



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 017

Liposarcomes : Expérience du service d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI de Marrakech étude rétrospective du janvier 2010 au janvier 2020

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/02/2021

PAR

Mlle. **Basma MAHROUCH**

Née Le 02 Novembre 1995 à Marrakech

Médecin interne au CHU Mohammed VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Liposarcomes – Immunohistochimie – Biologie moléculaire

JURY

Mme. N. MANSOURI

Professeur en Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

PRESIDENT

M. A. FAKHRI

Professeur en Histologie-Embryologie Cytogénétique

RAPPORTEUR

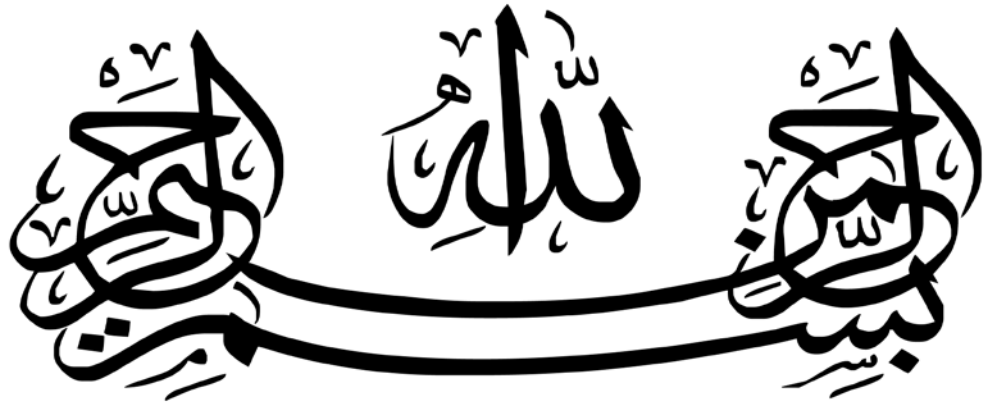
Mme. H. RAIS

Professeur en Anatomie Pathologique

Mme. M. KHOUCHANI

Professeur en Radiothérapie Oncologie

} JUGES



"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades
sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

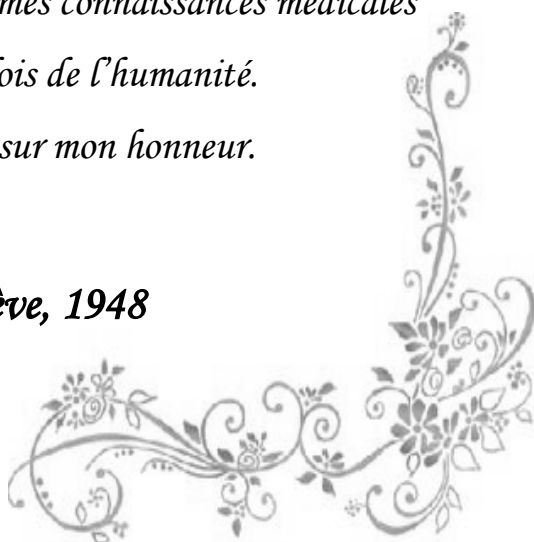
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	JALAL Hicham	Radiologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie

AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne

ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie – pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo – phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo – phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Rabi	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique

AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie– virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL– AKHIRI Mohammed	Oto– rhino– laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio–organnique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie– orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro–entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie– mycologie

EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/10/2020



DÉDICACES



Tout d'abord à ALLAH

*Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la
patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Qui m'a inspirée et guidée dans le bon chemin, Je lui dois ce que
je suis devenue.*

Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.



الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِرِغْمَتِهِ تَتِمُّ السَّالِحاتُ

Aux meilleurs parents du monde
JOUDIA MOUGHLIK ET OMAR MAHROUCH

À celui qui m'a indiqué la bonne voie et qui m'a donné envie de faire le formidable métier que je m'apprête à faire. À celle qui m'a donné naissance et tout enseigné.

À toi maman, source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.

Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Depuis mon enfance, tu as toujours été mon idole ; ta force et ton courage étaient et seront toujours ma plus grande inspiration, merci pour toutes les valeurs que tu avais pu me transmettre, merci de m'avoir enseigné le dépassement de soi, merci pour m'avoir appris à ajuster mes voiles.

A mon magnifique papa, tu as toujours été mon meilleur ami et mon confident. Ta simplicité de vivre, ton optimisme et ton grand cœur m'ont appris l'essence de la vie.

De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu te préserver et te procurer santé et bonheur.

Chers parents, ce modeste travail, qui est avant tout le votre, n'est que la consécration de vos grands efforts et vos immenses sacrifices. Sans vous, je ne saurais arriver où je suis.

J'espère rester toujours digne de votre estime. Merci pour votre soutien inconditionnel, vos précieux conseils et votre amour. Puisse Dieu tout puissant vous préserver de tout mal, vous combler de santé, de bonheur et vous accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois. Je vous remercie pour votre existence.

Et je vous aime plus que vous ne pouvez l'imaginer.

A la mémoire de ma grand-mère maternelle Lalla Zahra SALIM

J'aurai tant aimé que tu sois présente aujourd'hui. Je te dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères. Puisse ton âme repose en paix. Que Dieu, le tout puissant, te couvre de sa sainte miséricorde et t'accueille dans son éternelle Paradis.

A la mémoire de mon grand-père paternelle Mohamed Mahrouch

La lumière qui ne s'éteint jamais ...Que Dieu le bénisse et l'accueille dans son éternelle Paradis. Que ce modeste travail lui rend hommage.

A ma grand-mère paternelle Mina Fadil

Avec tout mon estime et mon affection Puisse ce travail conforter la confiance que tu me porte et être le fruit de tes prières. Que Dieu t'accorde santé et longue vie. Avec toute mon affection est mon respect.

A mon grand-père maternel Ahmed Moughliq

Pour votre amour et votre soutien, je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et mon attachement.

À mon adorable frère Zakaria

Nous avons grandi ensemble, et tu as été pour moi non seulement un frère, mais un ami, un fils, un compagnon et un partenaire. Nous sommes complices, et tu m'as toujours été d'une incroyable aide. Je te dédie ce travail, et je te dédie toutes mes années d'effort, j'espère avoir été un bon exemple pour toi, tu apprends de mes erreurs et j'apprends des tiennes. Tu es mon vrai confident avec qui j'ai toujours tout partagé. Que notre amour fraternel dure le temps d'une vie, petit frère. Je te vois grandir, et je suis extrêmement fière de toi, à ton tour aujourd'hui d'être fier de moi.

À mes adorables sœurs Meriem et Oumaïma

Vous êtes le rayon de soleil qui a illuminé notre vie. Les mots et les phrases, ne suffisent pour exprimer mes sentiments. Je suis chanceuse et heureuse de vous avoir dans ma vie, je vous aime plus que tout au monde mes trésors. Vous m'impressionnez tellement et j'ai hâte de voir ce que l'avenir vous réserve.

Que Dieu, le tout puissant, puisse garder et renforcer notre amour inconditionnel,

vous protéger et vous accorder bonheur, santé et réussite.

À vos cœurs d'artichaut. Je vous aime

*À mes oncles et tantes, cousins et cousines, petits et grands,
aux membres de toutes les familles*

MAHROUCH ET MOUGHLIQ

J'aurais aimé pouvoir citer chacun par son nom. Vous aviez toujours su rendre, les moments les plus difficiles, plus joyeux. J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Pour tous les moments de folies qu'on a passés ensemble, je vous dédie ma chère famille ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Sans vous, rien n'aurait été possible.

Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, vos encouragements, votre amour, votre patience et votre soutien quotidien tout au long de ces années.

Merci de m'avoir toujours écoutée, conseillée et d'avoir cru en moi.

À mes amies : Sara, Malak

Merci pour votre soutien infaillible et votre amitié.

J'espère que la vie, nous permettra de nous revoir plus souvent.

À Dr. IMANE BOUJEGUENA

*Merci d'avoir accepté de partager tes connaissances et tes expériences
avec moi. Merci d'être à mes côtés.*

*Pour ton courage au cours de toutes ces laborieuses années, tes conseils
ton écoute et ton aide pendant la rédaction de ces pages je t'en suis très
reconnaissante et je te dédie ce travail.*



REMERCIEMENTS



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE MADAME

PROFESSEUR NADIA MANSOURI

*Professeur de l'enseignement supérieur de stomatologie et chirurgie
maxillo-faciale et chef de service de chirurgie maxillo-faciale au CHU*

Mohammed VI de Marrakech

*Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en
acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse. Nous
avons eu le privilège d'être un de vos élèves, et de côtoyer votre service.
Professeur admiré par tous, et réputé pour votre rigueur, compétence, et
vos qualités de pédagogue, nous avons toujours admiré la simplicité, la
facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir
et de vos hauts talents pédagogiques. Vos hautes qualités humaines et
professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond
respect.*

*Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre écoute. Merci de nous
transmettre au quotidien vos expériences, vos connaissances et votre
passion pour la chirurgie.*

*Veuillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude
et l'expression d'une infinie reconnaissance.*

À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MONSIEUR

LE PROFESSEUR FAKHRI ANASS

Professeur agrégé en histologie embryologie-cytogénétique au CHU

Mohammed VI de Marrakech

Il nous est impossible de dire en quelques mots ce que nous vous devons. Par votre rigueur, votre dynamisme et votre passion dans l'exercice de votre métier, vous avez su nous communiquer le désir d'offrir le meilleur de nous-mêmes.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de nous offrir l'opportunité de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance. Nous vous sommes très reconnaissants pour tout le temps et les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail et de vos obligations, ainsi que pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques hors-paires toujours précises, associées à votre sagesse. Vos qualités humaines exemplaires, votre compétence et votre dévouement sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale.

J'ai pour vous cher maître, l'estime et l'admiration qu'imposent votre compétence, votre sérieux, votre dynamisme et votre gentillesse sans limite. Les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre gratitude, veuillez toutefois accepter nos sincères remerciements et surtout notre indéfectible attachement. En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance et à la hauteur de vos attentes, veuillez trouver ici cher maître, le témoignage de notre vive gratitude, de nos sentiments les plus distingués et de notre haute considération.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE MADAME PROFESSEUR

HANANE RAIS

*Professeur de l'enseignement supérieur d'anatomie pathologique et chef
de service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de
Marrakech*

Vous nous faites un grand honneur de siéger au sein de notre respectable jury. Nous n'oublions pas les mots d'encouragement que vous avez employés et qui nous ont redonné foi en notre capacité à mener ce travail à terme. Nous sommes très reconnaissants de la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Femme de grandes valeurs, vous nous avez toujours marqué par votre compétence, votre charisme et votre humilité. Nous avons apprécié votre rigueur, votre gentillesse et nous vous portons une grande considération pour vos qualités humaines et votre compétence professionnelle. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE MADAME PROFESSEUR

MOUNA KHOUCHANI

*Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service de
Radiothérapie au CHU Mohammed VI de Marrakech*

Aucune expression ne saurait témoigner de ma gratitude et de la profonde estime que je porte à votre personne. Nous sommes très reconnaissants professeur, pour votre générosité dans votre enseignement et pour votre bienveillance et gentillesse d'avoir accepté de siéger parmi le jury de ma soutenance de thèse. Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport. Veuillez accepter, Professeur, l'expression de mes remerciements les plus distingués.

À tout le personnel du service d'anatomie pathologique de l'hôpital

Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech

Je suis reconnaissante de l'aide apportée tout au long de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

À mes maîtres de stages pour m'avoir donné goût à la médecine.

*À mes maîtres, pour m'avoir partagé leur amour de la médecine et leur
patience.*

*À toute personne qui a aidé, de près ou de loin, à l'élaboration de ce
travail*

Merci



TABLEAUX & FIGURES



Liste des tableaux

Tableau I	: classification OMS des tumeurs des tissus mous 2013
Tableau II	: classification TNM des liposarcomes
Tableau III	: rythme de surveillance des tumeurs GRADE 1
Tableau IV	: rythme de surveillance des tumeurs GRADE 2 ou 3
Tableau V	: stades pronostiques
Tableau VI	: Grading histo pronostique des STM de la FNCLCC

Liste des figures

- Figure 1** : Nombre des patients en fonction de leurs tranches d'âge
- Figure 2** : Répartition selon le sexe
- Figure 3** : Localisations des liposarcomes
- Figure 4** : Signes révélateurs des liposarcomes
- Figure 5** : Répartition des liposarcomes selon le type histologique
- Figure 6** : Représentation schématique de la graisse blanche
- Figure 7** : Aspect de l'adipocyte en microscope électronique
- Figure 8** : Origine et fonction de l'adipocyte
- Figure 9** : Présentation schématique de l'adipocyte de la graisse brune
- Figure 10** : Algorithme devant une masse du tissu adipeux
- Figure 11** : Les sarcomes en fonction des tissus
- Figure 12** : Anomalies chromosomiques caractéristiques des liposarcomes bien différenciés
- Figure 13** : Détection par hybridation in situ en fluorescence FISH de l'amplification du gène MDM2.
- Figure 14** : Aspects échographique des liposarcomes
- Figure 15** : Aspect scannographique d'un liposarcome rétro péritonéale
- Figure 16** : Aspect de sur IRM d'un liposarcome myxoïde
- Figure 17** : IRM d'un liposarcome du triangle de Scarpa
- Figure 18** : IRM d'un liposarcome de la cuisse
- Figure 19** : Prolifération tumorale constitué de cellules fusiformes et adipocytaires
- Figure 20** : Aspect histologique d'un liposarcome
- Figure 21** : Présence de cellules atypiques et de lipoblastes
- Figure 22** : Expression de la protéine S100 en immunohistochimie
- Figure 23** : Marquage diffus et intense avec le CD34 en immunohistochimie
- Figure 24** : Amplification de MDM2 dans nombreuses cellules
- Figure 25** : Liposarcome bien différencié / tumeur lipomateuse atypique dans une forme Lipomalike
- Figure 26** : Liposarcome bien différencié tumeur lipomateuse atypique dans sa forme sclérosante
- Figure 27** : Liposarcome myxoïde aspect microscopique
- Figure 28** : Liposarcomes myxoïde bien circonscrit
- Figure 29** : Stroma d'un liposarcome myxoïde
- Figure 30** : Liposarcome myxoïde
- Figure 31** : Liposarcome myxoïde avec cellules rondes
- Figure 32** : Types d'exérèses d'un liposarcome



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

20X SSC	: Sodium chloride, 0.3M sodium citrate, pH 5.3
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADNc	: ADN complémentaire
AEC	: Amino-Ethyl-Carbazole
ARN	: Acide ribonucléique
CDK4	: Cyclin-dependent kinase-4
DAPI	: 4',6'-diamidino-phenylindole
DTNP	: 2,2'-Dithiobis (5-nitropyridine)
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
FNCLCC	: La fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
H2O2	: Peroxyde d'hydrogène
HE	: Hématéine éosine
HCL	: Chlorure d'hydrogène
HFM	: Histiocytome fibroélastique malin
HMGA2	: High Mobility Group AT-Hook 2
Ink4a	: Inhibitors of CDK4
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LPS	: liposarcome
MDM2	: Murine double minute 2
NAOH	: Hydroxyde de sodium
OMS	: Organisation mondiale de santé
P53	: Tumor protein 53
PBS	: Tampon Phosphate Buffered Saline
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
Q-PCR	: PCR quantitative ou PCR en temps réel
R0	: Résection macroscopiquement et microscopiquement complète
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RT-PCR	: Reverse transcription PCR
STM	: Sarcomes des tissus mous
Taq polymérase	: ADN polymérase thermostable
TDM	: Tomodensitométrie
TNM	: Tumeurs, ganglions lymphatiques, métastases



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
I. Matériel d'étude	4
1. Type et période d'étude	4
2. Inclusion des patients	4
3. Recueil des données	4
4. Considérations éthiques	5
5. Paramètres cliniques	5
II. Méthodes d'étude	5
1. Etude macroscopique	5
2. Etude microscopique	5
3. Immunohistochimie	6
RESULTATS	7
I. Epidémiologie	8
1. Age	8
2. Répartition selon le sexe	9
3. Répartition selon la localisation	9
II. Le délai diagnostique	10
III. La clinique	11
1. Signes fonctionnels	11
2. L'examen physique	11
IV. Bilan radiologique	12
V. Caractéristiques anatomopathologiques	13
1. Prélèvements biopsiques	13
2. Aspects macroscopiques	13
3. Aspects Microscopiques	14
4. Répartition selon le grade FNCLCC	14
5. Immunohistochimie	15
6. Biologie moléculaire	15
DISCUSSION	16
I. Rappel histologique	17
II. Masses du tissu adipeux	21
III. Histoire naturelle des sarcomes des tissus mous	24
IV. LIPOSARCOMES	27
1. Profil épidémiologique	27
2. Histoire des liposarcomes	28
3. Classification des Liposarcomes et bases de la classification	29
4. Facteurs de risque pour les liposarcomes	34
5. CLINIQUE	35
6. Imagerie des liposarcomes	37
7. Biopsie des liposarcomes	42

8. Les caractéristiques anatomopathologiques des liposarcomes	46
9. Classification anatomopathologique des sous-types des liposarcomes	67
10. Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)	69
11. Traitement des Liposarcomes	69
12. Surveillance	77
13. Facteurs pronostics	78
14. Evolution	83
CONCLUSION	85
ANNEXES	87
RESUMES	90
BIBLIOGRAPHIE	94



INTRODUCTION



Le liposarcome est une tumeur maligne des tissus mous d'origine mésenchymateuse développée à partir des cellules lipoblastiques à différents stades de leurs différenciations. Il représente 14 à 18 % de l'ensemble des tumeurs malignes des parties molles.

Il s'observe chez les deux sexes avec une prédominance masculine (60%), à tout âge mais semble moins fréquent chez l'enfant l'âge moyen de sa survenue des est de 50 ans. [1]

Sa localisation est ubiquitaire ; il se localise le plus souvent au niveau des membres inférieurs, du retro péritoine, de la ceinture scapulaire et pelvienne. Il existe cependant des localisations rares qui sont le cordon spermatique, le péricarde et le périnée, et dernièrement quelques études ont montré des localisations pleurales.

Son expression clinique parfois tardive, est dominée par l'apparition d'une tumeur palpable associée le plus souvent à une douleur, il pose un problème de diagnostic différentiel avec le lipome cependant l'examen anatomopathologique et essentiellement moléculaire permet d'apporter le diagnostic de certitude avec le pronostic qui dépend du grade histologique.

Sa prise en charge thérapeutique nécessitant une collaboration multidisciplinaire avec un rôle majeur du diagnostic précoce en vu de la possibilité d'un traitement conservateur et d'un taux de récidence plus bas.

Les diagnostics différentiels sont nombreux notamment les lipomes dans le cas des tumeurs bien différenciées et les autres sarcomes des tissus mous. [2]

Le traitement de base reste la chirurgie carcinologique. Elle doit être précoce et élargie dans la majorité des cas afin d'éviter l'apparition de récurrences locales ou de métastases sauf pour les tumeurs inaccessibles ou poly métastasées. La radiothérapie semble devoir être associée à la chirurgie. Alors que les protocoles de chimiothérapie n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité.

MATÉRIELS
ET
METHODES

I. Matériel d'étude :

1. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective intéressant toutes les biopsies et les pièces d'exérèse tumorale adressées au laboratoire d'anatomie pathologique du centre universitaire Mohammed VI de Marrakech, durant une période de 10 ans (janvier 2010 – janvier 2020).

Les données histo-pathologiques et immunohistochimiques sont recueillies à partir du registre du service d'anatomie pathologique.

Les données concernant les patients, les signes cliniques, radiologiques et le traitement entrepris ainsi que l'évolution ont été recueillis à partir des dossiers cliniques.

2. Inclusion des patients :

Ils sont inclus dans notre étude, tous les patients diagnostiqués histologiquement dans notre service comme liposarcome.

Notre étude n'a pas inclus les autres types histologiques des tumeurs mésenchymateuse (notamment les tumeurs du tissu conjonctif commun, les tumeurs vasculaires, les tumeurs musculaires et cartilagineuses ou les localisations osseuses) ; sont exclus aussi les lipomes.

3. Recueil des données :

Une fiche d'exploitation a été réalisée sur la base des dossiers médicaux et des comptes rendus anatomopathologiques des patients comprenant différents paramètres (cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques).

4. Considérations éthiques :

Les dossiers ainsi que les données recueillis dans notre étude ont été gardés confidentiellement.

5. Paramètres cliniques :

Les paramètres cliniques (âge, sexe, facteurs de risque, évolution, type de prélèvement, siège tumoral) ont été recueillis sur les fiches de demande d'examen anatomopathologique, ou sur les dossiers des patients. L'âge est exprimé en moyenne $\pm$ écarts types. Le sexe est exprimé en sexe ratio.

II. Méthodes d'étude :

1. Etude macroscopique :

Il s'agit d'une technique d'étude minutieuse qui se fait en plusieurs étapes :

A l'état frais, la pièce est pesée, mesurée, photographiée, ouverte, encrée (pour préciser l'état des limites) et fait l'objet d'un schéma.

Après une fixation de 24 à 48h, une description macroscopique détaillée est réalisée : la couleur, la consistance avec une évaluation macroscopique de la proportion du tissu nécrotique et hémorragique.

Des prélèvements de la tumeur se font tous les 1 à 2 cm, d'autres prélèvements seront orientés en fonction de l'aspect macroscopique.

2. Etude microscopique:

Les prélèvements sont fixés au formol à 10%.

Ils sont inclus en paraffine après une étape d'embrochage préalable par passage de chaque prélèvement dans une série de solvants organiques qui déshydratent et dissolvent les graisses figurées intra tissulaires permettant l'imprégnation de paraffine dans le tissu.

Les prélèvements sont coupés grâce à un microtome comportant un rasoir.

Ainsi des coupes de 4 à 5 microns d'épaisseur sont obtenues. La coupe est ensuite étalée sur lames de verre.

La coloration standard est l'hématéine Eosine HE.

La coupe ainsi colorée, est alors protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent.

3. Immunohistochimie :

C'est une réaction antigène/anticorps (Ag/ AC), l'antigène correspond au tissu prélevé comportant la lésion. L'anticorps permet un phénotypage du liposarcome.

Les anticorps spécifiques (Ac primaires) sont polyclonaux ou monoclonaux.

L'anticorps polyclonal reconnaît divers antigènes de la protéine à détecter.

L'anticorps monoclonal correspond à une population d'Ac identiques dirigés contre le même site antigénique d'une protéine.

La spécificité des anticorps monoclonaux est supérieure à celles des polyclonaux mais leur sensibilité peut être inférieure.

Quelques principales difficultés d'interprétation des résultats des techniques IHC :

- Une fixation prolongée peut détruire les antigènes et peut augmenter les marquages non spécifiques (nucléaire par exemple) ainsi que le bruit de fond.
- L'absence d'expression ou une expression faible peut être liée à la dénaturation ou au masquage des antigènes.
- Le bruit de fond peut être dû aussi au marquage d'autres composants de l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé (nécrose, espaces intercellulaires, fibres de collagène) ou à un déparaffinage incomplet.

Le marquage par l'anticorps MDM2 se traduit par une positivité nucléaire. Il existe une positivité hétérogène au sein du même territoire



RESULTATS



I. Epidémiologie :

Du premier Janvier 2010 au premier Janvier 2020, 21 prélèvements de liposarcome ont été recueillis au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech, soit plus de deux prélèvements par an.

Le liposarcome est selon l'OMS "un néoplasme malin infiltrant caractérisé par la présence de lipoblastes atypiques à divers stades de différenciation".

1. Age :

La moyenne d'âge était de 50 ans avec des extrêmes allant de 19 à 80 ans.

Les patients sont répartis en :

– âge inférieur à 40 ans	04 patients
– 40 < âge < 65 ans.	15 patients
– âge supérieur à 65 ans.	02 patients

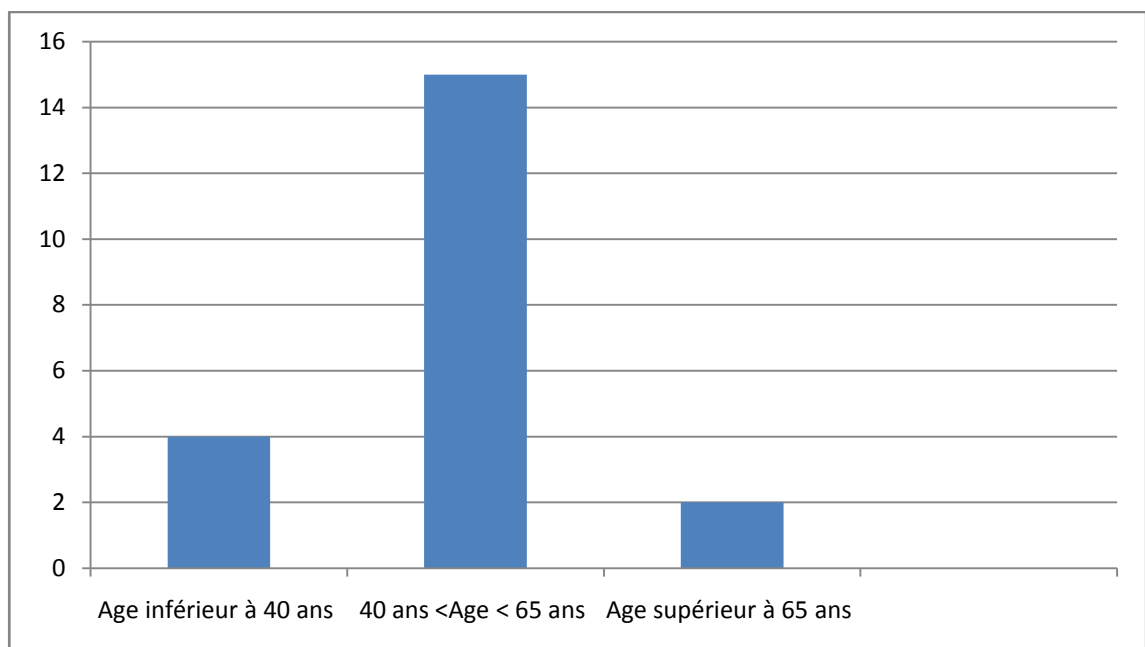


Figure 1 : Nombre de patients en fonction de leurs tranches d'âge

2. Répartition selon le sexe :

La répartition selon le sexe a montré une nette prédominance masculine avec 16 hommes pour 05 femmes.



Figure 2 : Répartition selon le sexe

3. Répartition selon la localisation :

La localisation la plus fréquente était au niveau des extrémités avec 15 cas soit, 71.4 %.

