



Université de Nantes



— — — —
Faculté de Médecine
— — — —

Année 2008

N° 149

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES d'Oncologie option Hématologie

par

Sophie Sadot épouse Lebouvier

née le 21 juillet 1977 à Caen

— — — —
présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2008
— — — —

**EXPRESSION DU SYNDECAN-1
DANS LES CARCINOMES**

— — — —
Président : Monsieur le Professeur François-Régis Bataille
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mario Campone

Table des matières

Table des illustrations et tableaux	5
Introduction.....	6
1 Méthodes	7
1.1 Revue de la littérature.....	7
1.2 Techniques	7
1.2.1 Immunohistochimie.....	7
1.2.2 PCR.....	8
1.2.3 Western Blot.....	8
1.2.4 Dosage sanguin.....	8
1.3 Analyses statistiques	8
1.4 Limites	8
2 Résultats	9
2.1 Syndecan-1 épithélial et stromal.....	9
2.1.1 Dysplasie et carcinome in situ	9
2.1.2 Carcinome invasif	10
2.1.3 Carcinome avec atteinte ganglionnaire et métastatique.....	17
2.2 Syndecan-1 soluble.....	17
3 Discussion	19
3.1 Le syndecan-1 et la transition épithélio-mésenchymateuse.....	19
3.1.1 Le syndecan-1	19
3.1.2 La transition épithélio-mésenchymateuse	24
3.1.3 Le rôle du syndecan-1.....	26
3.2 Le syndecan-1 et le microenvironnement.....	28
3.2.1 Le syndecan-1 dans les hémopathies malignes.....	28
3.2.2 Le stroma	30

3.3	Applications pratiques.....	33
3.3.1	Le Syndecan-1 facteur pronostique	33
3.3.2	Le Syndecan-1 cible thérapeutique	33
	Conclusion	35
	Annexes	36
	Références.....	44

TABLE DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX

Figure 1 : Expression du syndecan-1 dans les carcinomes mammaires.....	16
Figure 2 : Structure du syndecan-1	21
Figure 3 : Exemples de ligands du syndecan-1.....	21
Figure 4 : Fonctions du syndecan-1.....	23
Figure 5 : Cellules épithéliales et mésenchymateuses.....	25
Figure 6 : L'invasion tumorale	27
Figure 7 : Interactions entre le stroma et les cellules carcinomateuses.....	32
Tableau 1 : Expression du syndecan-1 dans les cancers de la sphère ORL	37
Tableau 2 : Expression du syndecan-1 dans les cancers intra-thoraciques	38
Tableau 3 : Expression du syndecan-1 dans les cancers digestifs.....	39
Tableau 4 : Expression du syndecan-1 dans les cancers gynécologiques	40
Tableau 5 : Expression du syndecan-1 dans les cancers de la prostate.....	41
Tableau 6 : Expression du syndecan-1 dans les cancers du sein.....	42
Tableau 7 : Taux de syndecan-1 soluble dans les carcinomes et les hémopathies malignes	43

INTRODUCTION

A l'heure où la communauté scientifique accède à la connaissance de la genèse des cancers, de nombreuses questions relatives à leur évolution demeurent. Pourquoi les capacités d'invasion sont-elles si différentes d'une tumeur à l'autre et comment parvenir à mieux identifier les maladies agressives qui échappent encore à nos traitements ?

L'invasion tumorale est caractérisée par une modification de la morphologie épithéliale des cellules malignes en cellules d'allure mésenchymateuse. La transition épithélio-mésenchymateuse, phénomène bien connu en embryogénèse, permet à la cellule épithéliale d'outrepasser les contraintes physiques imposées par les jonctions intercellulaires pour se mobiliser plus aisément. L'acquisition de cette propriété est fondamentale pour l'envahissement des tissus adjacents et la formation des métastases.

Le syndecan-1 ou CD138 est un héparane-sulfate protéoglycane transmembranaire présent à la surface de la majorité des cellules épithéliales dont les fonctions sont multiples. Il intervient notamment dans la conservation de la structure cellulaire et la régulation des signaux de croissance. Une étude récente portant sur le cancer du sein constate que la perte de l'expression épithéliale du syndecan-1 et son apparition dans le stroma réactif constituent un facteur de mauvais pronostic [1].

Notre revue de la littérature ambitionne de démontrer que cette modification d'expression du syndecan-1 est un événement largement partagé par les carcinomes, qui survient lors de l'invasion tumorale. La disparition du syndecan-1 de la surface cellulaire reflète la transition épithélio-mésenchymateuse alors que son apparition dans le stroma illustre les liens étroits qui unissent la tumeur à son microenvironnement.

1 METHODES

1.1 REVUE DE LA LITTERATURE

La recherche a été effectuée parmi les études répertoriées dans la base de données Medline en utilisant les mots clefs « syndecan-1 » et « neoplasms » sans limitation de date ni de revue. La bibliographie de ces articles a ensuite été analysée à la recherche de références supplémentaires susceptibles d'enrichir la revue ou la discussion. Seules les études basées sur l'immunohistochimie ont été intégrées à l'analyse critique.

1.2 TECHNIQUES

L'immunohistochimie permet de mettre en évidence l'expression du syndecan-1 au niveau de la cellule tumorale ou du stroma. Des techniques basées sur l'extraction d'ARN ou de protéines sont parfois employées pour compléter les résultats obtenus.

1.2.1 IMMUNOHISTOCHIMIE

L'immunohistochimie est une technique dont les multiples étapes varient d'une équipe à l'autre principalement dans le choix de l'anticorps primaire, de l'anticorps secondaire et de leurs dilutions. Il existe plus de 60 anticorps anti-CD138 disponibles sur le marché, la majorité reconnaissant la partie extracellulaire de la molécule. Les trois anticorps les plus utilisés dans les études sont le B-B4 qui reconnaît le domaine extracellulaire glycosylé du syndecan-1 (acides aminés 90 à 93), le MI15 dont une partie du domaine de fixation est commun avec le B-B4 et le 104-9 qui reconnaît la partie protéique centrale (acides aminés 88 à 110). La technique s'applique sur des coupes de tissu congelées ou fixées en paraffine.

L'analyse des résultats est effectuée selon les cas en pourcentage de cellules présentant une immunofixation positive, en score d'intensité de fixation ou l'association des deux. Les seuils définissant la positivité de l'expression sont très variables, allant de 5% à 90% et répartis pour la majorité des études en catégories (absente, faible, moyenne, forte). Certains auteurs ne fixent pas de seuils, d'autres utilisent le pourcentage de cellules exprimant le syndecan-1 comme une variable continue. Une double lecture est souvent effectuée, particulièrement dans les études dont les résultats sont basés sur l'intensité de la fixation.

1.2.2 PCR

La réaction en chaîne par polymérase ou PCR (Polymerase Chain Reaction) est utilisée en association avec une méthode de transcription inverse (RT-PCR) afin de détecter au sein d'une cellule le transcrit du gène du syndecan-1. Seule la PCR en temps réel ou PCR quantitative permet de quantifier l'expression de l'ARNm. 13% des publications associent une technique de PCR à d'immunohistochimie.

1.2.3 WESTERN BLOT

La technique de Western Blot complète l'immunohistochimie dans 6% des études. Elle permet de mettre en évidence et d'évaluer la concentration du syndecan-1 dans un échantillon donné. Les anticorps primaires utilisés sont les mêmes.

1.2.4 DOSAGE SANGUIN

Le taux sérique de syndecan-1 soluble est détectable et dosable par méthode ELISA par l'intermédiaire de kits préparés avec le B-B4 dont l'utilisation est très standardisée. Elle est appliquée ici au sérum des patients. Le seuil limite est fixé dans chaque étude à la médiane des valeurs de la population ou au 1/3 supérieur.

1.3 ANALYSES STATISTIQUES

Une seule étude publiée sur le syndecan-1 est de nature prospective. Toutes les autres sont rétrospectives. Les tests statistiques utilisés dépendent du choix de répartition de l'expression du syndecan-1 en variable ordinale (tests de Mann-Whitney et Kruskal-Wallis) ou en catégories (tests de Fischer ou du χ^2). Le modèle de Cox est souvent appliqué pour explorer la relation entre l'expression du syndecan-1 et la survie.

1.4 LIMITES

L'interprétation des résultats issus de cette revue de la littérature est limitée par l'extrême hétérogénéité des études, en particulier de leurs techniques de détection et des populations cibles. Le recrutement des patients s'étale parfois sur plus de dix ans et les traitements reçus sont rarement ou incomplètement décrits.

2 RESULTATS

Notre recherche a permis d'identifier 55 articles traitant de l'expression tissulaire du syndecan-1 dans les carcinomes et 3 articles portant sur le dosage sérique du syndecan-1 soluble. Afin de mieux comprendre l'évolution de l'expression épithéliale et stromale du syndecan-1, les résultats sont rapportés selon les grandes étapes de la carcinogénèse : dysplasie, carcinome in situ, carcinome invasif et carcinome avec envahissement ganglionnaire ou métastase.

2.1 SYNDECAN-1 EPITHELIAL ET STROMAL

2.1.1 DYSPLASIE ET CARCINOME IN SITU

L'expression du syndecan-1 au sein des lésions précancéreuses et des carcinomes in situ est rapportée dans trois localisations distinctes, la sphère ORL, le col de l'utérus et le colon.

La sphère ORL est tapissée d'un épithélium stratifié exprimant le syndecan-1 de façon diffuse et forte à l'exception de la couche basale et de la surface kératinisée. L'expression épithéliale du syndecan-1 diminue avec l'augmentation du degré de dysplasie des lésions. Cette perte s'accroît lors de la transformation en carcinome in situ ou en carcinome invasif [2, 3].

