myxoïde. Atypies cellulaires +/- présentes.	EMA : + focale possible	<i>EWSRI-CREB1</i>
TMETM	1 cas décrit dans le pelvis	Cellules épithélioïdes, ovoïdes ou fusiformes. Architecture trabéculaire. Stroma myxoïde.	PS100 : + EMA : + focale	<i>EWSRI-ATF1</i>
MM	Péritonéale, rétropéritonéale	Cellules rondes à ovoïdes. Stroma myxoïde. Plage solide avec quelques papilles	CKAE1/AE3, EMA, WT1 + Calrétinine + focale PS100, SOX10, PAX8 -	<i>EWSRI-ATF1</i>
TMMI	Intracrânien	Cellules rondes à ovoïdes. Stroma myxoïde. Architecture lobulée ou solide	EMA, CD99 + CK, PS100, GFAP, p63, desmine -	<i>EWSRI-ATF1</i> <i>EWSRI-CREB1</i>

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des diagnostics différentiels moléculaires avec transcrit de fusion *EWSRI-ATF1* ou *EWSRI-CREB1*

SCCTD : sarcome à cellules claires du tube digestif ; *SCCTM* : sarcome à cellules claires des tissus mous ; *SCCC* : sarcome à cellules claires cutané ; *HFA* : histiocytome fibreux angiomatoïde ; *CHCCGS* : carcinome hyalinisant à cellules claires des glandes salivaires ; *SMPP* : sarcome myxoïde pulmonaire primitif ; *TMETM* : tumeur myoépipithéliale des tissus mous ; *MM* : mésothéliome malin ; *TMMI* : Tumeurs mésenchymateuses myxoïdes inclassées.

II.3 LE SARCOMA A CELLULES CLAIRES DU TUBE DIGESTIF ET LA TUMEUR GASTRO-INTESTINALE NEURO-ECTODERMIQUE : UNE MEME ENTITE ?

Certains auteurs considèrent ces deux intitulés comme un seul et même diagnostic et expliquent leurs différences morphologiques et immunohistochimiques (positivité variable des marqueurs neuro-endocrines) par un polymorphisme important. Tandis que d'autres auteurs différencient ces 2 entités :

- La GNET serait définie par la positivité des marqueurs neuro-endocrines, préférentiellement de la synaptophysine et du CD56 (en plus de la positivité de la PS100 et de SOX10). La présence de cellules géantes « ostéoclastique-like » CD68+ serait retrouvée dans 50 % des cas. HMB45 et MelanA seraient toujours négatifs (52). Le partenaire de fusion d'*EWSR1* serait préférentiellement *ATF1* (58).
- Le SCC TD serait également positif pour PS100 et SOX10 mais négatif pour les marqueurs neuro-endocrines. Une positivité de HMB45 et MelanA pourrait être très rarement retrouvée. Le partenaire de fusion serait dans ce cas préférentiellement *CREB1* (58).

Sur ces critères, en 2018, Green *et al* ont réalisé une étude dont l'objectif principal était de déterminer s'il existait une différence entre le SCC TD et la GNET. Après une revue de la littérature anglaise, ils ont répertorié 13 cas de SCC TD et 58 cas de GNET (58). L'étude statistique a mis en évidence deux différences significatives entre ces 2 tumeurs :

- Le sex ratio : une nette prédominance masculine (84,6%) était observée pour le SCC TD alors que le sex ratio était de 1 pour la GNET.
- La moyenne d'âge : Les GNET étaient diagnostiquées chez des patients plus jeunes (moyenne d'âge de 33 ans contre une moyenne d'âge de 57 ans pour le SCC TD).

Cependant, il n'existait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne le partenaire de fusion, la taille moyenne de la tumeur ou encore le temps moyen d'apparition de la première métastase ainsi que la médiane de survie. La présentation clinique de ces 2 tumeurs était similaire.

II.4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Aucune prise en charge thérapeutique consensuelle n'est établie pour le SCC TD. Le principal traitement consiste en une chirurgie carcinologique avec marges d'exérèse saines associée à un curage ganglionnaire. Dans certains cas, les patients reçoivent une radiothérapie adjuvante afin de réduire les risques de récurrence locale. De la chimiothérapie adjuvante et/ou néo adjuvante peut parfois être discutée.

Dans les SCC TM, les 2 chimiothérapies les plus utilisées sont l'Ifosfamide et la Doxorubicine. Cependant, peu de données sont disponibles sur ces traitements systémiques pour les sarcomes à cellules claires localisés au tube digestif.

L'essai clinique de phase 2 « CREATE » avait comme objectif principal d'évaluer l'efficacité d'un inhibiteur de tyrosine kinase : le Crizotinib, dans 6 pathologies présentant des altérations de *ALK* ou *MET* dont le SCC TM avec surexpression de *MET*. Aucune différence statistiquement significative de la survie sans progression n'a été retrouvée chez les patients traités par Crizotinib (106). A priori, les localisations au tube digestif n'ont pas été incluses dans l'essai.

Subbiah *et al* ont publié en 2016, le cas d'une patiente de 27 ans, diagnostiquée en 2010 d'une GNET de l'intestin grêle d'emblée métastatique au niveau ganglionnaire et hépatique. Après une résection chirurgicale R0, le PET-TDM de surveillance 4 ans plus tard a mis en évidence des récurrences hépatiques, pulmonaires et osseuses. Après plusieurs séances de radiothérapie palliative, la patiente a été incluse dans un essai thérapeutique avec une prise quotidienne de Crizotinib et Pazonanib. Après 1 an et demi de stabilisation clinique, les masses hépatiques ont évolué et ont été réséquées. La même année une nouvelle lésion vertébrale est apparue. A l'heure actuelle, aucune thérapeutique ne cible les transcrits de fusion *EWSR1* (62).

II.5 PRONOSTIC

Le pronostic du SCC TD reste très sombre devant l'importance des récurrences locales et à distance. Le premier site métastatique est le foie. Des localisations secondaires ont également été décrites au niveau péritonéal, pulmonaire, osseux, pancréatique et des parotides.

La médiane de survie est d'environ 8 mois après le diagnostic. (5–9,13,15–17,19–29,32–39,42–50,52,53,55–60)

III DEUXIEME PARTIE : ETUDE NATIONALE MULTICENTRIQUE RETROSPECTIVE

III.1 OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude était la description des caractéristiques cliniques, morphologiques, immunohistochimiques des cas de SCC TD issus de la base de données RRePS (réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et viscères).

Les objectifs secondaires étaient d'une part, l'identification du partenaire de réarrangement du gène *EWSR1* et d'autre part, une caractérisation moléculaire par clustering de ces tumeurs.

III.2 MATERIELS ET METHODES

III.2.1 Critères d'inclusion et recueil du matériel

Nous avons réalisé une étude nationale multicentrique rétrospective en utilisant la base de données RRePS. L'Institut National du Cancer (INCa) a labellisé fin 2009 un réseau de pathologistes et de centres de pathologie dits « de références » dans le domaine des sarcomes des tissus mous et des viscères. Les prélèvements depuis le 1er janvier 2010, ayant bénéficié d'une double lecture et dont le diagnostic initial ou final de sarcome a été établi, sont enregistrées dans la base de données nationale RRePS.

Tous les patients enregistrés dans cette base avec un diagnostic de SCC TD (œsophage, estomac, duodénum, pancréas, jéjunum, iléon, colon, rectum, foie) ont donc été inclus dans l'étude.

Après identification des patients dans RRePS et recueil du matériel (lames HES, lames d'immunohistochimie, et bloc FFPE), notre étude a consisté en une relecture centralisée de l'ensemble des cas avec éventuels compléments immunohistochimiques et étude moléculaire sur matériel FFPE.

Nous avons également interrogé la base de données cliniques Netsarc du réseau de référence clinique français des sarcomes, afin de connaître la prise en charge thérapeutique et le suivi des patients.

Cette étude a été faite après accord du comité scientifique du Groupe Sarcome Français (GSF).

III.2.2 IHC

Toutes les lames d'immunohistochimie envoyées ont été relues. Nous avons complété, au besoin, à l'Institut Paoli Calmettes de Marseille, l'étude immunohistochimique avec d'autres anticorps afin d'obtenir pour l'ensemble des patients, le panel immunohistochimique suivant : PS100 (Polyclonal rabbit Flex Dako RTU, R504), SOX10 (Abcam CMC38331000), Melan-A (clone A103 Dako M7196), HMB45 (clone RT4 Dako), Chromogranine (monoclonal mouse Dako clone DAX-03), Synaptophysine (monoclonal mouse Dako clone DAK-SYNAPT), CD56 (NCAM Novocastra monoclonal souris NCL-L-CD56-504), CD117 (polyclonal rabbit Dako A4502), DOG1 (rabbit anti-human DOG1 Zytomed), CD34 (monoclonal mouse Flex Dako classe II clone QBend10), EMA (monoclonal mouse Dako Epithelial membran antigen code M0613), CKAE1/AE3 (monoclonal mouse clone AE1-AE3 Dako), Ki67 (Monoclonal mouse Dako Flex Ki67 Antigen code GA626).

III.2.3 FISH

Pour l'ensemble des cas, une recherche de réarrangement du gène *EWSR1* par une technique de FISH (sonde de type « break-apart ») avait déjà été réalisée lors du diagnostic initial. Nous n'avons réalisé aucune FISH supplémentaire.

III.2.4 RNA-seq au Centre Léon Bérard à Lyon

Devant leur rareté et leur spécificité, la recherche des transcrits de fusion *EWSR1-ATF1* et *EWSR1-CREB1* est essentiellement réalisée dans les centres de références. Lorsque la translocation est présente, le type de transcrit en précisant les exons impliqués dans la fusion ne sont que très rarement connus. Ainsi, pour l'ensemble des cas présentant une quantité suffisante de matériel, la recherche du réarrangement du gène *EWSR1* et de son partenaire de fusion a été réalisée par RNA-seq au Centre Léon Bérard (CLB) à Lyon. Les objectifs de cette analyse étaient de confirmer la présence des transcrits de fusion attendus, de trouver d'éventuels nouveaux transcrits de fusions et/ou mutations et enfin de réaliser une analyse de type clustering.

Après prélèvement de la zone d'intérêt sur des blocs FFPE à l'aide d'un punch, l'extraction de l'ARN a été réalisée avec le kit FormaPure RNA (Beckman Coulter®). L'ARN extrait a été quantifié par NanoDrop 2000 (Thermo Fisher®). La mesure de la qualité de l'ARN a ensuite été réalisée par le DV200 value (qui renseigne la proportion de fragments d'ARN > 200 paires de bases). Les critères de quantité et de qualité retenus pour une analyse par RNA-seq étaient

une concentration minimale $>0.5 \mu\text{g}$ et une qualité DV200 $> 30\%$. 1000 ng d'ARN étaient nécessaires pour la préparation des bibliothèques avec le TruSeq RNA Exome (Illumina®). Au final, le nombre moyen de reads par échantillons après séquençage par le NextSeq 500 étaient d'environ 80 millions. Un nombre minimum de 10 millions de reads était nécessaire pour la suite de l'analyse qui se déroulait en 2 grandes étapes.