On a retrouvé également 4 cas de localisation abdominal, un seul au niveau de la région inguinale et un au niveau cervical.

Le graphique suivant montre la répartition des liposarcomes selon leurs localisations.

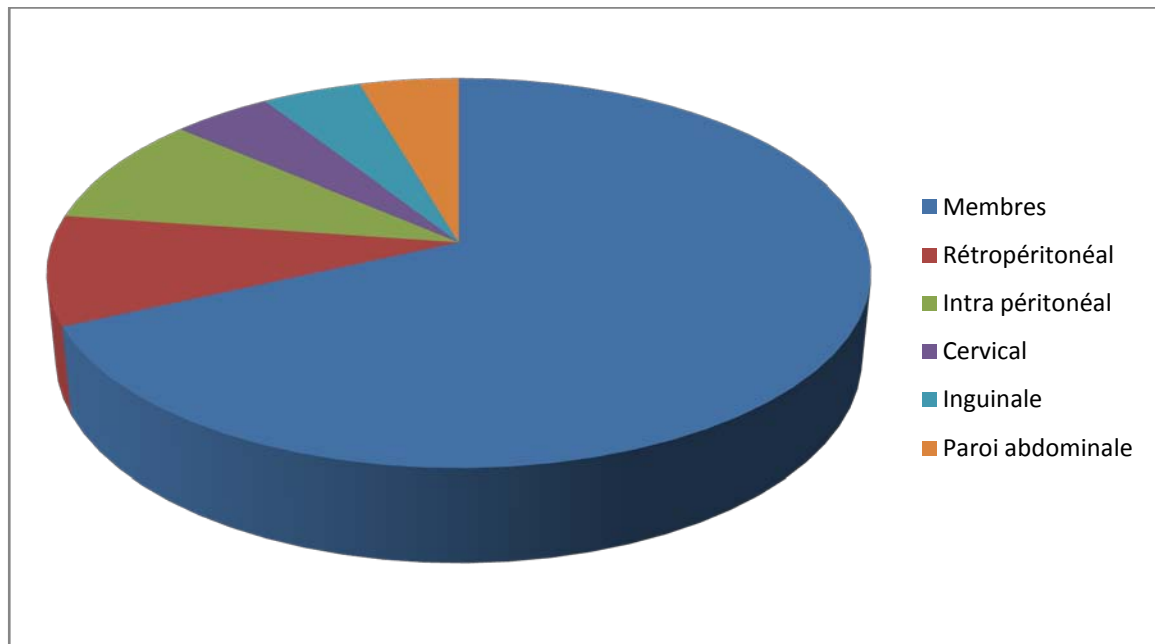


Figure 3 : Localisations des liposarcomes

II. Le délai diagnostique :

L'intervalle de temps moyen entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la confirmation du diagnostic des liposarcomes était de 2 ans, avec des extrêmes allant de 5 mois à 4ans.

Le plus bref délai concernait un liposarcome de la cuisse (5 mois) et le liposarcome cervical (8 mois).

Le plus long délai (4 ans) concernait la localisation au niveau des membres.

Le délai diagnostique pour le liposarcome inguinal, les liposarcomes rétro péritonéaux ainsi que le liposarcome de la paroi abdominale était deux ans.

III. La clinique:

1. Signes fonctionnels:

Le maître symptôme était l'apparition d'une tuméfaction, présente chez 19 patients soit 90.4 % des cas.

Cette tuméfaction était associée à la douleur chez 8 cas.

3 cas, ont présenté des troubles digestifs à type de vomissements, douleur et ballonnement abdominal soit 14 % des cas.

Et il s'agissait de liposarcomes de localisation intra et rétro péritonéaux.

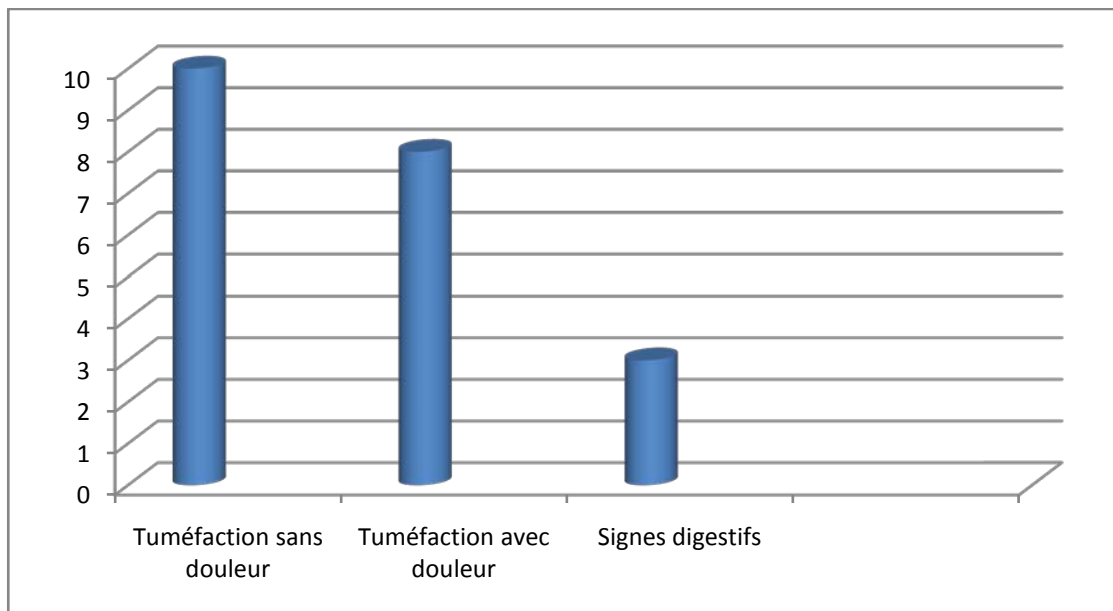


Figure 4 : Signes révélateurs du liposarcome

2. L'examen physique :

L'examen physique commence par un bon examen de la masse tumorale :

- Pour les liposarcomes des membres, l'examen a mis en évidence des masses de consistance ferme mobiles, sans signes inflammatoires en regard sauf dans un seul

cas de liposarcome de la cuisse (rougeur + chaleur) associées à une douleur dans 53% des cas. La taille tumorale variait de 6 à 15 cm.

- Pour le liposarcome inguinal, la masse était de consistance ferme, sans signes inflammatoires en regard, mesurant 4cm de grand axe.
- Pour le liposarcome cervical l'examen a objectivé une masse sous mandibulaire gauche ferme mobile par rapport au plan profond, adhérente au plan superficiel et faisant 5 cm de grand axe sans signe inflammatoire en regard.
- L'examen clinique général a permis de retrouver une ascite de moyenne abondance associée à des circulations veineuses collatérales chez 2 patients présentant des liposarcomes intra et rétro péritonéaux.
- L'examen des aires ganglionnaires a montré des adénopathies axillaires chez 2 patients qui présentaient des liposarcomes du bras et de l'avant bras.

L'examen clinique général chez les autres patients ne présentait aucune anomalie.

IV. Bilan radiologique :

La radiographie standard a été réalisée chez 11 patients, présentant des liposarcomes des membres, soit 52% des cas, et a objectivé des processus tumoraux au dépend des parties molles sans atteinte osseuse dans 81% des cas et pour le reste des cas elle a révélé une réaction osseuse type ostéolyse.

Dans le cadre du bilan d'extension tous malades ont bénéficié d'une radiographie thoracique. 19 malades avaient une radiographie thoracique normale, un malade (liposarcome rétro péritonéal) présentait un syndrome d'épanchement pleural gauche et chez 1 patient (liposarcome de la cuisse) elle a objectivé la présence de lésions multiples d'allure métastatique.

L'échographie a été réalisée dans un but diagnostique chez 16 malades, soit 76% des cas. Elle a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension chez cinq patients.

La tomodensitométrie a été réalisée dans 15 cas, soit 71% des malades.

Ella a contribué au diagnostic des liposarcomes de localisation abdominale (intra et rétro péritonéale), ainsi qu'à ceux ayant une localisation au niveau des membres.

Elle avait également un rôle crucial dans le bilan d'extension.

L'IRM a été réalisée chez 12 patients soit 57% des malades, présentant des liposarcomes des membres.

L'échographie Doppler a été réalisée chez deux malades.

V. Caractéristiques anatomopathologiques :

1. Prélèvements biopsiques :

13 malades ont bénéficié d'une biopsie avant le geste thérapeutique, il s'agissait des cas de liposarcomes des membres.

Le liposarcome cervical et le liposarcome inguinal n'ont pas été biopsiés avant le geste thérapeutique.

L'examen de la pièce opératoire a permis de recueillir les résultats suivants :

2. Aspects macroscopiques :

La taille de la masse variait de 2 cm à 30 cm de grand axe.

Le poids de 5 grammes à 4 Kg 700.

Macroscopiquement il s'agissait de formations multi nodulaires d'allure graisseuse de couleurs jaunâtre, blanchâtre ou brunâtre, la consistance ferme et dure chez 57% des liposarcomes il était molle et friable dans le reste des cas.

Des remaniements myxoïdes ou hémorragiques ont été décrits ainsi que des remaniements nécrotiques.

3. Aspects Microscopiques :

Le type histologique le plus fréquemment retrouvé est le liposarcome bien différencié/dédifférencié chez 14 patients soit 66% des cas, réparti comme suit :

Le liposarcome bien différencié dans 11 cas, soit 52%.

Le liposarcome dédifférencié dans 3 cas, soit 14%.

Suivi par le liposarcome myxoïde/à cellules rondes dans 6 cas, soit 28%.

Le liposarcome pléomorphe a été retrouvé dans un seul cas pour notre série.

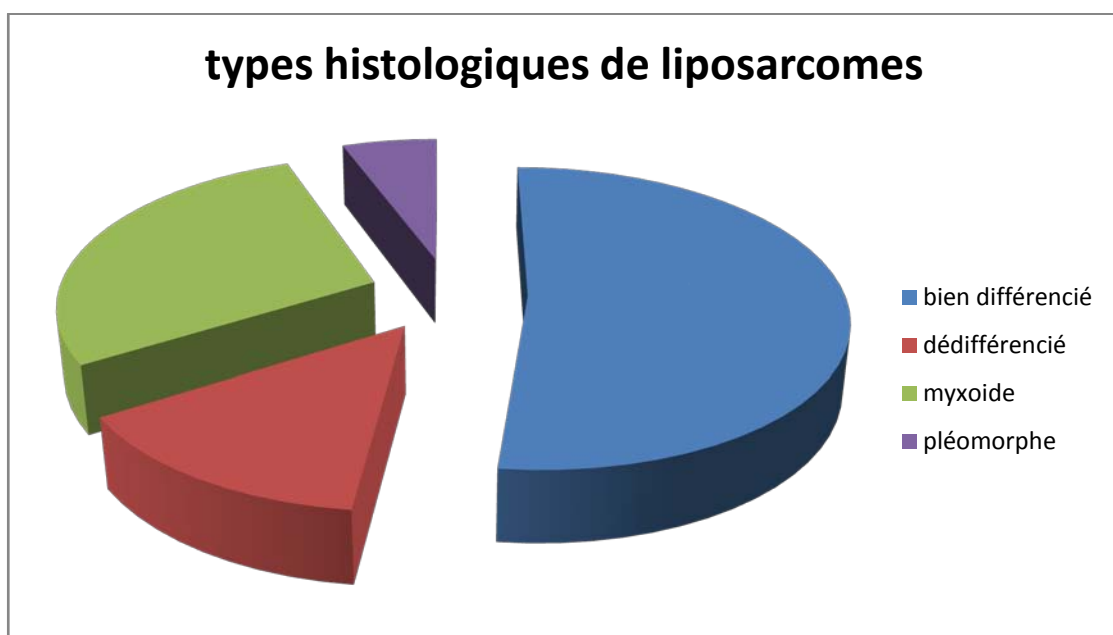


Figure 5 : Répartition des Liposarcomes selon le type histologique

4. Répartition selon le grade FNCLCC :

L'étude du grade FNCLCC a permis de classer les cas étudiés en 3 grades :

Le grade 1 a été objectivé chez 14 patients soit 66% alors que le grade 2 chez 5 patients soit 23.8% tandis que le grade 3 a été objectivé chez un seul patient.

5. Immunohistochimie :

Dans notre série 15 prélèvements ont bénéficié d'un marquage par le CDK4 et MDM2

La détection de la protéine CDK4 en immunohistochimie avec l'anticorps anti CDK4 montre une immuno réactivité positive chez 51% des cas, négative chez 11% des cas et non précise chez 38% des cas.

L'étude de la détection de la protéine MDM2 en immunohistochimie montre une immuno réactivité positive chez 40% des cas, négative chez 9% des cas et non précisée chez 51% des cas.

6. Biologie moléculaire :

La répartition selon la technique FISH montre une MDM2 amplifiée dans 32% des cas, non amplifiée dans 57% des cas et non précise chez 11%.



DISCUSSION



I. Rappel histologique :

Le tissu conjonctif (TC) est un tissu dont les cellules sont séparées par de la matrice extracellulaire, contrairement au tissu épithélial où les cellules sont jointives.

Le tissu conjonctif (TC) est un tissu ubiquitaire présent dans tous les territoires, c'est la voie de passage habituelle des vaisseaux. Peut prendre de nombreuses formes et des aspects variables [3].

Il fait partie du tissu mésenchymateux.

Cette définition est suffisamment large pour rendre compte des divers aspects retenus par cette classification : la MEC peut être souple et fibreuse (tissus conjonctifs lâches, réticulaires, denses, élastiques) ou très cellulaire (tissu adipeux) ou bien solide (cartilage) ou même solide et minéralisée (tissu osseux).

Les cellules du tissu conjonctif : Il existe 2 catégories de cellules :

- Cellules conjonctives proprement dite : fibroblaste, adipocytes...
- cellules du système immunitaire : histiocyte, macrophage, plasmocyte, mastocyte...

Adipocytes :

- Adipocytes de la graisse blanche :

En microscopie optique :

- Ce sont des cellules fixes, arrondies de 50 à 150 um, au noyau aplati, dense et refoulé à la périphérie par une volumineuse vacuole unique qui apparaît optiquement vide (en préparation standard) et bien colorée par des colorants lipidiques (huile rouge, noir ou rouge soudan).
- Une fine membrane entoure la cellule

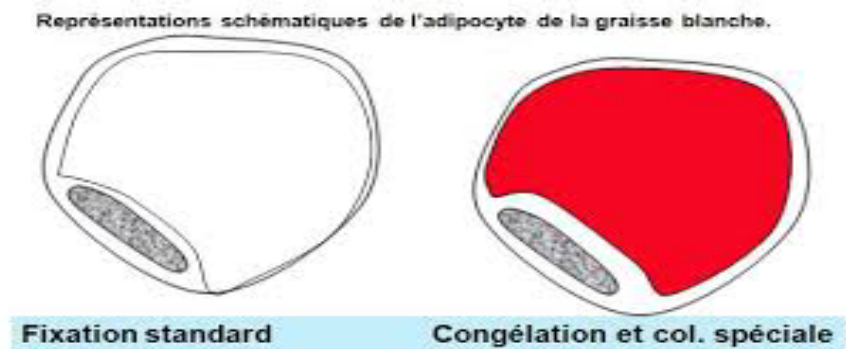


Figure 6 : Représentations schématiques de l'adipocyte de la graisse blanche.

En microscopie électronique :

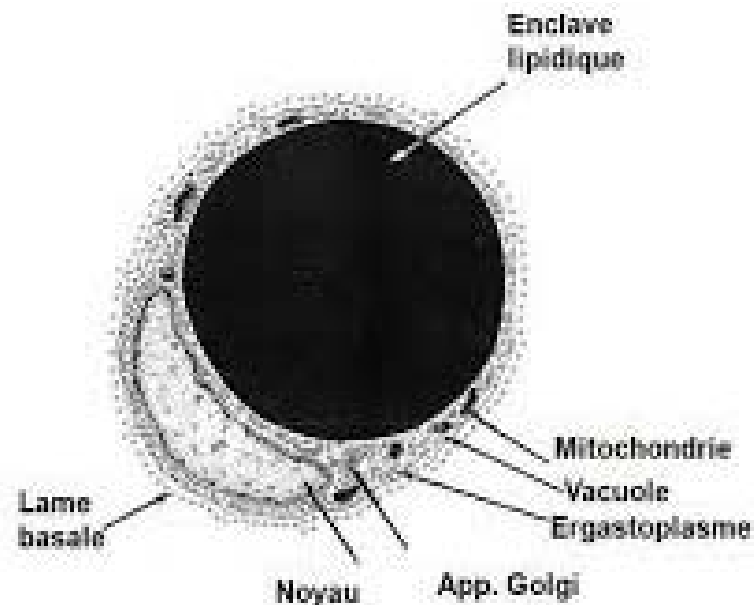


Figure 7 : Aspect de l'adipocyte en microscopie électronique.

Origine et fonction :

- o L'adipocyte provient des cellules mésenchymateuses qui se différencient en adipoblaste, pré adipocytes puis adipocytes.
- o L'adipocyte ou réservoir de triglycérides et de cholestérol non estérifié. Source non négligeable d'œstrogène chez la femme.
- o Son activité métabolique comporte 3 étapes :
 - Synthèse des AG à partir des TG et du glucose (insuline) = lipogenèse.

- Stockage sous forme de TG.
- Libération des AG non estérifiés, sous l'action de la TG lipase, activée par des catécholamines (adrénaline, noradrénaline)

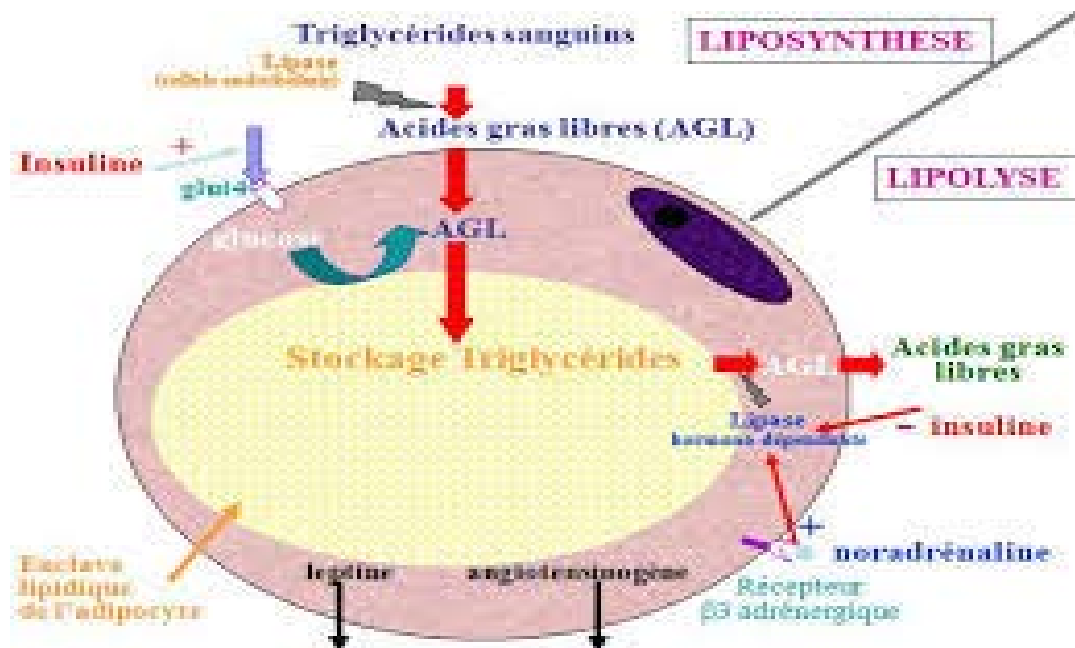


Figure 8 : Origine et fonction de l'adipocyte.

- La lipolyse est stimulée par les catécholamines (adrénaline et noradrénaline).
- La mutation du gène du récepteur $\beta 3$ adrénergique : obésité.
- Trois types d'obésité :
 - Type hyperplasique : génétique.
 - Type hypertrophique: nutrition.
 - Type mixte : l'adipocyte sécrète des cytokines et de la leptine. (Hormone qui agit comme un lipostat au niveau de l'hypothalamus). La mutation du gène Ob qui code pour la leptine est responsable d'une obésité.

Adipocytes de la graisse brune :

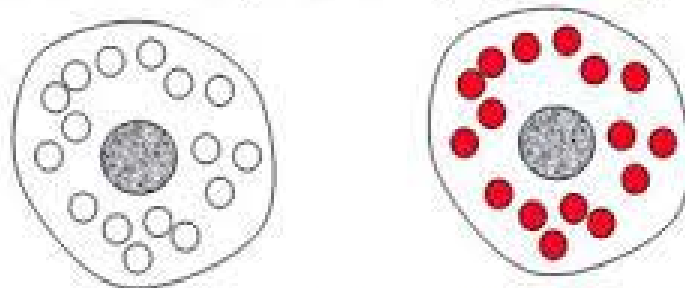
- Variété cellulaire rare chez l'homme, présente chez le fœtus et le nouveau né, abondante chez les animaux hibernants (ours, marmotte, blaireau).

- Chez l'espèce humaine les adipocytes bruns sont présents chez le fœtus et le nouveau-né dans la région inter scapulaire au voisinage des gros vaisseaux du rein et du cœur, leur persistance chez l'adulte est incertaine.
- Chez les animaux hibernants, ils sont responsables de la production de chaleur sans frisson [3] [4].

En microscopie optique :

- Ce sont des cellules fixes, arrondies, de noyau arrondi et central.
- Leur cytoplasme est rempli de nombreuses petites vacuoles (multioculaire) dont le contenu en lipides est mis en évidence sur coupes faites à la congélation et colorée par des lipides. Le cytoplasme est riche en mitochondries, ce qui explique l'abondance de la thermogénine qui est une protéine mitochondriale (coloration brune due à la quantité des cytochromes). Par hybridation in situ, on peut la détecter par ARNm d'une protéine.

Représentation schématiques de l'adipocyte de la graisse brune



Fixation standard

Congélation et col. spéciale

Figure 9 : Présentations schématiques de l'adipocyte de la graisse brune.

- Fonctions : production de la chaleur sans frisson.
- Mécanisme : thermogénine mitochondriale transforme l'énergie libérée par l'oxydation des acides gras au niveau de la chaîne respiratoire en chaleur [4].

II. Masses du tissu adipeux [3] [4] [5]:

Le tissu adipeux est le siège de plusieurs pathologies, inflammatoires (panniculites retrouvée dans les maladies de systèmes) pseudo tumorale (comportant des cellules vacuolisées pouvant être pris à tort pour des lipoblastes) ou tumorale (bénignes ou malignes).

Tout processus inflammatoire touchant la graisse normale, peut former cliniquement une masse pseudo-tumorale dans les tissus sous-cutanés. Si le diagnostic d'une panniculite est en règle générale assez aisé (infiltration de l'hypoderme par des éléments inflammatoires plus ou moins polymorphes), le diagnostic étiologique est souvent plus difficile (reposant sur un algorithme prenant en compte la topographie de l'atteinte (septale ou lobulaire) et la présence d'une atteinte vasculaire)). La très large diversité des étiologies de ces panniculites (infectieuse, médicamenteuse, auto-immune,.....) nécessite une confrontation anatomo-clinique rigoureuse [3].

Un mélange de cellules adipeuses matures plus ou moins atrophiques et de macrophages vacuolisés peut être pris à tort pour des lipoblastes et faire évoquer le diagnostic de liposarcome. Il existe toutefois habituellement des cellules inflammatoires, des cellules géantes multi nucléées et des zones de fibrose.

Les tumeurs à prédominance adipeuse sont les plus fréquentes des tumeurs des tissus mous. En effet presque la moitié des tumeurs bénignes correspond à des lipomes. Par contre, parmi les sarcomes, environ 5 % seulement des tumeurs sont à prédominance adipeuse. Ces tumeurs ne posent habituellement pas de problème diagnostique. La plupart d'entre elles sont en effet bénignes et correspondent le plus souvent à un lipome banal. Cependant, dans certains cas, pourra se poser le problème de la malignité : certains liposarcomes bien différenciés pourront être pris pour une lésion bénigne, tandis qu'une lésion bénigne comportant un caractère atypique pourra être prise à tort pour un sarcome.

La classification OMS 2013 des tumeurs des tissus mous [4] sépare les tumeurs adipeuses en 3 catégories : bénigne, à malignité intermédiaire (localement agressive) et maligne.

On note également la nouvelle classification OMS 2020

Face à une authentique tumeur à prédominance adipeuse des tissus mous, certaines données cliniques doivent être intégrées à la démarche diagnostique :

- la fréquence des différentes lésions.
- l'âge : La plupart des tumeurs à prédominance adipeuse surviennent chez le sujet de plus de 40 ans mais certaines sont typiquement (ou uniquement) rencontrées chez l'enfant comme le Lipoblastome ou l'hamartome fibreux du nouveau-né.
- Le siège de la tumeur : Il s'agit d'un critère majeur du diagnostic de ces tumeurs en particulier pour les classer en bénignes ou malignes. En règle, toute tumeur à prédominance adipeuse, bien différenciée, superficielle (sus aponévrotique) est bénigne. Au niveau du rétro péritoine, les tumeurs à prédominance adipeuse survenant chez l'adulte correspondent en principe à un liposarcome (le plus fréquemment bien différencié ou dédifférencié). Il conviendra cependant de penser systématiquement à l'angiomyolipome.
- La taille de la tumeur : Les lésions de petite taille sont en règle bénignes. Une tumeur de grande taille oriente à priori vers une lésion maligne mais peut aussi correspondre à un lipome.
- Associées à ces informations cliniques, l'analyse morphologique de la tumeur doit prendre en compte certains éléments architecturaux (le caractère adipeux pur ou non, la présence d'une fibrose, la vascularisation, le caractère inflammatoire ou non) et l'aspect des cellules (présence et abondance des lipoblastes, présence de cellules conjonctives pléomorphes non adipeuses, présence de cellules d'autre nature).
- Les techniques complémentaires présentent un intérêt variable :
- La coloration des graisses n'est d'aucune utilité car non spécifique d'une différenciation adipeuse
- L'immuno histochimie peut aider à reconnaître des cellules de nature histiocytaire (marquage par le CD68 ou le CD163) ou des cellules musculaires lisses. Ceci peut être utile pour le diagnostic d'un angiomyolipome (positivité des cellules musculaires

lisses pour actine lisse, desmine, HMB-45 et Melan-A) ou d'un myolipome. MDM2 (et CDK4) et HMGA2 peuvent aider à diagnostiquer un liposarcome bien différencié. Toutefois, dans les formes de liposarcome bien différencié de type « lipomalike », le marquage avec MDM2 et/ou CDK4 peut être très faible (voir absent) et nécessite dans certaines situations cliniques (tumeur profonde/rétro péritonéale, grande taille) une confirmation (ou infirmation) formelle par une analyse moléculaire.