Au niveau du col utérin, le syndecan-1 est présent jusqu'à la surface de l'épithélium avec un gradient de décroissance qui s'accroît dans la moitié la plus superficielle. Les lésions de néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) de grade I sont caractérisées par une modification de l'expression du syndecan-1 au profit des couches cellulaires les plus superficielles. Il existe ensuite une diminution de cette expression épithéliale lors de la progression tumorale vers les CIN de grade supérieur et les lésions micro-invasives [4-6].

Le même processus est retrouvé dans les épithéliums glandulaires. Le tissu colique normal exprime le syndecan-1 intensément autour de la membrane baso-latérale de l'épithélium. Cette expression n'est pas modifiée dans les adénomes présentant des dysplasies faibles ou modérées. Il existe en revanche une perte de l'expression épithéliale du syndecan-1 dans les dysplasies sévères et lors de la transformation en adénocarcinome [7].

Il semble donc que la disparition de l'expression du syndecan-1 soit un élément précoce de la transformation maligne et que ce phénomène s'amplifie lors de l'acquisition des propriétés invasives.

2.1.2 CARCINOME INVASIF

L'expression épithéliale du syndecan-1 a été étudiée dans tous les carcinomes invasifs à l'exception des primitifs vésicaux. L'expression stromale est décrite dans une dizaine de publications.

2.1.2.1 Cancers de la sphère ORL

Les premiers travaux et sans doute les plus nombreux ont été effectués sur les cancers de la sphère ORL (tableau 1). L'agressivité de ces carcinomes est variable selon leur localisation anatomique mais leur mode de dissémination essentiellement loco-régionale leur est commun. Trois études effectuées sur des populations de carcinomes épidermoïdes de localisations variées rapportent une diminution de l'expression épithéliale du syndecan-1 par rapport aux carcinomes in situ, plus marquée dans les lésions indifférenciées, de grande taille et avec envahissement ganglionnaire [8, 9]. La cohorte la plus importante et la moins hétérogène regroupe des patients traités par chirurgie puis radiothérapie pour un carcinome localement avancé. En analyse multivariée, la perte de l'expression épithéliale du syndecan-1 est un facteur de mauvais pronostic [10].

Il est intéressant de noter qu'au sein de ces tumeurs, les tumeurs du larynx de localisation glottique, de bien meilleur pronostic du fait de leur absence de drainage lymphatique, ont une expression épithéliale similaire au tissu normal dans plus de la moitié des cas [11]. Les cancers de la cavité buccale qui ont une propension bien spécifique à l'invasion tissulaire locale sont caractérisés par une diminution de l'expression épithéliale du syndecan-1 prédominant en périphérie tumorale. Cette perte est plus importante dans les tumeurs volumineuses, indifférenciées et présentant un mode d'invasion agressif [12]. La diminution de l'expression épithéliale du syndecan-1 est là encore facteur de mauvais pronostic en analyse multivariée, à l'égal de l'atteinte ganglionnaire et du grade de malignité du front d'invasion tumorale [13].

Le syndecan-1 est observé dans le stroma des carcinomes de la sphère ORL, plus fréquemment lorsque l'infiltration tumorale est faite de cellules isolées et plus intensément dans les tumeurs indifférenciées [9]. Máthé s'intéresse particulièrement à sa valeur pronostique sur une population très homogène de cancers de la langue classés T2 ayant bénéficié d'un traitement standardisé. La présence de syndecan-1 dans le stroma est significativement corrélée à une survie plus courte [14].

La seule étude prospective de cette revue porte sur l'évolution de l'expression épithéliale du syndecan-1 dans des tumeurs de la langue traitées par chimiothérapie. Il semble, sous réserve du

faible nombre de patients, que l'augmentation de l'expression épithéliale du syndecan-1 après traitement ait une influence favorable sur la survie [15].

2.1.2.2 Cancers de la thyroïde

Deux études ont été publiées sur les cancers de la thyroïde sans qu'il soit possible d'en tirer des conclusions. Les auteurs s'opposent en effet à la fois sur l'expression épithéliale du syndecan-1 dans le tissu normal et dans les différents types de carcinomes invasifs [16, 17]. Mitselou observe une décroissance progressive de l'expression épithéliale du syndecan-1 dans les hyperplasies, les adénomes et les carcinomes. Le syndecan-1 est absent ou présent très faiblement dans les deux formes les plus agressives, les cancers médullaires de la thyroïde et les carcinomes anaplasiques. Ito, qui obtient des résultats d'expression épithéliale opposés, décrit l'apparition d'une expression du syndecan-1 dans le stroma des formes peu différenciées mais n'analyse pas sa répercussion sur la survie.

2.1.2.3 Cancers intra-thoraciques

Malgré leur diversité, tous les types de cancers bronchiques expriment le syndecan-1, principalement au niveau des cellules de la périphérie tumorale. L'expression épithéliale du syndecan-1 est corrélée au degré de différenciation et au type histologique, plus élevée dans les carcinomes épidermoïdes que dans les adénocarcinomes et les tumeurs bronchiques à petites cellules (tableau 2) [18-20].

Le caractère pronostique de l'expression épithéliale est discuté. Elle est corrélée à une meilleure survie dans l'étude de Shah qui analyse une population de patients atteints pour la majorité d'adénocarcinomes bronchiques de stade I traités par exérèse chirurgicale [19]. Elle perd toute valeur dans celle d'Anttonen composée exclusivement de carcinomes épidermoïdes de stade plus avancé mais ayant également bénéficié d'une chirurgie d'exérèse plus ou moins associée à une radiothérapie ou une chimiothérapie complémentaire [20]. L'expression du récepteur de l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) est par ailleurs indépendante de celle du syndecan-1 [21].

Une seule étude porte sur les mésothéliomes. Tout comme les cellules alvéolaires, les cellules mésothéliales normales expriment le syndecan-1 à leur surface. La perte de l'expression épithéliale du syndecan-1 est significativement plus marquée dans les mésothéliomes de type sarcomatoïde (variante rare mais agressive) que dans les mésothéliomes de type épithélial. La perte du syndecan-1 semble corrélée à une survie plus courte sous réserve de l'absence d'analyse multivariée [22].

L'expression du syndecan-1 dans le stroma des tumeurs intra-thoraciques n'est pas décrite.

2.1.2.4 Cancers digestifs

L'expression du syndecan-1 dans les cancers de la sphère digestive est sujet à controverse. Certains auteurs opposent le cancer du pancréas aux autres carcinomes émettant l'hypothèse d'une dualité du syndecan-1 selon sa localisation. Cette idée s'appuie en particulier sur le travail de Conejo qui observe dans son étude que le tissu pancréatique normal exprime peu le syndecan-1, essentiellement dans le cytoplasme des cellules canalaire, et que cette expression augmente dans les zones de métaplasie de pancréatite chronique et davantage encore dans les cellules tumorales. En RT-PCR quantitative, le taux d'ARNm de syndecan-1 est 4,5 fois supérieur au tissu sain dans la pancréatite chronique et 10,6 fois dans le tissu tumoral. Cette différence entre tissu sain et tumoral n'est pas retrouvée dans les cancers coliques, œsophagiens, gastriques et hépatiques [23].

Il existe en effet au niveau du colon une perte d'expression du syndecan-1 épithélial qui apparaît, on l'a vu, relativement tôt dans la carcinogénèse. Cette perte d'expression est corrélée au stade avancé, à l'envahissement ganglionnaire et au caractère indifférencié des tumeurs. La persistance de l'expression épithéliale du syndecan-1 n'apparaît comme facteur pronostique favorable en analyse multivariée que dans une seule étude. L'expression du syndecan-1 stromal est observée dans des proportions variables, sans lien évident avec les critères anatomo-cliniques classiques, et n'influence pas la survie [24-26].

Au niveau de la muqueuse gastrique, le syndecan-1 est observé à la partie baso-latérale des cellules de l'épithélium cryptique. Dans les stades très précoces de cancer gastrique ne dépassant pas la sous-muqueuse, l'expression du syndecan-1 est abaissée plus particulièrement dans le sous-type gastrique de la classification de Ohmura (gastrique, ordinaire, intestinal ou nul) considéré comme plus agressif [27, 28]. Dans les adénocarcinomes gastriques plus avancés traités par chirurgie, la perte d'expression épithéliale du syndecan-1 est corrélée à la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, la présence de métastases et l'apparition du syndecan-1 dans le stroma. La perte d'expression épithéliale est un facteur de mauvais pronostic dans l'une des deux études publiées ; la présence de syndecan-1 dans le stroma l'est dans l'autre [29, 30].

De la même manière, l'œsophage est tapissé d'un épithélium riche en syndecan-1 dont l'expression décroît significativement dans les tumeurs envahissant la musculature, plus particulièrement au niveau du front d'invasion tumorale [31].

Si l'on compare le foie et les voies biliaires aux structures digestives, on constate que malgré une histologie radicalement différente, le tissu hépatique exprime fortement le syndecan-1 tant au

niveau des hépatocytes que des cellules épithéliales des canaux biliaires. Cette expression est conservée dans les zones de cirrhose ou d'hépatite, au contraire du tissu tumoral où sa diminution est corrélée à la taille tumorale, la présence de métastases intra ou extra-hépatiques et la différenciation histologique. La perte de l'expression épithéliale du syndecan-1 n'a pas de valeur pronostique significative, la présence de syndecan-1 dans le stroma n'est pas décrite [32, 33]. Les travaux traitant des cholangiocarcinomes rapportent quant à eux des résultats divergents expliqués par de très faibles cohortes [34, 35].