Tout d'abord, après séquençage par le NextSeq 500, les données étaient analysées par des « pipelines » bio-informatiques. Le principe de ces pipelines étaient : d'une part, d'aligner les résultats de séquençage sur le génome (à l'aide de STAR sur la version GRCh38 du génome humain de référence) et d'autre part, nous donner 3 grands types de résultat à l'aide d'une succession d'algorithmes : la recherche d'un transcrit de fusion (utilisant 5 algorithmes différents : STAR-Fusion, FusionMap, FusionCatcher, TopHat-Fusion, and EricScript, la fusion est retenue si elle est retrouvée par deux algorithmes), la recherche de mutations (avec Isaac Variant Caller) et l'analyse des données d'expression génique sur plus de 39000 gènes.

Une autre étape importante de l'analyse des données du RNA-seq étaient le clustering. Le clustering data ou partitionnement de données est une méthode d'analyse statistique permettant de regrouper des données partageant des caractéristiques communes en « famille homogène ». Au CLB, le clustering se base sur les données d'expression génique. Le but est de regrouper les tumeurs ayant un profil d'expression génique similaire. Pour chaque tumeur, le profil d'expression génique va être comparé aux profils d'expression des tumeurs déjà séquencées constituant ainsi une base de données moléculaires. Le profil d'expression génique étant directement corrélé à l'histo-type, le clustering a permis au fur et à mesure des séquençages, et au donc au fur et à mesure de l'incrémentation de la base de données, de distinguer, à ce jour, 3 grandes familles tumorales : les sarcomes, les carcinomes/mésothéliomes et les tumeurs mélaniques (Figure 26).

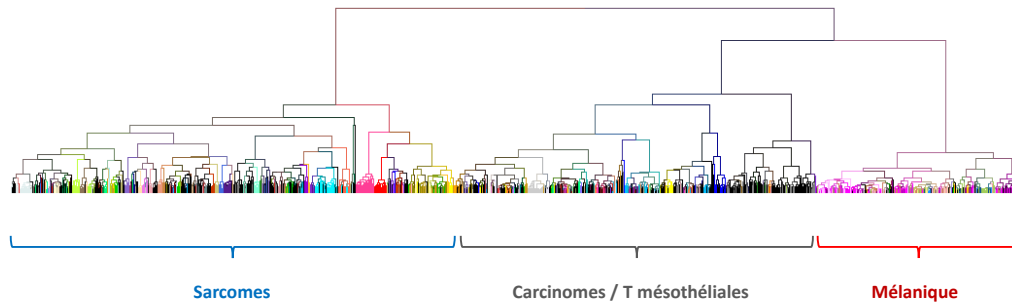


Figure 26 : Clustering non supervisé général (Centre Léon Bérard le 05/02/2019). All samples-all genes, Pearson Correlation, environ 1700 échantillons.

Ainsi, plus cette base de données sera enrichie, plus les « familles » vont s'affiner et plus la clusterisation sera fiable. Pour un même cas ou une même famille de cas, la clusterisation peut changer avec l'arrivée de nouveaux profils géniques similaires dans la base de données. En effet, les résultats de clustering sont dépendants de la composition en échantillon de la cohorte globale au moment de l'analyse, et sont donc susceptibles de varier dans le temps lorsque ces résultats sont ambigus.

III.2.5 RT-PCR au Service de Transfert d'Oncologie Biologique à Marseille

En cas d'échec du RNA-seq, les transcrits de fusion *EWSRI-ATF1* ou *EWSRI-CREB* ont été recherchés à Marseille dans le Service de Transfert d'Oncologie Biologique (AP-HM). Après extraction de l'ARN par une méthode automatisée sur un appareil Maxwell® CSC et dosage de l'ARN extrait par QuantiFluor®, nous avons réalisé une RT-PCR. Les combinaisons d'amorces utilisées pour la recherche des transcrits de fusion rencontrés dans les SCC TD sont détaillées dans le tableau 7. L'analyse du produit final de RT-PCR a été réalisé par le Bioanalyseur Agilent 2100.

<i>EWSRI-ATF1</i> type 1 <i>EWSRI</i> (exon 8) – <i>ATF1</i>(exon 5): 135pb	CCStp1-3F ATC GTG GAG GCA TGA GCA GA CCSrp1R TCT GGA GTT TCT GCT GCT GTC A
<i>EWSRI-ATF1</i> type 2 <i>EWSRI</i> (exon 7) – <i>ATF1</i>(exon 5): 132pb	CCStp2-4F TAG TTA CCC ACC CCA AAC TGG A CCStp2-3R CCA TCT GTG CCT GGA CTT GC
<i>EWSRI-ATF1</i> type 3 <i>EWSRI</i> (exon 10) – <i>ATF1</i>(exon 5): 175pb	CCStp1-3F ATC GTG GAG GCA TGA GCA GA CCStp2-3R CCA TCT GTG CCT GGA CTT GC
<i>EWSRI-ATF1</i> type 4 <i>EWSRI</i> (exon 7) – <i>ATF1</i>(exon 7): 142pb	CCStp2-4F TAG TTA CCC ACC CCA AAC TGG A CCStp4R CTC GGT TTT CCA GGC ATT TCA C
<i>EWSRI-CREB</i> <i>EWSRI</i> (exon 7) – <i>CREB</i> (exon 7) Avec RevA: 130 pb Avec RevC: 200 pb	EWSex7-F1 TCC TAC AGC CAA GCT CCA AGT C CREB1 ex7-RevA TCC ATC AGT GGT CTG TGC ATA CTG CREB1 ex7- RevC GTA CCC CAT CGG TAC CAT TGT

Tableau 7 : Amorces utilisées pour la recherche des transcrits de fusion connus des SCC TD

III.3 RESULTATS

III.3.1 Flow-chart et clinique

Nous avons extrait de la base de données RRePS 17 patients diagnostiqués avec un SCC TD. Deux des cas ont été exclus après rectification diagnostique en mélanome (suite à une confrontation anatomoclinique, des antécédents de mélanome ont été retrouvés pour ces 2 patients). Nous avons donc collecté le matériel de l'ensemble des 15 cas de SCC TD diagnostiqués en France. Après analyse moléculaire par RNA-seq, le diagnostic définitif retenu a été rectifié pour 2 cas, aboutissant à un nombre total de 13 cas de SCC TD, dont 10 confirmés par RNA-seq et 3 par RT-PCR (Tableau 8).

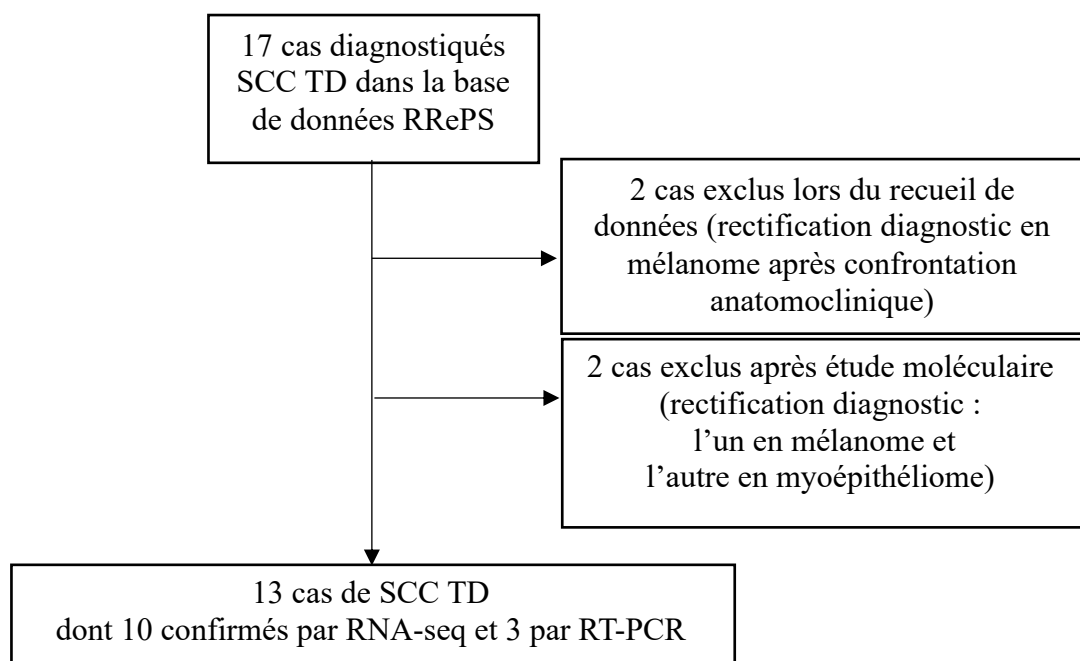


Tableau 8 : Flow chart de l'étude

Notre cohorte de 13 patients était constituée de 6 femmes et de 7 hommes, âgés de 28 à 82 ans avec une moyenne d'âge de 34,5 ans. Les antécédents médicaux étaient connus pour 13 patients : 8 patients n'en avaient aucun, 4 patients avaient des antécédents de cancers (dont 1 rétinoblastome), 1 patient avait une SEP.

La taille tumorale était comprise entre 1,5 et 8 cm avec une moyenne de 5,7 cm. La principale localisation tumorale était l'intestin grêle (11 cas), dont un cas qui présentait d'emblée des métastases hépatiques, un cas était duodéno-pancréatique, et un autre œsophagien.

III.3.2 Relecture histologique et immunohistochimique

D'un point de vue histologique, les cas étaient polymorphes. L'architecture était solide ou fasciculée avec plus ou moins de zones en rosettes, pseudo-papillaire, pseudo-alvéolaire ou trabéculaire. Les cellules étaient épithélioïdes et/ou fusiformes, avec également un cas à cellules rondes. Le cytoplasme était abondant, éosinophile ou clair dépourvu de pigment mélanique. Les atypies cytonucléaires étaient plutôt modérées avec un hyperchromatisme léger, une chromatine vésiculeuse avec souvent un petit nucléole. Des cellules géantes multinucléées de type « ostéoclastique-like » ont été identifiées dans seulement 2 cas. Un stroma fibreux plus ou moins inflammatoire était présent dans 6 cas. Aucun remaniement nécrotique n'a été observé.

D'un point de vue immunohistochimique, 100% des cas retenus comme SCC TD étaient positifs pour PS100 et SOX10 (en dehors d'un cas pour lequel SOX10 n'a pu être réalisé en raison d'un épuisement du matériel), et négatifs pour HMB45, MelanA, la Chromogranine, DOG1, CD34 et CKAE1/AE3. La moitié des cas étaient positifs pour la Synaptophysine et les trois quarts pour CD56. EMA montrait une positivité faible et hétérogène dans la moitié des cas. 1 seul cas était faiblement positif pour CD117.