– La biologie moléculaire : Dans ces situations à problème, la biologie moléculaire (recherche d'une amplification des gènes MDM2 et/ou CDK4 par FISH ou PCR) peuvent apporter des arguments décisifs en faveur de la bénignité ou de la malignité. De même, la mise en évidence d'un réarrangement (FISH DDIT3) ou d'un transcrit de fusion spécifique dans les liposarcomes myxoïdes/cellules rondes, permet de classer un liposarcome. Cette classification permet de mieux définir le pronostic de la tumeur et guide le clinicien dans la décision thérapeutique [5].

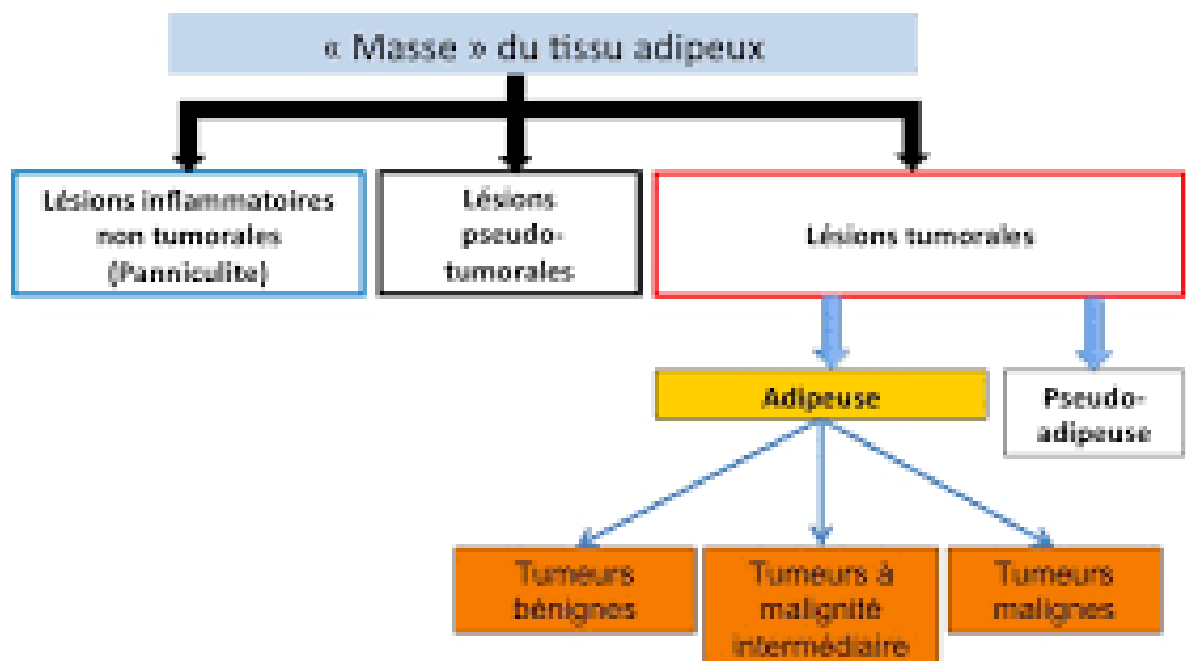


Figure 10 : Algorithme devant une « masse du tissu adipeux »[5]

III. Histoire naturelle des sarcomes des tissus mous [5, 6, 7] :

L'histoire naturelle des sarcomes des tissus mous a été décrite par Bowden et Boohar en 1958, puis complétée par Enneking et al. en 1981.

La croissance de la tumeur se fait de façon centrifuge et entraîne, au niveau de l'interface avec le stroma périphérique, une condensation périphérique appelée pseudo capsule. Cette zone de clivage est contaminée par des cellules tumorales et doit faire partie intégrante de la résection chirurgicale [5].

La croissance tumorale reste longtemps limitée dans une loge entourée de barrières anatomiques solides, appelée compartiment. La tumeur est dite intra compartimentale.

En règle générale, les structures anatomiques de grande résistance, telles que les aponévroses, les fascias intermusculaires et le périoste forment une barrière à l'extension tumorale et ne sont envahies que tardivement. Ainsi, l'extension tumorale reste longtemps limitée à une loge anatomique. Plus tardivement, lorsque ces barrières sont franchies, la tumeur devient extra compartimentale, dépassant la loge anatomique [6].

Cependant, en l'absence de loge bien délimitée, comme une zone de passage entre plusieurs segments de l'organisme (creux poplité, Scarpa), la tumeur est d'emblée extra compartimentale.

En l'absence de traitement adapté, l'évolution des sarcomes des tissus mous se fait vers l'extension aux tissus mous adjacents: vaisseaux, nerfs, muscles, tissus conjonctifs et os, mais aussi vers la dissémination métastatique à distance par voie hématogène, qui se rencontre dans presque 30% de ces sarcomes. Dans 80% des cas, ces métastases sont pulmonaires.

Ces tumeurs sont très peu lymphophiles, moins de 5% des sarcomes donnent des atteintes ganglionnaires, exceptées pour certains types histologiques (sarcomes épithéloïdes, sarcomes à cellules claires, synoviosarcome, rhabdomyosarcome et angiosarcomes).

La survie globale, après l'apparition de métastases, est en moyenne de 55% à 5ans et de 40% à 10ans.

Classification des sarcomes selon L'OMS 2013 [6] :

Les sarcomes des tissus mous :

Les sarcomes des tissus mous et des viscères sont les plus fréquents des sarcomes.

- Tissu graisseux : liposarcomes
- Tissu fibreux (tendons et ligaments): fibrosarcomes
- Muscles du squelette : rhabdomyosarcome
- Muscles lisses : léiomyosarcomes
- Vaisseaux sanguins : angiosarcomes
- Derme : dermato fibrosarcome
- Nerfs : tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques
- Parois du système digestif : tumeurs stromales gastro intestinales

Les sarcomes des os et du cartilage :

- Ostéosarcomes : qui se développent dans la plupart des cas sur les os des membres, en particulier le fémur (près de la hanche ou du genou) et le bassin.
 - Sarcomes d'Ewing : qui se localisent sur tous les gros os, mais surtout les os du bassin et les os des jambes.
 - Chondrosarcomes : sont des tumeurs qui se développent à partir du tissu cartilagineux.
- ✓ A noter qu'une nouvelle classification OMS 2020 est actuellement utilisée.

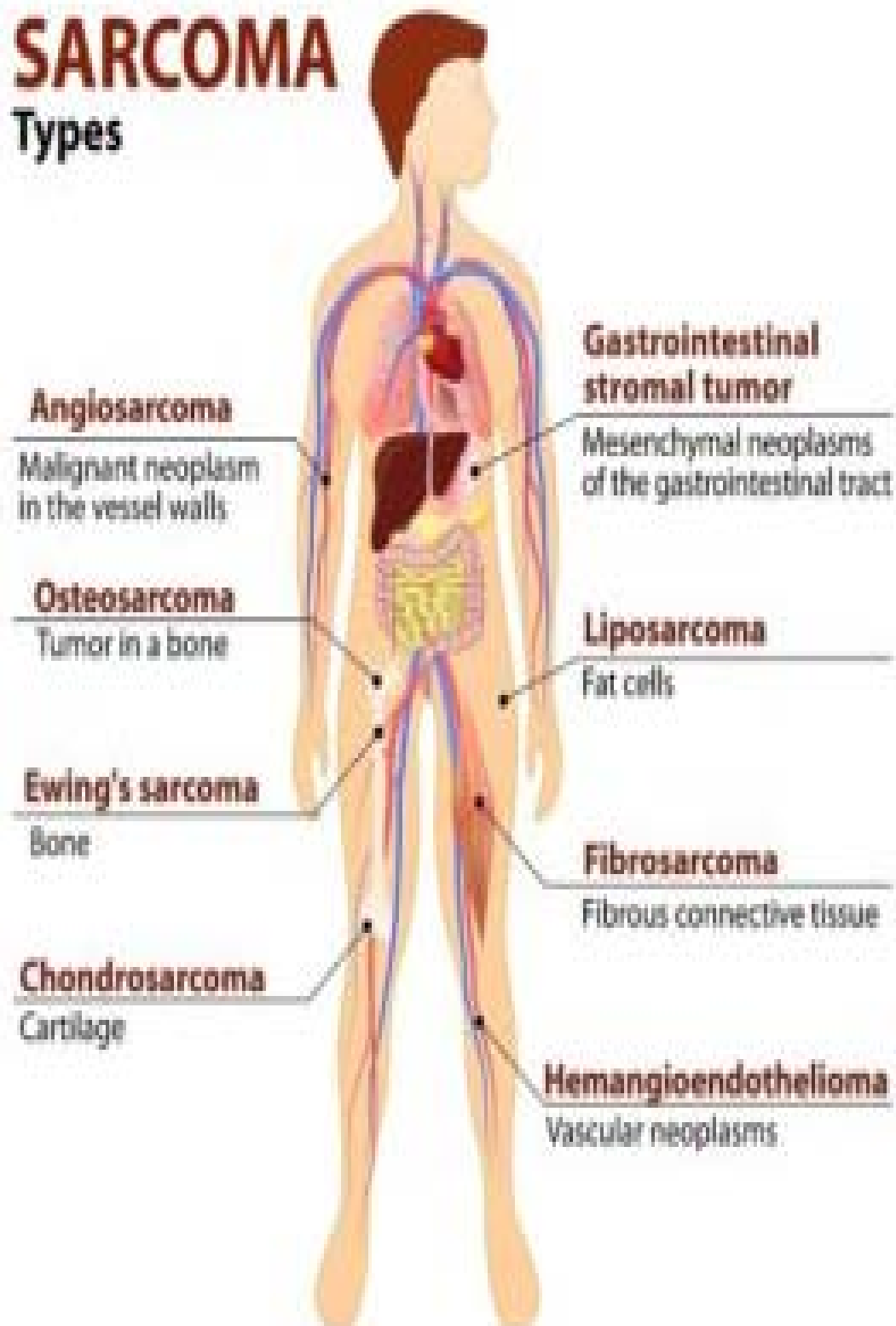


Figure 11 : les sarcomes en fonction des tissus [6]

Tableau I : Classification OMS des tumeurs des tissus mous 2013 [7]

Classification OMS	Tumeur
Bénigne	Lipome conventionnel Fibrolipome Myxolipome Chondrolipome/Osteolipome Myxolipome Lipome intramusculaire Lipome des tendons et des articulations (lipome préexistant) Liposarcome Lipome à cellules fusiformes/cellules pléomorphes Liposarcome et liposarcomatose Angiolipome Angiomyolipome Hémangiome intramusculaire (angiole myxolipome infiltrant) Angiosarcome Myxolipome Fibrolipome myxome Lipome chondroïde Hémangiome, fibrome du névrome Névrofibrome Néurome (Schwannome) : liposarcome superficiel
A malignité intermédiaire (localement agressive)	Tumeur liposarcome atypique/Liposarcome bien différencié Tumeur fibreuse solitaire des tissus adipeux Tumeur fibroliposarcome hémangioendothéliale Tumeur adipeuse fibrosarcomateuse (angiole liposarcome à cellules fusiformes x)
Maligne	Liposarcome myxolipome riche en adipocytes Liposarcome différencié (x de type liposarcome x) Liposarcome pléomorphe

IV. LIPOSARCOMES :

1. Profil épidémiologique :

1.1. Fréquence :

Les sarcomes des tissus mous sont rares [8] représentent 0.5 des tumeurs malignes de l'adulte dont l'incidence annuelle est de 3 à 8 /100.000 [9] .

Parmi ces tumeurs les liposarcomes représentent 14 à 18 % de l'ensemble des tumeurs malignes des parties molles, c'est un cancer rare puisqu'il

Ne présente qu'environ 1% de l'ensemble des cancers chez l'Homme.

1.2. Age et sexe :

L'âge moyen de survenue des liposarcomes est de 50 ans en effet Khin Thway et Jayson Wang (2017) ont montré que l'âge de survenue de liposarcomes différenciés et dédifférenciés à Londres varie avec l'âge allant de 12 ans à 95 ans et dont la moyenne d'âge est de 59 ans. Une autre étude menée par Kossivi Dantey et Karen Schoedel (2017) dans l'université de Pittsburgh, USA montre également que l'âge des patients varie entre 44 et 92 ans, avec une moyenne de 69 ans.

La répartition des malades selon les tranches d'âge, dans notre étude, montre un seul pic de fréquence situé entre 40 et 65 ans. Selon la littérature et dans les mêmes études déjà citées ci-dessus (Khin Thway 2015 et Kossivi Dantey 2017), on note une légère prédominance masculine des liposarcomes avec une forte prédominance masculine, 76.1% des hommes et 23.8 % des femmes, dans l'étude de Londres (Khin Thway 2015); tandis que dans l'étude faite à Pittsburgh USA (Kossivi Dantey 2017) la répartition hommes/femmes est équilibrée avec un sexe ratio de 1. Nos résultats montrent aussi une prédominance masculine de 66.6%, ce qui est tout à fait concordant avec la littérature.

2. Histoire des liposarcomes :

Les liposarcomes ont été décrits pour la première fois par Rudolf Virchow, médecin pathologiste allemand, en 1857, chez un patient ayant un liposarcome de la cuisse (Virchow R1857). En 1944, Arthur Purdy un chirurgien et anatomopathologiste américain connu pour avoir développé l'anatomopathologie des tumeurs des tissus mous, décrivait la façon étrange et fantastique du développement des cellules tumorales des tissus adipeux, leur taille impressionnante et leurs nombreuses particularités, cela fait d'elles des tumeurs de grand intérêt (Arthur P 1944).

La localisation des liposarcomes est le plus souvent retrouvée au niveau des membres : la cuisse (50%), l'abdomen, le thorax, le retro péritoine et le médiastin (45%), la tête et le cou (5%). Cependant, il existe d'autres emplacements inhabituels à titre d'exemple le cordon spermatique, la cavité péritonéale, les aisselles, la vulve et même les seins (société canadienne du cancer 2019). [9]

3. Classification des Liposarcomes et bases de la classification :

3.1. Classification OMS 2002 des Liposarcomes

Des avancées importantes, avec des conséquences immédiates pour l'aide au diagnostic, ont été réalisées ces dernières années dans la caractérisation génétique des liposarcomes [5], et ceci a été à la base d'une nouvelle classification qui individualise trois entités anatomo-pathologiques :

- 1) Les liposarcomes bien différenciés / dédifférenciés
- 2) Les liposarcomes myxoïde et à cellules rondes
- 3) Les liposarcomes pléomorphes.

3.2. Classification OMS 2013 des Liposarcomes

Histologiquement, le liposarcome est divisé en 4 groupes :

- 1 – le liposarcome bien différencié
- 2 – le liposarcome dédifférencié
- 3 – le liposarcome myxoïde
- 4 – le liposarcome pléomorphe.

Les bases moléculaires de la classification des liposarcomes :

Les liposarcomes bien différenciés / dédifférenciés sont les mieux caractérisés sur le plan génétique. Les cellules des liposarcomes bien différenciés contiennent des chromosomes surnuméraires géants ou en anneau, de structure complexe, porteurs d'amplifications de différentes régions du génome et notamment, de façon constante, de la région 12q14–15 incluant le gène MDM2 [6]. De plus, ces chromosomes présentent la particularité d'être dépourvus de séquences alpha satellites centromériques.

La région d'amplification s'étend généralement au-delà de MDM2, incluant de façon variable des gènes voisins tels que CDK4, SAS, ou HMGA2. [7]

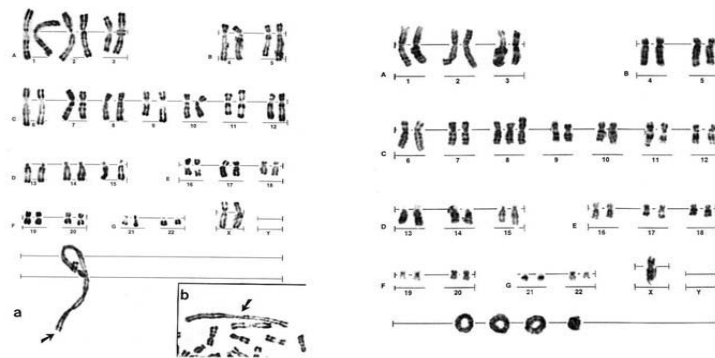
La détection de l'amplification de MDM2 est une bonne aide au diagnostic différentiel par rapport aux lipomes. [8][9]

Les liposarcomes dédifférenciés présentent un profil d'amplification de MDM2 similaire à celui des liposarcomes bien différenciés, avec une particularité : la présence d'une amplification associée de la région 6q23 incluant le gène ASK1, et de la région 1p32 incluant le gène JUN, selon des études récentes sur biopuces d'ADN. [10][11] [12]

Liposarcome bien différencié

Analyse cytogénétique

Chromosomes surnuméraires géants ou en anneau ...



... non identifiable par méthodes cytogénétique conventionnelle

Figure 12 : Anomalies chromosomiques caractéristiques de liposarcomes bien différenciés[13]

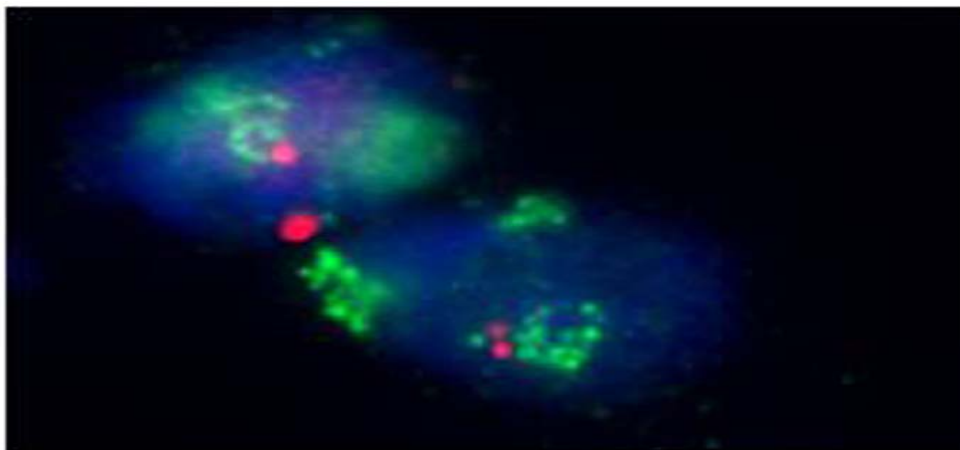


Figure 13 : Détection par hybridation in situ en fluorescence (FISH) de l'amplification du gène MDM2 sur un chromosome géant surnuméraire d'un cas de liposarcome bien différencié. [14]

a. MDM2 :

Le MDM2 est un oncogène impliqué dans un certain nombre de processus tumoraux [10], de nature épithéliale [11,12] ou conjonctive [17,18].

L'amplification de ce gène est constante dans les sarcomes [19,20].

La transcription de ce gène est contrôlée par p53. P53 est un facteur de transcription responsable de la stabilité cellulaire et génétique de la cellule, en induisant l'apoptose cellulaire et l'arrêt de la division cellulaire pour permettre une réparation de l'ADN.

Le produit de MDM2 est responsable d'un rétrocontrôle négatif de p53 par trois mécanismes :

- une liaison à p53 qui bloque sa fonction de facteur de transcription
- une inhibition de l'export nucléaire de p53
- une fonction d'ubiquitine–ligase favorisant la dégradation intra cytoplasmique de p53.

MDM2 a ainsi un rôle facilitateur du passage G2–M et un rôle inhibiteur de l'apoptose.

Une amplification et une surexpression de ce gène sont responsables d'une inhibition de la fonction de p53 sans qu'une délétion ou une mutation de ce gène suppresseur ne soit en cause. [21]

b. CDK4 :

Le CDK4 est un gène dont le produit interagit avec les cyclines D, RB1 et E2F. Une surexpression de CDK4 va favoriser le passage G1–S. Ce gène est fréquemment Co-amplifié avec MDM2 dans les liposarcomes. Ces deux gènes sont localisés sur le bras long du chromosome 12 en 12q15. [21]

c. JUN :

Bien que l'oncogène JUN ait été isolé en 1987, et décrit comme impliqué dans de nombreux processus tels que la prolifération cellulaire, la transformation et l'apoptose, il n'a jamais été directement impliqué dans un processus tumoral [23,24]. Une étude récente d'Odette Mariani et Aurias [22] a montré que l'amplification et la surexpression de JUN bloquent la différenciation adipocytaire à un stade précoce et que ce phénomène conduit à un phénotype indifférencié et donc beaucoup plus agressif de ces liposarcomes.

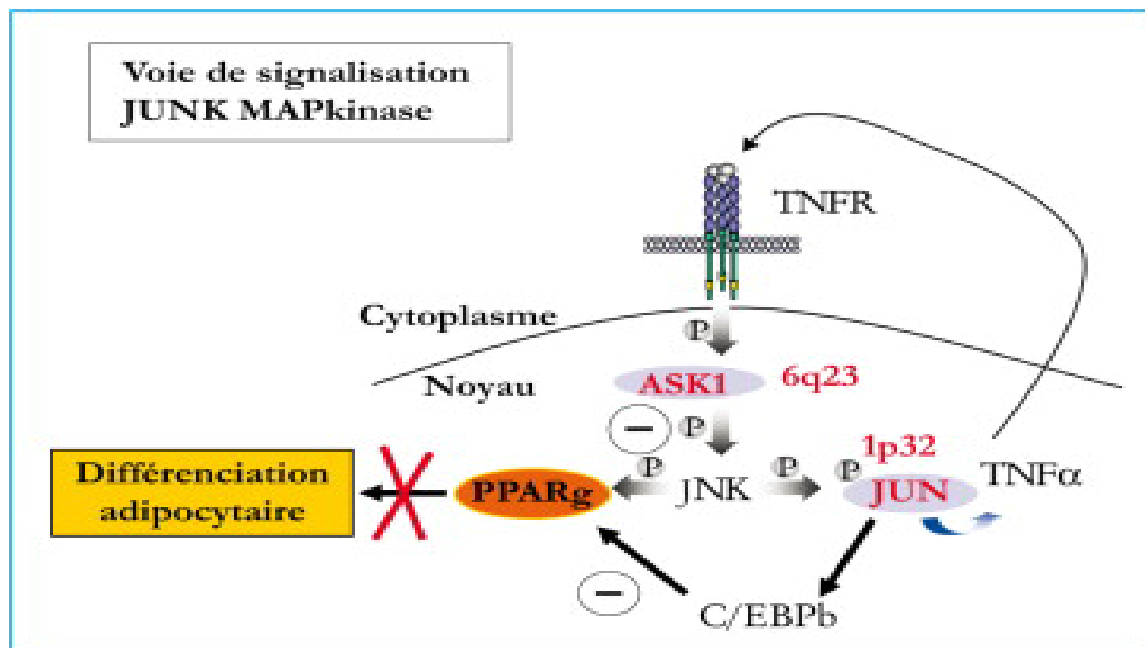
Le locus portant ce gène, situé en 1p32, est amplifié dans environ la moitié des liposarcomes dédifférenciés. L'analyse de l'expression des gènes séquentiellement induits lors de la différenciation adipocytaire (SREBP1, C/EBP β , C/EBP α , PPAR γ 2, LPL et adipsine) [34] montre que ces liposarcomes indifférenciés sont bloqués à un stade précoce de la différenciation adipocytaire.

En effet, ces tumeurs expriment les marqueurs précoces de la différenciation adipocytaire (SREBP1 et C/EBP β), mais aucun des marqueurs n'est exprimé plus tardivement. La différenciation adipocytaire semble donc bloquée dans ces tumeurs au niveau de l'induction de C/EBP α par C/EBP β .

Cette observation conduit à penser que JUN pourrait bloquer la différenciation adipocytaire en interférant avec C/EBP β , et ainsi l'empêcher d'induire l'expression de ses gènes cibles. [22]

Ces résultats constituent un point de départ important en vue d'un développement de tests diagnostiques ainsi qu'une thérapie ciblée de ces liposarcomes indifférenciés. [25]

La figure suivante illustre le mécanisme de dédifférenciation des liposarcomes : l'amplification et la surexpression des gènes ASK1 et JUN active JUNK MAPkinase, ce qui entraîne l'inhibition de PPAR gamma, cette dernière joue le rôle clef de la différenciation adipocytaire. [10, 26]



Figure

Les liposarcomes myxoïde ainsi que les liposarcomes à cellules rondes : sont associés à une translocation spécifique t (12;16)(q13;p11) entraînant la fusion du gène DDIT3 avec le gène FUS. Plus rarement, on observe une translocation variante t (12;22) avec une fusion EWS-DDIT3. [8,9]

La génétique des liposarcomes pléomorphes est encore mal connue. On

Observe des caryotypes complexes avec de nombreuses anomalies numériques et Structurales, mais il n'a pas encore été mis en évidence de profil moléculaire Spécifique. [9].

Principales anomalies chromosomiques et moléculaires des tumeurs adipocytaires bénignes et malignes. [13]

3.3. Tumeurs adipocytaires bénignes

- lipome classique superficielle : caractérisé le plus souvent par les anomalies chromosomiques suivantes : t (3;12)(q27-28;q15) ou autres remaniements en 12q15 , sur le plan moléculaire : fusion génique *HMGA2-LPP* ou autres remaniements entraînant une dérégulation .
- Lipomes à cellules fusiformes : Délétions 13q et/ou 16q.

- Hibernomes : l'anomalie la plus fréquente est Remaniements complexes des chromosomes 11 avec des délétions de la bande 11q13.
- Lipoblastomes : Remaniements de la bande 8q11–12 avec altération du gène PLAG1 (fusion avec divers gènes partenaires).

3.4. Tumeurs adipocytaires malignes

- Liposarcomes bien différenciés et dédifférenciés : chromosomes surnuméraires géants ou en anneau avec une amplification de MDM2.
- Liposarcomes myxoïdes / liposarcomes à cellules rondes : t (12;16) (q13.1;p11.2) dans 90 % des cas, ou t (12;22) (q13.1;q11) avec Fusion génique *FUS DDIT3* ou *EWS-DDIT3*.
- Liposarcomes pléomorphes : Caryotypes complexes

4. Facteurs de risque pour les liposarcomes:

4.1. Irradiations ionisantes :

Les liposarcomes en territoire irradié, se développent en bordure du champ d'irradiation et sont souvent de haut grade de malignité l'intervalle entre les deux tumeurs est en général 10 ans avec des extrêmes de 2 à 67 ans maximum [46, 47, 48].