Le tissu épithélial réparti sur l'ensemble du tube digestif et le tissu hépatique ont donc une expression du syndecan-1 similaires. Si l'on interprète différemment les données de Conejo, on peut supposer que l'augmentation de la synthèse du syndecan-1 dans un tissu carcinomateux qui ne l'exprime pas à l'état basal soit une étape obligatoire et précoce de la carcinogénèse et que l'expression du syndecan-1 diminue ensuite à l'instar des autres carcinomes avec la dédifférenciation cellulaire. Juuti corrobore cette hypothèse dans son étude portant sur des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas opéré. Elle constate que près de la moitié des tumeurs expriment le syndecan-1 au niveau épithélial et que près de la moitié également l'expriment au niveau stromal, plus particulièrement les lésions de la queue du pancréas et les lésions indifférenciées. Aucun lien statistique n'est retrouvé entre expression stromale et épithéliale mais les patients ayant une expression épithéliale conservée et une absence d'expression stromale semblent avoir un meilleur pronostic que les autres. En analyse multivariée, seule la présence de syndecan-1 dans le stroma est un facteur pronostique péjoratif valide [36].

2.1.2.5 Cancers gynécologiques

Le même phénomène se produit au niveau de l'ovaire et de l'endomètre qui n'expriment pas ou peu le syndecan-1 à l'état normal (tableau 4).

Le tissu myomateux de l'endomètre, comme le tissu hyperplasique, est dépourvu de syndecan-1. On le voit apparaître dans les carcinomes invasifs, fortement au niveau de l'épithélium glandulaire et de l'épithélium luminal, plus faiblement au niveau du stroma [37]. La perte de l'expression épithéliale du syndecan-1 est alors corrélée au stade, au grade histologique et à la présence de métastases ganglionnaires ou péritonéales [38]. L'expression stromale est significativement augmentée dans les tumeurs de haut grade. Comme dans le pancréas, les patientes ayant conservé une expression épithéliale du syndecan-1 mais n'exprimant pas ou peu de syndecan-1 dans le stroma semblent avoir

une meilleure survie sans maladie et une meilleure survie globale. Une expression forte de syndecan-1 dans le stroma est en analyse multivariée un facteur de mauvais pronostic [39].

Le syndecan-1 apparaît dans les tumeurs bénignes comme dans les tumeurs malignes de l'ovaire où il se localise préférentiellement au niveau du front d'invasion tumorale. L'expression épithéliale du syndecan-1 est corrélée au grade histologique mais pas à la survie. On observe également la présence de syndecan-1 dans les fibroblastes adjacents aux cellules cancéreuses des tumeurs borderline et des adénocarcinomes [40, 41].

L'épithélium du col utérin qui exprime le syndecan-1 de façon physiologique subit quant à lui des modifications classiques. L'expression épithéliale, plus intense dans les carcinomes épidermoïdes que dans les adénocarcinomes, décroît dans les tumeurs indifférenciées [5, 6]. Cette perte ne semble pas avoir d'influence sur le pronostic malgré une association plus fréquente à un envahissement ganglionnaire [42]. L'expression stromale du syndecan-1 n'est pas décrite.

2.1.2.6 Cancers de la prostate

Le cas des tumeurs hormono-dépendantes est plus complexe. Le syndecan-1 est normalement exprimé dans les cellules épithéliales basales des glandes prostatiques. Cette expression n'est pas modifiée dans l'hypertrophie bénigne de la prostate et diminue sensiblement dans les foyers de néoplasie intra-épithéliale de haut grade et dans les carcinomes invasifs [43, 44]. Zellweger constate toutefois dans ses études de *tissue microarray* que l'expression épithéliale du syndecan-1 est plus importante dans les tumeurs hormono-résistantes que dans les lésions intra-épithéliales ou localisées. Cette expression tend à diminuer à nouveau au stade métastatique [45]. On peut ainsi supposer que le moment très particulier de l'acquisition de l'hormono-résistance s'accompagne d'une surexpression épithéliale de syndecan-1 qui disparaît ensuite.

Deux études évoquent l'influence négative de l'expression épithéliale du syndecan-1 sur la survie mais ne confirment pas leur hypothèse en analyse multivariée, probablement en raison d'un lien entre le syndecan-1 et d'autres facteurs de mauvais pronostic comme le score de Gleason, l'atteinte ganglionnaire ou la positivité des marges chirurgicales [46, 47]. Un troisième travail constate que la persistance d'une expression épithéliale du syndecan-1 n'est statistiquement liée au taux de rechute que dans le sous-groupe des tumeurs classées Gleason 7 (tableau 5)[44].

L'expression stromale du syndecan-1 n'est pas rapportée.

2.1.2.7 Cancers du sein

L'expression du syndecan-1 dans les carcinomes mammaires est probablement celle qui fait le plus débat (tableau 6). Le tissu mammaire exprime le syndecan-1 au niveau de la partie baso-latérale des cellules de l'épithélium canalaire mais ne l'exprime pas dans les cellules lobulaires ni dans le stroma. L'expression épithéliale diminue dès le stade de carcinome canalaire in situ et s'accompagne, au stade de carcinome canalaire infiltrant, de l'apparition de syndecan-1 dans le stroma [48, 49].

Les carcinomes canauxaires infiltrants localisés et sans atteinte ganglionnaire ont une expression épithéliale de syndecan-1 d'autant plus abaissée que la tumeur est indifférenciée. Cette perte d'expression est un facteur de mauvais pronostic en analyse multivariée [1].

Les trois études s'intéressant à des stades plus avancés de cancer du sein montrent, à l'inverse, que la persistance de l'expression épithéliale du syndecan-1 est corrélée aux facteurs de mauvais pronostic classiques de cette pathologie : absence des récepteurs aux œstrogènes, grade histologique élevé, atteinte ganglionnaire et même surexpression du *Human Epidermal growth factor Receptor 2* (HER2) pour l'une d'entre elles [50-52]. L'apparition du syndecan-1 dans le stroma est fréquente mais sans lien évident avec les critères anatomo-cliniques. Lorsqu'on regarde en analyse multivariée les conséquences de la persistance de l'expression épithéliale du syndecan-1 sur la survie, seule l'étude de Barbareschi conclut à un impact négatif. Ces résultats inattendus portent sur de vastes cohortes, même si leur hétérogénéité peut être largement critiquée. De même que pour le cancer de la prostate, on peut imaginer une situation transitoire de surexpression du syndecan-1, particulièrement au moment de l'acquisition de l'hormono-résistance.

L'influence du syndecan-1 sur la chimiosensibilité n'est pour l'instant pas connue même si une petite série évoque de meilleurs résultats chez les patientes ayant une faible expression épithéliale de la molécule [53].

La majorité des études sur les carcinomes invasifs observe donc une corrélation entre la perte de l'expression épithéliale du syndecan-1 et le caractère indifférencié des cellules. L'apparition du syndecan-1 dans le stroma est visible dans de nombreuses localisations. Ces deux modifications d'expression ont une influence variable sur la survie, le plus souvent péjorative.