Sexe/Age	Localisation	Taille (mm)	Ki67	PS100	SOX10	HMB45 MelanA	Chromo	Synapto	CD56	KIT	DOG1	CD34	EMA	CKAE1/AE3
H/41	Intestin Grêle	70	30%	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-
H/29	Intestin Grêle	15	20%	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-
F/37	Intestin Grêle	40	5%	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-
H/43	Intestin Grêle + métastases hépatiques	30	10%	+	bloc épuisé	-	-	+	+	-	-	bloc épuisé	bloc épuisé	-
H/38	Intestin Grêle	80	15%	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F/56	Intestin Grêle	20	10%	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
F/61	Intestin Grêle	30	20%	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
H/55	Intestin Grêle	65	20-30%	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-
H/35	Intestin Grêle	15	5 à 10%	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-
F/47	Intestin Grêle	40	20-30%	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F/82	Intestin Grêle	25	<5%	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-
H/46	Duodénum + pancreas	45	3%	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-
F/28	Oesophage	NR	<5%	+	+	-	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	NR

Tableau 9 : Synthèse des 13 cas de SCC TD, clinique et immunohistochimie. (NR = non renseigné)

III.3.3 FISH

Parmi les 13 SCC TD, tous présentaient un réarrangement *EWSRI* en FISH.

III.3.4 RNA-seq au Centre Léon Bérard à Lyon

12 cas de SCC TD ont pu être analysés en RNA-seq. La recherche des transcrits de fusion a permis de confirmer 10 cas de SCC TD en mettant en évidence 8 transcrits *EWSRI-ATF1*, et 2 transcrits *EWSRI-CREB* (2 cas étaient non interprétables en raison d'un échec à l'extraction et d'un nombre de reads insuffisants). Certains de ces cas confirmés présentaient des mutations associées : une mutation p.G166R dans l'exon 6 du gène *ARAF*, une probable mutation p.K242R dans l'exon 6 du gène *PRKDI*, une mutation p.E848K dans l'exon 16 du gène *NOTCH1*, une mutation p.I430V dans l'exon 9 du gène *PTCH1*, une mutation p.D1853V dans l'exon 37 du gène *ATM*, une mutation p.P2359A dans l'exon 34 du gène *NOTCH2*, une mutation p.K244R dans l'exon 6 du gène *PTPN11*, une mutation p.E1317Q dans l'exon 16 du gène *APC* et une probable mutation p.D60N dans l'exon 3 du gène *FGFR1*.

Un transcrit de fusion *EWSRI-PBX3* associé à une mutation p.H943P dans l'exon 24 du gène *EGFR* a également été identifié.

Pour un cas, aucun transcrit de fusion n'a été retrouvé. En revanche, une mutation p.Q61H dans l'exon 3 du gène *NRAS*, une mutation p.A1879S dans l'exon 16 du gène *APC* et une probable mutation p.P29S dans l'exon 2 du gène *RAC1* ont été observées.

L'ensemble des résultats du RNA-seq est détaillé dans le tableau 11.

Les analyses de type clustering ont permis d'agréger de manière stable les 10 SCC TD à transcrits classiques en une même famille au sein de la grande famille des sarcomes (Figure 27).

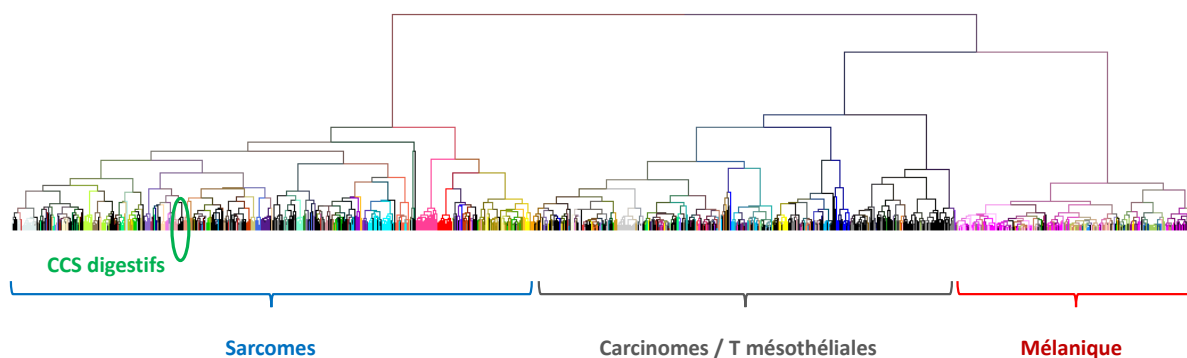


Figure 27 : Place des « Clear Cell Sarcoma » (CCS) digestifs dans le clustering non supervisé général (Centre Léon Bérard le 05/02/2019). All samples-all genes, Pearson Correlation, environ 1700 échantillons.

A proximité de notre « famille stable » de SCC TD à transcrits classiques, se sont également agrégés 2 cas d’histiocytomes fibreux angiomatoïdes (AFH), 2 cas de sarcomes myxoïdes pulmonaires primitifs (SMPP) et 1 épendymome (Figures 28 et 29).

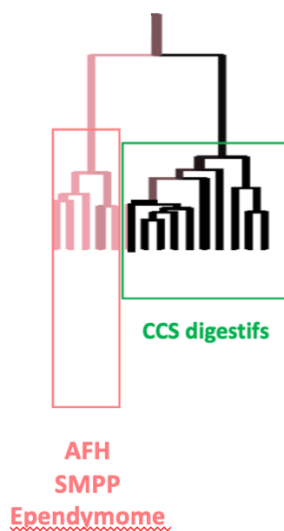


Figure 28 : Détail du sous-cluster d’accueil des CCS digestifs.

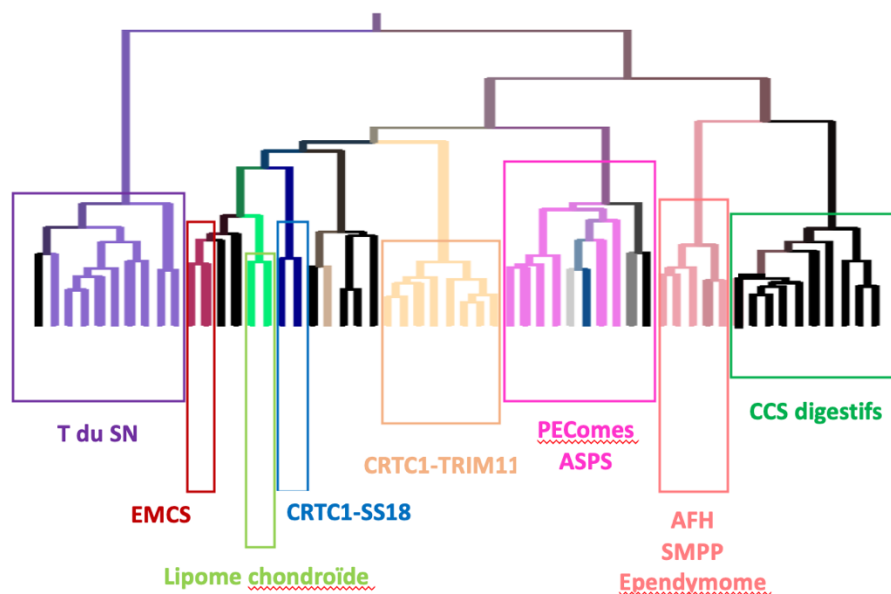


Figure 29 : Sous-cluster à proximité des CCS digestifs. (T du SN = Tumeur du Système Nerveux, EMCS : chondrosarcome myxoïde extra-squelettique, ASPS = Sarcome alvéolaire des parties molles, CCS = sarcome à cellules claires, AFH = histiocytome fibreux angiomatoïde, SMPP = sarcome myxoïde pulmonaire primitif).

Nous avons également recherché, à l'aide du logiciel TigerMeV, s'il existait une différence statistiquement significative d'expression génique entre le SCC TD et ses diagnostics différentiels les plus proches dans le clustering (les HFA, les SMPP, les PEComes, les ASPS, les tumeurs réarrangées *CRTC1-TRIM11* et *CRTC1-SS18*). Cette analyse a permis de mettre en évidence une surexpression du gène *GATA4* dans les SCC TD. Cette surexpression s'est également confirmée en comparant le profil d'expression génique de notre cohorte avec celui des 1700 cas de la base de données du CLB (Tableau 10).

ENSG00000136574.17 - GATA4



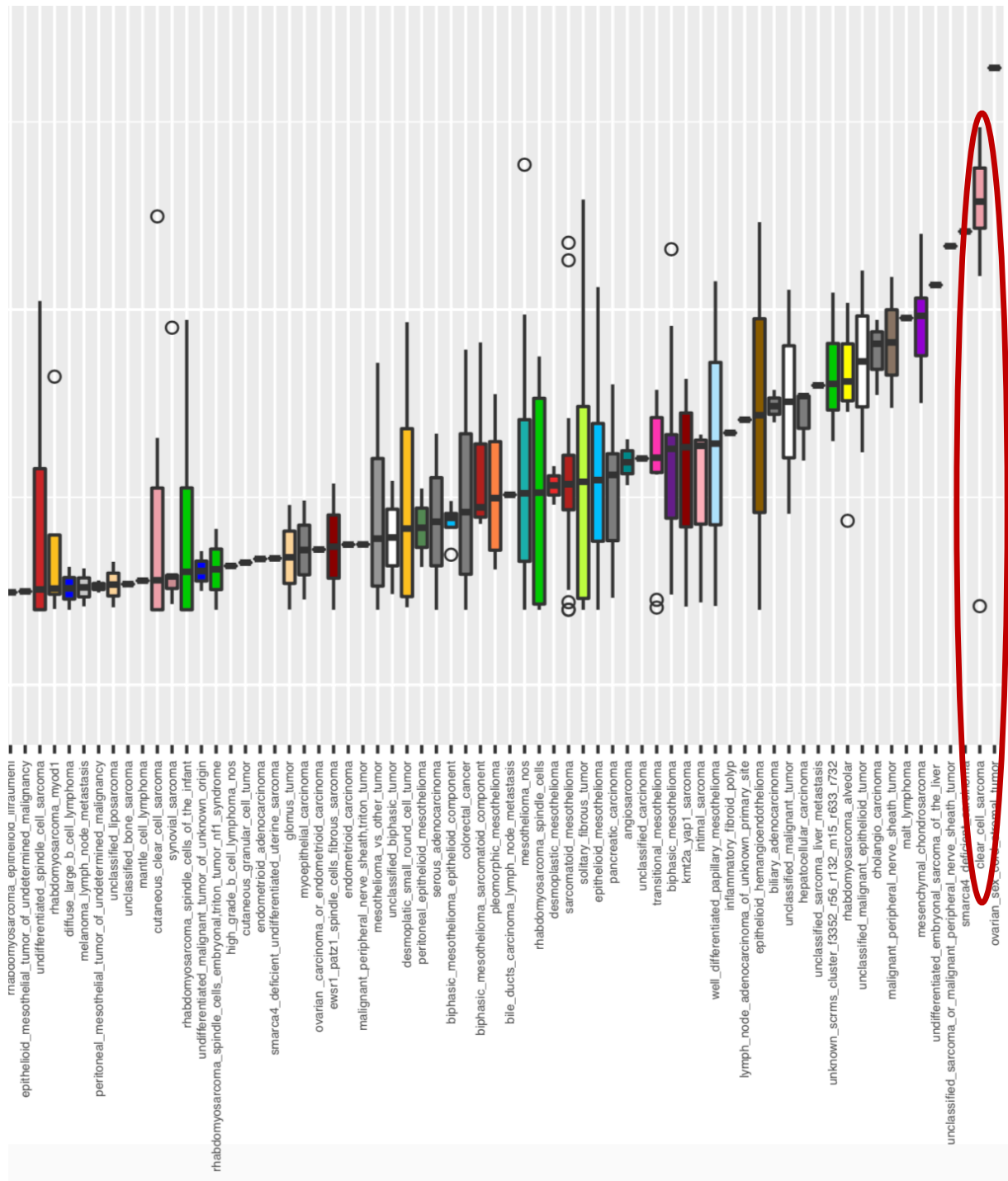


Tableau 10 : Surexpression du gène GATA4 dans les SCC TD.