Ce risque dépend de la dose administrée, la chimiothérapie associée, l'âge au moment de l'irradiation et de la prédisposition génétique.

4.2. facteurs professionnels et environnementaux :

(Pesticides, herbicides, dioxines, phénols...) ainsi que l'implication de virus oncogènes a été également évoqués. Mais l'impact de chacun de ces facteurs étiologiques est très mal défini.

4.3. Lésions préexistantes :

La majorité des liposarcomes sont des tumeurs qui se développent « de novo ». cependant il existe des rares cas où le liposarcome est développé à partir d'un lipome préexistant et dans ces très rares cas ces patients présentent plusieurs lipome.

5. CLINIQUE :

5.1. Le délai du diagnostic :

Il 'est souvent tardif en vu de l'évolution silencieuse, surtout quand il s'agit d'un liposarcome de la cavité abdominale. ce délai varie de quelques mois à quelques années d'après les cas rapportés dans la littérature.

Dans notre étude, le délai moyen était de 2 ans.

5.2. Les signes cliniques :

La plupart des patients atteints de liposarcome consultent leur médecin en se plaignant d'une tuméfaction ou d'une douleur.

Pour les localisations abdominales, la découverte est beaucoup plus tardive, puisque le rétro péritoine peut s'adapter à un changement de volume plus important qu'une cuisse ne peut l'être. Ainsi, la masse tumorale est douloureuse et peut causer une obstruction urinaire ou un syndrome occlusif par compression du tube digestif.

Tandis que, les liposarcomes localisés du côté du thorax entraînent généralement une toux et des difficultés respiratoires (Brennan MF 2002).

Les autres signes sont des signes indirects tels qu'une altération de l'état général syndrome inflammatoire, anomalies de la formule sanguine (hyperleucocytose), une hypoglycémie expliquée par une consommation excessive de glucose au niveau de la tumeur est dont les symptômes sont rapidement réductibles par l'alimentation mais parfois sévère allant jusqu'au trouble de conscience.

A la palpation, ces tumeurs prennent un aspect mou et charnu ou ferme au toucher. Les facteurs qui ont tendance à suggérer une malignité sont les masses profondes de plus de 5 cm, fermes et accrochées aux structures sous-jacentes. Il est donc d'une importance cruciale de distinguer très tôt entre lipomes bénins et liposarcomes (Brennan MF 2002).

La profondeur de la tumeur, l'augmentation de sa taille (au-delà de 5cm) et l'apparition d'une douleur sont les caractéristiques de malignité dans 86% des cas (Johnson CJ 2001).

Il est donc recommandé d'adresser le patient à un centre spécialisé capable d'assurer une approche multidisciplinaire (ESMO 2014). L'intérêt de ces centres référentiels est d'éviter tout retard diagnostic ou un diagnostic différentiel (Johnson GD 2008) et de bénéficier d'un diagnostic collégial de qualité afin d'assurer une prise en charge thérapeutique adéquate. Il est clair maintenant que le pronostic et la survie des patients se basent essentiellement sur un diagnostic précoce et sur une prise en charge adaptée et optimale (Casali PG 2009), d'où les recommandations de l'ESMO qui se résument dans les point suivants :

- La nécessité d'une imagerie adaptée avant tout traitement.
- La nécessité d'une biopsie percutanée, sous contrôle radiologique, avant tout traitement.
- La nécessité de référer tout patient sarcomateux à un centre spécialisé.

Dans notre étude les signes cliniques sont représentés comme dans les cas de la bibliographie, principalement par une tuméfaction et des douleurs.

Et pour les localisations abdominales, ils se manifestent par des signes de compression digestive ou urinaire.

Les autres signes sont des signes indirects :

- altération de l'état général
- syndrome inflammatoire,
- anomalies de la formule sanguine (hyperleucocytose)

6. Imagerie des liposarcomes :

Devant toute masse profonde (sous-aponévrotique) quelque soit sa taille ou sa profondeur (sus-aponévrotique) on doit suspecter le diagnostic de sarcome et demander une imagerie avant tout geste car il est indispensable dans la conduite diagnostique et permet de :

- Détecter et localiser la tumeur
- Faire un diagnostic de nature
- Evaluer son potentiel agressif et préciser l'extension locorégionale et générale
- Assurer la surveillance et le suivi thérapeutique.

6.1. Radiographie standard :

En pratique, la radiographie standard conserve toute sa valeur pour l'étude des "calcifications" et demeure encore le premier examen d'imagerie demandé dans les tumeurs des parties molles essentiellement pour étudier le comportement squelettique sous-jacent. [69]

Dans notre étude, la radiographie standard a été utilisée chez 11 cas, et a objectivé la présence une réaction osseuse chez 81% des cas.

6.2. ECHOGRAPHIE :

L'aspect échographique des liposarcomes dépend du degré de la différenciation tumorale et de l'abondance du tissu adipeux.

L'échogenicité des tumeurs les mieux différenciées est élevée et l'aspect échographique peut ressembler à celui d'un lipome : masse hétérogène relativement homogène avec des limites bien définies. Dans les formes mixtes, la présence de plages non graisseuses hypoéchogènes est à l'origine d'un aspect hétérogène. Les tumeurs les moins différenciées sont globalement hypoéchogènes. [29 ,30].

Dans notre étude l'échographie a été réalisée dans un but diagnostique chez 16 malades.

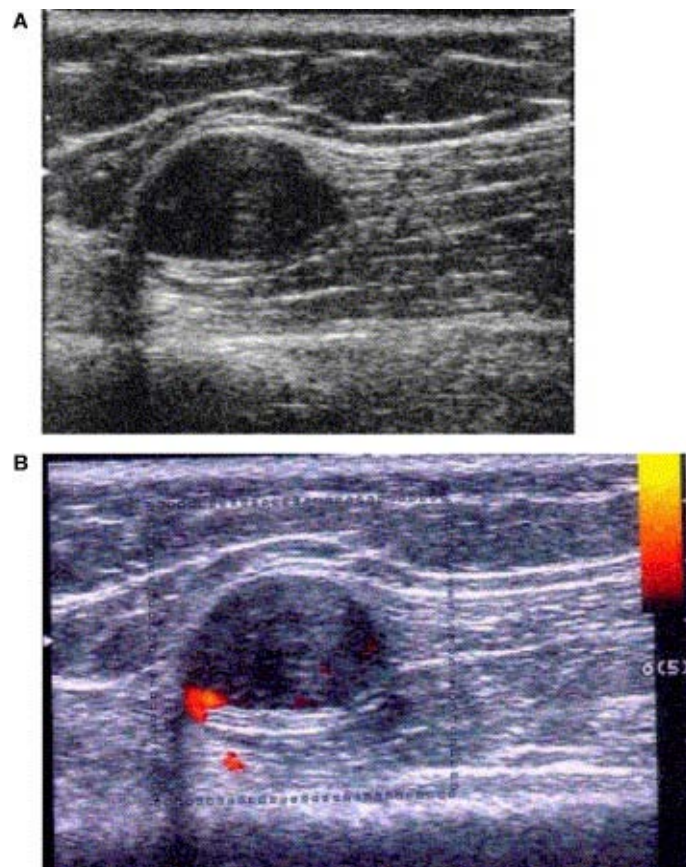


Figure 14: aspects échographiques des liposarcomes.

6.3. La tomodensitométrie :

Elle a un rôle important dans l'exploration de ces tumeurs, dont l'expression clinique est volontiers fruste et tardive. Les liposarcomes bien différenciés à fort contenu graisseux peuvent être pris pour de simples lipomes, la constatation de cloisons plus nombreuses, plus épaisses, rehaussées par le contraste a alors une grande valeur. Les types moins différenciés : n'ont pas d'aspect spécifique, ils paraissent comme des masses hétérogènes, mal limitées avec des plages de densité plus élevés, de type tissulaire ou liquidienne et prenant massivement le contraste de façon irrégulière [30,31] ces types de liposarcome ne sont pas habituellement différenciés des autres sarcomes des parties molles. [31]

Dans notre étude la tomodensitométrie a été réalisée dans 15 cas soit 71% elle a contribué au diagnostic des liposarcomes de localisation abdominale (intra et rétro péritonéale).

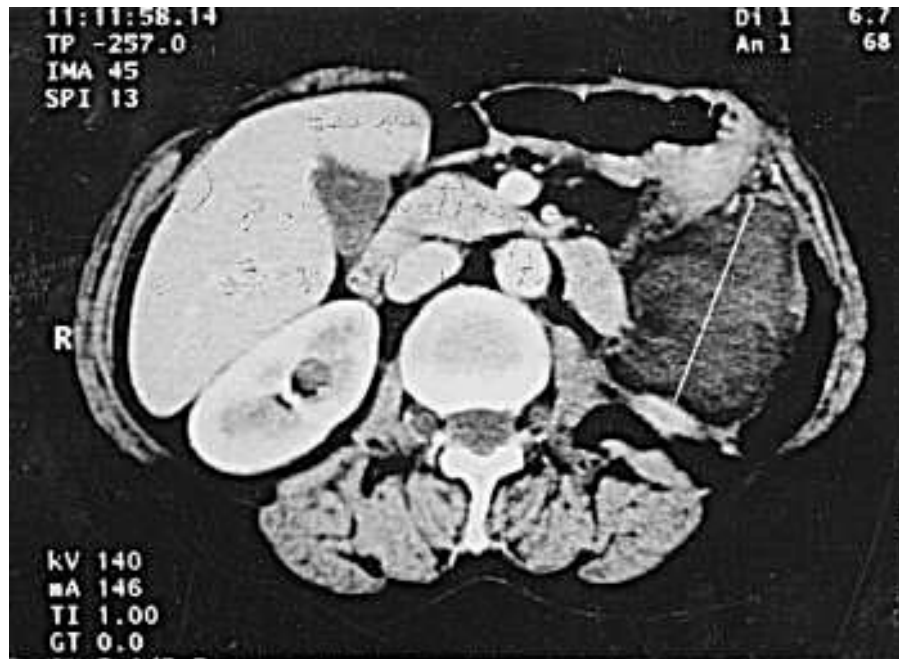


Figure 15 : liposarcome rétro péritonéale aspect scannographique.

6.4. L'imagerie par résonance magnétique :

Pour les liposarcomes, les résultats de l'IRM peuvent être très spécifiques et suggérer un diagnostic avant même de réaliser la biopsie. Cela dépend largement du niveau de ressemblance de la tumeur avec le tissu adipeux normal (c'est-à-dire du niveau de différenciation).

L'aspect du liposarcome en IRM correspond à un hypo signal en pondération T1, avec des zones de rehaussement de signal après injection de gadolinium et un hyper signal de la masse en T2. Dans certaines formes, on retrouve en T1 des foyers en hyper signal spontané au sein de la masse en hypo signal, représentant des zones graisseuses. [28]

Il est important de savoir que l'IRM doit être faite avant toute biopsie qui entraîne des modifications, sur le site de prélèvement, compliquant ainsi l'interprétation.

a. Orientation technique :

- ✓ Antenne adaptée à la région anatomique 2 à 3 plans orthogonaux (au minimum un plan longitudinal [Coronal ou sagittal selon les cas] et surtout un plan axial transverse).
- ✓ Épaisseur de coupe ≤ 4 mm

- ✓ Au moins une acquisition (en plan axial) en pondération T1, en pondération T2 avec suppression de graisse, 2 plans T1 perpendiculaires dont un plan axial après injection de Gadolinium ($\pm$; précédée d'une séquence vasculaire à la phase artérielle + Gadolinium + Fat Sat si extension aux parties molles, une série SE T1 + Fat Sat avant injection de Gadolinium est utile à titre de référence pour mieux évaluer la prise de contraste).

b. Résultats :

- oMensurations tumorales : Taille de la tumeur dans les 3 plans de l'espace (critères OMS) plus grand diamètre dans le plan axial et plus grand diamètre perpendiculaire.
- oTopographie : Profondeur, localisation intra/intermusculaire
- oRapports anatomiques : Situation de la tumeur par rapport aux vaisseaux, nerfs, muscles, tendons, os et articulation.
- oCaractérisation tumorale : Présence de nécrose
- oPrésence de tissu graisseux, myxoïde (orientation du diagnostic) d'hémorragie, d'hyper-vascularisation, d'une réaction inflammatoire de voisinage.
- oLocalisation de la zone la plus représentative en vue d'une biopsie
- oRecherche de skip métastase

Les liposarcomes ont tendance à apparaître bien circonscrits et lobulés sur l'IRM. La prise de contraste dépend du niveau de différenciation. Peu de prise de contraste correspond à des liposarcomes bien différenciés alors qu'une prise de contraste plus importante révélera des sous-types plus agressifs tels les liposarcomes à cellules rondes, pléomorphes et dédifférenciés. Les liposarcomes myxoïde, un sous-type intermédiaire, montrent une hétérogénéité dans la prise de contraste. Les autres aspects caractéristiques des liposarcomes sont d'épaisses cloisons fibreuses, une forme nodulaire et une prise de contraste sur les séquences où le tissu adipeux est supprimé. Des foyers d'hémorragie et de nécrose peuvent également être identifiés.

Dans notre étude l'IRM a été réalisé chez 12 patients elle a joué un rôle crucial concernant les liposarcomes des membres.

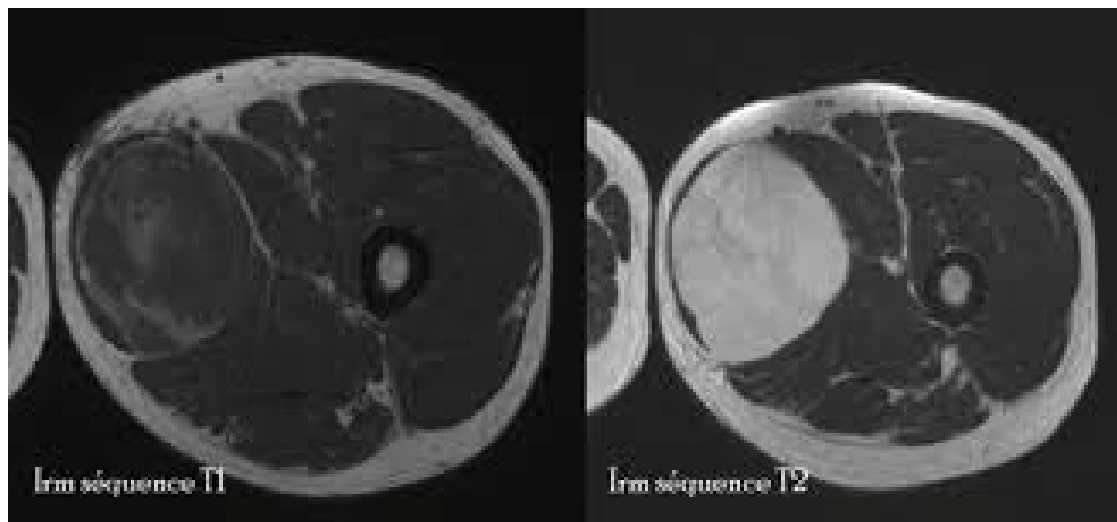


Figure 16 : liposarcome myxoïde aspect sur IRM

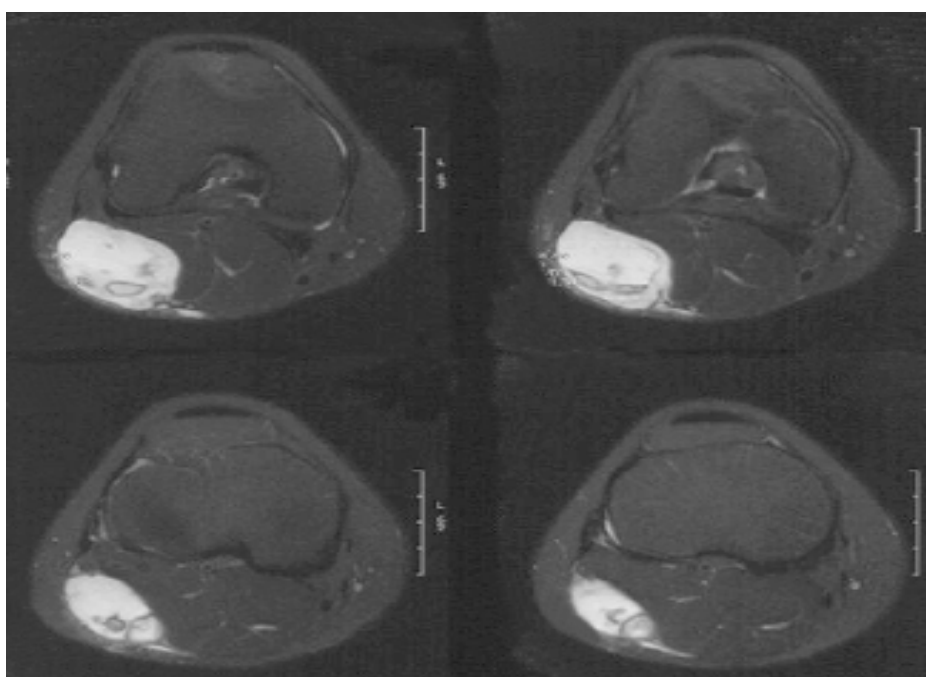


Figure 17 : IRM d'un liposarcome du triangle de Scarpa



Figure 18 : IRM d'un liposarcome de la cuisse: masse de signal graisseux, polylobée, respectant le plan cutané et le plan musculaire et venant en contact de la corticale postérieure du fémur sans signe d'envahissement.

c. Autres méthodes :

L'angiographie est devenue tout à fait secondaire en pathologie tumorale des tissus mous pour laquelle elle ne possède plus d'indications diagnostiques. Elle permet cependant :

- L'étude, essentielle, des pédicules et des rapports de la tumeur avec les gros vaisseaux qui n'auraient pas été correctement étudiés par IRM ou TDM.
- L'embolisation pré opératoire pour réduire le volume tumoral ou pour limiter le saignement.

La scintigraphie n'est d'utilité que dans le cas de doute sur l'extension vers le squelette. [28]

7. Biopsie des liposarcomes :

Le diagnostic de liposarcome repose sur l'étude anatomopathologique d'où l'intérêt d'une biopsie afin d'identifier le type histologique et déterminer son grade. L'étude histologique permet non seulement de déterminer la nature de la lésion, mais également l'étendue de la propagation.

Elle peut être réalisée soit par voie percutanée (ponction) sous échographie ou scanner ou de manière chirurgicale (incisionnelle ou exérèse) et déterminer le grade histologique.

On individualise généralement quatre principaux types histologiques :

- les liposarcomes bien différenciés (LBD),
- les liposarcomes dédifférenciés (LD),
- les liposarcomes myxoïdes et liposarcomes à cellules rondes (LM et LCR),
- les liposarcomes pléomorphes (LP).
- Liposarcome non spécifié (NOS)

Le diagnostic histologique par biopsie, quelque soit son type, est indispensable et constitue un préalable avant de poursuivre le traitement et notamment, avant d'envisager tout geste chirurgical d'exérèse.

Le fragment biopsique doit être large (2 à 3 cm) et doit contenir du tissu tumoral viable et pas uniquement de la nécrose tumorale. Les indications et les modalités de la technique de biopsie doivent être impérativement discutées au préalable dans le cadre d'une réunion multidisciplinaire regroupant l'ensemble des praticiens impliqués dans la prise en charge de la maladie.

Dans tous les cas ,quelle que soit la technique indiquée, la biopsie d'une tumeur suspectée d'être un liposarcome doit obéir sans condition à une série de règles strictes visant à éviter tout geste potentiellement délétère (infection, dissémination de la tumeur) tant pour le traitement que pour le devenir du patient.(J.FAYETTE 2005).

Avant toute biopsie de la tumeur il est obligatoire de prévenir l'anatomopathologiste et lui mettre en disposition les renseignements cliniques qui sont indispensables pour l'interprétation des lames : âge, sexe, antécédents du patient, siège et profondeur de la lésion, symptômes et évolutivité, traitement préalable et aspects radiologiques.

Les prélèvements biopsiques doivent être acheminés à l'état frais, au laboratoire, dans les 30 minutes suivant le prélèvement, ils seront placés immédiatement dans un récipient contenant une quantité suffisante de formol à 4%, ensuite ils seront fixés pendant au moins 6H (idéal 24H) puis scindés par le pathologiste dans au moins deux blocs de paraffine.

Un prélèvement biopsique supplémentaire, stérile, en tube sec, est recommandé, Il sera congelé dans les plus brefs délais au laboratoire d'anatomopathologie et réservé pour la biologie moléculaire.

Le diagnostic histologique est posé selon la classification OMS 2013 d'où l'intérêt de l'immunohistochimie.

L'étude anatomopathologique permet de préciser le grade histo-pronostique du liposarcome selon La Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer FNCLCC, évaluer la qualité des berges de l'exérèse, rechercher la présence d'éventuelles embolies néoplasiques, d'atteinte des troncs nerveux, des axes vasculaires et des structures osseuses pour faire la classification TNM 2010. En cas de traitement néo adjuvant l'étude anatomopathologique évaluera la réponse au traitement (importance de la nécrose et pourcentage de cellules tumorales viables).

7.1. Biopsie percutanée : [34]

Cette technique de biopsie se caractérise par sa rapidité sa disponibilité son faible cout et une exérèse du trajet très inférieur à celle d'une biopsie chirurgicale, avec taux de complications (hématome notamment) assez diminuées.

Mais Cependant ce type de biopsie ne permet pas toujours de recueillir une quantité suffisante de tissus tumoraux, ni d'évaluer le degré d'agressivité de la tumeur. C'est pour cela qu'une seconde biopsie percutanée ou un recours à la biopsie chirurgicale peuvent parfois s'avérer nécessaires.

Au cours de la biopsie, l'orifice de ponction doit être situé au niveau de la future cicatrice d'exérèse de façon à pouvoir être repris ultérieurement par le chirurgien lors du geste curatif et elle doit être réalisée avec des aiguilles coaxiales de 14 ou 16 gauges.

Le point d'entrée intra tumorale doit être unique et tatoué, plusieurs carottes doivent être prélevées (minimum 3) afin de s'assurer d'une quantité suffisante de matériel tumoral permettant le diagnostic et la congélation .Il ne faut jamais ponctionner dans une zone nécrotique.

7.2. Biopsie chirurgicale :

C'est la technique de référence, dite aussi intra-capsulaire. Elle s'adresse aux tumeurs dont le diamètre est supérieur à 3cm et doit être réalisée selon des règles strictes dont le non-respect augmente le risque de rechute locale pouvant obliger le chirurgien à réaliser une exérèse radicale que nécessaire voire déterminer des amputations iatrogènes [35].

a. Ces règles sont :

Incision longitudinale au niveau des membres, parallèle aux fibres au musculaires sous-jacentes au niveau du tronc, toujours placés en prévision de l'intervention ultérieure pour être enlevée et non pas gêner la réalisation d'un lambeau tissulaire éventuel.

Abord tumoral le plus direct possible, sans dissection ou décollement des différents plans anatomiques, en choisissant le trajet dans le compartiment concerné sans contaminer un compartiment adjacent par le trajet biopsique.

Hémostase soigneuse afin d'éviter la diffusion des cellules tumorales par l'hématome. Si un drainage s'avère nécessaire, placer l'orifice du drain au niveau de la cicatrice ou à proximité afin qu'il puisse être enlevé lors de l'intervention d'exérèse.

Si besoin, réaliser une analyse extemporanée des fragments prélevés non pour obtenir un diagnostic dans l'immédiat mais s'assurer que le prélevé contient bien des fragments tumoraux analysables et non tissu seulement de la nécrose ou de la stroma-réaction périphérique.

La biopsie chirurgicale permet dans quasiment tous les cas, de faire le diagnostic histologique et d'établir le grading histologique de la tumeur.

Les résultats de la biopsie doivent permettre d'affirmer le diagnostic de:

- Tumeur MALIGNE.
- De type SARCOME
- le type histologique de sarcome
- et éventuellement le grade histologique
- étude de la cytogénétique pour certain type de sarcome.

7.3. La biopsie exérèse :

Elle consiste à enlever la tumeur sans marge de sécurité. Elle ne peut être envisagée que pour des tumeurs de diamètre moins de 5cm.

Son principal inconvénient est la contamination tumorale des tissus avoisinants aggravant le pronostic ultérieur et amenant à pratiquer une chirurgie radicale plus large qu'elle n'aurait pu l'être. [36]

7.4. Autres techniques :

La cytoponction à l'aiguille fine n'est actuellement utilisée seule que pour confirmer un diagnostic de récurrence ou de métastase d'un sarcome connu.

8. Les caractéristiques anatomopathologiques des liposarcomes :

8.1. Caractéristiques générales :

a. Macroscopie :

L'aspect macroscopique des liposarcomes est variable d'une tumeur à une autre et parfois d'une région à une autre dans une même tumeur.

La forme : masses multilobées, de forme grossièrement régulière, parfois creusées de sillons, hérissées de saillies volumineuses ou simplement inégalement bosselées.

La consistance : variable; elles peuvent être fermes ou rénitentes, molles ou pseudo-fluctuantes, ou même dures et fibreuses en certains endroits.

La coloration : Elle est gris-jaunâtre ou brun jaunâtre ou rosée ; peu vascularisée, le plus souvent la masse est entourée d'une capsule conjonctive. Les tumeurs primitives peuvent donner une fausse impression d'encapsulation. En réalité, elles infiltrent les structures avoisinantes produisant des nodules satellites.

La taille : Variable, mais une des caractéristiques de ces tumeurs, lorsqu'elles sont de localisation rétro-péritonéale, est d'avoir des dimensions considérables et un poids de plusieurs kilogrammes.

A la coupe, on constate des lobules séparés par des cloisons qui semblent provenir de la pseudo-capsule. Ces lobules sont constitués de tissu franchement lipomateux ou myxomateux correspondant à un aspect gélatineux, homogène et compact (ou quelquefois diffluent) ou même ferme.

Ils peuvent comprendre des foyers nécrotico-hémorragiques ou constituer des pseudo-kystes.

L'aspect macroscopique des liposarcomes peut refléter leurs caractères histologiques ; ainsi l'aspect panaché du tissu néoplasique dans une même tumeur correspondrait, selon MASSON, non à des tissus d'espèce différente, mais aux différents stades d'un même tissu néoplasique.

De même les liposarcomes myxoïdes seraient d'une couleur gris-blanchâtre et d'une consistance plus ou moins visqueuse.