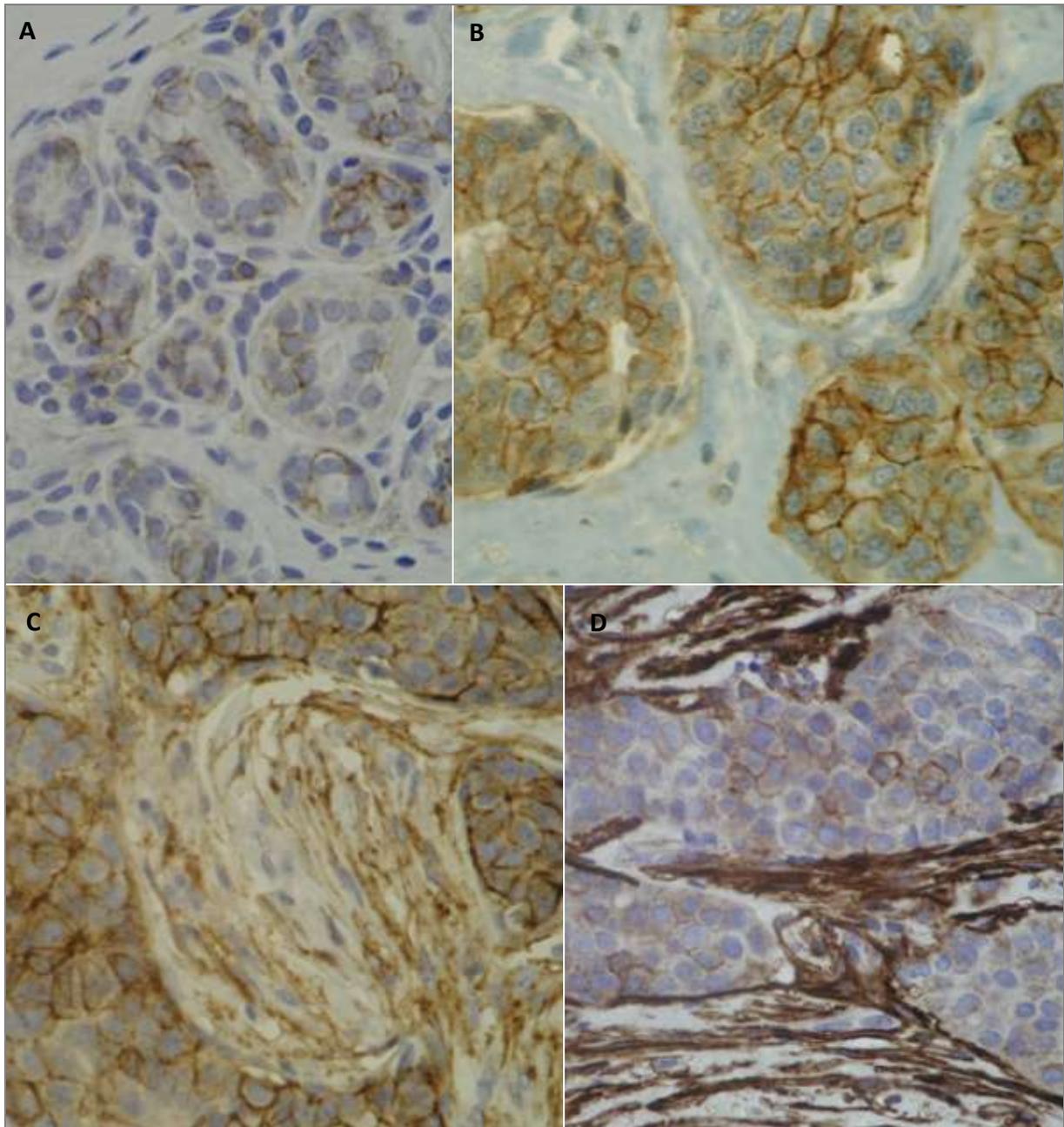


Figure 1 : Expression du syndecan-1 dans les carcinomes mammaires

A : Expression épithéliale du syndecan-1 dans le tissu mammaire normal

B, C, D : Expression du syndecan-1 dans un carcinome canalaire infiltrant avec expression épithéliale seule (B), expression épithéliale et stromale (C), expression stromale seule (D)

Photographies réalisées par le Dr Loussouarn

2.1.3 CARCINOME AVEC ATTEINTE GANGLIONNAIRE ET METASTATIQUE

Nous venons de voir que l'expression épithéliale du syndecan-1 est fréquemment abaissée lors de l'envahissement ganglionnaire en particulier au niveau des carcinomes de la sphère ORL, de l'estomac, du colon, de l'endomètre ou du col utérin. Le même phénomène s'observe lors de la dissémination métastatique dans les cancers du colon, de l'estomac, de l'endomètre, du rein et dans les hépatocarcinomes [25, 30, 32, 39, 54]. Quelques travaux ont étudié plus précisément les différences d'expression du syndecan-1 entre la tumeur primitive et les sites de progression loco-régionale et à distance.

Stanley observe dans sa série de cancers du sein que l'expression épithéliale du syndecan-1 dans les ganglions métastatiques est superposable à celle de la tumeur primitive [48]. Conejo aboutit aux mêmes conclusions dans le cancer du pancréas [23].

Dans les cancers du nasopharynx liés à l'Epstein Barr Virus, l'expression épithéliale du syndecan-1 détectée en immunohistochimie ou en RT-PCR quantitative n'est pas modifiée lors de l'évolution métastatique. On retrouve en revanche une expression stromale de syndecan-1 dans certaines lésions métastatiques qui n'existe pas dans les tumeurs primitives [55]. Une autre étude effectuée sur le cancer du rein évoque une diminution de l'expression du syndecan-1 épithélial dans les lésions métastatiques [54]. Un dernier travail portant sur le cancer de la prostate observe un niveau d'expression de syndecan-1 identique à la tumeur primitive dans les métastases osseuses ou ganglionnaires mais deux fois plus important dans les lésions secondaires viscérales [44].

Le matériel analysable dans ces études est malheureusement très faible mais il pourrait être séduisant de penser que l'expression du syndecan-1 ne soit pas modifiée dans les ganglions relais et qu'elle augmente dans les viscères afin de favoriser l'organisation de la métastase et sa croissance.

2.2 SYNDECAN-1 SOLUBLE

Le domaine extracellulaire du syndecan-1 est naturellement clivé et libéré dans la circulation sanguine. Trois études rapportent des mesures du taux sérique de syndecan-1 soluble et son impact sur la survie (tableau 7).

Dans une première étude portant sur des patients atteints d'un cancer de la sphère ORL, Anttonen compare le taux sérique de syndecan-1 au diagnostic et au cours de l'évolution tumorale. Le taux

pré-thérapeutique ne paraît pas corrélé au stade ou à l'expression tissulaire de syndecan-1. Il diminue significativement après le traitement local par radiothérapie et chirurgie. Les patients ayant eu une baisse de ce taux de plus de 10% ont une survie significativement meilleure en analyse univariée. Il est également intéressant de noter qu'il existe une élévation transitoire du syndecan-1 lors de la 2^{ème} semaine de radiothérapie correspondant probablement au clivage de la molécule lors de l'apoptose cellulaire [56].

Anttonen poursuit son analyse chez des patients traités par chimiothérapie pour un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) souvent métastatique au diagnostic. Le taux de syndecan-1 soluble initial est significativement plus élevé chez les patients que chez les sujets sains et est corrélé au taux de lactate deshydrogénase et à l'état général. Tout comme pour le stade et le performans status, l'analyse multivariée conclut à la valeur pronostique péjorative du syndecan-1 soluble [57].

La dernière étude porte également sur des patients pris en charge pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ou un cancer bronchique à petites cellules. Malgré l'hétérogénéité de la population et des traitements reçus, le taux de syndecan-1 sérique est significativement plus élevé chez les malades, quel que soit le type histologique. Ce taux est corrélé à l'état général et au stade de la maladie mais ne semble pas dépendre de l'expression tissulaire du syndecan-1. En analyse multivariée, l'augmentation du taux de syndecan-1 soluble est là encore facteur de mauvais pronostic. L'auteur constate également que les taux de *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) et de syndecan-1 sont fortement associés et qu'un taux sérique élevé de bFGF est corrélé à une moins bonne survie chez les patients atteints d'un CBNPC [58].

Il semble donc que le taux sérique de syndecan-1 soit un facteur pronostique intéressant, à la fois par sa valeur absolue au diagnostic et par le suivi de son évolution sous traitement.

3 DISCUSSION

Cette revue de la littérature nous montre que le syndecan-1 est présent à la surface de la majorité des tissus épithéliaux et que son expression diminue lors de leur transformation carcinomateuse. Certains tissus comme l'ovaire ou le pancréas expriment peu ou pas de syndecan-1 à l'état normal, l'expriment fortement lors de l'acquisition des propriétés malignes puis de moins en moins au cours de la progression tumorale. Les cancers du sein et de la prostate subissent des modifications plus complexes probablement influencées par les facteurs de croissance hormonaux. A l'inverse, le syndecan-1, absent du stroma des tissus normaux, apparaît dans de nombreux carcinomes. Ces modifications d'expression du syndecan-1 traduisent deux phénomènes indispensables à l'invasion tumorale : la transition épithélio-mésenchymateuse et l'interaction avec le microenvironnement.

3.1 LE SYNDECAN-1 ET LA TRANSITION EPITHELIO-MESENCHYMATEUSE

3.1.1 LE SYNDECAN-1

3.1.1.1 Généralités

Les syndecans sont des héparane-sulfate protéoglycanes transmembranaires de type I qui interviennent dans les liaisons intercellulaires, la régulation des signaux de prolifération et les liaisons entre la cellule et la matrice extracellulaire. Le syndecan-1 fut découvert en 1983 par Rappaport et Bernfield dans une lignée cellulaire murine d'épithélium mammaire. Nommé du grec *syndein* « attacher ensemble », il constitue le premier membre d'une famille de quatre, numérotés en fonction de la chronologie de leur découverte. Le syndecan-1 est également nommé Syndecan, le syndecan-2 Fibroglycan, le syndecan-3 N-Syndecan et le syndecan-4 Amphiglycan.

Les cellules de l'organisme expriment probablement toutes au moins l'un des quatre syndecans. Le syndecan-1 est observé durant l'embryogénèse dès le stade de blastocyste. Après la gastrulation, il prédomine dans l'ectoderme et l'endoderme qui donneront naissance aux tissus épithéliaux. Il est également exprimé dans les cellules mésenchymateuses des tissus embryonnaires précurseurs des dents, des reins, des poumons, des membres. Chez l'adulte, il prédomine au niveau des cellules épithéliales, en particulier au niveau des jonctions intercellulaires des épithéliums stratifiés. Les fibroblastes et les cellules endothéliales l'expriment peu. On le retrouve enfin sur les plasmocytes matures et les cellules lymphoïdes pré-B. Le syndecan-2 se localise plus spécifiquement à la surface

des fibroblastes, le syndecan-3 est exprimé dans le tissu nerveux et le syndecan-4 dans les tissus conjonctifs.

3.1.1.2 Structure

Les gènes des syndecans sont situés sur des chromosomes différents mais possèdent une organisation très similaire étayant l'hypothèse d'un gène ancestral commun dupliqué. Chaque gène est composé de 5 exons codant pour les différentes parties du protéoglycane. Le gène du syndecan-1 se situe sur le chromosome 2 au niveau du locus 2p24.1

Le syndecan-1, comme tous les protéoglycanes, se compose d'un cœur protéique sur lequel s'attachent des polymères de carbohydrates ou glycosaminoglycanes. Cette partie protéique centrale est constituée d'une extrémité N-terminale, d'un domaine extracellulaire, d'une partie transmembranaire hydrophobe unique et d'une courte extrémité C-terminale intra-cytoplasmique (figure 1).

La partie intra-cytoplasmique, fortement conservée, contient deux séquences C1 et C2 similaires à celles de la drosophile. La séquence C1 est composée de 13 acides aminés situés immédiatement après le domaine transmembranaire et contient une séquence pour l'ancrage des protéines contenant un domaine FERM. La séquence C2 est un térapeptide situé à l'extrémité de la protéine qui reconnaît les domaines PDZ de nombreuses protéines en particulier la synectine, la syntenine et la synbindine. C1 et C2 sont reliées par une région très variable dont le rôle est inconnu.