Sexe/ Age	FISH	RNA-seq FUSION	RNA-seq MUTATION	RNA-seq CLUSTERISATION
H/29	Positive	<i>EWSRI-ATF1</i> exon 8-exon 4	Absence	Clusterisé avec les SCC TD
H/38	Positive	<i>EWSRI-ATF1</i> exon 8-exon 5	Absence	
F/56	Positive	<i>EWSRI-ATF1</i> exon 7-exon 5	Absence	
F/61	Positive	<i>EWSRI-ATF1</i> exon 8-exon 4	Présence de la mutation p.G166R dans l'exon 6 du gène <i>ARAF</i> (NM_001256196, COSM2965898, variant de pathogénicité inconnue), et présence d'une probable mutation p.K242R dans l'exon 6 du gène <i>PRKDI</i> (NM_001330069, variant de pathogénicité inconnue).	
H/55	Positive	<i>EWSRI-ATF1</i> exon 8-exon 4	Présence de la mutation p.E848K dans l'exon 16 du gène <i>NOTCHI</i> (NM_017617, COSM6495247, variant de pathogénicité inconnue), et de la mutation p.I430V dans l'exon 9 du gène <i>PTCHI</i> (NM_000264, variant de pathogénicité inconnue).	
H/35	Positive	<i>EWSRI-ATF1</i> exon 8-exon 4	Présence de la mutation p.D1853V dans l'exon 37 du gène <i>ATM</i> (NM_000051, COSM3752120, variant probablement bénin)	
F/47	Positive	<i>EWSRI-ATF1</i> exon 7-exon 5	Absence	
F/82	Positive	<i>EWSRI-CREB1</i> exon 7-exon 7	Présence de la mutation p.P2359A dans l'exon 34 du gène <i>NOTCH2</i> (NM_024408, variant bénin)	
H/46	Positive	<i>EWSRI-CREB1</i> exon 7-exon 7	Présence de la mutation p.K244R dans l'exon 6 du gène <i>PTPNI1</i> (NM_001330437, variant de pathogénicité inconnue), de la mutation p.E1317Q dans l'exon 16 du gène <i>APC</i> (NM_000038, COSM19099, variant probablement bénin), et d'une probable mutation p.D60N dans l'exon 3 du gène <i>FGFR1</i> (NM_001174063, COSM6962367, variant de pathogénicité inconnue).	
F/28	Positive	<i>EWSRI-ATF1</i> exon 8-exon 4	Absence	
H/28	Positive	<i>EWSRI-PBX3</i> exon 8-exon 5	Présence de la mutation p.H943P dans l'exon 24 du gène <i>EGFR</i> (NM_001346897, variant probablement bénin).	Clusterisé avec les tumeurs myoépithéliales
F/90	NI	Absence de transcript	Présence de la mutation p.Q61H dans l'exon 3 du gène <i>NRAS</i> (NM_002524, COSM586, variant pathogène), de la mutation p.A1879S dans l'exon 16 du gène <i>APC</i> (NM_000038, COSM6946704, variant de pathogénicité inconnue), et d'une probable mutation p.P29S dans l'exon 2 du gène <i>RAC1</i> (NM_006908, COSM125734, variant probablement pathogénique).	Clusterisé avec un petit groupe de tumeurs inclassées

Tableau 11 : Synthèse des résultats de RNA-seq.

III.3.5 RT-PCR au Service de Transfert d'Oncologie Biologique à Marseille

Sur les 12 cas de SCC TD analysés en RNA-seq au CLB, 2 étaient non interprétables en raison d'un échec à l'extraction et d'un nombre de reads insuffisants. La RT-PCR a permis de confirmer le diagnostic de SCC TD pour ces 2 cas avec la présence de 2 transcrits de fusion *EWSR1-ATF1* impliquant les exons 8 et les exons 4.

III.3.6 Prise en charge thérapeutique et suivi

Le statut ganglionnaire et métastatique était connu pour 6 patients : 1 seul présentait des métastases ganglionnaires et 3 présentaient des métastases hépatiques (1 synchrones et 2 métachrones).

Le suivi clinique était connu pour seulement 3 patients : 1 seul patient a reçu une chimiothérapie adjuvante par Adriamycine et Holoxan. 2 patients sont toujours en vie sans preuve de récurrence après 3 ans de suivi. 1 patient a récidivé 2 mois après la chirurgie initiale sur l'anastomose.

Seulement 2 des 13 patients de notre cohorte étaient enregistrés dans la base de données cliniques NETSARC.

III.4 DISCUSSION

Les caractéristiques histophénotypiques des 13 cas français de SCC TD s'accordent avec les données connues. En effet, tous sont positifs pour SOX10 et PS100 et négatifs pour MelanA et HMB45. Dans presque la moitié des cas, une expression hétérogène de l'EMA est présente.

Après notre revue de la littérature, les GNET, ou sarcomes à cellules claires avec expression des marqueurs neuro-endocrines, semblent plutôt correspondre à une variante histophénotypique du SCC TD et non une entité à part entière. Les quelques articles qui se sont intéressés à ce sujet ne mettaient pas en évidence de différences statistiquement significatives (en dehors de l'âge et du sexe). Nos données moléculaires de clustering vont également dans ce sens. En effet, la moitié de nos cas étaient positifs pour la synaptophysine et les trois quarts positifs pour le CD56 (donc possiblement des GNET). Or, ils se sont tous agrégés en une même famille stable, quelle que soit l'expression des marqueurs neuroendocrines. Le partenaire de fusion d'*EWSRI* était également non corrélé à l'expression des marqueurs neuroendocrines.

D'un point de vue moléculaire, aucun nouveau partenaire de fusion, par rapport aux données de la littérature n'a été retrouvé. De plus, aucun nouvel exon impliqué dans les transcrits de fusion, ni de mutation récurrente ont été observés.

Pour un cas, l'analyse par RNA-seq n'a pu être réalisée lors de notre étude en raison d'un épuisement du matériel. Pour ce patient d'emblée métastatique, seule une biopsie de la métastase hépatique a été réalisée. Lors de la relecture par le réseau RRePS, la totalité du matériel a été utilisée pour les études immunohistochimiques, FISH et RT-PCR, qui mettait en évidence un transcrit *EWSRI-ATF1* permettant de retenir le diagnostic de SCC TD. L'exiguïté du prélèvement et la difficulté de gestion du matériel, notamment sur de petits prélèvements biopsiques, sont les principaux facteurs limitant la réalisation d'analyses moléculaires.

Un cas de notre cohorte initiale, par extraction de la base RRePS, n'avait pas eu de confirmation diagnostique moléculaire en raison d'une FISH et d'un RT-PCR considérées comme ininterprétables lors de la relecture par le réseau. Le RNA-seq réalisé dans le cadre de notre étude n'a pas retrouvé de transcrit de fusion mais a mis en évidence en revanche trois mutations : une mutation de l'exon 3 du gène *NRAS* p.Q61H considérée comme un variant pathogénique dans la base de données Cosmic, classiquement retrouvée dans les pathologies hématologiques et lymphoïdes, les mélanomes et les chondrosarcomes ; associée à une mutation p.A1879S dans l'exon 16 du gène *APC* (variant de pathogénicité inconnue), et d'une

probable mutation p.P29S dans l'exon 2 du gène *RAC1* (variant probablement pathogénique). L'analyse des données transcriptomiques n'était pas évocatrice de celles d'un SCC TD. Il s'est en effet agrégé dans un petit groupe de tumeurs inclassées au sein de la grande famille des sarcomes, correspondant donc à un sarcome inclassé. Les 2 tumeurs les plus proches dans le clustering étaient des suspicions de mélanomes inclassés présentant des altérations des gènes *RAF*, dont un mélanome sarcomatoïde et myxoïde PS100 et SOX10 +, HMB45 et MelanA -, *BRAF* V600E muté.

Un autre cas a également retenu notre attention : la relecture dans le cadre du réseau RRePS avait permis de retenir le diagnostic « intégré » de SCC TD devant les données cliniques, histophénotypiques et moléculaires avec un réarrangement *EWSR1* en FISH. Ce cas avait la particularité d'être le seul cas de notre cohorte SOX10 négatif. Le RNA-seq a trouvé un transcrit *EWSR1-PBX3*. Les analyses de type clustering montrent que cette lésion s'agrège de manière stable au groupe histologique des tumeurs myoépithéliales, à distance du groupe stable des SCC TD. Dans l'état actuel des connaissances, ces données transcriptomiques sont donc compatibles avec celles d'une tumeur myoépithéliale.

Ainsi, pour 2 cas initialement considérés comme des SCC TD, le diagnostic a été modifié après intégration de l'ensemble des données moléculaires : l'un est finalement un sarcome inclassé (proche de mélanomes inclassés dans le clustering), et l'autre est une tumeur myoépithéliale.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, pour un même cas ou une même famille de tumeur, la clusterisation peut changer avec l'arrivée de nouveaux profils géniques similaires dans la base de données (Figure 35). Deux petits groupes d'une dizaine de mélanocytomes cutanés à transcrit *CRTC1-TRIM11* étaient préalablement classés parmi la grande famille des tumeurs mélaniques. L'un des 2 groupes a quitté cette grande famille pour rejoindre celle des sarcomes et se classer à proximité de notre groupe de SCC TD (Figure 30). Les mélanocytomes à transcrit *CRTC1-TRIM11* ont été individualisés pour la 1^{er} fois en 2018 par Cellier *et al* avec la publication d'une série de 5 cas (107). La présentation clinique est assez peu spécifique avec un nodule dermique, à croissance lente. Morphologiquement, il s'agit d'une prolifération nodulaire unique, constituée de cellules atypiques épithélioïdes et/ou fusiformes, s'organisant en nids ou en faisceaux. PS100, SOX10 sont fortement positifs tandis que MelanA et HMB45 sont plus hétérogènes. La Pankératine, EMA, AML et NSE sont négatifs. Devant cette présentation histophénotypique, le premier diagnostic suspecté est celui de mélanome. C'est la

présence d'un transcrit de fusion *CRTC1-TRIM11* qui rectifiera le diagnostic. Devant un pronostic excellent, le terme de « mélanocytome » a été préféré à celui de mélanome. Nos données de clustering suggèreraient qu'il pourrait plutôt s'agir de « sarcomes cutanés » à transcrit *CRTC1-TRIM11*.