Les liposarcomes différenciés sont jaune clairs et ressemblent à des lipomes. A l'inverse, il est difficile de distinguer du point de vue macroscopique une forme anaplasique d'un autre sarcome (fibro-sarcome ou réticulo-myosarcome).

L'aspect macroscopique serait également indicatif de l'évolution de la lésion, puisque selon EWING les liposarcomes très pigmentés seraient d'une haute malignité; ceux de teinte claire et jaune et siège d'éléments xanthomateux seraient de malignité nettement moindre.

b. Microscopie :

La distinction d'une lésion liposarcomateuse d'un autre sarcome est microscopiquement difficile bien qu'il soit simple de distinguer, en théorie, des cellules malignes de cellules bénignes.

Le diagnostic histologique est fait grâce à des techniques de coloration des graisses, et les réactifs qui servent à colorer de telles graisses sont nombreux ; mais une méthode particulière proposée par MASSON, du nom de Scharlach, semble intéressante. Parfois, on usera de ncir soudan, hemalun, éosine, safran, P.A.S comme colorations complémentaires. L'architecture du liposarcome rappelle celle du tissu graisseux tout au long de son histogenèse.

L'examen microscopique met généralement en évidence une prolifération cellulaire faite de lipoblastes immatures, anaplasique avec de grosses vacuoles. Les cellules tumorales sont ovoïdes et globuleuses, tantôt rubanées et fusiformes ; elles sont de tailles variées, leur noyau est arrondi ou irrégulièrement augmenté de volume avec un cytoplasme clair, à la fois finement granuleux et creusé de vacuoles graisseuses donnant un aspect spumeux.

Le tissu tumoral peut également être le siège de fibroblastes, de forme diverse avec parfois des cellules géantes à noyau pyknotique cytoplasme vacuolisé (vacuoles lipidiques).

Il n'est pas rare de rencontrer dans un même tissu des cellules différenciées adultes, au voisinage d'un tissu indifférencié.

Une caractéristique fréquente du liposarcome est la cellule en bague, variété de cellule géante, où le noyau occupe un pôle de la cellule et où l'enclave lipidique est unique et volumineuse. Toutes ces cellules tumorales baignent dans un stroma myxoïde.

b.1. Caractéristiques spécifiques de chaque type de liposarcome :

Une tumeur adipeuse est une prolifération tumorale montrant une différenciation adipeuse. Cette différenciation est caractérisée par la présence de cellules d'aspect adipocytaires de taille et de maturité variable avec de nombreux lipoblastes. Ces cellules adipeuses sont atypiques avec des noyaux volumineux hyperchromatiques.

Entre ces cellules on note la présence de cellules fusiformes atypiques avec des noyaux hyperchromatiques dans les septa fibreux (Figure 28) et en dehors.

De nombreux vaisseaux sont présents sur un fond fibro-myxoïde. En immunohistochimie, de rares noyaux expriment MDM2, de très nombreuses cellules expriment la protéine S100 et le CD34.

Au niveau des cellules fusiformes le KI-67 reste bas. L'hybridation in situ fluorescente montre une amplification du gène MDM2 dans 80% des cellules tumorales (Figure 32). Avant de connaître la présence d'une amplification du gène MDM2, les images pouvaient faire discuter différentes lésions adipeuses.

❖ *Les tumeurs bénignes :*

Un lipome à cellules fusiformes ne peut pas être exclu. Ce diagnostic peut être avancé sur la présence d'un contingent de cellules fusiformes modérément atypiques sur fond fibromyxoïde, exprimant fortement le CD34, associé à un contingent adipeux. La présence d'une hyperexpression en immunohistochimie de la protéine MDM2 va à l'encontre de ce diagnostic.

Un lipome remanié semble peu probable. Les lipomes peuvent comporter des lipoblastes, mais ils n'ont jamais de contingent à cellules fusiformes aussi développé et surtout jamais atypiques ni d'adipocytes atypiques.

❖ *Les tumeurs à agressivité locale :*

Une « tumeur lipomateuse atypique dans une forme sclérosante peut être évoquée. La présence de cellules fusiformes atypiques dans les bandes fibreuses dans une tumeur à différenciation adipeuse est caractéristique des liposarcomes bien différenciés/tumeurs lipomateuses atypiques.

La présence de cellules exprimant MDM2 en immunohistochimie fait suspecter une amplification du gène codant pour cette protéine, donc un liposarcome bien différencié ou dédifférencié. La présence de ce contingent à cellules fusiformes modérément atypique avec un index de prolifération peu élevé peut faire évoquer une tumeur lipomateuse atypique/liposarcome bien différencié dans une forme sclérosante.

❖ *Les tumeurs malignes :*

Un liposarcome dédifférencié avec un contingent lipoblastique doit être suspecté. Il s'agit ici d'une tumeur adipeuse montrant des cellules fusiformes atypiques en assez grand nombre qui, même avec un index de prolifération bas, fait suspecter un contingent dédifférencié. Les très nombreux lipoblastes peuvent s'inscrire dans le cadre d'un liposarcome dédifférencié lipoblastique, c'est-à-dire que le contingent lipoblastique correspond à un contingent « dédifférencié redifférencié ».

Un liposarcome myxoïde peut être évoqué sur la présentation clinique et le terrain (tumeur de la cuisse chez un adulte jeune de sexe masculin). Au faible grossissement la présence d'un contingent fibro-myxoïde et d'une vascularisation riche pourrait mimer aussi cette tumeur. Mais dès le grossissement supérieur on se rend compte que la vascularisation fine et « grillagée » (le fameux « chicken wire ») est absente. La positivité du CD34 est également un argument négatif pour ce diagnostic. La présence d'une amplification de MDM2 en FISH fait retenir les deux hypothèses diagnostiques suivantes :

- Liposarcome dédifférencié dans une forme lipoblastique.
- Tumeur lipomateuse atypique dans une forme sclérosante.

D'après les données de la base du Réseau de référence en pathologie des sarcomes (RRePS), les liposarcomes liés à une amplification de MDM2 (la tumeur lipomateuse atypique (ALT)/liposarcome bien différencié (LPSBD) qui est une tumeur à agressivité locale et le liposarcome dédifférencié qui est une tumeur maligne) sont les plus fréquents : entre 2010 et 2014, 1922 cas ont été enregistrés sur un total de 2369 liposarcomes. Sur ces 1922 cas, on compte 941 ALT/LPSBD (611 ALT et 330 LPSBD) et 981 liposarcomes dédifférenciés.

Les tumeurs lipomateuses atypiques sont des tumeurs mésenchymateuses localement agressives [37]. Il s'agit de la même entité que le liposarcome bien différencié mais ce dernier terme est réservé à des tumeurs dont l'exérèse ne pourra pas être complète (comme les tumeurs situées dans le rétro péritoine ou le médiastin).

En effet si les ALT/liposarcomes bien différenciés ne sont pas pourvoyeurs de métastase, ils risquent de récidiver si l'exérèse est incomplète. Les récidives multiples dans ces localisations entraînent souvent le décès du patient avec ou sans phénomènes de dédifférenciation, c'est pourquoi le terme de liposarcome est préféré dans ces cas-là.

Les ALT/LPSBD touchent autant les hommes que les femmes, l'âge moyen étant de 65 ans. Ces tumeurs sont majoritairement profondes. Pour les ALT le site préférentiel est représenté par les membres inférieurs. Pour les LPSBD, le site préférentiel étant le tronc interne (dont le

rétro péritoine). Cliniquement, il s'agit le plus souvent d'une tumeur profonde de grande taille évoluant lentement.

Macroscopiquement, ces tumeurs sont souvent bien limitées, parfois infiltrantes, de couleur jaune et d'aspect graisseux. L'enjeu de l'examen macroscopique est d'échantillonner suffisamment la tumeur pour ne pas méconnaître une zone de dédifférenciation, ce qui changerait le diagnostic et le pronostic.

Histologiquement les ALT/LPSBD sont divisées en 3 groupes : les adipeuses (ou lipoma-like), les sclérosants et les inflammatoires.

Forme adipeuse « lipoma-like » (Figure 33) :

La lésion ressemble à un lipome avec, en plus, des cellules atypiques, à noyau pléomorphe, hyperchromatiques, souvent bien visibles au niveau des septas fibreux. Les lipoblastes sont habituellement peu nombreux ; ils ne sont pas nécessaires pour faire le diagnostic de liposarcome bien différencié.

Forme sclérosante (Figure 34). Elle est fréquemment observée dans le rétro péritoine et la région para testiculaire. Il s'agit de plages de fibrose dense ou myxoïde contenant des cellules atypiques à noyaux pléomorphes et hyperchromatiques. Dans quelques cas, ces cellules atypiques peuvent être retrouvées au niveau de la paroi des vaisseaux. Il peut exister des zones riches en capillaires à paroi épaissie.

Forme inflammatoire. Cette forme survient presque exclusivement dans le rétro péritoine. La lésion ressemble à la forme sclérosante du LPS bien différencié avec, en plus, une composante inflammatoire importante faite de lymphocytes et de plasmocytes. Cette composante inflammatoire peut être prédominante, et comporter de véritables follicules lymphoïdes et un infiltrat inflammatoire polymorphe. [36]

Sur le plan immunohistochimique, les liposarcomes bien différenciés se caractérisent par une surexpression de certaines protéines comme MDM2, CDK4 et HMGA2 [38,39]. Les cellules fusiformes et pléomorphes expriment aussi, classiquement, le CD34.

Les ALT/LPSDB présentent un caryotype simple et des anomalies génétiques particulières: chromosomes en anneaux et chromosomes géants dérivés des régions q14–15 du chromosome 12 [37,38]. Les gènes d'importance qui sont amplifiés dans ces amplicons sont les gènes MDM2 (situé en 12q15), HMGA2 (situé en 12q14.3), et CDK4 (situé en 12q14.1). L'amplification de MDM2 et de HMGA2 vont souvent de pair.

Dans 90% des LPS bien différenciés, CDK4 est amplifié en même temps que MDM2 même s'il n'appartient pas au même amplicon. L'amplification des gènes MDM2, CDK4 et HMGA2 peut être mise en évidence par Hybridation in situ fluorescente (FISH), PCR quantitative, par CGH-array ou par le séquençage à haut débit (Copy Number Variation) [40,41]. Pour mettre en évidence l'amplification du gène MDM2, la technique actuellement gold standard est la FISH avec une sonde MDM2 et une sonde centromériques. Il a été montré que dans le cas des tumeurs bien différenciées, le FISH est plus sensible que la PCR [42].

Ce test diagnostique permet donc de différencier une tumeur adipeuse bien différenciée bénigne (lipome) d'un liposarcome bien différencié ou d'un contingent bien différencié d'un liposarcome dédifférencié. Or, compte tenu de la fréquence des lipomes, un tel test ne peut pas être réalisé sur chaque lipome. Ainsi, la réalisation d'une micro-biopsie dans le but de réaliser un test moléculaire suit plusieurs indications rappelées dans un article du Groupe sarcome français (Fouque et al): une tumeur de plus de 10 cm purement graisseuse, une localisation profonde ou intra-tronculaire, la présence d'un contingent tissulaire non adipeux au sein de la tumeur, présence de septas internes épais, croissance de la tumeur, caractère récidivant, présence de calcifications intra-tumorales, caractère multi nodulaire, envahissement des structures adjacentes ou érosion osseuse.

En dehors de tout point d'appel histologique pouvant faire suspecter un liposarcome bien différencié ou dédifférencié, ces critères permettent de poser l'indication d'un test moléculaire sur une micro biopsie ou une biopsie.

Les liposarcomes dédifférenciés sont des tumeurs malignes. La différenciation peut être présente de novo ou survenir secondairement sur un liposarcome bien différencié. Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes, l'âge moyen au diagnostic est 65 ans.

Il s'agit habituellement de tumeur de grande taille, profondément située. La localisation préférentielle est le rétro péritoine.

Les liposarcomes dédifférenciés ne montrent pas toujours de zone adipeuse, mais certains conservent un contingent bien différencié.

Dans ce cas, les zones de liposarcome bien différencié sont le plus souvent de type sclérosant, et s'associent le plus fréquemment avec des zones de sarcome peu différencié à cellules fusiformes et pléomorphes, de haut grade de malignité. Plus rarement, a pu être observée une dédifférenciation de "faible grade de malignité", sous la forme de plages ressemblant à une fibromatose ou à un fibrosarcome bien différencié ou bien une dédifférenciation sous l'aspect morphologique d'un liposarcome pléomorphe c'est-à-dire riche en lipoblastes.

Les 3 formes de dédifférenciation possèdent la même incidence fâcheuse sur le pronostic. La dédifférenciation se développe le plus souvent au niveau du rétro péritoine.

Comme les ALT/LPSBD, les liposarcomes dédifférenciés sont caractérisés par la présence d'une amplification de la région 12q contenant MDM2 et HMGA2. Le profil génomique est souvent plus perturbé que pour les ALT/LPSBD avec, entre autres, des amplifications en 1p32 et 6q23.

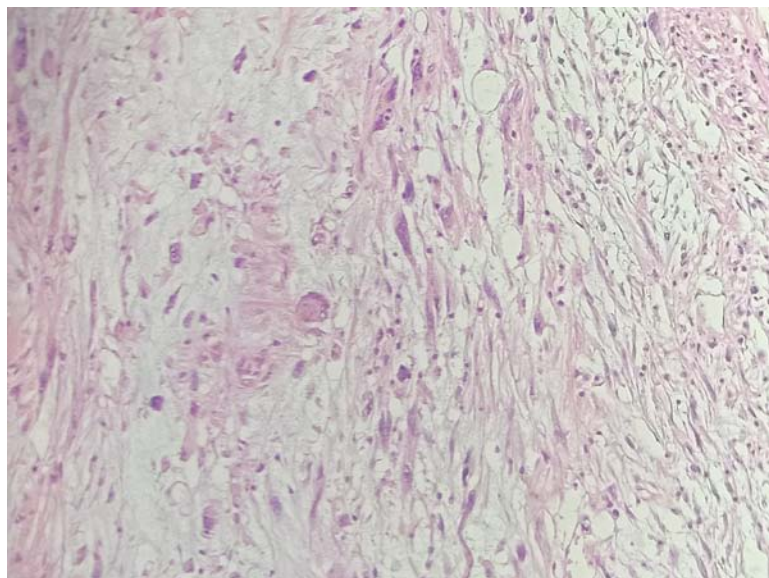


Figure 19 : Prolifération tumorale constituée de cellules fusiformes et adipocytes [44]

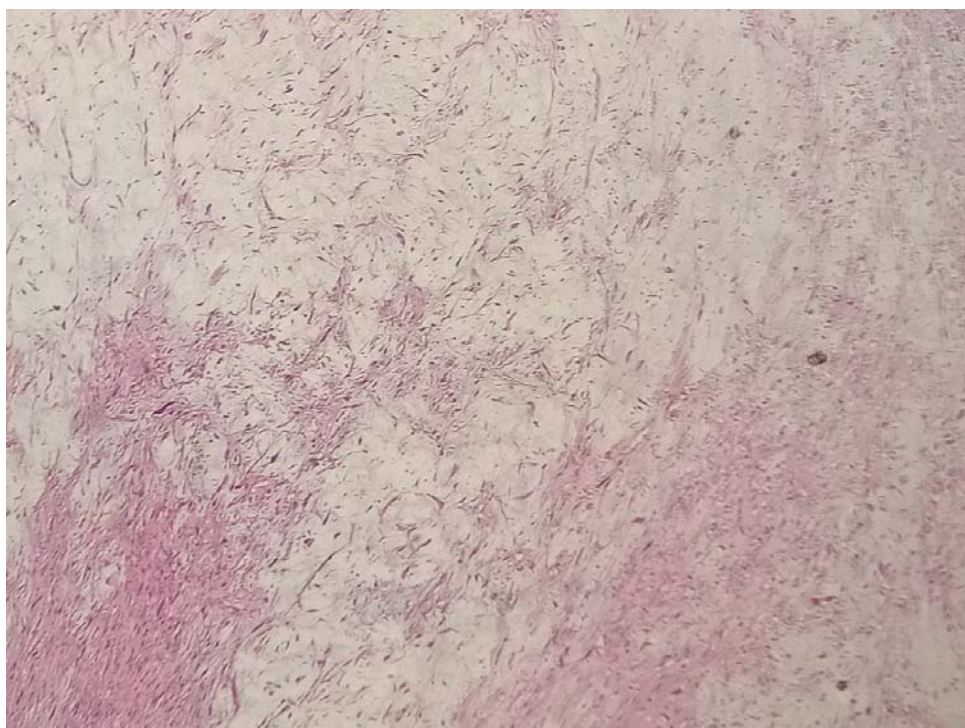


Figure 20 : Aspect histologique d'un liposarcome.[39]

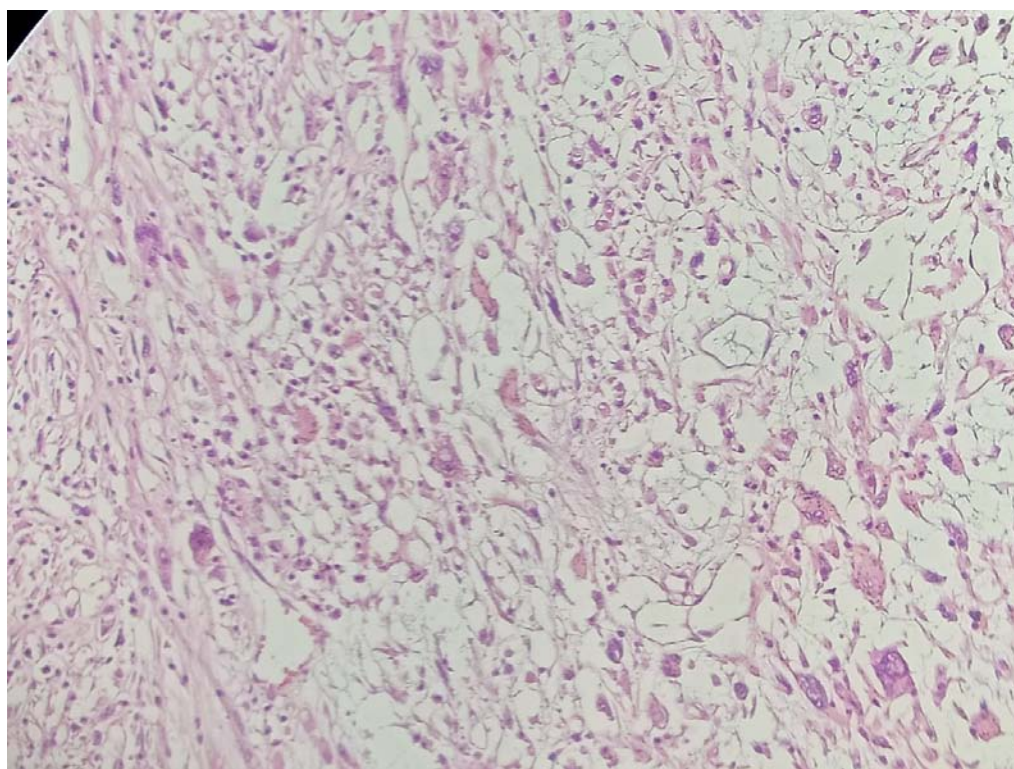


Figure 21 : Présence de cellules atypiques et de lipoblastes [44]

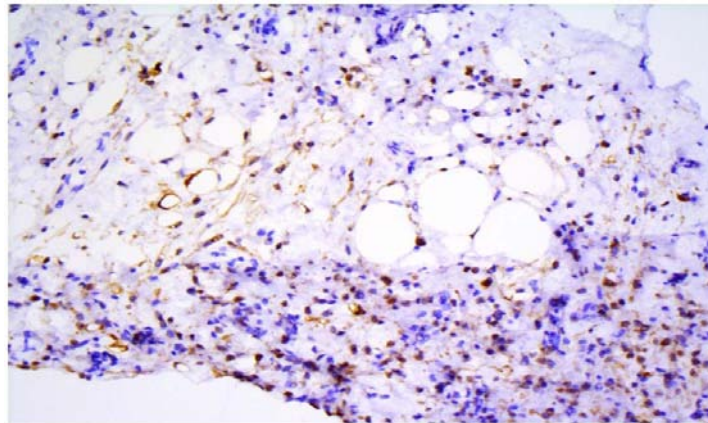


Figure 22 : De nombreuses cellules expriment la protéine S 100 en Immunohistochimie (HE x 20). [44]

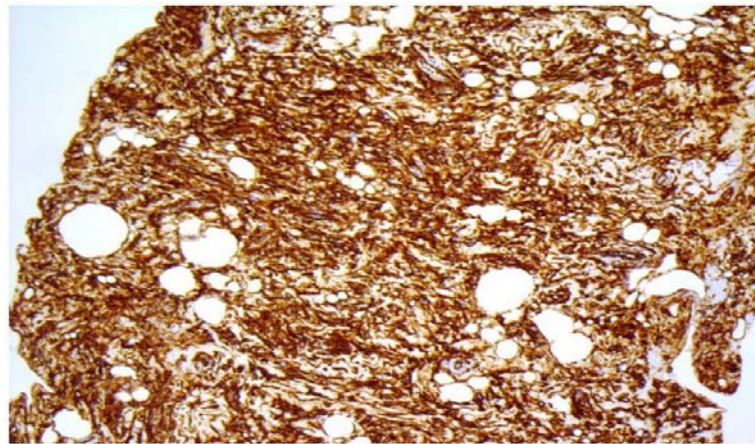


Figure 23: Marquage diffus et intense avec le CD34 en immunohistochimie (HE x 20). [42]

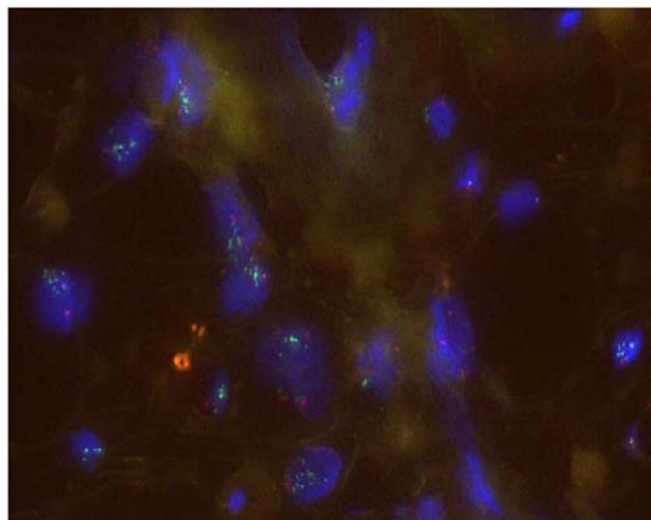


Figure 24 : Amplification de MDM2 dans de nombreuses cellules (Hybridation in situ Fluorescente). [44]

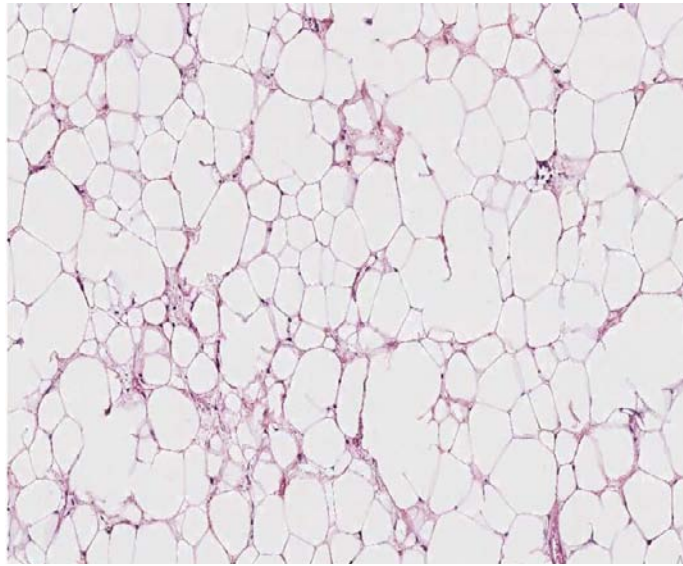


Figure 25 : Liposarcome bien différencié/ tumeur lipomateuse atypique dans une forme « lipoma-like » (HEx10).[47]

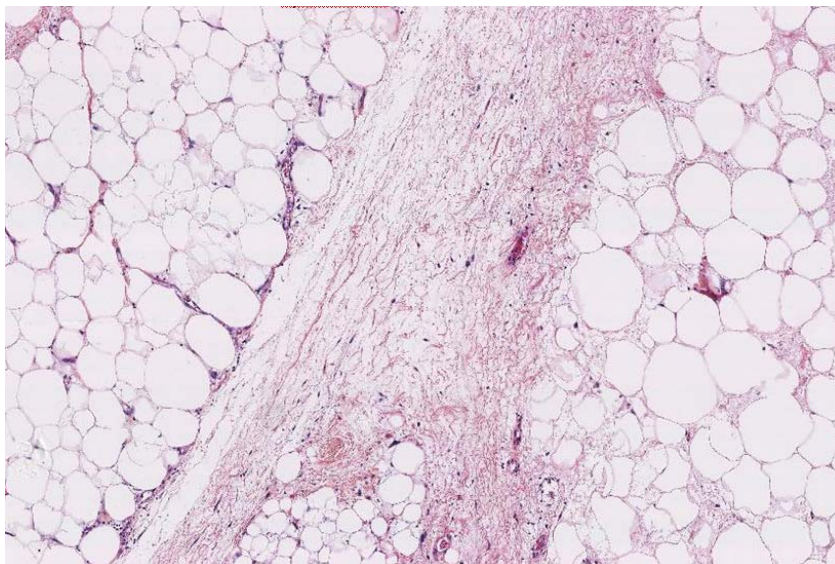


Figure 26 : Liposarcome bien différencié/tumeur lipomateuse atypique dans une forme sclérosante (HE x10).[48]

❖ *Liposarcome myxoïde :*

• Morphologie :

Il s'agit de deux fragments micro biopsiques (Figure 34A) renfermant une lésion lipogène, d'aspect bien différencié, avec focalement des plages plus myxoïdes, quelques septa

fibreux (Figure 34B) dépourvus de cellules stromales atypiques. Des secteurs semblent présenter des lipoblastes de petite taille, mono vacuolises, aux noyaux plus sombres (Figure 34C), d'autres secteurs sont plus volontiers myxoïdes où la vascularisation paraît plus prononcée, fine et arborescente (Figure 34D et 34E).

- Immunohistochimie :

Absence d'expression d'HMGA2, de MDM2, de la protéine S100 avec un Ki67 évalué à 5–10%.