La partie extracellulaire du syndecan-1 contient trois sites sérine-glycine proches de l'extrémité N-terminale qui permettent l'ancrage des chaînes héparane-sulfate (HS) et deux autres sites proches de la région transmembranaire pour celui des chaînes chondroïtine-sulfate (CS) [59]. Ces chaînes glycoaminoglycanes sont des polymères de disaccharides acétylés et sulfatés de façon extrêmement variable ce qui leur offre d'innombrables possibilités de liaison et d'interaction.

3.1.1.3 Régulation

La dégradation du syndecan-1 s'effectue par endocytose ou par clivage de sa partie extracellulaire. Ce clivage emporte à la fois le cœur protéique et les chaînes glycosaminoglycanes permettant au fragment libre de conserver une activité biologique. Il peut être induit par des enzymes comme les métalloprotéases de la matrice (MMP), la thrombine ou l'élastase, ou par un stress cellulaire secondaire à des contraintes mécaniques ou des facteurs de croissance. Il est inhibé par l'inhibiteur des métalloprotéases de la matrice 3 (TIMP3).

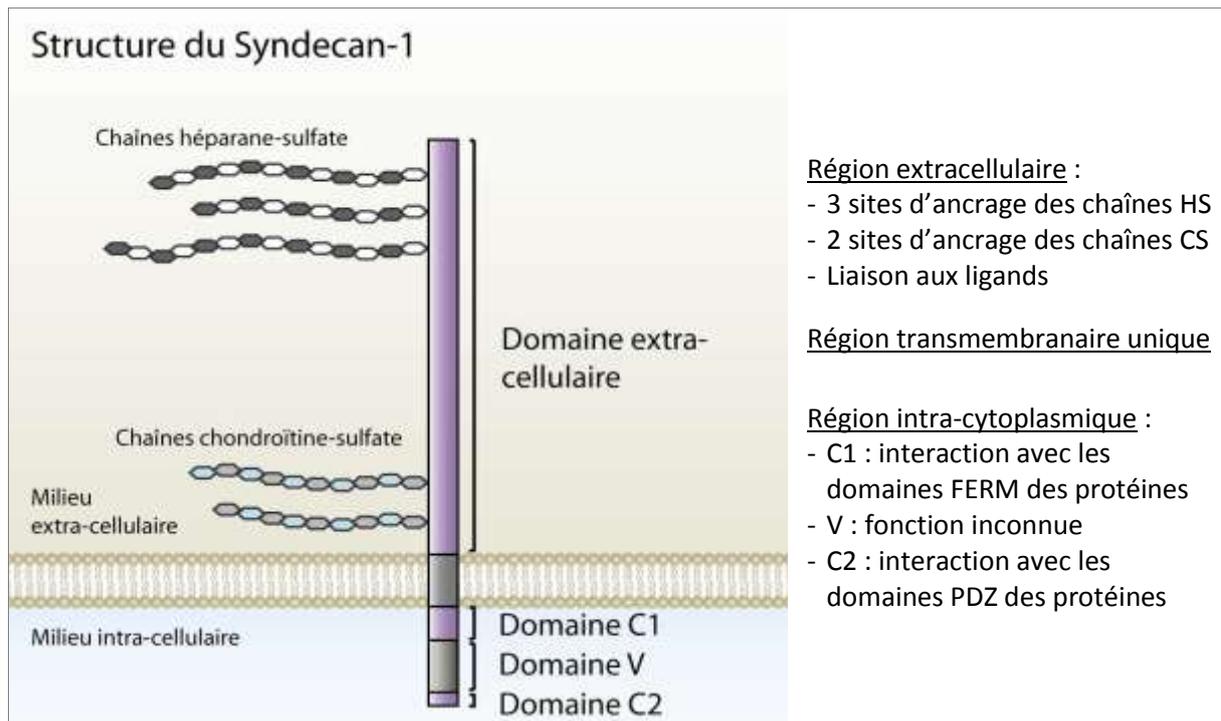


Figure 2 : Structure du syndecan-1

Facteurs de croissance :	Molécules d'adhésion cellulaire :
<ul style="list-style-type: none"> - bFGF - HGF - PDGF - VEGF 	<ul style="list-style-type: none"> - N-CAM - PECAM-1 - L-selectine
Protéines de la matrice extra-cellulaire :	Autres :
<ul style="list-style-type: none"> - Fibronectine - Laminine - Collagène - Thrombospondine - Tenascine 	<ul style="list-style-type: none"> - IL-8 - Antithrombine III - HIV - HPV - Pseudomonas aeruginosa

Figure 3 : Exemples de ligands du syndecan-1

PECAM-1 : Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule ; IL-8 : interleukine 8 ; HIV : Human Immunodeficiency Virus ; HPV : Human PapillomaVirus

La régulation transcriptionnelle est encore mal connue. La région promotrice du gène du syndecan-1 comporte une boîte TATA et une boîte CAAT sur lesquelles peuvent se fixer de nombreux facteurs de transcription, en particulier le NF-kappa B.

3.1.1.4 Fonctions

3.1.1.4.1 Régulation de la liaison facteur de croissance-récepteur

Les chaînes HS sont essentielles au fonctionnement du syndecan-1 (figure 1). Les multiples molécules avec lesquelles elles interagissent lui confèrent un rôle de régulateur de la liaison du ligand à son récepteur cellulaire spécifique. Ces longues chaînes HS lui permettent de capter et de rapprocher les ligands de la surface cellulaire et d'en augmenter la concentration à proximité du récepteur. Il peut également contribuer à maintenir le ligand sur son site activateur. La distribution géographique préférentielle du syndecan-1 au niveau des membranes baso-latérales de la cellule entraîne par ailleurs une régulation naturelle de l'activation des récepteurs cellulaires en fonction de leur localisation apicale ou baso-latérale [60].

Parmi les nombreux facteurs de croissance capables de se lier au syndecan-1, citons le *basic Fibroblast Growth Factor* ou bFGF, l'*Hepatocyte Growth Factor* ou HGF, le *Vascular Endothelial Growth Factor* ou VEGF et le *Platelet Derived Growth Factor* ou PDGF.

3.1.1.4.2 Liaisons à la matrice extracellulaire, liaisons intercellulaires

La plupart des protéines de la matrice extracellulaire qui interagissent avec les intégrines de la cellule épithéliale sont également capables de lier les chaînes HS du syndecan-1. C'est par exemple le cas de la fibronectine, le collagène de type I, la tenascine, la thrombospondine. Le regroupement des molécules d'intégrine et de syndecan-1 renforce la puissance et la stabilité de la liaison. Au niveau des jonctions intercellulaires, le syndecan-1 soutient les liaisons homophiles de la *Neural Cell Adhesion Molecule* (N-CAM) et multiplie les points de contact entre les cellules par sa fixation à certains ligands spécifiques.

3.1.1.4.3 Association au cytosquelette

Le domaine intra-cytoplasmique du syndecan-1 interagit avec le cytosquelette d'actine par l'intermédiaire de molécules inconnues. Cette liaison au cytosquelette permet d'en réguler l'organisation, de stabiliser les adhésions auxquelles participe le syndecan-1 mais également d'internaliser si besoin le récepteur couplé à son ligand.