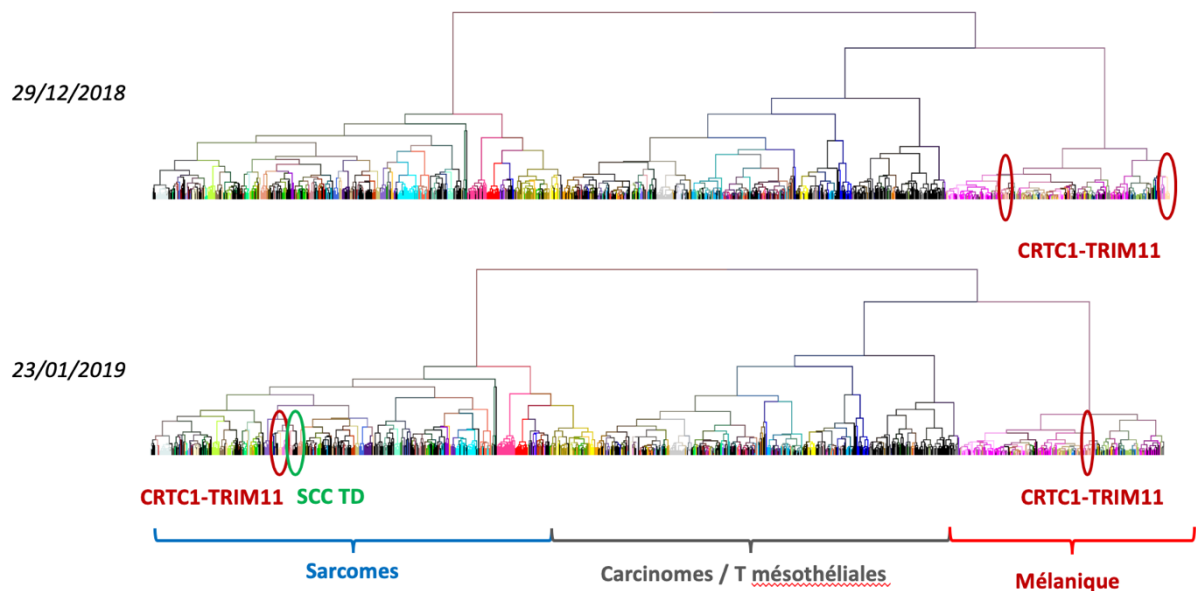


Figure 30 : Détail avant/après injection des SCC TD dans le clustering général : déplacement d'une partie de la cohorte *CRTC1-TRIM11* des tumeurs mélaniques vers les sarcomes.

Se pose la question d'éventuelles différences moléculaires entre les SCC TD versus les SCC TM ou les SCC C pour lesquels la localisation et la clinique sont différentes (pronostic plus sombre en cas de localisation digestive), avec également quelques nuances sur le plan phénotypique (positivité de l'ensemble des marqueurs mélaniques pour les SCC C et les SCC TM, tandis que seuls PS100 et SOX10 sont positifs dans les SCC TD, avec également une positivité possible dans les SCC TD des marqueurs neuroendocrines : synaptophysine et CD56).

Au moment de notre analyse clustering, une dizaine de cas de SCC C étaient présents dans la base de données du CLB. Ils s'agrégeaient tous dans une petite famille stable au sein de la grande famille des mélanomes. L'arrivée de nos SCC TD n'a pas modifié cette place dans le clustering (Figure 31). Ces analyses semblent ainsi confirmer la différence clinique et

histophénotypique des SCC TD et les SCC C. Cependant, la présence des SCC C au sein des la grande famille des mélanomes interpelle. Plusieurs hypothèses sont retenues : d'une part, par une expression des gènes de l'épithélium malpighien qui pourrait être assez forte pour rassembler toutes les tumeurs cutanées, quel que soit leur type histologique. Et d'autre part, par l'absence de sarcomes présentant des profils géniques assez proches des SCC C pour les faire changer de famille.

Au moment de notre analyse, un seul cas SCC TM était présent dans la base de données du CLB (Figure 33). Ce cas ne trouvant pas d'autre tumeur ayant un profil génique similaire avec qui s'agrèger, sa place dans le clustering est très labile et donc non pertinente. L'idéal serait de séquencer d'autres SCC TM afin d'obtenir un clustering fiable de cette entité. Cette analyse est actuellement en cours.

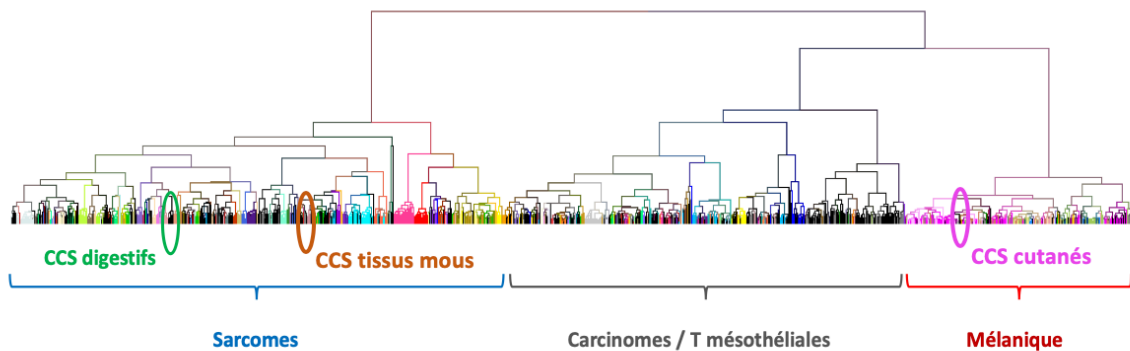


Figure 31 : Place des sarcomes à cellules claires (CCS) dans le clustering au 05/02/2019.

L'étude statistique des données issues du RNA-seq nous a également permis de mettre en évidence une surexpression du gène *GATA4*, très spécifique de notre cohorte de SCC TD. Les membres de la famille *GATA* sont des facteurs de régulation de la transcription contenant deux domaines de liaison à l'ADN, qui déclenchent l'activation de la séquence de WGA-TAR. *GATA1*, 2 et 3 jouent un rôle dans la formation et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques. Tandis que *GATA4*, 5 et 6 participent à la différenciation de l'endoderme dans l'épithélium des voies digestives et respiratoires, du foie, du pancréas, des poumons, de la vésicule biliaire, l'urètre, du testicule et du myocarde (107).

GATA4 est un gène situé en position 23.1 du chromosome 8 (8p23.1). Plusieurs études ont suggéré que *GATA4* était étroitement lié aux tumeurs du système digestif (107, 108). Cependant, sa fonction exacte dans la cancérogénèse n'est pas encore clairement établie. En effet, *GATA4* et *GATA6* exerceraient des effets synergiques sur HNF-4, ce qui serait nécessaire dans le développement du cancer gastrique. La méthylation du promoteur du gène *GATA4* a également été détectée dans les cancers de l'estomac, de l'œsophage et du côlon. Cette méthylation suggèrerait que c'est alors plutôt la répression du gène qui jouerait potentiellement un rôle dans l'oncogenèse. *GATA4* régulerait également l'expression de Bcl-2 dans les cellules tumorales de la granulosa et inhiberait l'apoptose cellulaire (107, 108).

Malgré plusieurs essais, nous n'avons pas pu mettre en évidence la surexpression protéique de *GATA4* en immunohistochimie. S'agit-il d'un problème technique intrinsèque à l'immunohistochimie ou y a-t-il un rationnel biologique conduisant à l'absence de traduction protéique ? Des techniques complémentaires pourraient étayer ces hypothèses : vérification de l'expression de la protéine *GATA4* par Western Blot, en parallèle d'une vérification « ciblée » de la surexpression génique de *GATA4* par qPCR par exemple.

L'un des points faibles de notre étude est le manque d'informations cliniques et thérapeutiques. Seuls 2 de nos patients étaient renseignés dans la base de données cliniques NETSARC.

IV CONCLUSION

Le sarcome à cellules claires du tube digestif est une entité nouvelle, rare, peu connue et agressive. Sa rareté et sa découverte récente expliquent en partie le peu de connaissances dont nous disposons pour cette tumeur. De plus, elle est certainement sous-estimée par les pathologistes, notamment en raison de nombreux pièges diagnostics (sur 17 cas enregistrés dans la base RRePS comme étant des SSC TD, 4 n'en étaient pas).

Notre étude nationale rétrospective multicentrique nous a permis de confirmer les données de la littérature. Le SCC TD est caractérisé par son grand polymorphisme aussi bien sur le plan architectural que cytologique et par la positivité constante de SOX10 et PS100, avec une expression variable de CD56 et de la Synaptophysine.

La recherche d'un réarrangement du gène *EWSR1* et plus précisément la présence d'un transcrite de fusion *EWSR1-ATF1* ou *EWSR1-CREB1* restent un élément fondamental du diagnostic final désormais « histomoléculaire », sous réserve de la quantité et de la qualité du matériel permettant des analyses moléculaires. Ces données moléculaires doivent cependant être toujours interprétées en tenant compte des données cliniques et histophénotypiques afin d'aboutir à un diagnostic « intégré ».

L'intérêt principal de notre étude est l'approche moléculaire avec le clustering. Il nous a permis de confirmer que le SCC TD est bien une entité à part entière et distincte, au sein de la grande famille des sarcomes. Il suggérerait également que les GNET ne seraient qu'une variante phénotypique des SCC TD. La surexpression de *GATA4* dans ces SCC TD est une particularité qui sera à développer aussi bien sur le plan des outils diagnostiques que de la compréhension physiopathologique de cette entité, bien qu'aujourd'hui, le rôle de *GATA4* dans l'oncogénèse générale soit encore peu connu.

Le RNA-seq associé à des interprétations de type clustering et/ou associé à d'autres outils d'intelligence artificiel va nous permettre d'affiner nos classifications des entités rares/inclassables et de démembrer de nouvelles entités. Cette nouvelle classification « histomoléculaire » des tumeurs des tissus mous pourrait permettre à l'avenir d'identifier d'éventuels facteurs pronostics et/ou cibles thérapeutiques.