- Biologie moléculaire :

L'analyse FISH rapporte l'absence d'amplification du gène MDM2 mais un réarrangement déséquilibré du gène DDIT3. Aucun transcrit de fusion DDIT3–FUS n'est cependant détectable par RT–PCR. Un nouvel examen FISH montre un réarrangement du gène EWSR1.

- Épidémiologie

En fréquence, le liposarcome myxoïde représente 30 à 50% des liposarcomes (Environ 5% de l'ensemble des sarcomes de l'adulte). A la différence des autres types de liposarcomes, il touche préférentiellement les adultes jeunes, avec un pic d'incidence entre 35 et 45 ans, sans différence d'incidence entre les deux sexes.

Une particularité épidémiologique à connaître est l'atteinte possible des enfants et des adolescents : il s'agit du type de liposarcome pédiatrique le plus fréquent, bien que rare avant l'âge de 10 ans.

- Présentation clinique

Le liposarcome myxoïde survient le plus souvent dans les tissus–mous profonds des membres (75%) et en particulier au niveau de la cuisse, dans la région médiane ou du creux poplité. Il est rarement primitivement de survenue superficielle (sous–cutané) et est virtuellement absent au niveau rétro péritonéal (sauf en situation métastatique).

Un patient sur trois présentera des métastases. Les patients peuvent se présenter avec des localisations secondaires synchrones ou métachrones multiples, dans les tissus mous, les viscères et les séreuses.

- Imagerie

L'aspect en imagerie est variable. En IRM, il s'agit d'une volumineuse masse profonde, bien limitée présentant un net hyper signal T2 témoignant d'un abondant stroma myxoïde. Le signal graisseux sera variable selon les cas.

- Caractéristiques macroscopiques

Macroscopiquement, ce sarcome est bien limité, à la surface de section luisante, gélatineuse, myxoïde et homogène, présentant de manière caractéristique une démarcation très nette. La nécrose est inhabituelle, difficile à identifier macroscopiquement. Les remaniements hémorragiques sont fréquents. Les formes de haut grade présenteront un aspect plus consistant et tissulaire, et les remaniements nécrotiques, hémorragiques et/ou kystiques seront plus fréquents.

- Caractéristiques histologiques

Le liposarcome myxoïde forme un continuum lésionnel : une extrémité est myxoïde, de bas-grade et l'autre plus dense et à cellules rondes, de haut-grade.

Son degré lipogénique est variable sa silhouette générale est nodulaire ou polynodulaire, lobulée, richement myxoïde, bien circonscrite avec une démarcation très nette (Figure 35A). L'aspect de la vascularisation est particulier et caractéristique : sa reconnaissance permet d'évoquer le diagnostic.

Cette vascularisation est constituée d'un délicat réseau de capillaires fins, ramifiés, plexiformes, arborescents. Le stroma myxoïde est homogène et grillagé, d'abondance variable. A

l'extrême, son abondance conduit à la formation de lacs mucoïdes voire d'authentiques structures pseudo-kystiques. Il n'est pas rare d'observer des remaniements hémorragiques.

Les formes myxoïdes, de bas grade, présentent une densité cellulaire faible, une distribution homogène des cellules qui sont espacées les unes des autres et immergées dans un abondant stroma myxoïde : il s'agit de cellules stromales non lipogéniques, monotones, au noyau ovalaire ou rond, sombre, dépourvu de pléomorphisme. La différenciation adipeuse est variable, plus marquée en périphérie des lobules : elle peut être extensive comme dans le cas présenté (Figure 37A et 37B) ou au contraire difficile à identifier sous la forme de lipoblastes dispersés. Ils sont petite taille, renfermant une vacuole lipidique généralement unique, ce qui peut donner des aspects de cellules en « bague à chaton ». L'activité mitotique est faible.

Les formes à cellules rondes, de haut grade, présentent une densité cellulaire augmentée. Par définition, plus de 5% du volume tumoral doit être occupé par des secteurs présentant une inflexion cytologique ronde, un tassement des cellules les unes contre les autres, un chevauchement nucléaire, sans interposition de stroma myxoïde qui va masquer la vascularisation. Ce renforcement se fait généralement de manière graduelle, plus rarement de manière abrupte.

Cytologiquement, les cellules y sont arrondies, uniformes, aux noyaux vésiculeux et nucléolés. Les formes entièrement constituées de cellules rondes sont rares et il est souvent possible d'identifier des secteurs de morphologie myxoïde associés.

Devant une morphologie typique, il n'y a aucun examen immunohistochimique utile à réaliser et il faut privilégier le matériel pour le diagnostic moléculaire. Les formes adipeuses nécessiteront d'éliminer un liposarcome bien différencié, de type sclérosant myxoïde en s'aidant notamment de HMGA2 en immunohistochimie. C'est les formes à cellules rondes qui, sur matériel micro biopsique et où la composante myxoïde peut manquer, poseront problème : l'immunohistochimie pourra aider à la mise en évidence du caractère lipogène en s'aidant de la protéine S100. Les autres marqueurs à réaliser auront pour but d'éliminer les diagnostics différentiels devant une tumeur à cellules rondes.

- Diagnostics différentiels :

Les diagnostics différentiels à évoquer devront se baser sur le caractère myxoïde, lipogénique ou à cellules rondes de la tumeur :

- oDevant une lésion myxoïde bénigne, et selon le contexte, on évoquera une dégénérescence myxoïde du tissu conjonctif, un lipome commun avec remaniements myxoïdes, un lipome à cellules fusiformes myxoïde, un myxome intramusculaire voire un angiomyxome profond.
- oDevant une tumeur lipogénique et myxoïde, si l'architecture est lobulaire et s'il s'agit d'un sujet jeune, on discutera un Lipoblastome.

Devant une lésion myxoïde d'allure maligne, c'est principalement un myxofibrosarcome, un liposarcome bien différencié sclérosant myxoïde et un chondrosarcome myxoïde extra-squelettique qui devront être évoqués.

Le myxofibrosarcome se présentera plus volontiers chez un sujet plus âgé, en position superficielle, avec une mauvaise limitation et souvent une extension à distance de la masse principale, une cytologie pléomorphe et une vascularisation arciforme, curvilinéaire ébouriffée qui est différente du liposarcome myxoïde. Le diagnostic de liposarcome sclérosant en inflexion myxoïde reposera sur l'identification de cellules stromales atypiques, de cellules stromales multi nucléées dites « florales » associés à des secteurs lipogénique bien différenciés – le diagnostic sera suspecté par l'immunohistochimie MDM2 et confirmé grâce à la recherche de son amplification.

Le chondrosarcome myxoïde extra-squelettique présente lui aussi une architecture lobulée, pluri nodulaire avec une abondante matrice myxoïde mais les septa fibreux sont plus marqués. Les cellules sont monotones, fusiformes ou épithéloïdes avec un cytoplasme peu abondant éosinophile : contrairement au liposarcome myxoïde, les cellules tumorales sont rarement isolées les unes des autres mais plutôt organisées en cluster, ou en un fin réseau anastomosé en files indiennes dit en « colliers de perles ». Les cellules peuvent exprimer S100 et l'EMA mais cette entité est surtout caractérisée par une translocation qui implique les gènes EWSR1 et NR4A3, notamment.

Devant une lésion à cellules rondes, on discutera un carcinome, un mélanome, un lymphome, un rhabdomyosarcome, un sarcome d'Ewing voire un synovialosarcome monophasique à cellules rondes.

- Caractéristiques moléculaire :

Le liposarcome myxoïde est un sarcome à génomique simple caractérisé par une translocation intéressant le gène DDIT3. Il s'agit pour 95% des cas d'une translocation t(12;16)(q13;p11) conduisant à un gène de fusion FUS-DDIT3, mais à l'instar du cas présenté, une minorité de liposarcomes myxoïdes résultent d'une translocation alternative t(12;22), qui conduit à un autre gène de fusion EWSR1-DDIT3. Le type de transcrit de fusion FUS-DDIT3 n'a pas de valeur pronostique.

Cette recherche de translocation permet d'assurer le diagnostic et est d'autant plus utile pour les cas présentant un problème de diagnostic différentiel ou siégeant dans une localisation inhabituelle. Elle peut être effectuée sur tissus fixés en formol et inclus en paraffine par technique de FISH, notamment.

- Évolution et pronostic

L'agressivité du liposarcome myxoïde dépend de la proportion du contingent à cellules rondes. Celui-ci confère un plus mauvais pronostic à partir de 5% de la tumeur. Un échantillonnage adéquat de la tumeur est nécessaire pour une évaluation correcte de ce contingent.

En moyenne, un cas de liposarcome myxoïde sur deux présentera une récurrence locale, un cas sur trois des métastases et 30% des patients décéderont de leur maladie. La survie moyenne des formes de bas grade est d'environ 80% à 5 ans avec moins de 10% de risque de métastase, cette survie diminue à 30% avec 40-60% de métastases pour les formes de haut-grade. Les localisations métastatiques du liposarcome myxoïde sont particulières, les métastases pouvant être synchrones ou métachrones. Celles-ci peuvent toucher les viscères, les tissus mous du membre opposé, les séreuses, le rétro péritoine, le creux axillaire, les os (notamment les vertèbres) et les poumons. Le traitement se base sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et la trabectedine.

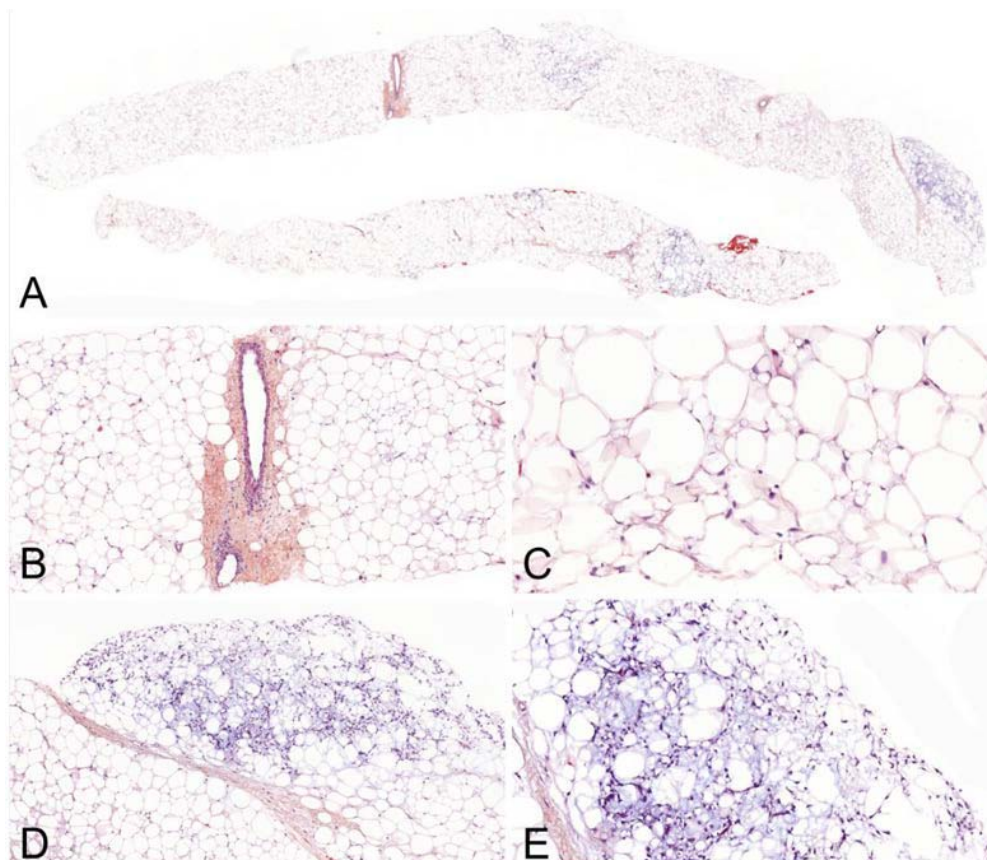


Figure 27:

- A. Microbiopsie renfermant une tumeur majoritairement lipogène.
- B. Les septa fibreux sont dépourvus de cellules stromales atypiques.
- C. La composante lipogénique comporte aussi des lipoblastes monovacuolisés.
- D . Les secteurs plus myxoïdes présentent une vascularisation plus marquée.[47]

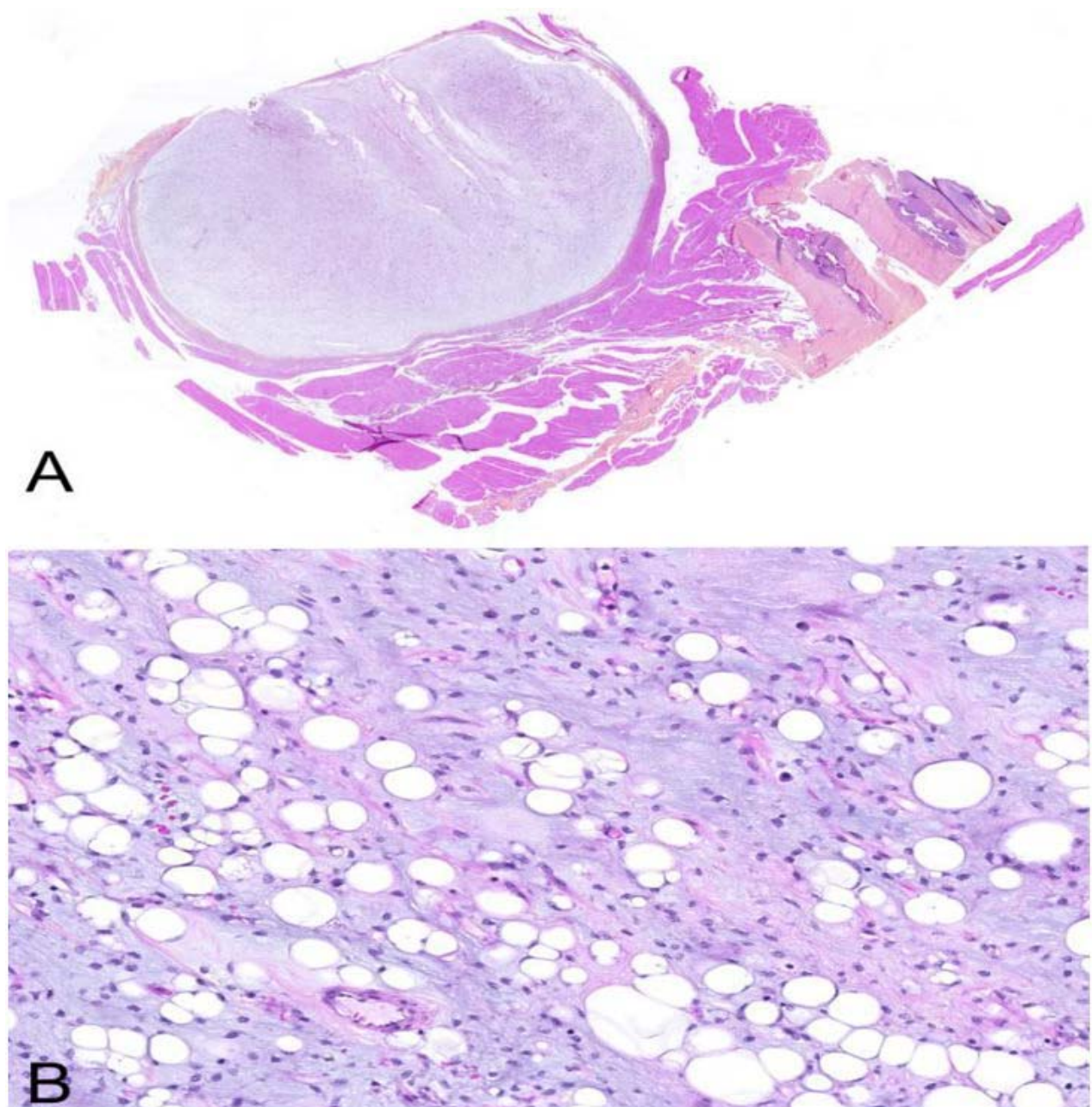


Figure 28 :

- A. Le liposarcome myxoïde est bien circonscrit.**
- B. Un stroma myxoïde abondant, une prolifération monotone de cellules non lipogénique, des lipoblastes en nombre variable et une vascularisation fine, délicate et arborescente sont les clés du diagnostic.**

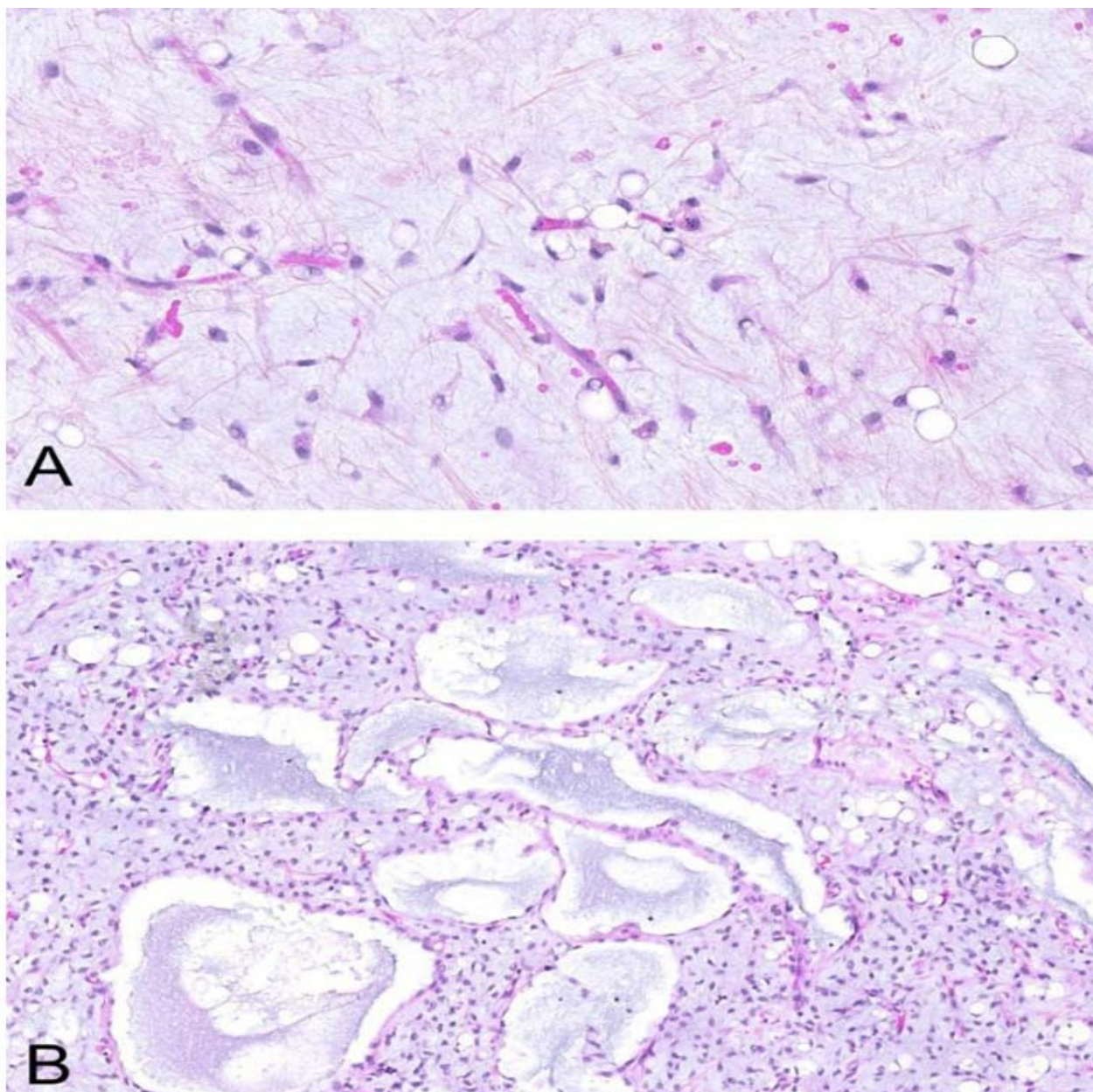


Figure 29 :

- A. La vascularisation est caractéristique formant un réseau de capillaires fins, branchés, arborescents et grillagés. A noter la présence de quelques petits lipoblastes monovacuolisés.
B. Les pseudo-lacs mucoïdes ont fréquents.[47]

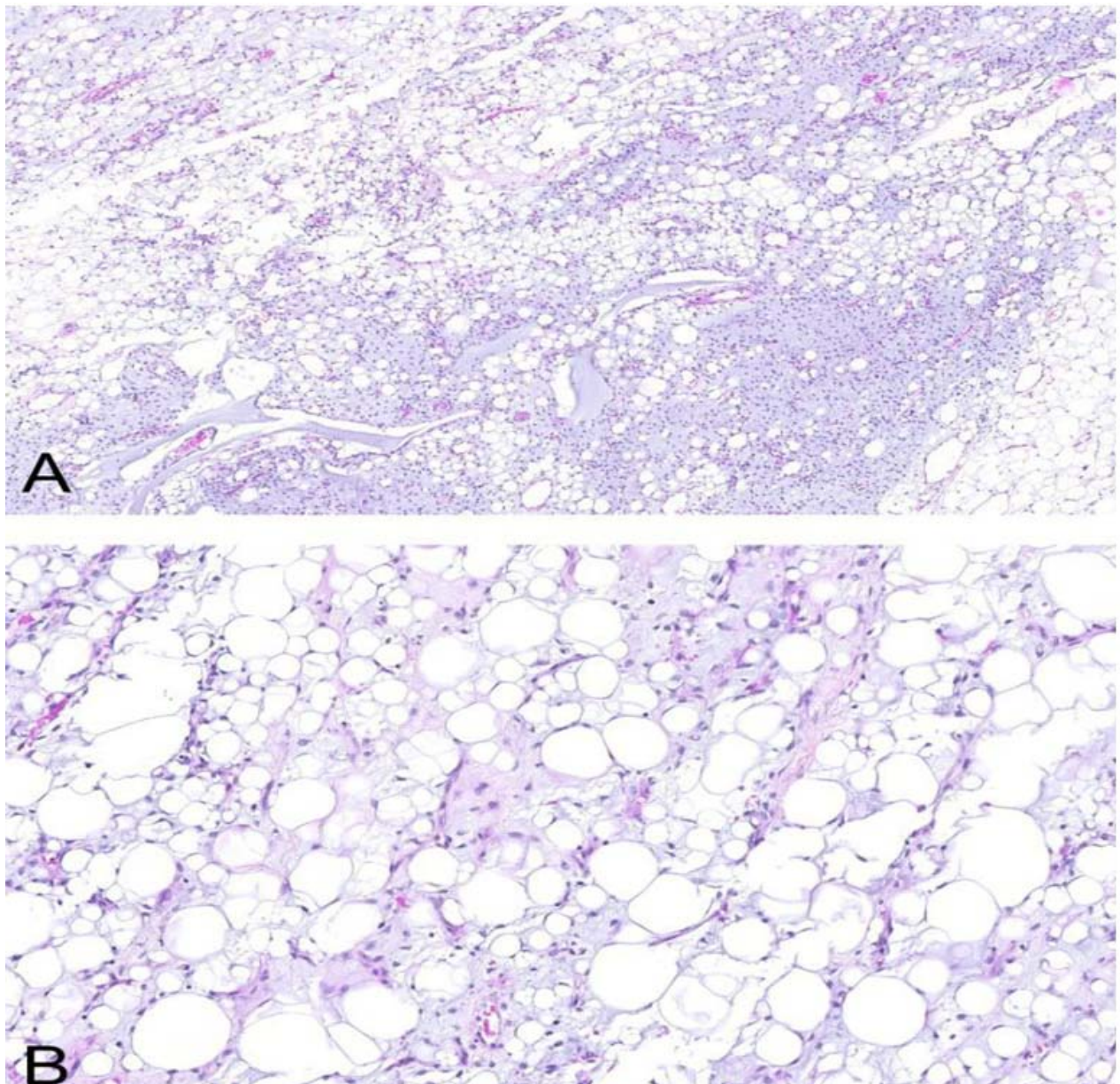


Figure 30:

- A. Les lipoblastes sont en nombre et distribution variable.
- B. Les lipoblastes sont généralement monovacuolisés.

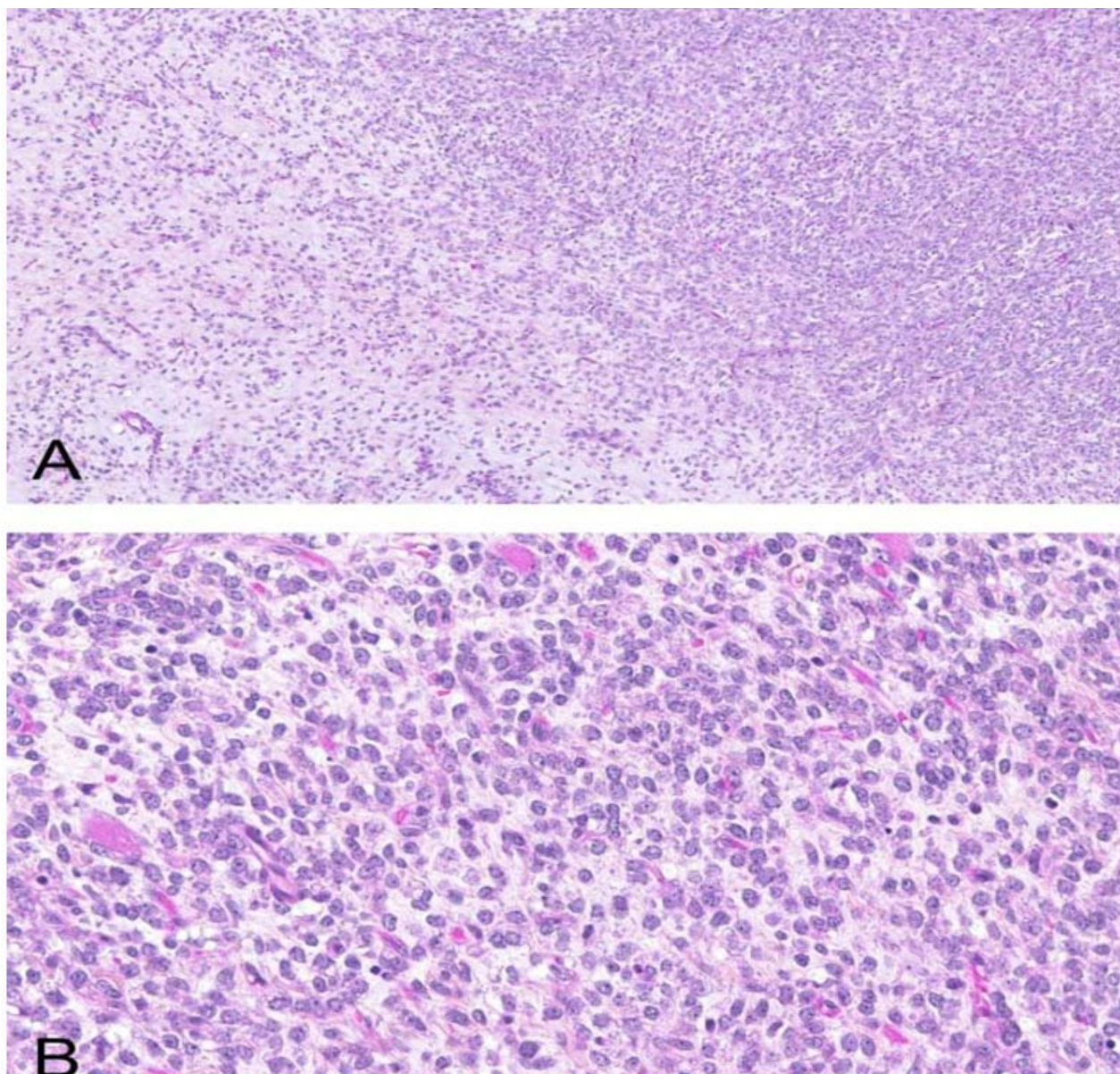


Figure31 :

- A. Les secteurs à cellules rondes sont en transition avec des secteurs myxoïdes
- B. Les secteurs à cellules rondes sont caractérisés par un tassement des cellules, qui sont dos à dos, avec un chevauchement nucléaire et très peu de stroma myxoïde entre les cellules. Une proportion >5% de cellules rondes confèrent un mauvais pronostic.