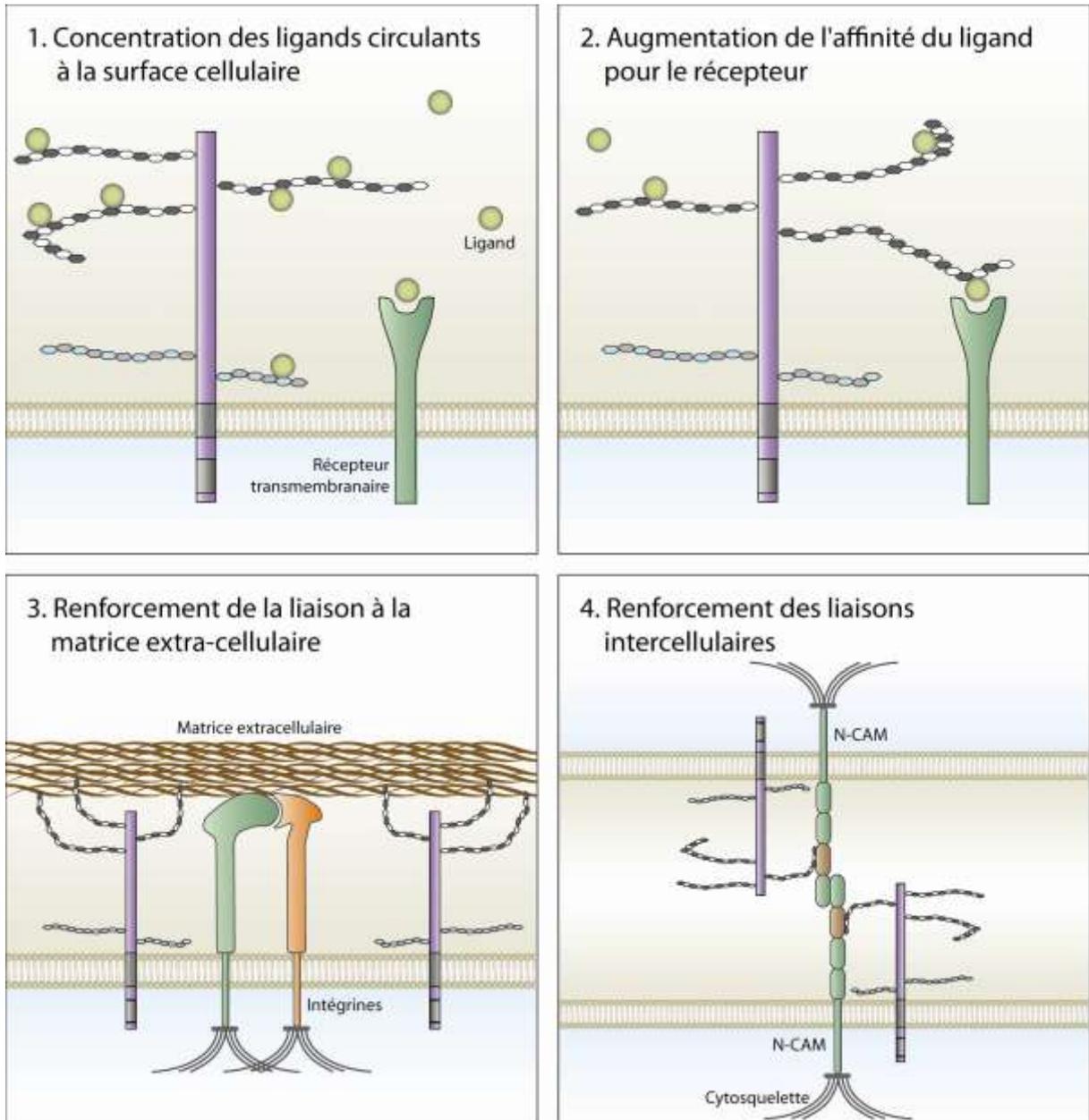


Figure 4 : Fonctions du syndecan-1

3.1.2 LA TRANSITION EPITHELIO-MESENCHYMATEUSE

La transition épithélio-mésenchymateuse est une notion désormais admise en carcinogénèse.

Les épithéliums, qu'ils soient de revêtement ou glandulaire, sont constitués de cellules à polarité apico-basale organisées en couches, uniques ou stratifiées, reposant sur la membrane basale. Les cellules épithéliales sont reliées entre elles par de multiples systèmes de jonction qui assurent leur cohésion (desmosomes et jonctions adhérentes), permettent les communications intercellulaires (jonctions communicantes) et les protègent des intrusions extérieures (jonctions serrées). Les jonctions adhérentes se forment par la liaison homophile de plusieurs molécules de cadherine épithéliale ou E-cadherine. Ces protéines transmembranaires sont reliées au cytosquelette d'actine par l'intermédiaire de la β -catenine, elle-même reliée à l' α -catenine.

Les cellules mésenchymateuses possèdent au contraire une morphologie allongée asymétrique à polarité antéro-postérieure qui leur confère une plus grande mobilité. La E-cadherine disparaît, remplacée par la N-cadherine. Les filaments d'actine se polymérisent en un réseau dynamique de fibres de stress. L'augmentation de l'expression de la vimentine facilite la formation des pseudopodes riches en intégrines et en métalloprotéases de la matrice permettant les interactions avec la matrice extracellulaire durant la migration et l'invasion.

La possibilité pour une cellule de passer d'une conformation épithéliale à une conformation mésenchymateuse est un phénomène identifié par Elisabeth Hay dans les années 80 [61]. Clef de voûte de l'organogénèse embryonnaire, il est décrit dès le stade de blastocyste lors de la formation du premier mésenchyme à partir de l'épiblaste. La transformation inverse de cellule mésenchymateuse en cellule épithéliale permet ensuite l'organisation en somites. La migration des cellules de l'ectoderme pour former la crête neurale et le système nerveux périphérique, la création des muscles, de la peau et du tissu conjonctif en sont d'autres exemples. On retrouve ce phénomène plus tardivement lors de la formation du palais et des cavités nasales et lors de la cicatrisation.

Les modifications nécessaires à l'acquisition d'un phénotype mésenchymateux sont sous le contrôle de multiples facteurs de croissance, kinases et facteurs de transcription dont l'objectif essentiel est la dissolution des jonctions intercellulaires. L'activation de la tyrosine kinase Src entraîne une accélération de la dégradation de l'E-cadherine. Les voies Ras et MAP Kinase répriment la transcription de l'E-cadherine, de la Claudine et l'Occludine (protéines des jonctions serrées) par l'intermédiaire de facteurs de transcription comme Slug et Snail qui se fixent sur les boîtes E des promoteurs de leurs gènes.

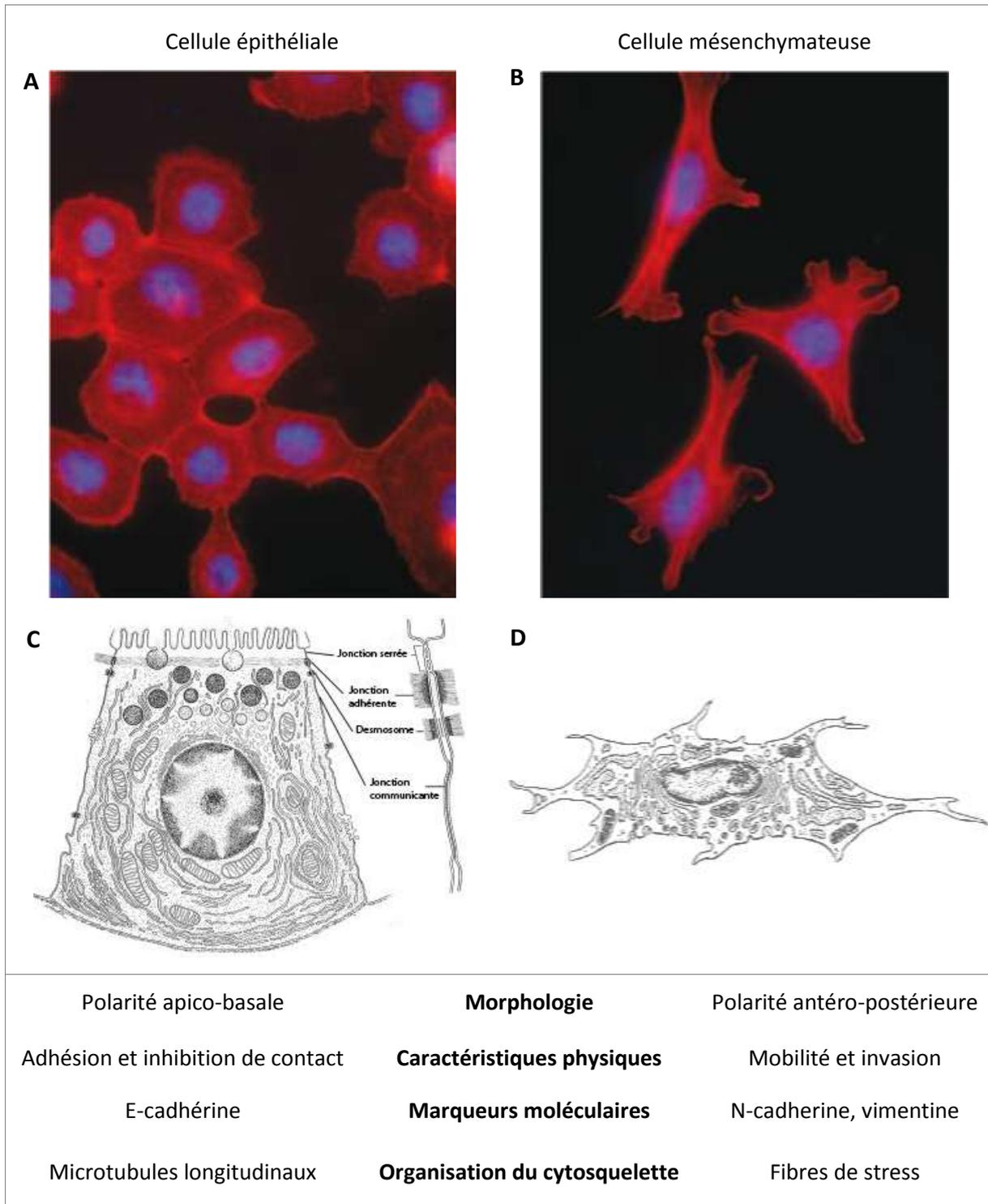


Figure 5 : Cellules épithéliales et mésenchymateuses

A et B : Cellules mammaires de souris traitées par une métalloprotéase de la matrice afin d'induire une transition épithélio (A)-mésenchymateuse (B).

C : Cellule épithéliale avec ses systèmes de jonction ;

D : Cellule mésenchymateuse

Photographies issues de la revue de J.P. Thiery [65], Schémas de Fawcett (C) et de Liebig (D)

D'autres voies de signalisation faisant intervenir le *Transforming Growth Factor* (TGF- β), Smad ou Smurf-1 vont induire l'expression de protéines mésenchymateuses comme l'actine-F alors que l'activation de la voie NFkappa-B et de Twist induisent la N-cadherine et la vimentine [62].

3.1.3 LE ROLE DU SYNDECAN-1

Le syndecan-1 participe à la transition épithélio-mésenchymateuse en raison de sa localisation privilégiée au sein des jonctions intercellulaires et de ses liens avec la matrice.

Dans une première expérience *in vitro*, Leppa constate que l'adjonction de stéroïdes à une culture de cellules mammaires de souris, les S115, entraîne une disparition de l'expression du syndecan-1 à leur surface et une transformation en cellule de morphologie mésenchymateuse. Si l'on force l'expression du syndecan-1 en transfectant son ADNc sous le contrôle d'un promoteur dépendant des stéroïdes, les cellules conservent leur morphologie épithéliale [63]. La disparition du syndecan-1 est donc nécessaire à la transition épithélio-mésenchymateuse.