V BIBLIOGRAPHIE

1. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology (Phila)*. févr 2014;46(2):95-104.
2. Enzinger FM. Clear-cell sarcoma of tendons and aponeuroses. An analysis of 21 cases. *Cancer*. sept 1965;18(9):1163-74.
3. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. janv 2020;76(2):182-8.
4. Prado G, Gorcey SA, Szallasi A, Maluf H. Indolent Gastrointestinal Neuroectodermal Tumor (GNET) of the Colon: A New Entity? 2017;2(1):4.
5. Wang W-L, Mayordomo E, Zhang W, Hernandez VS, Tuvin D, Garcia L, et al. Detection and characterization of EWSR1/ATF1 and EWSR1/CREB1 chimeric transcripts in clear cell sarcoma (melanoma of soft parts). *Mod Pathol*. sept 2009;22(9):1201-9.
6. Kervarrec T, Lecointre C, Kerdraon R, Bens G, Piquard A, Michenet P. Tumeur neuroectodermique gastro-intestinale (GNET) : à propos d'un cas de tumeur du grêle avec métastases hépatiques. *Ann Pathol*. déc 2015;35(6):506-10.
7. Insabato L, Guadagno E, Natella V, Somma A, Bihl M, Pizzolorusso A, et al. An unusual association of malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor (clear cell sarcoma-like) and Ewing sarcoma. *Pathol - Res Pract*. sept 2015;211(9):688-92.
8. Antonescu CR, Nafa K, Segal NH, Dal Cin P, Ladanyi M. EWS-CREB1: A Recurrent Variant Fusion in Clear Cell Sarcoma--Association with Gastrointestinal Location and Absence of Melanocytic Differentiation. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2006;12(18):5356-62.
9. Covinsky M, Gong S, Rajaram V, Perry A, Pfeifer J. EWS-ATF1 fusion transcripts in gastrointestinal tumors previously diagnosed as malignant melanoma. *Hum Pathol*. janv 2005;36(1):74-81.
10. Zambrano E, Reyes-Mugica M, Franchi A, Rosai J. An Osteoclast-Rich Tumor of the Gastrointestinal Tract with Features Resembling Clear Cell Sarcoma of Soft Parts: Reports of 6 Cases of a GIST Simulator. *Int J Surg Pathol*. avr 2003;11(2):75-81.
11. Alpers. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=alpers+malignant+neur>. 1985;1.
12. Chalkiadakis G, Wihlm JM, Morand G, Weill-Bousson M, Witz JP. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus. 1985;4.
13. Ekfors TO, Kujari H, Isomäki M. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses (malignant melanoma of soft parts) in the duodenum: the first visceral case. *Histopathology*. mars 1993;22(3):255-60.
14. Donner LR, Trompler RA, Dobin S. Clear cell sarcoma of the ileum: the crucial role of cytogenetics for the diagnosis. *Am J Surg Pathol*. janv 1998;22(1):121-4.
15. Fukuda T, Kakihara T, Baba K, Yamaki T, Yamaguchi T, Suzuki T. Clear cell sarcoma arising in the transverse colon. *Pathol Int*. mai 2000;50(5):412-6.
16. Pauwels P, Debiec-Rychter M, Sciort R, Vlasveld T, Hogendoorn PCW. Clear cell sarcoma of the stomach. 2002;5.
17. Achten R, Debiec-Rychter M, De Wever I, Sciort R. An unusual case of clear cell sarcoma arising in the jejunum highlights the diagnostic value of molecular genetic techniques in establishing a correct diagnosis. *Histopathology*. avr 2005;46(4):472-4.
18. Friedrichs N, Testi MA, Moiraghi L, Modena P, Paggen E, Plötner A, et al. Clear Cell Sarcoma-like Tumor with Osteoclast-like Giant Cells in the Small Bowel: Further Evidence for a New Tumor Entity. *Int J Surg Pathol*. oct 2005;13(4):313-8.
19. Rosai J. Clear Cell Sarcoma and Osteoclast-Rich Clear Cell Sarcoma-Like Tumor of the Gastrointestinal Tract: One Tumor Type or Two? Melanoma or Sarcoma? *Int J Surg Pathol*. oct 2005;13(4):309-11.
20. Taminelli L, Zaman K, Gengler C, Peloponissios N, Bouzourene H, Coindre J-M, et al. Primary clear cell sarcoma of the ileum: an uncommon and misleading site. *Virchows Arch*. oct 2005;447(4):772-7.
21. Venkataraman G, Quinn AM, Williams J, Hammadeh R. Clear cell sarcoma of the small bowel: a potential pitfall: Case report. *APMIS*. 26 nov 2005;113(10):716-9.
22. Granville L, Hicks J, Popek E, Dishop M, Tatevian N, Lopez-Terrada D. Visceral Clear Cell Sarcoma of Soft Tissue with Confirmation by EWS-ATF1 Fusion Detection. *Ultrastruct Pathol*. janv 2006;30(1-2):111-8.
23. Huang W, Zhang X, Li D, Chen J, Meng K, Wang Y, et al. Osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features resembling those of clear cell sarcoma of soft parts. *Virchows Arch*. févr 2006;448(2):200-3.
24. Comin CE, Novelli L, Tornaboni D, Messerini L. Clear cell sarcoma of the ileum: report of a case and review of literature. *Virchows Arch*. 25 sept 2007;451(4):839-45.
25. Marcon N, Montagne K, Corby S, Ayav A, Plénat F, Champigneulle J. Sarcome à cellules claires primitif de l'iléon. *Ann Pathol*. oct 2007;27(5):369-72.

26. Abdulkader I, Cameselle-Teijeiro J, de Alava E, Ruiz-Ponte C, Used-Aznar MM, Forteza J. Intestinal Clear Cell Sarcoma With Melanocytic Differentiation and Extraskelatal Myxoid Chondrosarcoma Rearrangement: Report of a Case. *Int J Surg Pathol.* avr 2008;16(2):189-93.
27. Lyle PL, Amato CM, Fitzpatrick JE, Robinson WA. Gastrointestinal Melanoma or Clear Cell Sarcoma? Molecular Evaluation of 7 Cases Previously Diagnosed as Malignant Melanoma: *Am J Surg Pathol.* juin 2008;32(6):858-66.
28. Joo M, Chang SH, Kim H, Gardner JM, Ro JY. Primary gastrointestinal clear cell sarcoma: report of 2 cases, one case associated with IgG4-related sclerosing disease, and review of literature. *Ann Diagn Pathol.* févr 2009;13(1):30-5.
29. Lagmay JP, Ranalli M, Arcila M, Baker P. Clear cell sarcoma of the stomach. *Pediatr Blood Cancer.* août 2009;53(2):214-6.
30. Terazawa K, Otsuka H, Morita N, Yamashita K, Nishitani H. Clear-cell sarcoma of the small intestine detected by FDG-PET/CT during comprehensive examination of an inflammatory reaction. *J Med Invest.* 2009;56(1,2):70-5.
31. Kosemehmetoglu K, Folpe AL. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses, and osteoclast-rich tumour of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: a review and update. *J Clin Pathol.* 1 mai 2010;63(5):416-23.
32. Balkaransingh P, Saad SA, Govil SC, Thind PK, Ballance CM, Weiss AR. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract presenting as a second malignant neoplasm following neuroblastoma in infancy. *Pediatr Blood Cancer.* mars 2012;58(3):481-2.
33. D'Amico FE, Ruffolo C, Romeo S, Massani M, Dei Tos AP, Bassi N. Clear Cell Sarcoma of the Ileum: Report of a Case and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol.* août 2012;20(4):401-6.
34. Shenjere P, Salman WD, Singh M, Mangham DC, Williams A, Eyden BP, et al. Intra-abdominal Clear-Cell Sarcoma: A Report of 3 Cases, Including 1 Case With Unusual Morphological Features, and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol.* août 2012;20(4):378-85.
35. Stockman DL, Miettinen M, Spagnolo D, Hornick JL, Amanuel B. Malignant Gastrointestinal Neuroectodermal Tumor: Clinicopathologic, Immunohistochemical, Ultrastructural, and Molecular Analysis of 16 Cases With a Reappraisal of Clear Cell Sarcoma-like Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(6):12.
36. Suárez-Vilela D, Izquierdo FM, Tojo-Ramallo S, R. Riera-Velasco J, Escobar-Stein J. Malignant Gastrointestinal Neuroectodermal Tumor Showing Overlapped Immunophenotype With Synovial Sarcoma: CD99 and SOX10 Antibodies Are Useful In Differential Diagnosis. *Am J Surg Pathol.* déc 2012;36(12):1905-8.
37. Yang JC, Chou AJ, Oeffinger KC, La Quaglia MP, Wolden SL. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract after very low-dose therapeutic radiation therapy: a case report. *J Pediatr Surg.* oct 2012;47(10):1943-5.
38. Lasithiotakis K, Protonotarios A, Lazarou V, Tzardi M, Chalkiadakis G. Clear cell sarcoma of the jejunum: a case report. *World J Surg Oncol.* 2013;11(1):17.
39. Ishii D, Inagaki M, Shonaka T, Akabane H, Yanagida N, Shomura H, et al. Clear cell sarcoma of the esophagus: report of a case. *Clin J Gastroenterol.* juin 2014;7(3):228-32.
40. Kong J, Li N, Wu S, Guo X, Gu C, Feng Z. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* déc 2014;8(6):2687-90.
41. Mallick S. Malignant melanoma of soft parts with osteoclast-rich giant cells: A rare. *Australas Med J.* 1 mai 2014;7(4):181-4.
42. Thway K, Judson I, Fisher C. Clear Cell Sarcoma-Like Tumor of the Gastrointestinal Tract, Presenting as a Second Malignancy after Childhood Hepatoblastoma. *Case Rep Med.* 2014;2014:1-6.
43. Yegen. Clear Cell Sarcoma-Like Tumor of the Gastrointestinal Tract: A Case Report and Review of the Literature.pdf. 2014;
44. Zhao Z, Zhang D, Li W, Zhang L, Li Z, Zhou J. Primary malignant neuroectodermal tumor of the ileum with predominantly uncommon pseudopapillary architecture. 2014;5.
45. Kim SB. Esophageal subepithelial lesion diagnosed as malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor. *World J Gastroenterol.* 2015;21(18):5739.
46. Raskin GA, Pozharisski KM, Iyevleva AG, Rikov IV, Orlova RV, Imyanitov EN. Unusual Clinical Presentation of Gastrointestinal Clear Cell Sarcoma. *Gastrointest Tumors.* 29 mai 2015;2(2):83-8.
47. Shah AA, Grosh WW, Frierson HF. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumour of the oesophagus with pulmonary metastasis and protracted survival. *Histopathology.* déc 2015;67(6):927-30.
48. Boland JM, Folpe AL. Oncocytic variant of malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: a potential diagnostic pitfall. *Hum Pathol.* nov 2016;57:13-6.
49. Gahanbani Ardakani A, Boyle D, Elton C. Gastrointestinal clear cell sarcoma-like tumour of the ascending colon. *Ann R Coll Surg Engl.* mars 2016;98(03):e37-9.