9. Classification anatomopathologique des sous-types des liposarcomes :

9.1. Classification des liposarcomes selon l'OMS« 2013 »

Sous-types des liposarcomes :

a. Bien différenciés :

- o Inclut les lipomes atypiques
- o Sous-type le plus courant : 50% des liposarcomes.
- o Bas grade, ne métastase pas mais peut récidiver
- o Risque de dédifférenciation
- o Evolution lente

Il est subdivisé en :

- «liposarcome lipomalike », le plus fréquent, mimant le lipome à la fois macroscopiquement et microscopiquement
- «liposarcome inflammatoire » (follicules lymphoïdes)
- « liposarcome sclérosant » (septa fibreux ou fibro-myxoïdes avec cellules atypiques).

Le type inflammatoire et le type sclérosant sont moins fréquents et s'observent surtout dans le rétro péritoine

b. Myxoïdes :

Le plus fréquent des liposarcomes peu différenciés et constitue la forme la plus fréquente aux extrémités.

Inclut la variété à cellules rondes comme son homologue de haut grade.

Catégorie la plus fréquente chez les enfants.

Grade intermédiaire.

Le pronostic est en fonction de l'étendue de la nécrose et de la présence de cellules rondes (métastases hématogènes : 20 à 30% si myxoïde pur, >50% si à cellules rondes).

Risque de métastases en particulier pour la variété à cellules rondes aux séreuses (plèvre, péritoine, péricarde...), à la graisse sous-cutanée et à l'os, particulièrement au rachis.

c. Pléomorphes :

Catégorie la plus rare (5 à 10% des liposarcomes)

Grade élevé

Ressemble au HFM ou carcinome ou mélanome

Risque élevé de récurrence locale et métastases

d. Dédifférenciés :

Sarcome de haut grade

La plus commune des lésions rétro péritonéales

Des plages très différenciées côtoient des zones dédifférenciées. Son pronostic est moins défavorable que celui du liposarcome pléomorphe.

Risque de métastases.

Classification TNM«2010 » :

Tableau II : Classification TNM des liposarcomes [49]

T	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur <5 cm dans son plus grand diamètre
T1a	Tumeur superficielle
T1b	Tumeur profonde
T2	Tumeur ≥ 5 cm dans son plus grand diamètre
T2a	Tumeur superficielle, qui respecte le fascia superficiel
T2b	Tumeur profonde, qui atteint le fascia superficiel ou s'étend au-delà
N	
N0	Absence de ganglion envahi
N1	Envahissement ganglionnaire
M	
M0	Absence de métastase
M1	Métastase(s) à distance

10. Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) :

La prise en charge diagnostique et thérapeutique est discutée par un comité pluridisciplinaire en préalable à tout traitement (accord d'experts). La discussion de prise en charge devrait impliquer un centre de référence régional.

Le patient doit être averti que son dossier sera discuté par un comité multidisciplinaire (comprenant au minimum un oncologue médical, un chirurgien, un oncologue radiothérapeute, un pathologiste et un radiologue). Après la concertation, le plan personnalisé de soins (PPS) qui sera mis en place doit être soumis de manière détaillée au patient.

11. Traitement des Liposarcomes :

Le traitement des sarcomes est différent d'un type à un autre, leurs prise en charge nécessite une approche pluridisciplinaire gérée par des centres experts dans le domaine des sarcomes. Ce sont des tumeurs rares qui ont des particularités cliniques à prendre en considération, comme l'évolution rapide et la compression d'organes, et également des spécificités histo-moléculaires dont le traitement des sarcomes des tissus mous dépend.

Les liposarcomes sont souvent diagnostiqués tardivement. Le traitement doit donc être mis en place le plus rapidement possible, avec un seul objectif qui est le retrait définitif et en bloc de toute la tumeur. Le traitement passe donc principalement par la chirurgie basée sur une résection radicale et large en monobloc, considérée comme méthode fiable qui aboutit à un R0 et évite toute effraction tumorale. L'acte chirurgical doit se faire en préservant au maximum une fonctionnalité et une anatomie conservatrice des organes et/ou des membres.

L'association d'une radiothérapie néoadjuvante ou post opératoire à la chirurgie est préconisée pour éviter toute réapparition de la tumeur.

11.1. Liposarcomes non métastatiques :

Le traitement standard des liposarcomes localisés consiste en une EXÉRÈSE CHIRURGICALE LARGE R0 c'est-à-dire avec une marge de tissu sain sur toute sa surface.

La connaissance des modes d'extension des sarcomes des tissus mous des extrémités permet de comprendre la prise en charge chirurgicale de ces tumeurs. [73]

La croissance des sarcomes des tissus mous des membres se fait de façon centrifuge à l'encontre des tissus adjacents et permet la formation d'une pseudo capsule, pouvant contenir des cellules tumorales. Ces tumeurs ont tendance à se propager selon un axe longitudinal en respectant les barrières anatomiques (fascias, aponévrose, cloisons musculaires). Celles-ci sont tardivement envahies et la tumeur reste souvent limitée dans une loge anatomique. [74] [75]

Enneking et all [76] ont défini la notion de compartiment comprenant les muscles agonistes limités par une cloison commune. Ceci permet de différencier les tumeurs intra compartimentale des tumeurs extra compartimentale. Les insertions tendineuses, l'os et le périoste sont rarement envahis par ce type de tumeurs à la différence des axes vasculo-nerveux, voie d'extension fréquente.

o Exérèse Intra lésionnelle (I) : lésion "énucléée", "épluchée à l'intérieur de la pseudo-capsule". Un sarcome n'est jamais une tumeur réellement encapsulée.

o Exérèse Marginale (M) : lésion enlevée en bloc mais seulement recouverte de sa pseudo-capsule, sans réelle marge de tissu sain péri lésionnel.

o Exérèse Large (L) : lésion enlevée en bloc et enveloppée de façon uniforme d'une couche de tissu sain (en cas de tumeur superficielle, sous-cutanée : l'exérèse comporte le fascia profond).

o Exérèse Radicale (R) : lésion enlevée en bloc au sein de son compartiment anatomique d'origine limité par ses enveloppes naturelles (en cas de tumeur superficielle, sous cutanée : l'exérèse emporte le fascia profond).

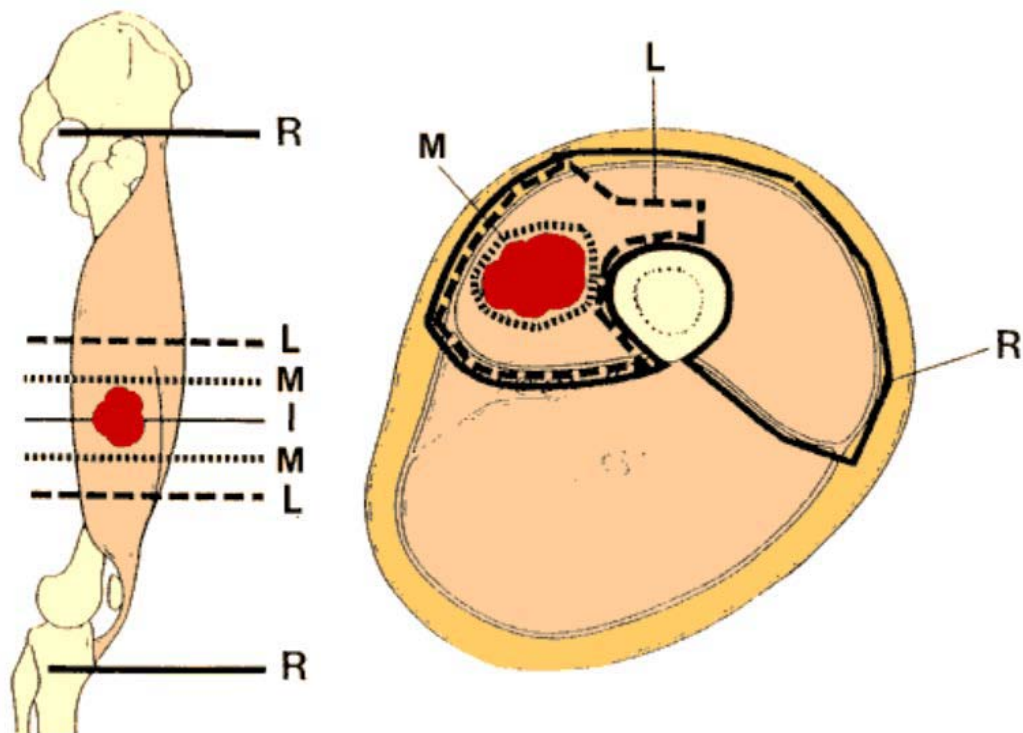


Figure 32: types d'exérèse d'un liposarcome.[52]

Le curage ganglionnaire est systématique ainsi que les drainages sont systématiquement placés dans l'axe et à proximité de la cicatrice, afin de pouvoir être repris facilement en cas de récurrence et de limiter les champs d'irradiation postopératoire.

11.2. Liposarcomes métastatiques :

a. Métastases synchrones :

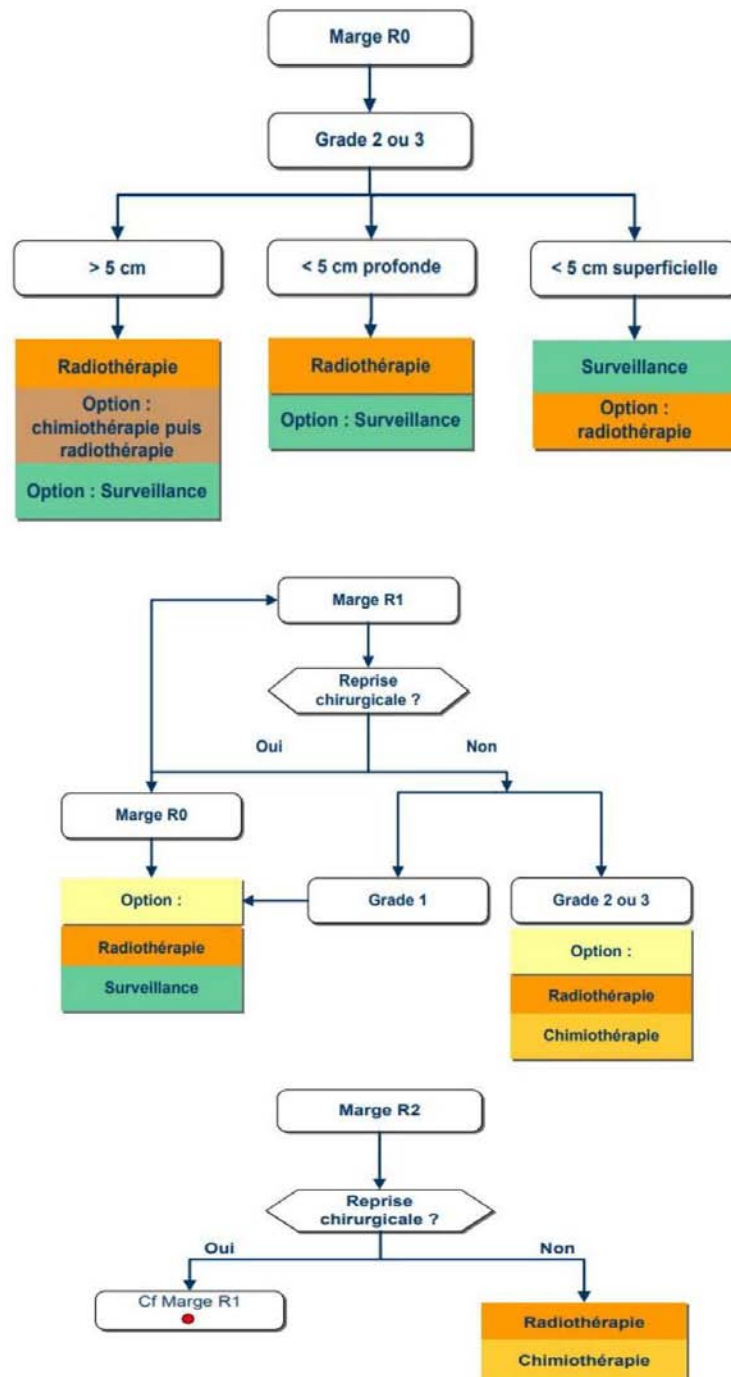
Le traitement standard d'une maladie métastatique synchrone au diagnostic est une chimiothérapie. Dans certains cas, une exérèse chirurgicale peut néanmoins se discuter en RCP.

b. Métastases métachrones :

- o En cas de métastases pulmonaires métachrones résécables en totalité, sans lésions extra pulmonaires associées, l'exérèse chirurgicale est le standard.
- o En cas de métastases extra pulmonaires, la chimiothérapie est le standard.

L'exérèse chirurgicale peut être, dans des cas bien sélectionnés, une option en cas de bonne réponse à la chimiothérapie. (Centre de cancérologie Alsace)

Conduite à tenir devant un liposarcome selon les marges de résection chirurgicale :



11.3. Radiothérapie :

Toute indication de radiothérapie doit être discutée en RCP. En cas de refus ou contre-indication chirurgicale, une radiothérapie exclusive peut être proposée.

a. Indications :

a.1. Radiothérapie post-opératoire :

Une radiothérapie post-opératoire devra être systématiquement discutée en présence d'un ou de plusieurs critères tumoraux : Tumeur de grade 2 ou 3, taille supérieure ou égale à 5 cm, tumeur profonde ou en cas de reprise chirurgicale pour exérèse initiale non R0. La radiothérapie permet de diminuer significativement le risque de récurrence locale, mais n'a pas d'impact sur la survie globale.

En cas d'exérèse R2, la reprise chirurgicale doit toujours être privilégiée. Si elle n'est pas possible, la radiothérapie devra être réalisée avec un boost sur le résidu tumoral.

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'indication de radio-chimiothérapie concomitante, hors essai. L'absence de radiothérapie post-opératoire peut se discuter dans les cas suivants : Tumeur superficielle ou profonde réséquée largement à la chirurgie initiale (pas de reprise), de grade faible et de taille tumorale inférieure à 5 cm de plus grand axe. (Haas et al 2012)

a.2. Radiothérapie pré-opératoire:

Dans certains cas, la radiothérapie peut être réalisée en pré-opératoire (par exemple, tumeurs volumineuses avec risque de chirurgie R1 et mutilante)

Idéalement, la radiothérapie doit être réalisée dans les huit semaines suivant la chirurgie. Toutefois, ce délai peut être rediscuté en fonction des suites et des résultats opératoires, de la localisation tumorale. La qualité de la cicatrisation notamment l'absence de désunion, l'absence de surinfection, de collection postopératoire sont des éléments nécessaires à la tolérance immédiate et tardive du traitement.

Après un délai supérieur à trois mois de l'acte chirurgical, il sera nécessaire de discuter en réunion pluridisciplinaire la réalisation d'une nouvelle imagerie (afin d'éliminer une récurrence locale précoce) mais également du maintien de l'indication de radiothérapie. Il faudra être vigilant à ce que l'irradiation du membre ne soit pas circonférentielle (risque de syndrome des loges). L'os doit au maximum être épargné (risque de fracture). Il est également impératif de s'assurer du bon déroulement de la radiothérapie qui doit être faite de façon hebdomadaire.

La dose est délivrée en fractionnement classique (5 fractions hebdomadaires de 1,8

- 2 Gy par jour, tous les faisceaux étant délivrés le même jour) :
 - Exérèse R0 : 50 Gy dans l'ensemble du volume irradié
 - Exérèse R1 : 50 Gy dans l'ensemble du volume irradié + boost sur lit tumoral de 4 à 10 Gy (dose totale 54-60 Gy)
 - Exérèse R2 : 50 Gy dans l'ensemble du volume irradié + boost sur lit tumoral de 10 à 16 Gy (dose totale 60-66 Gy)

Radiothérapie pré-opératoire : entre 45 et 54 Gy (adapter au cas par cas)

Radiothérapie exclusive : entre 60 et 66 Gy (Haas et al 2012)

Dans notre série 17 patients soit 81% des cas ont été adressés au centre d'oncologie pour bénéficier d'une radiothérapie post opératoire.

11.4. Chimiothérapie :

L'indication d'une chimiothérapie doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire « RCP ». La chimiothérapie des STM de l'adulte doit comporter en première intention une anthracycline administrée à une dose optimale.

Les poly chimiothérapies majorent les taux de réponse objective, mais ne modifient pas la survie globale de ces patients. (Bonvalot .S 2013).

Cependant, la chimiothérapie est proposée dans le cas de métastases, les tumeurs avancées ou pour stériliser une éventuelle dissémination micro métastatique.

Trois produits ont clairement démontré une certaine efficacité : l'Adriamycine, l'Ifosfamide et la Doxorubicine.

Dans notre série, 5 patients ont présenté une récurrence locale et ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. Et, elle a été proposée à titre palliatif chez un seul cas de liposarcome métastatique. Les produits utilisés chez nos patients étaient surtout fait de Doxorubicine +/- l'Ifosfamide.

a. Liposarcomes non métastatiques :

L'emploi d'une chimiothérapie adjuvante systématique reste controversé dans le traitement des STM de l'adulte. Elle ne représente pas un standard. Si la preuve est faite qu'une chimiothérapie adjuvante améliore la survie sans récurrence locale et la récurrence sans métastase, son incidence sur la survie globale n'est pas démontrée. Cette approche peut être proposée aux patients sélectionnés à haut risque (grade 2-3, > 5cm).

Si chimiothérapie adjuvante : utilisation d'une association de la doxorubicine et de l'ifosfamide à doses optimales (4 à 6 cycles).

a.1. Indications :

Les liposarcomes localement avancés ne pouvant pas bénéficier d'emblée d'une chirurgie carcinologiquement satisfaisante. La chimiothérapie néoadjuvante peut induire une réduction du volume tumoral et permet ainsi la réalisation d'un geste locorégional secondaire (chirurgie ± radiothérapie) carcinologiquement satisfaisant, de plus elle agirait en traitant de façon précoce les métastases infra cliniques.

Malgré les points positifs de la chimiothérapie, il reste judicieux de discuter en RCP les cas de liposarcome de taille tumorale volumineuse et de haut grade.

Pour les tumeurs d'emblée opérables, il n'a pas été démontré que la chimiothérapie néoadjuvante améliore la survie globale ou la survie sans récurrence.

Par ailleurs, Il n'existe pas de protocole de chimiothérapie néoadjuvante standard dans les liposarcomes. Il est préférable de suivre des protocoles de poly chimiothérapie (association doxorubicine + ifosfamide) qui aboutissent à une amélioration des taux de réponse (Bonvalot .S 2013).

b. Liposarcomes métastatiques :

Elle s'adresse aux patients métastatiques pour lesquels un programme à visée curative ne peut pas être proposé. Le traitement est basé sur des mono-chimiothérapies successives.

Si les associations des drogues donnent régulièrement des taux de réponses optimal qui ne se traduit pas forcément par un taux de survie globale. Cependant, la toxicité des drogues est toujours plus forte et plus importante. La doxorubicine est utilisée en premier ligne à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines, suivi par l'ifosfamide en deuxième ligne à la dose de 5 à 9 g/m² toutes les 3 semaines.

Il y' a toujours la possibilité d'un traitement secondaire, complémentaire chirurgical et/ou radiothérapeuthique permettant un gain en survie globale, sans oublier une optimisation de la réponse tumorale avec l'utilisation d'une poly chimiothérapie.

11.5. Les thérapies ciblées :

Le terme de thérapeutique ciblée employé depuis peu désigne des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires correspondant à des produits d'oncogènes, supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse [63].

Le principe de la thérapie ciblée consiste à utiliser des inhibiteurs pharmacologiques pour moduler la signalisation présente au niveau des cellules tumorales [64].

Des thérapies ciblées sont en cours d'essai, à titre d'exemple, les nutlines qui bloquent l'activité de la protéine MDM2, le flavopéridol qui est un inhibiteur de CDK4, l'aplidine est un agent marin qui induit l'apoptose tout en activant la voie de signalisation JUN-kinase.

12. Surveillance :

Elle vise à diagnostiquer une récurrence de manière suffisamment précoce pour permettre un traitement utile. Les récurrences à distance sont essentiellement pulmonaires. En cas de tumeur de haut grade, les rechutes surviennent à 75–80% dans les 3 premières années suivant le diagnostic. En cas de tumeur de bas grade les récurrences essentiellement locales peuvent survenir de très nombreuses années après (J.KURTZ 2017).

La surveillance vise aussi à mettre en évidence les problèmes de réadaptation et les effets secondaires des traitements et à les prendre en charge.

- ❖ Standards: examen clinique, scanner thoracique.
- ❖ Recommandation interrégionale : examen clinique + IRM locale, TDM thoraco-abdominal avec injection pour les sarcomes avec contingent myxoïde, bilan biologique chaque année après chimiothérapie, pour les patients traités par anthracycline : examen cardiaque avec échographie tous les 2–3 ans.

Tableau III : Rythme de surveillance des tumeurs GRADE 1.

Surveillance GRADE 1	Examen clinique	Radiologie ou scanner thoracique	IRM locale (option)
1 ^{ère} et 2 ^{ème} année	6 mois	6 mois	6 mois
3 ^{ème} à 5 ^{ème} année	6 mois	6 mois	6 mois
5 ^{ème} à 10 ^{ème} année	12 mois	12 mois	12 mois

Tableau IV : Rythme de surveillance des Tumeurs GRADE 2 ou 3.

Surveillance GRADE 2 ou 3	Examen clinique	TDM thorax *	IRM locale (option)
1 ^{ère} et 2 ^{ème} année	4 mois	4 mois	4 mois
3 ^{ème} à 5 ^{ème} année	6 mois	6 mois	6 mois
5 ^{ème} à 10 ^{ème} année	12 mois	12 mois	12 mois

13. Facteurs pronostics :

L'intérêt de disposer de facteurs pronostics fiables permettrait de définir des groupes de patients à haut risque pour lesquels un traitement adjuvant serait nécessaire, et des groupes de patients de faible risque où ce traitement pourrait être évité.

Il n'y a pas à l'heure actuelle d'unanimité concernant les facteurs pronostics permettant de définir avec certitude ces groupes. [52]

Cependant, en étudiant la littérature, on retrouve les facteurs pronostics suivants :

13.1. Grade histologique :

Le grade histologique est retrouvé dans la plupart des études comme le facteur pronostique majeur de la survie sans métastase et de la survie globale. Les tumeurs de haut grade de malignité ont statistiquement un taux de récurrence locale plus élevé que les tumeurs de bas grade ou de grade intermédiaire. [50][51]

Plusieurs systèmes de grading existent et utilisent des paramètres histologiques différents.

Les deux systèmes les plus utilisés sont celui du National Cancer Institute (NCI) et celui de la Fédération Nationale de Centre De Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).

Le système de la FNCLCC utilise un score obtenu par l'évaluation de trois paramètres : la différenciation tumorale, l'index mitotique et le pourcentage de nécrose tumorale. Un score est attribué à chacun des paramètres et le score final est obtenu par leur addition.

Le système du NCI utilise le type histologique, la cellularité et l'index mitotique pour attribuer le grade 1 ou 3, c'est-à-dire que la distinction se fait sur l'aspect morphologique. Les autres types de sarcomes sont classés en groupe 2 ou 3 en fonction du pourcentage de nécrose tumoral. Une nécrose inférieure à 15% correspond à un grade 2, une nécrose supérieure à 15% correspond à un grade 3.

Les deux systèmes ont été comparés pour analyser le niveau de concordance par Guillou et al [53] sur une série de 410 patients. On retrouvait 35% de discordance. La classification de FNCLCC s'est révélée plus performante : les résultats étaient mieux corrélés à la survie sans métastase et à la survie globale.

Les différents paramètres de la FNCLCC renseignent sur l'activité et l'évolution de la tumeur, sur sa propagation proliférative et sur l'apparition ou non de métastases et tout cela est en faveur de la mise en place d'un traitement adéquat et d'une bonne prise en charge du patient et donc d'une évaluation du pronostic.

Ainsi, Jours et Al (2015) a rapporté dans son étude qu'il y'a plus de cas de métastases et récidives dans les liposarcomes grade III par rapport aux Grades I et II. Naofumi Asano et Akihiko Yoshida (2017) ont également montré, par une étude portée sur 56 patients au Japon, que plus de 50% des liposarcomes bien différenciés et non différenciés, sont de grade III, suivi de grade II avec un pourcentage de 33%, alors que les liposarcomes de grade I ne sont représentés qu'à 17%. Selon Kossivi Dantey et Karen Schoedel (2017), les liposarcomes grade I et II confondus sont représentés avec un pourcentage de 25,4% et 74.5% sont de Grade III.

D'autre part F. Hammedi et A. Trabelsi (2011), dans leur étude menée sur les particularités anatomocliniques et évolutives des tumeurs liposarcomateuses issues de Sousse en Tunisie, ont montré qu'il n'y a pas une différence très significative entre les pourcentages des

différents grades ; 33.3% des liposarcomes sont de grade I, 30% sont de grade II et 36.6% sont de grade III.