A l'inverse, Kato transfecte une lignée cellulaire murine d'épithélium mammaire, la NMuMG, avec l'ARNm interférent du syndecan-1. Il obtient deux types de lignées, un type épithélial, partiellement déficient en syndecan-1 et un type fusiforme fortement déficient. Le type épithélial se comporte en culture de la même façon que les cellules normales et forme des îlots de cellules polygonales jusqu'à l'obtention d'une couche monocellulaire à confluence. Le type fusiforme qui conserve, malgré son apparence, les marqueurs de différenciation mammaire, est capable de croître sans ancrage, de migrer, d'envahir le gel de collagène et de former plusieurs couches cellulaires sans inhibition de contact. Les β 1intégrines de ces cellules, réarrangées différemment, sont normalement exprimées au contraire de l'E-cadherine dont le niveau est effondré. Les cellules fortement déficientes en syndecan-1 acquièrent donc non seulement les caractéristiques morphologiques de la cellule mésenchymateuse mais également ses propriétés comportementales et moléculaires. De façon peu surprenante au vu du nombre de constituants nécessaires à la mise en place des jonctions intercellulaires, la réexpression du syndecan-1 dans les cellules mésenchymateuses déficientes ne permet pas de leur faire reprendre un morphotype épithélial [64].

Cette expérience illustre bien le rôle essentiel du syndecan-1 dans le maintien de la morphologie de la cellule épithéliale et dans la transition épithélio-mésenchymateuse. Notre revue révèle que la disparition du syndecan-1 épithélial est un événement précoce et progressif qui débute dans les lésions dysplasiques et se poursuit dans les carcinomes invasifs

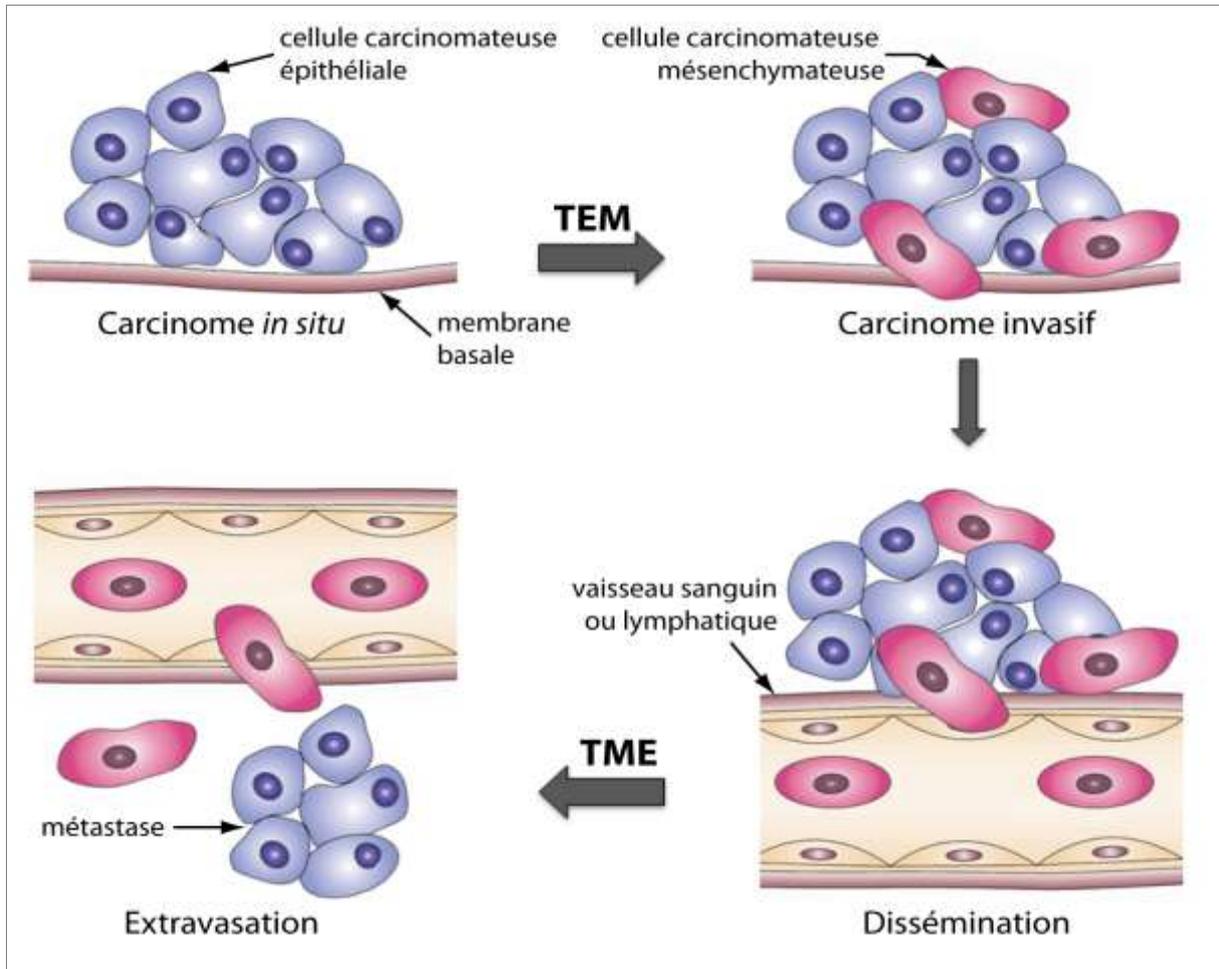


Figure 6 : L'invasion tumorale

Les cellules carcinomateuses traversent la membrane basale et gagnent les tissus distants grâce à la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). La transition mésenchymato-épithéliale (TME) leur permet de s'organiser en métastase.

3.2 LE SYNDECAN-1 ET LE MICROENVIRONNEMENT

Parallèlement à la perte d'expression épithéliale, on remarque l'apparition du syndecan-1 dans les fibroblastes du stroma tumoral. L'observation de modèles hématologiques non assujettis à la transition-épithélio-mésenchymateuse permet de mieux saisir le sens de ces modifications du stroma.

3.2.1 LE SYNDECAN-1 DANS LES HEMOPATHIES MALIGNES

Le syndecan-1 n'est exprimé dans le système hématopoïétique que dans la lignée lymphoïde B, de façon variable au cours de la différenciation. Présent au stade pré-B, il disparaît des lymphocytes B matures circulants pour réapparaître à la surface des plasmocytes [66].

3.2.1.1 Expression du syndecan-1

Le syndecan-1 fut découvert à la surface des plasmocytes malins au début des années 90 et est actuellement un marqueur cellulaire utilisé en routine pour le diagnostic de myélome. La concentration de syndecan-1 à la surface du plasmocyte malin est bien supérieure à celle du plasmocyte normal et ne disparaît jamais au cours de l'évolution de la maladie. Le syndecan-1 se localise en grande majorité dans les uropodes émis par la cellule pour interagir avec l'environnement ostéomédullaire. Une fois clivé, il s'accumule préférentiellement dans le stroma fibreux de la moelle osseuse richement vascularisée [67]. Il disparaît lors de l'apoptose du plasmocyte et se retrouve libéré dans la circulation sanguine.

En pratique clinique, le syndecan-1 soluble est aisément dosable dans le sérum des patients atteints de myélome. Les valeurs moyennes observées sont supérieures à celle des sujets sains et des patients porteurs d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée [68, 69]. Trois études portant sur des cohortes de patients randomisés dans des essais cliniques établissent, en analyse multivariée, une corrélation entre l'élévation du taux de syndecan-1 soluble et la diminution de la survie. Le taux de syndecan-1 soluble semble également lié au taux de β 2-microglobuline et à la plasmocytose médullaire (tableau 7) [70-72].

Des techniques de RT-PCR et d'immunohistochimie ont récemment mis en évidence une expression du syndecan-1 à la surface des petits lymphocytes matures de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) même si ce niveau d'expression est trop faible pour être détecté en routine par cytométrie de flux. Le taux de syndecan-1 soluble chez les patients atteints d'une LLC est significativement supérieur à celui de la population témoin. L'élévation de ce taux sérique est corrélée en analyse multivariée à

une survie plus courte. Un modèle statistique associant le taux de β 2-microglobuline, le stade de la classification de RAI et le taux de syndecan-1 soluble semble avoir une meilleure valeur pronostique que le statut mutationnel des gènes VH des immunoglobulines [73].

3.2.1.2 Rôle du syndecan-1

L'augmentation du taux de syndecan-1 soluble est donc un facteur de mauvais pronostic dans le myélome et la LLC. Cette influence péjorative, décrite également dans les carcinomes bronchiques, s'explique peut-être par un rapport direct entre le taux de syndecan-1 soluble et la masse tumorale. On sait cependant que le domaine extracellulaire clivé conserve une activité biologique et il est peu probable qu'elle soit vaine.

Yang utilise, dans un modèle expérimental de myélome, une lignée de leucémie à plasmocytes immortalisée par l'EBV, l'ARH-77, qui n'exprime naturellement pas le syndecan-1. La lignée est transfectée avec l'ADNc codant pour la partie extracellulaire du syndecan-1 ou pour l'ensemble de la molécule. Les trois types cellulaires obtenus, souche sauvage et souches transfectées, ont une croissance superposable. Lorsqu'on greffe à des souris SCID-hu un fragment d'os humain dans lequel on injecte les plasmocytes malins, la lignée exprimant la partie clivée du syndecan-1 est capable de générer des tumeurs plus précoces et plus invasives localement et à distance que les deux autres. L'analyse histologique de l'os pathologique retrouve comme chez l'homme une accumulation de syndecan-1 clivé dans la matrice fibreuse [74]. Ce travail révèle l'importance du clivage du syndecan-1 pour la croissance tumorale au sein du microenvironnement osseux. On peut supposer que les zones fibreuses observées constituent des réservoirs de facteurs de croissance capturés par le syndecan-1 et mis à disposition des plasmocytes.