50. Moslim MA, Falk GA, Cruise M, Morris-Stiff G. Simultaneous Clear Cell Sarcomas of the Duodenum and Jejunum. *Case Rep Med.* 2016;2016:1-5.
51. Alyousef MJ, Alratroot JA, ElSharkawy T, Shawarby MA, Al hamad MA, Hashem TM, et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* [Internet]. déc 2017 [cité 30 mars 2018];12(1). Disponible sur: <http://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-017-0620-9>
52. Kansal S, Rao S. Malignant Gastrointestinal Neuroectodermal Tumor: a Unique Rare Neoplasm. *Indian J Surg Oncol.* déc 2017;8(4):630-3.
53. Kato T, Ichihara S, Gotoda H, Muraoka S, Kubo T, Sugita S, et al. Imprint cytology of clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract in the small intestine: A case report. *Diagn Cytopathol.* déc 2017;45(12):1137-41.
54. Kreditsu KK, Patkar S, Bal M, Shrikhande SV, Goel M. Gastrointestinal Neuroectodermal Tumor: a Diagnostic Dilemma. *Indian J Surg.* avr 2017;79(2):166-8.
55. Prado G, Gorcey SA, Szallasi A, Maluf H. Indolent Gastrointestinal Neuroectodermal Tumor (GNET) of the Colon: A New Entity? 2017;2(1):4.
56. Su H, Liu W-S, Ren W-H, Wang P, Shi L, Zhou H-T. Multiple clear-cell sarcomas of small intestine with parotid gland metastasis: A case report. *World J Gastroenterol.* 2017;23(12):2258.
57. Washimi K, Takagi M, Hisaoka M, Kawachi K, Takeyama M, Hiruma T, et al. Clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract: A clinicopathological review: Letter to the Editor. *Pathol Int.* oct 2017;67(10):534-6.
58. Green C, Spagnolo DV, Robbins PD, Fermoyle S, Wong DD. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract and malignant gastrointestinal neuroectodermal tumour: distinct or related entities? A review. *Pathology (Phila).* août 2018;50(5):490-8.
59. J. Lee H, McCracken E, Cardona DM, G. Blazer D. Clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract presenting as a symptomatic metastasis to the humerus. *Hum Pathol Case Rep.* mars 2018;11:73-5.
60. Libertini. Clear Cell Sarcoma-like Tumor of the Gastrointestinal Tract: Clinical Outcome and Pathologic Features of a Molecularly Characterized Tertiary Center Case Series. *Anticancer Res* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 30 mars 2018];38(3). Disponible sur: <http://ar.iiarjournals.org/content/38/3/1479.abstract>
61. Segawa K, Sugita S, Aoyama T, Kubo T, Asanuma H, Sugawara T, et al. Detection of specific gene rearrangements by fluorescence in situ hybridization in 16 cases of clear cell sarcoma of soft tissue and 6 cases of clear cell sarcoma-like gastrointestinal tumor. *Diagn Pathol* [Internet]. déc 2018 [cité 2 oct 2018];13(1). Disponible sur: <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-018-0752-6>
62. Subbiah V, Holmes O, Gowen K, Spritz D, Amini B, Wang W-L, et al. Activity of c-Met/ALK Inhibitor Crizotinib and Multi-Kinase VEGF Inhibitor Pazopanib in Metastatic Gastrointestinal Neuroectodermal Tumor Harboring EWSR1-CREB1 Fusion. *Oncology.* 2016;91(6):348-53.
63. Yahyaoui Y, Zenzri Y, Behi K, Boujelbene N, Mokrani A, Abbas I, et al. Clear cell sarcoma of the esophagus: A rare location. *Clin Case Rep.* févr 2020;8(2):323-6.
64. Honoré C, Méeus P, Stoeckle E, Bonvalot S. Le sarcome des tissus mous en France en 2015 : épidémiologie, classification et structuration de la prise en charge. *J Chir Viscérale.* sept 2015;152(4):224-32.
65. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology (Phila).* févr 2014;46(2):95-104.
66. Neuville A, Coindre J-M, Chibon F. Biologie moléculaire en pathologie des tissus mous : utile ou nécessaire ? *Ann Pathol.* janv 2015;35(1):107-13.
67. Cantile M, Marra L, Franco R, Ascierio P, Liguori G, De Chiara A, et al. Molecular detection and targeting of EWSR1 fusion transcripts in soft tissue tumors. *Med Oncol Northwood Lond Engl* [Internet]. mars 2013 [cité 30 juill 2018];30(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586390/>
68. Romeo S, Dei Tos AP. Soft tissue tumors associated with EWSR1 translocation. *Virchows Arch.* févr 2010;456(2):219-34.
69. Thway K. Tumors With EWSR1-CREB1 and EWSR1-ATF1 Fusions: The Current Status. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(7):11.
70. Cheng L, Zhang S, Wang L, MacLennan GT, Davidson DD. Fluorescence *in situ* hybridization in surgical pathology: principles and applications: FISH in surgical pathology. *J Pathol Clin Res.* avr 2017;3(2):73-99.
71. Karamchandani DM, Patil DT, Goldblum JR. GI Tract Tumors With Melanocytic Differentiation: *Adv Anat Pathol.* nov 2013;20(6):398-406.
72. Obiorah IE, Brenholz P, Özdemirli M. Primary Clear Cell Sarcoma of the Dermis Mimicking Malignant Melanoma. *Balk Med J.* 15 mars 2018;35(2):203-7.
73. Doyle LA, Hornick JL, Fletcher CDM. PEComa of the Gastrointestinal Tract: Clinicopathologic Study of 35 Cases With Evaluation of Prognostic Parameters. *Am J Surg Pathol.* déc 2013;37(12):1769-82.

74. Maran-Gonzalez A, Baldet P, Costes V. PEComa polypoïde du rectum : à propos d'un cas et revue de la littérature. *Ann Pathol.* avr 2011;31(2):102-7.
75. Le Guellec S. Les tumeurs des gaines des nerfs périphériques. *Ann Pathol.* janv 2015;35(1):54-70.
76. Scoazec J-Y, Couvelard A. Une nouvelle classification OMS des tumeurs (neuro)endocrines digestives. *Ann Pathol.* avr 2011;31(2):88-92.
77. Hocar O, Le Cesne A, Berissi S, Terrier P, Bonvalot S, Vanel D, et al. Clear Cell Sarcoma (Malignant Melanoma) of Soft Parts: A Clinicopathologic Study of 52 Cases. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:1-8.
78. Davis EJ, Johnson DB, Sosman JA, Chandra S. Melanoma: What do all the mutations mean?: Mutations in Melanoma. *Cancer.* 1 sept 2018;124(17):3490-9.
79. Yang L, Chen Y, Cui T, Knösel T, Zhang Q, Geier C, et al. Identification of biomarkers to distinguish clear cell sarcoma from malignant melanoma. *Hum Pathol.* sept 2012;43(9):1463-70.
80. Yoshida A, Wakai S, Ryo E, Miyata K, Miyazawa M, Yoshida K-I, et al. Expanding the Phenotypic Spectrum of Mesenchymal Tumors Harboring the EWSR1-CREM Fusion. *Am J Surg Pathol.* 11 juill 2019;
81. Segawa K, Sugita S, Aoyama T, Kubo T, Asanuma H, Sugawara T, et al. Detection of specific gene rearrangements by fluorescence in situ hybridization in 16 cases of clear cell sarcoma of soft tissue and 6 cases of clear cell sarcoma-like gastrointestinal tumor. *Diagn Pathol [Internet].* déc 2018 [cité 2 oct 2018];13(1). Disponible sur: <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-018-0752-6>
82. Hantschke M, Mentzel T, Rütten A, Palmedo G, Calonje E, Lazar AJ, et al. Cutaneous Clear Cell Sarcoma: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Analysis of 12 Cases Emphasizing its Distinction from Dermal Melanoma: *Am J Surg Pathol.* févr 2010;34(2):216-22.
83. Falconieri G, Bacchi CE, Luzar B. Cutaneous Clear Cell Sarcoma: Report of Three Cases of a Potentially Underestimated Mimicker of Spindle Cell Melanoma. *Am J Dermatopathol.* août 2012;34(6):619-25.
84. Pletneva MA, Andea A, Palanisamy N, Betz BL, Carskadon S, Wang M, et al. Clear Cell Melanoma: A Cutaneous Clear Cell Malignancy. *Arch Pathol Lab Med.* oct 2014;138(10):1328-36.
85. Schwede K, Wetzig T, Simon JC, Fischer L, Wickenhauser C, Schärer L, et al. Cutaneous clear cell sarcoma in a 12-year-old boy: Clinical Letters. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* août 2013;11(8):757-9.
86. Biswas A, Mahalingam M. Cutaneous Clear Cell Neoplasms: A Histopathological Reappraisal. *Am J Dermatopathol.* mai 2012;34(3):237-54.
87. Bali A, Chikkannaiah P, Roy M, Dhorigol V. Cutaneous clear cell sarcoma: A rare aggressive tumor with potential diagnostic challenge. *J Lab Physicians.* 2012;4(1):53.
88. Park BM, Jin SA, Choi YD, Shin SH, Jung ST, Lee JB, et al. Two cases of clear cell sarcoma with different clinical and genetic features: cutaneous type with *BRAF* mutation and subcutaneous type with *KIT* mutation. *Br J Dermatol.* déc 2013;169(6):1346-52.
89. Gambichler T, Pantelaki I, Othlinghaus N, Moritz RKC, Stricker I, Skrygan M. Deep intronic point mutations of the *KIT* gene in a female patient with cutaneous clear cell sarcoma and her family. *Cancer Genet.* avr 2012;205(4):182-5.
90. Uguen A, Marcorettes P, De Braekeleer M. Targeting BRAF mutants in clear-cell sarcomas of soft tissue: beyond sarcoma or melanoma classification. *Invest New Drugs.* avr 2016;34(2):253-4.
91. Allanson BM, Weber MA, Jackett LA, Chan C, Lau L, Ziegler DS, et al. Oral malignant gastrointestinal neuroectodermal tumour with junctional component mimicking mucosal melanoma. *Pathology (Phila).* oct 2018;50(6):648-53.
92. Kraft S, Antonescu CR, Rosenberg AE, Deschler DG, Nielsen GP. Primary Clear Cell Sarcoma of the Tongue. *Arch Pathol Lab Med.* nov 2013;137(11):1680-3.
93. Breton S, Dubois M, Geay J-F, Gillebert Q, Tordjman M, Guinebretière J-M, et al. Sarcome à cellules claires ou tumeur neuroectodermique gastro-intestinale de la langue ? Une observation avec revue de la littérature dans une localisation exceptionnelle. *Ann Pathol [Internet].* déc 2018 [cité 7 janv 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0242649818301779>
94. Jin L, Sui Y, Zhu H, Chen Z, Liu S. Primary mediastinal clear cell sarcoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol [Internet].* déc 2017 [cité 26 juill 2018];12(1). Disponible sur: <http://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-016-0594-z>
95. Tirabosco R, Lang-Lazdunski L, Diss TC, Amary MFC, Rodriguez-Justo M, Landau D, et al. Clear cell sarcoma of the mediastinum. *Ann Diagn Pathol.* juin 2009;13(3):197-200.
96. Goh GH, Teh M, Vanecek T, Moran C, Petersson F. Primary pulmonary clear cell sarcoma—the first two reported cases. *Virchows Arch.* juill 2016;469(1):111-7.
97. Ito T, Melamed J, Perle MA, Alukal J. Clear cell sarcoma of the penis: a case report. 2015;5.
98. Němejcová K, Dundr P, Krajsová I. Clear cell sarcoma of vulva. A case report. *Cesk Patol.* 2016;52(4):215-7.
99. Thway K, Fisher C. Angiomatoid Fibrous Histiocytoma: The Current Status of Pathology and Genetics.

Arch Pathol Lab Med. mai 2015;139(5):674-82.

100. Shah AA, LeGallo RD, van Zante A, Frierson HF, Mills SE, Berean KW, et al. EWSR1 Genetic Rearrangements in Salivary Gland Tumors: A Specific and Very Common Feature of Hyalinizing Clear Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* avr 2013;37(4):571-8.

101. Thway K, Nicholson AG, Lawson K, Gonzalez D, Rice A, Balzer B, et al. Primary pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion: a new tumor entity. *Am J Surg Pathol.* nov 2011;35(11):1722-32.

102. Thway K. Myoepithelial Tumor of Soft Tissue: Histology and Genetics of an Evolving Entity. *2014;21(6):9.*

103. Flucke U, Mentzel T, Verdijk MA, Slootweg PJ, Creytens DH, Suurmeijer AJH, et al. EWSR1-ATF1 chimeric transcript in a myoepithelial tumor of soft tissue: a case report. *Hum Pathol.* mai 2012;43(5):764-8.