L'étude menée sur les liposarcomes dans le centre universitaire Mohammed VI de Marrakech a montré des résultats qui ne sont pas tout à fait similaires à ceux de la littérature. La plupart des patients de cette étude ont un liposarcome de grade I avec un pourcentage de 66%, suivi du grade II avec un pourcentage de 23 % et seulement un des liposarcomes est de grade III. Le pourcentage le plus élevé de cette étude est représenté par le groupe des patients de grade I, cela peut probablement être expliqué par le recrutement faible des patients ou bien par la discordance d'interprétation histologique.

13.2. Taille tumorale :

La relation entre la taille de la tumeur et la survie globale sans métastase est connue depuis longtemps et a été prouvée dans de nombreuses études.

La majorité des études dans la littérature opposent les tumeurs de plus de 5cm aux tumeurs de moins de 5cm. [50] [51] [54]

Cependant, la taille tumorale n'apparaît pas comme un facteur pronostique indépendant de rechute locale. Seuls Zagars et al. [58] ont retrouvé une différence significative en termes de rechute locale entre les tumeurs de plus de 10cm.

a. Nécrose tumorale :

La survie à 5 ans est de 80% en l'absence de nécrose tumorale et tombe à 50% quand il existe une. [55] [56] [57]

b. Invasion néoplasique des vaisseaux intra tumoraux :

Il s'observe dans environ 25% des cas. La survie à 5 ans sans métastase est de 80% en l'absence d'invasion et 40% quand il en existe une. [55]

c. Profondeur tumorale :

Une tumeur superficielle est définie comme une tumeur strictement localisée au-dessus de l'aponévrose superficielle et une tumeur profonde comme une tumeur localisée sous l'aponévrose superficielle ou envahissant le fascia.

Plusieurs études ont retrouvé la profondeur tumorale comme un facteur de mauvais pronostic indépendant en terme de rechute locale [51], de survie sans métastases [51] [54] [58] ou de survie globale [51] [59].

d. Localisation anatomique :

Les sarcomes des tissus mous localisés aux membres ont, dans la littérature, un meilleur pronostic en termes de survie globale que les sarcomes du tronc ou rétro péritonéaux. [50]

La localisation aux membres inférieurs semble de moins bon pronostic que les tumeurs des membres supérieurs [60]. La fréquence des métastases serait plus importante en ces de sarcomes localisés au membre supérieur qu'au membre inférieur. [61].

e. Marges chirurgicales :

La qualité des marges d'exérèse est retrouvée comme un facteur pronostic majeur du contrôle local de la tumeur dans la plupart des séries de la littérature.

Le taux de récurrence locale est significativement plus élevé en cas de résidu tumoral micro- ou macroscopique (marges marginale ou intra lésionnelles).

Elle intervient comme facteur pronostic indépendant dans certaines études.[50][62].

f. Autres facteurs pronostics :

D'autres facteurs pronostics ont été étudiés et les avis divergent en fonction des études sur leurs réels intérêts : l'âge [59] [62], le sexe [62][58], l'envahissement des structures vasculo-nerveuses [51][59] et le type histologique[50].

g. Système de staging :

La combinaison des différents facteurs pronostics a conduit différentes équipes à décrire des systèmes de staging anatomo-clinique qui permettent de définir des groupes de malades à pronostic identique.

Tableau V: Stades pronostiques [54]

Stades	T	N	M	G
Stade IA	T1a	N0	M0	G1, Gx
	T1b	N0	M0	
Stade IB	T2a	N0	M0	G1, Gx
	T2b	N0	M0	
Stade IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	
Stade IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	
Stade III	T2a	N0	M0	G3
	T2b	N0	M0	G3
	tout T	N1	M0	tout G
Stade IV	tout T	tout N	M1	tout G

Tableau VI : Grading histo pronostique des STM de la FNCLCC.[58]

Différenciation tumorale	
Score 1	Sarcomes ressemblant à un tissu adulte normal (ex: liposarcome bien différencié)
Score 2	Sarcomes pour lesquels le diagnostic histologique est certain (ex : liposarcome myxoïde)
Score 3	Sarcomes embryonnaires, synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, à cellules claires, alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain
Index mitotique (surface du champ : 0,174 mm ²)	
Score 1	0 à 9 mitoses pour 10 HPF (pour 10 champs à l'objectif X 40)
Score 2	10 à 19 mitoses pour 10 HPF
Score 3	Plus de 19 mitoses pour 10 HPF
Nécrose tumorale	
Score 0	Absence de nécrose
Score 1	<50 % de nécrose tumorale
Score 2	>50 % de nécrose tumorale
RESULTATS	
Grade I	Somme des scores = 2-3 (risque métastatique faible)
Grade II	Somme des scores = 4-5 (risque métastatique réel)
Grade III	Somme des scores = 6-8 (risque métastatique élevé)

14. Evolution :

Elle est marquée essentiellement par la tendance à la récurrence locale survenant dans 50 à 93%des cas à 5ans. Le délai de récurrence varie de 6 mois à plusieurs années. (Pearlston DB 1999). Les récurrences sont principalement en rapport avec une exérèse insuffisante en condition non carcinologique.

L'évolution des liposarcomes est aussi variée que l'aspect anatomopathologique, et chaque groupe histologique correspond le plus souvent à un mode évolutif différent. Ainsi, les formes bien différenciées ont habituellement une invasion locale et peuvent récidiver localement

mais dans certains cas leur récurrence ne survient que plusieurs années plus tard. A l'opposé, les formes peu ou non différenciées peuvent être des lésions très agressives, ayant des évolutions explosives, elles peuvent non seulement récidiver localement mais également à distance sous forme de métastases. Les métastases surviennent, en général, rapidement dans les formes dédifférenciées avec un taux de l'ordre de 78%.(N.Bui 2006) Dans les formes différenciées, elles sont rares ou d'apparition plus tardive. En règle générale, il s'agit de métastases hématogènes, les métastases par voie lymphatiques sont exceptionnelles. Les sites électifs des métastases sont les poumons et le squelette.



CONCLUSION



Les liposarcomes sont des tumeurs malignes de différenciation adipocytaire. Ils font parties des sous types les plus courants de sarcome des tissus mous, représentant environ 15 à 20 de tous les sarcomes des tissus mous.

Il s'agit d'un groupe histologiquement diversifié de tumeurs qui présentent un large éventail d'apparences d'imagerie avec des modèles de comportement variés.

Ainsi la prise charge de ce type de tumeur repose essentiellement sur un examen clinique minutieux et d'un bilan radiologique adapté, orientant une biopsie diagnostique conditionnant le choix de la technique chirurgicale qui doit être conservatrice si possible, associée à une thérapie adjuvante si besoin.

C'est l'intérêt primordial de la collaboration multidisciplinaire dans la prise en charge des liposarcomes d'où la nécessité de la création dans notre structure hospitalière d'un groupe de travail et de recherche concernant cette pathologie tumorale regroupant des chirurgiens ,radiologues, oncologues, anatomopathologistes et psychologues pour améliorer notre prise en charge thérapeutique à tous les niveaux.



ANNEXES

Fiche d'exploitation :

Service d'hospitalisation:

Identité

Entrée:

Sexe:

Age:

Motif de consultation

Mode de découverte :

Délai de consultation :

Signes fonctionnels

Douleur :

Masse :

Signes digestifs :

Autres signes :

Antécédents

Personnels :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Familiaux :

Habitudes toxiques :

Signes cliniques

Caractères de la tuméfaction :

Localisation : Taille :

Limites : Consistance :

Sensibilité : Mobilité :

Signes inflammatoires :

Examen pleuro pulmonaire :

Examen abdominal :

Aires ganglionnaires :

Examens para cliniques

Radiographie standard :

Echographie :

TDM :

IRM :

Autres :

Anatomie pathologique

Biopsie :

Aspect macroscopique :

Type histologique :

Grade FNLCC:

Biologie moléculaire :

Recherche de MDM 2 par technique de fish :

Traitement

Chirurgie :

Conservatrice : Radicale:

Radiothérapie : Chimiothérapie :

Evolution

Rémission :

Récidive:

Métastase :

Mortalité :



RESUMES



Résumé

Les liposarcomes sont des tumeurs rares des tissus mous qui se développent à partir du tissu adipeux. Ils représentent 1% de tous les cancers et 15 à 25% des sarcomes des tissus mous.

Nous avons rapporté 21 cas de liposarcomes sur une période de 10 ans entre janvier 2010 et janvier 2020

L'âge moyen de nos patients était de 50 ans avec nette prédominance masculine.

Le délai moyen de consultation est de 2 ans.

La tuméfaction des parties molles est le principal signe révélateur avec une prédilection pour les membres inférieurs notamment la cuisse.

La radiographie standard a été réalisée chez tous les patients, l'échographie chez 16 cas, la tomodensitométrie chez 15 cas, l'IRM chez 12 cas et l'Echo doppler chez deux cas.

Le liposarcome bien différencié est le sous type histologique le plus fréquent avec 52% suivi du liposarcome myxoïde dans 28%.

Le bilan d'extension n'a retrouvé aucune atteinte ganglionnaire et un seul cas de métastases pulmonaires.

95% de nos patients ont subi un traitement chirurgical qui était conservateur dans 90% des cas et 17 patients ont été renvoyés pour un complément de radiothérapie alors qu'un seul cas a bénéficié d'une chimiothérapie.

L'évolution a été marquée par un taux de récurrence local chez cinq cas et un seul cas de métastase a été retrouvé.

Abstract

Liposarcomas are rare tumors of the soft tissues that develop from adipose tissue. They represent 1% of all cancers and 15–20% of soft tissue sarcomas.

We have reported 21 cases of liposarcomas were diagnosed at the anatomical pathology department in the university hospital Mohamed VI of Marrakech, for 10 years between January 2010 and January 2020.

The mean age is 50 year old with male predominance.

The average consultation time was 2 years.

The tumefaction of the soft tissue is the main revealing sign with

Predominance of the lesions localized preferentially in the lower extremity .the thigh is the predilection seat of these tumors.

The X-Ray has been practiced for the 21 patients, the echography for 16 ones, the computerized tomography have been practiced for 15 patients. 12 cases of imaging by magnetic resonance has been realized and the echography Doppler for two patients.

The well differentiated is the most frequent histologic sub-types (52%) followed by the myxoid liposarcoma (28%).

95% of patients underwent surgical treatment it was conservative in 90% and 17 patients were referred for radiotherapy supplement while only one case received chemotherapy.

A loco regional recurrence has been noticed in five cases and one case of metastasis was found.

ملخص

الأورام الشحمية الخبيثة هي أورام نادرة للانسجة الرخوة تنشأ من الأنسجة الدهنية . تمثل % 1 من جميع أنواع السرطان و % 15_20 من الأورام اللحمية للانسجة الرخوة .
ما بين 2010 و 2020 جمعت 21 حالة من قسم علم الأمراض التشريحي في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش.

و كان لدينا متوسط عمري للمرضى 50 عاما. وكان الجنس الذكري هو الأكثر هيمنة .
تورم الأنسجة اللينة هو العلامة المنبهة الرئيسية مع ميل للأطراف السفلية، خاصة الفخذ.
الورم الشحمي الجيد التمايز هو النوع النسيجي الأكثر انتشارا % 52 متبوعا بالورم الشحمي المخاطي.
الصور الإشعاعية المعيارية أنجزت بالنسبة لكل الحالات التخطيط بالصدى أنجز بالنسبة ل 16 حالة التصوير المقطعي أنجز ل 15 حالة بالنسبة للرنين المغناطيسي فقد أنجز ل 12 حالة والموجات فوق الصوتية دوبلر في حالتين .

لم يجد التشخيص العام أي إصابة عائلية و تم تشخيص حالة إنبات واحدة.
العلاج الجراحي خص في 20 حالة و قد شملت استئصال تحفظي للورم في % 90 مع تكملة بالعلاج الإشعاعي ل 17 حالة وحالة واحدة استفادت من العلاج الكيميائي.
وقد تميز تطور المرض ب 5 حالات انتكاس محلي وعثر على حالة واحدة من ورم خبيث إنباتي.



BIBLIOGRAPHIE



1. **honoré C Méeus, stoeckle E Bonvalot S.**
Soft tissue sarcoma in France in 2015 Epidemiology classification and organization of clinical care J. ViscSurg 2015
2. **« Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al.**
World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press 2013. »
3. **F.Lintz, A.Moreau, E.Cassagneau, O.Maillard, D.Waast, F.Gouin**
Sarcomes des tissus mous: étude des marges de résection Study of de margins after resection of soft tissue sarcomas Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique (2009) 107
4. **Bowden L, Booher RJ**
the principles and techniques of resection of soft parts of sarcoma Surgery (1958) 44:963–77
5. **Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM**
The effect of anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcomas of the thigh Cancer (1981) 47:1005–22
6. **Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF.**
Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. Arch Surg 1992; 127: 1379–85.
7. **Pedeutour F, Forus A, Coindre JM, Berner JM, Nicolo G, Michiels JF et al.**
Structure of the supernumerary ring and giant rod chromosomes in adipose tissue tumors. Genes Chromosomes Cancer 1999; 24: 30–41.
8. **Mitelman F, Johansson B, Mertens F.**
Mitelman Database of chromosome aberrations in cancer, 2003.
[Http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman](http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman)
9. **Mandahl N.**
Liposarcoma/malignant lipomatous tumors.
Atlas Genet Cyto-genet Oncol Haematol 2000.
<http://www.infobiogen.fr/services/chromcancertumors/liposarc5029.html>.
10. **Fritz B, Schubert F, Wrobel G, Schwaenen C, Wessendorf S, Nessling M et al.**
Microarray-based copy number and expression profiling in dedifferentiated pleiomorphic liposarcoma. Cancer Res 2002 ; 62 : 2993–8.

11. **Mariani O, Brennetot C, Coindre JM, et al.**
JUN oncogene amplification and over expression block adipocytic Differentiation in highly aggressive sarcomas. *Cancer Cell* 2007; 11: 361–74.
12. **Chibon F, Mariani O, Derré J et al**
ASKI (MAP3K5) as a potential therapeutic target in malignant fibrous histiocytomas with 12q14–15 and 6q23 amplifications.
Genes Chromosomes Cancer (2004); 40:32–37
13. **Pedeutour F,**
Foa C et le groupe français de cytogénétique oncologique de la cytogénétique à la cytogénomique des tumeurs adipocytaires. 1. Tumeurs adipocytaires bénignes.
Bull Cancer 2002; 89: 689–95.
14. **Momand J, Jung D, Wilczinski S, Niland J.**
The MDM2 gene amplification database. *Nucleic Acids Res* 1998; 26 (15):3453–9.
15. **Dworakowska D, Jassem J, Peters B, Dziadziuszko R, Zylicz M, et al.**
MDM2 gene amplification: a new independent factor of adverse prognosis in non–small cell lung cancer (NNSCLL).
Lung Cancer 2004; 43(3):285–95.
16. **Mu Z, Hachem P, Agrawal S, Pollack A.**
Antisense MDM2 oligonucleotides restore the apoptotic response of prostate cancer–cells to androgen deprivation.
Prostate 2004; 60(3):187–96.
17. **Leach FS, Tokino T, Meltzer P, Burrell M, Oliner JD, Smith S, et al.**
P53 Mutation and MDM2 amplification in human soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 1993.53(10):2231–4.
18. **Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B.**
Amplification of a gene encoding a p53–associated protein in human sarcomas, *Nature* 1992; 358(6381):80–3.
19. **Pedeutour F, Suijkerbuijk RF, Van Gaal J, Van de Klundert W, Coindre JM, Van Haelst A, et al.**
Chromosome 12 origin in rings and giant markers in well differentiated liposarcoma.
Cancer genet Cytogenet 1993; 66(2):133–4.

20. **Pseudotour F, Suijkerbuijk RF, Forus A, Van Gaal J, Van de Klundert W, Coindre JM et al.**
Complex composition and co-amplification of SAS and MDM2 in ring and giant rod marker chromosomes in well-differentiated liposarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 10(2):85-94.
21. **Coindre JM, Bedossa P, Buinguyen Binh M.**
Comparaison entre Immunophénotype et Altérations génétiques caractérisant les sarcomes des tissus mous : expression de MDM2, CDK4, C-JUN et RB1 dans une série de 100cas.
Université PIERRE ET MARIE CURIE. Année 2004.
22. **Odette Mariani, Alain Aurias Institut Curie, génétique et biologie des cancers.**
L'oncogène JUN démasqué, volume 24, Janvier 2008.
23. **Jochum W, Passegue E, Wagner EF.**
AP-1 in mouse development and tumorigenesis.
Oncogene 2001; 20: 2401-12.
24. **Vogt, PK. Jun, the oncoprotein.**
Oncogene 2001 ; 20 : 2365-77.
25. **Mariani O, Brennetot C, Coindre JM, et al.**
JUN oncogene amplification and over expression block adipocytic differentiation in highly aggressive sarcomas.
Cancer Cell 2007; 11: 361-74.
26. **Castriota G, Thompson GM, Lin Y et al**
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists inhibit adipocyte expression of alpha1-acid glycoprotein. *Cell Biol Int* (2007) 31:586-591
27. **EDLAND K.W.**
Liposarcoma: a retrospective study of fifteen cases, a review of literature and discussion of radiosensitivité *Am. J. Roentgenol.*
28. **Dufour M.**
Lésions des parties molles. CHU de Rennes Fév. 1995.
29. **S. Taieb a, L. Ceugnart a, H. Gauthier b, N. Penel c, L. Vanseymortier**
Sarcome des tissus mou des extrémités, rôle de l'imagerie dans la prise en charge initial.
Cancer radiothérapie ISSN 1278-3218

30. **DESCHEPPER, DE BEUCKELEER LH.**
Imagerie des tumeurs des parties molles.
EMC ; 1999, 31,750-A-10
31. **CASPER E.S et COLL.**
Preoperative and post operative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma.
Cancer 1994;73-1077-85
32. **thèse nationale Numéro 155/2018)**
33. **Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al.**
World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press 2013.
34. **VENDERBROCK A.**
Sarcomes des tissus mous de l'adulte ; existe-t-il une amélioration de leur prise en charge ?
Thèse de médecine ; faculté de René Descartes PARIS 5, 2006
35. **World Health Organization et International Agency for Research on Cancer,**
WHO classification of tumors of soft tissue and bone, 4th ed. Lyon: IARC Press, 2013.
36. **Enzinger F M,**
Wlinslow D J Liposarcoma. A study of 103 cases. Virchows Arch [A] 1962; 335: 367-88.
37. **Christopher Fletcher, Julia Bridge, Pancreas Hogendoorn, Mertens Frederik. WHO**
Classification of tumors of soft tissue and bone 4th edition.
38. **Coindre J-M, Pédeutour F, Aurias A.**
Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. Virchows Arch Int J Pathol.
Février 2010; 456(2):167-79.
39. **Binh MBN, Sastre-Garau X, Guillou L, de Pinieux G, Terrier P, Lagacé R, et al.**
MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. Am J Surg Pathol. Oct 2005; 29(10):1340-7.

40. **Zhang H, Erickson-Johnson M, Wang X, Oliveira JL, Nascimento AG, Sim FH, et al.**
Molecular testing for lipomatous tumors: critical analysis and test recommendations based on the analysis of 405 extremity-based tumors. *Am J Surg Pathol.* Sept 2010; 34(9):1304-11.
41. **Mariño-Enríquez A, Bovée JVMG.**
Molecular Pathogenesis and Diagnostic, Prognostic and Predictive Molecular Markers in Sarcoma. *Surg Pathol Clin.* Sept 2016;9(3):457-73.
42. **Sirvent N, Coindre J-M, Maire G, Hostein I, Keslair F, Guillou L, et al.**
Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am J Surg Pathol.* Oct 2007; 31(10):1476-89.
43. **Mariño-Enríquez A, Fletcher CDM, Dal Cin P, Hornick JL.**
Dedifferentiated liposarcoma with « homologous » lipoblastic (pleomorphic liposarcoma-like) differentiation: clinicopathologic and molecular analysis of a series suggesting revised diagnostic criteria.
Am J Surg Pathol. Août 2010; 34(8):1122-31.
44. **HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2018**
MASSE DU TISSU ADIPEUX : INFLAMMATION, PSEUDO-TUMEURS ET TUMEURS : L'EVENTAIL « CORNELIEN »
45. **Bulletin du Cancer, Volume 90, Numéro 10,887-95 Octobre 2003.**
46. **Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF.**
Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg* 1992; 127: 1379-85.
47. **Laskin WB, Silverman TA, Enzinger FM.**
Post-irradiation soft tissue sarcoma: analysis of 53 cases. *Cancer* 1988; 62: 2330-40.
48. **Robinson E, Neugut AI, Wylie P.**
Clinical aspects of post-irradiation sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 233-40.
49. **EDLAND K.W.**
Liposarcoma: a retrospective study of fifteen cases, a review of literature and discussion of radiosensitivité *Am. J.Roentgenol.*

50. **Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al.**
Prognostic factors for patients with localized soft tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer* 2003; 97(10):2530–43
51. **COINDRE JM, TERRIER P, BUI NB et al.**
Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma.
A study on 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma group. *J Clin Oncol* 1996; (14): 869–77.
52. **Groupe sarcomes FNCLCC,**
Facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous 2004 ; tome II : 493–506.
53. **GUILLOU L COINDRE JM BONICHON F TERRIER P COLLIN F et al.**
Comparative study of the National Cancer Institute and the French Federation of cancer centers sarcoma group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997; 15(1): 350–62
54. **TROVICK CS, BAUER HC, ALVEGARD TA, ANDERSON H, BERLIN O et al.**
Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically treated patients from the Scandinavian sarcoma group register. *Euro J Cancer* 2000; 36(6):710–6
55. **GUSTAFSON P.**
Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients *Acta Orthop Scand suppl* 1994; 259:1–31
56. **LACK EE, STEINBERG SM, WHITE DE, KINSELL T, CHANG AE, et al.**
Extremity soft tissue sarcoma: analysis of prognostic variables in 300 cases and evaluation of tumor necrosis as a factor in stratifying higher-grade sarcomas *J Surg Oncol* 1989; 41(4):263–73
57. **MANDARD AM PETIOT JF MONARY J et al.**
Prognostic factors in soft tissue sarcomas; a multivariate analysis of 109 cases *Cancer* 1989; 63(7):1437–51
58. **COINDRE JM, TERRIER P, GUILLOU L, LE DOUSSAL V, COLLIN F, RANCHER D et al.**
Predictive value of grade from metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcoma.
A study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 91(10):1914–26

59. **RAVAUD A, BUI NB, COINDRE JM, LAGARDE P, TRAMOND P, et al.**
Prognostic variables for the selection of patients with operable soft tissue sarcomas to be considered in adjuvant chemotherapy trials. Br J Cancer 1992; 66(5): 961–9
60. **VRAA S, KELLER J, NIELSEN OS, JURICK AG, JENSEN OM,**
Soft tissue sarcoma of the thigh: surgical margin influences local recurrence but not survival in 152 patients.
Acta Orthop Scand 2001, 72(1): 72–7
61. **GERRAND CH, BELL RS, WUNDER JS, O’SULLIVAN B, et al.**
Influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity.
Cancer 2003; 97(2): 485–92
62. **STEFANOVSKI PD, BIDOLI E, DE PAOLI A, BUONADONA A, BOZ G, LIBRA M, et al.**
Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients. Eur J Surg Oncol 2002; 28(2): 153–64
63. **J.-Y. Blay, J. Fayette et I. Ray-Coquard.**
Les thérapies ciblées ou le traitement des mécanismes moléculaires de la progression tumorale.
Bulletin du cancer volume 93– N°8–2006.
64. **C. Dreyer, E. Raymond, S. Faivre.**
Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides.
La Revue de médecine interne 30 – p (416–424)–2009.
65. **CHANG H.R., COLLIN C., HAJDU S. et COLL.**
The prognostic value of histological subtypes in primary extremity liposarcoma. Cancer 1989; 64; 1514 –20
66. **KENAN S., KLEIN M., MICHAEL M.L.**
Juxtacortical liposarcoma: a case report and review of literature. Clin. Orthop. 1989, 243: 225–229
67. **ROBBINS S.L., COTRAN R.S.**
Liposarcomes In: Pathologie base morphologique et physiopathologique des maladies.
Ed. Française Y. LE CHARPENTIER. PICCIN. 1988; 211

68. **EDLAND K.W.**
Liposarcoma: a retrospective study of fifteen cases, a review of literature and discussion of radiosensitivité Am. J.Roentgenol.
69. **Dufour M.**
Lésions des parties molles. CHU de Rennes Fév. 1995.
70. **B.N. Bui, Y. Blay**
Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome es tissus mous. Mars 2006
71. **CHARLES N. CAT TO N, BRIAN O' SULLIVA N, CYRU SKOTWALL.**
Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma.
Int. j. radiation oncology biol. phys. 1994. 29, 5: 1005–1010.
72. **WILLIAM F. SINDELAR, TIMOTHY J, PAULINE W. CHEN, THOMAS F.DELANEY.**
Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas.
Arch surg. 1993; 128: 402–410.
73. **Drevelgas A, Pilavaki M, Choumouzi D.**
Lipomatous tumors of soft tissue: MR appearance with histological correlation. Eur J Radiol 2004; 50(3):257–67.
74. **Alfushs, Henroi PH, Walter F, Lochvm S, J Stines.**
"Les liposarcomes". Journal de radiologie Paris, vol 83, N9–c1, P1035.
75. **Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MAA.**
PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. Eur J Nucl Med 1999; 26:22–30.
76. **Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM.**
The effect of anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcomas of thigh. Cancer 1981, 47; 1005–2

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي،
نقية مما يشينها تجاه الله ورَسُولِهِ والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 017

سنة 2021

**الأورام الشحمية الخبيثة تجربة قسم علم الأمراض التشريحي
بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش دراسة رجعية
لـ 10 سنوات من يناير 2010 الى يناير 2020**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/2/15
من طرف

السيدة بسمة مهروش

المزودة في مراكش 1995/11/01 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الأورام الشحمية الخبيثة – الكيمياء النسيجية المناعية – البيولوجيا الجزيئية

اللجنة

الرئيس

ن. المنصوري الحطاب

السيدة

أستاذة في جراحة الوجه والفكين

المشرف

أ. فخري

السيد

أستاذ في علم الأنسجة الأجنة والوراثة الخلوية

ح. رايس

السيدة

أستاذة في علم التشريح المرضي

م. الخوشاني

السيدة

أستاذة الأمراض السرطانية والعلاج بالأشعة

{
الحكام