104. Desmeules P, Joubert P, Zhang L, Al-Ahmadie HA, Fletcher CD, Vakiani E, et al. A Subset of Malignant Mesotheliomas in Young Adults Are Associated With Recurrent EWSR1/FUS-ATF1 Fusions: *Am J Surg Pathol.* juill 2017;41(7):980-8.

105. Kao Y-C, Sung Y-S, Zhang L, Chen C-L, Vaiyapuri S, Rosenblum MK, et al. EWSR1 Fusions With CREB Family Transcription Factors Define a Novel Myxoid Mesenchymal Tumor With Predilection for Intracranial Location: *Am J Surg Pathol.* avr 2017;41(4):482-90.

106. Schöffski P, Wozniak A, Stacchiotti S, Rutkowski P, Blay J-Y, Lindner LH, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 'CREATE'. *Ann Oncol.* 1 déc 2017;28(12):3000-8.

107. Cellier L, Perron E, Pissaloux D, Karanian M, Haddad V, Alberti L, et al. Cutaneous Melanocytoma With CRTC1-TRIM11 Fusion: Report of 5 Cases Resembling Clear Cell Sarcoma. *Am J Surg Pathol.* mars 2018;42(3):382-91.

VI TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Aspect macroscopique du sarcome à cellules claires du tube digestif	5
Figure 2 : Architecture des sarcomes à cellules claires du tube digestif (HES). A : Diffuse. B : Cordons. C : Papilles. D : Rosettes. E : Alvéoles. F : Microkystes.....	6
Figure 3 : Cytologie du SCC TD (HES) A : Cellules fusiformes ; B : Cellules épithélioïdes, C : Cellules rondes.	7
Figure 4 : A : Cellules au cytoplasme clarifié, B : Inclusion intranucléaire (HES).....	7
Figure 5 : Cellules géantes « ostéoclastique-like » du SCC TD (HES).....	7
Figure 6 : Profil immunohistochimique du sarcome à cellules claires du tube digestif (IHC). A : PS100, positivité forte. B : positivité nucléaire de SOX10, C : positivité des marqueurs neuro- endocrines dans certains cas (exemple de la synaptophysine), D : positivité hétérogène possible de l'EMA dans de rares cas, E : CKAE1/AE3, DOG1, CD117, CD34, HMB45, MelanA négatifs.	10
Figure 7 : Principe d'un réarrangement chromosomique qui aboutit à la fusion de 2 gènes distincts créant un gène de fusion qui est potentiellement transcrit en transcrit de fusion lui-même potentiellement traduit en protéine de fusion.	11
Figure 8 : Rôle probable du transcrit de fusion dans la prolifération tumorale : la protéine de fusion résultant d'un réarrangement chromosomique aurait des propriétés oncogéniques spécifiques...	12
Figure 9 : Transcrits de fusion EWSR1-ATF1 rencontrés dans les SCC TD.....	13
Figure 10 : Transcrit de fusion EWSR1(exon7) - CREB1(exon7) retrouvé dans les SCC TD	13
Figure 11 : Caryotype mettant en évidence une translocation t(12 ;22)	14
Figure 12 : Réarrangement du gène EWSR1 (« split-signal ») dans les cellules hybridées	15
Figure 13 : Révélation d'un transcrit de fusion EWSR1-CREB1 par électrophorèse capillaire.....	17
Figure 14 : Séquençage de type Sanger : séquences de nucléotides des transcrits de fusion EWSR1- ATF1 de type 1, 2 et 3 et du transcrit de fusion EWSR1-CREB1	17
Figure 15 : Microscopie électronique du sarcome à cellules claires.....	19
Figure 16 : Mélanome digestif. A : HES, B : Positivité forte et diffuse de HMB45 et MelanA. C : Positivité nucléaire de SOX10.....	20
Figure 17 : PEComes. A : HES, cellules épithélioïdes au cytoplasme clair. B : Positivité d'AML et HMB45. C : PS100 négative.	21
Figure 18 : MPNST. A : Faisceaux de cellules fusiformes (HES). B : Expression focale de la PS100.	22
Figure 19 : GIST (HES). Faisceaux de cellules fusiformes.	23
Figure 20 : EWSR1, partenaires et tumeurs.....	25
Figure 21 : SCC TM (HES). A : Nids de cellules épithélioïdes séparés par un stroma fibreux (faible grossissement). B : Cellules épithélioïdes, claires, au noyau atypique, fortement nucléolé. C : Cellule géante multinucléée de type Touton.	27
Figure 22 : Sarcome à cellules claires cutané A : Prolifération tumorale dermique B : Cellules épithélioïdes peu atypiques. (83).....	28
Figure 23 : Histiocytome fibreux angiomatoïde (HES et IHC). A : Infiltrat lymphoplasmocytaire autour de la prolifération tumorale. B : Cellules ovoïdes au cytoplasme éosinophile. C : Positivité de la desmine.	30
Figure 24 : Carcinome hyalinisant à cellules claires des glandes salivaires (HES).....	31
Figure 25 : Sarcome myxoïde pulmonaire primitif (HES). A : Prolifération tumorale d'architecture lobulée constituée de cellules fusiformes. B : Prolifération endobronchique. C : Prolifération de cellules épithélioïdes s'organisant en cordons.....	32
Figure 26 : Clustering non supervisé général (Centre Léon Bérard le 05/02/2019). All samples-all genes, Pearson Correlation, environ 1700 échantillons.....	40
Figure 27 : Place des « Clear Cell Sarcoma » (CCS) digestifs dans le clustering non supervisé général (Centre Léon Bérard le 05/02/2019). All samples-all genes, Pearson Correlation, environ 1700 échantillons.....	45
Figure 28 : Détail du sous-cluster d'accueil des CCS digestifs.	45

Figure 29 : Sous-cluster à proximité des CCS digestifs. (T du SN = Tumeur du Système Nerveux, EMCS : chondrosarcome myxoïde extra-squelettique, ASPS = Sarcome alvéolaire des parties molles, CCS = sarcome à cellules claires, AFH = histiocytome fibreux angiomatoïde, SMPP = sarcome myxoïde pulmonaire primitif).	46
Figure 30 : Détail avant/après injection des SCC TD dans le clustering général : déplacement d'une partie de la cohorte CRT1-TRIM11 des tumeurs mélaniques vers les sarcomes.	53
Figure 31 : Place des sarcomes à cellules claires (CCS) dans le clustering au 05/02/2019.....	54
Tableau 1 : Résumé des antécédents renseignés dans la revue de littérature des SCC TD.	4
Tableau 2 : Grade histopronostique de la FNCLCC.	8
Tableau 3 : Profil immunohistochimique du sarcome à cellules claires du tube digestif (IHC) (3,58,60,65)	9
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des profils immunohistochimiques du SCC TD et de ses diagnostics différentiels.....	24
Tableau 5 : Revue de la littérature des localisations plus rares de sarcomes à cellules claires.....	29
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des diagnostics différentiels moléculaires avec transcrite de fusion EWSR1-ATF1 ou EWSR1-CREB1	34
Tableau 7 : Amorces utilisées pour la recherche des transcrits de fusion connus des SCC TD	40
Tableau 8 : Flow chart de l'étude.....	41
Tableau 9 : Synthèse des 13 cas de SCC TD, clinique et immunohistochimie. (NR = non renseigné)	43
Tableau 10 : Surexpression du gène GATA4 dans les SCC TD.....	48
Tableau 11 : Synthèse des résultats de RNA-seq.....	49

VII LISTE DES ABREVIATIONS

GNET : Tumeur neuro-ectodermique gastro-intestinale	SCC TM : Sarcome à cellules claires des tissus mous
SCC TD : Sarcome à cellules claires du tube digestif	SCC C : Sarcome à cellules claires cutané
OMS : Organisation mondiale de la Santé	HFA : Histiocytome fibreux angiomatoïde
FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer	CHCCGS : Carcinome hyalinisant à cellules claires des glandes salivaires
HES : Hématoxyline Eosine Safran	SMPP : Sarcome myxoïde pulmonaire primitif
IHC : Immunohistochimie	TMETM : Tumeur myoépithéliale des tissus mous
EWSR1 : Ewing Sarcoma Breakpoint Region 1	MM : Mésothéliome malin
FISH : Hybridation in situ Fluorescente	TMMI : Tumeurs mésenchymateuses myxoïdes inclassées
ADN : Acide DésoxyriboNucléique	CLB : Centre Léon Bérard
ARN : Acide RiboNucléique	
PCR : réaction polymérase en chaîne	
RT : Reverse Transcriptase	
WGS : Whole Genome Sequencing	
RNA seq : Ribonucleic Acid Sequencing	
MPSNT : Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques	
GIST : Tumeur stromale gastro-intestinale	
TNE : Tumeur Neuro Endocrine	

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.

Le sarcome à cellules claires du tube digestif : du microscope à la biologie moléculaire

Introduction : Le sarcome à cellules claires du tube digestif (SCC TD) ou tumeur neuro-ectodermique gastro-intestinale (GNET) est une entité rare, d'individualisation récente, associée à un réarrangement constant du gène *EWSR1* avec *ATF1* ou *CREB*. Environ 80 cas ont été publiés, survenant chez des sujets d'âge moyen 40 ans, au pronostic sombre. Cette entité peu connue est probablement sous-estimée étant donné ses nombreux diagnostics différentiels.

Objectifs : Description histologique, phénotypique, et moléculaire des cas nationaux de la base de données RRePS.

Résultats : 13 cas sont rapportés, âgés de 28 à 82 ans (moyenne 34,5 ans), souvent localisés à l'intestin grêle (11 cas). Très polymorphe, le SCC TD s'organise en nappes, faisceaux, pseudo-papilles, cordons, rosettes, micro-kystes. Les cellules sont de grande taille, au cytoplasme clair ou éosinophile, fusiformes, polygonales ou épithélioïdes, avec parfois des cellules géantes ostéoclastique-like. Le phénotype est : PS100+, SOX 10+, HMB45-, MelanA -, synaptophysine + (7/11), CD56+ (8/11), EMA+ (6/11).

L'étude par RNA-seq sur 10 cas a identifié 8 transcrits *EWSR1-ATF1* et 2 transcrits *EWSR1-CREB*, sans mutation de *BRAF*, *NRAS* ou *KIT*. Une surexpression du gène *GATA4* a été mise en évidence. Des analyses de type clustering ont permis d'agréger ces SCC TD en une même famille stable au sein de la grande famille des sarcomes.

Conclusion :

Les 13 cas de cette série de SCC TD sont conformes aux cas publiés sur le plan clinique, morphologique, phénotypique (PS100+, SOX10+, EMA+/-, CD56 +/-, synaptophysine +/-) et moléculaire. L'analyse par RNA-seq fait clairement apparaître le SCC TD comme une entité à part entière au sein des sarcomes, avec un profil d'expression génique propre, et notamment une surexpression de *GATA4*. A l'heure actuelle, la fonction de cette protéine GATA4 est peu connue mais cette particularité des SCC TD interpelle quant à son rôle dans la pathogénèse tumorale et quant à d'éventuelles applications diagnostiques.

MOTS-CLES : sarcome à cellules claires, digestif, tumeur neuro-ectodermique gastro-intestinale, intestin grêle, RNA-seq, clustering, *EWSR1-ATF1*, *EWSR1-CREB*, *GATA4*