Contrairement à ce que l'on observe dans la cellule carcinomateuse, le syndecan-1 persiste à la surface du plasmocyte malin. L'intensité de son expression permet à la fois le clivage du domaine extracellulaire dans le stroma et la conservation du protéoglycane intact. Celui-ci régule également les signaux de croissance cellulaire. Il participe à la fixation de l'HGF sur son site spécifique c-MET et à l'activation des voies de survie et de prolifération PI3-kinase et MAP kinase. De façon plus directe encore, il lie l'ostéoprotégérine et l'internalise favorisant la destruction osseuse par les ostéoclastes [75].

Cette relation privilégiée qui l'unit au microenvironnement osseux distingue le myélome des autres hémopathies malignes. Elle le rapproche aussi singulièrement des tumeurs solides. Le rôle du

syndecan-1 décrit dans ce modèle peut par extrapolation non seulement s'appliquer aux lésions secondaires osseuses, mais également, nous le verrons, à bien d'autres tissus.

3.2.2 LE STROMA

A l'instar des plasmocytes, les cellules épithéliales ne peuvent se passer de l'environnement pour survivre et en ont une nécessité d'autant plus grande que leur capacité de mobilisation est très limitée.

L'hypothèse d'une interaction entre la cellule tumorale et son environnement date de plus de 100 ans. En 1889 Stephen Paget constate lors de l'autopsie de femmes atteintes d'un cancer du sein, que la fréquence des métastases varie selon les organes, sans lien évident avec leur vascularisation. Il émet par analogie à la botanique l'hypothèse du « seed and soil » : la formation des métastases n'est pas le fruit du hasard mais de l'interaction entre une cellule particulière ou « seed » avec l'environnement adéquat ou « soil » [76]. Cette théorie est actuellement largement reconnue. On sait que les cellules cancéreuses entraînent des modifications du stroma qui les entoure par l'intermédiaire de facteurs de croissance variés qui stimulent la néo-angiogénèse, accélèrent la prolifération des fibroblastes, augmentent le recrutement de cellules de l'inflammation et modifient les protéines de la matrice extracellulaire.

Le fait que le stroma puisse à son tour agir sur les cellules cancéreuses et en modifier le comportement est de découverte plus récente. Des travaux chez la souris ont montré que des greffes de cellules d'adénocarcinome du pancréas associées à des fibroblastes irradiés généraient des tumeurs plus agressives et plus invasives qu'avec des fibroblastes normaux. De même, des cellules mammaires normales injectées dans du tissu graisseux contenant des fibroblastes irradiés se transforment plus fréquemment en cellules carcinomateuses [77].

Les interactions entre fibroblastes et cellules mammaires sont bien connues en organogénèse. Chez les mammifères femelles, la formation de la glande mammaire se fait par envahissement progressif de la graisse par des cellules canalaire pour former une arborescence complexe de canaux galactophores et d'unités ducto-lobulaires. Ce modèle qui rappelle étrangement celui de l'invasion tumorale s'accompagne chez la souris d'une infiltration du stroma par des fibroblastes exprimant fortement le syndecan-1.

En cultivant des cellules humaines de cancer du sein et de fibroblastes murins, Maeda constate que la lignée tumorale la plus indifférenciée, la MDA-MB-231 induit l'expression du syndecan-1 dans les

fibroblastes qui viennent à son contact. Les lignées mieux différenciées et les cellules humaines normales n'en sont pas capables. L'expression du syndecan-1 par les fibroblastes entraîne à son tour une augmentation de la prolifération des cellules tumorales quelle que soit leur différenciation, à condition que les chaînes HS du protéoglycane soient intactes [78]. Ces données sont confirmées *in vivo* en greffant à des souris athymiques la lignée MDA-MB-231 avec une lignée de fibroblastes transfectée ou non avec l'ADNc du syndecan-1. Les souris inoculées avec les fibroblastes exprimant le syndecan-1 développent des tumeurs deux fois plus volumineuses et plus vascularisées que les autres [79].

Su développe un autre modèle *in vitro* cultivant sur du collagène une lignée humaine de cancer du sein, la T47D, avec des fibroblastes humains issus eux aussi du tissu mammaire. Les différentes expériences qu'il réalise démontrent que les cellules carcinomateuses stimulent l'expression du syndecan-1 au sein des fibroblastes et que ceux-ci vont à leur tour déclencher une augmentation considérable de la croissance des cellules tumorales par l'intermédiaire du syndecan-1 clivé. Le bFGF et le *Stromal Cell-Derived Growth Factor 1* (SDF1) pourraient en être les médiateurs [80].

Le syndecan-1 exprimé par le stroma réactif est donc un acteur essentiel de la croissance tumorale. La transition épithélio-mésenchymateuse imposée par les besoins d'invasion prive la cellule néoplasique du syndecan-1 épithélial nécessaire à sa croissance. Elle pallie ce manque en induisant la fabrication du syndecan-1 dans les fibroblastes qui l'entourent et c'est cette maîtrise de l'environnement par la tumeur invasive que reflète la présence du syndecan-1 dans le stroma. Ce phénomène est décrit dans la littérature dans les cancers du sein, du pancréas, de l'estomac, du colon, de la cavité buccale, de l'ovaire et de l'endomètre.

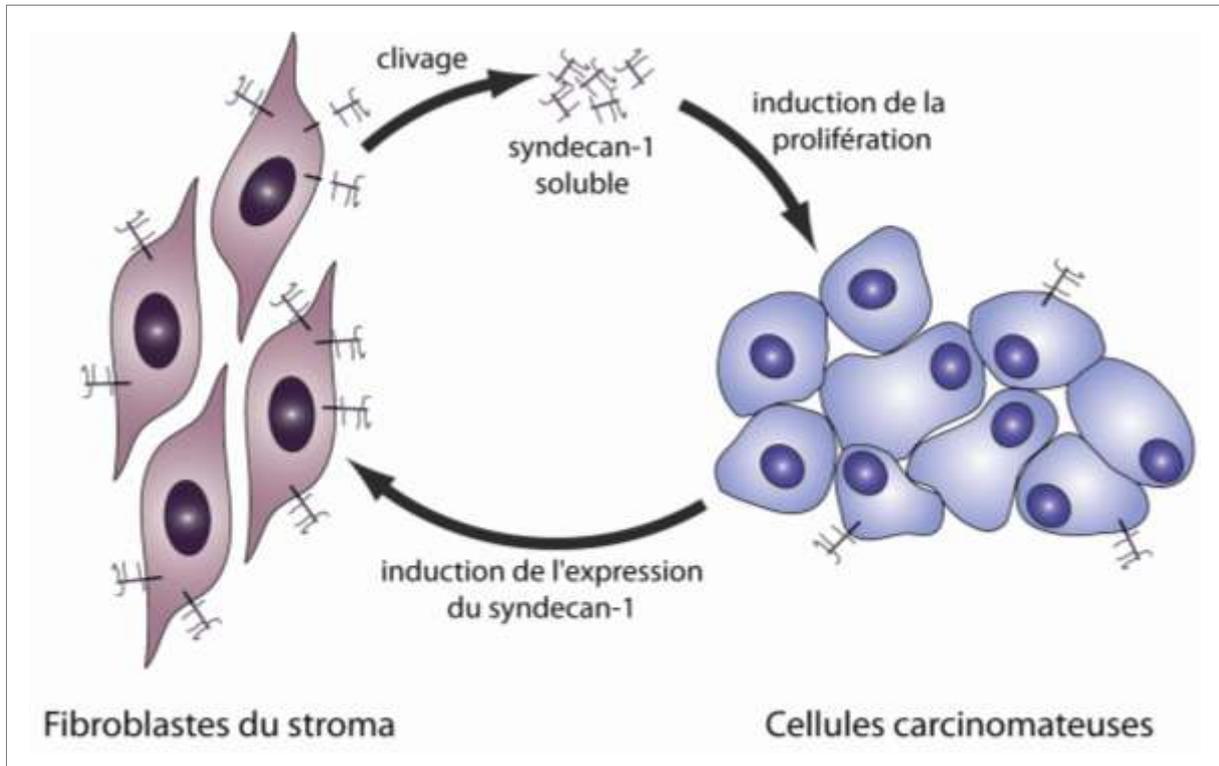


Figure 7 : Interactions entre le stroma et les cellules carcinomateuses

Les cellules carcinomateuses induisent l'expression du syndecan-1 dans les fibroblastes. Par l'intermédiaire du syndecan-1 clivé, ils stimulent à leur tour la croissance des cellules tumorales.

3.3 APPLICATIONS PRATIQUES

3.3.1 LE SYNDECAN-1 FACTEUR PRONOSTIQUE

Notre revue de la littérature confirme que le syndecan-1 est une protéine ubiquitaire dont les modifications d'expression lors de la transformation maligne accompagnent l'acquisition de propriétés agressives. Ces caractéristiques soulèvent la question de la validité du syndecan-1 comme marqueur pronostique.

La disparition de l'expression épithéliale du syndecan-1 est observée dans tous les tissus. Son caractère péjoratif est constaté en analyse multivariée dans sept des trente-et-une études qui se sont intéressées à son impact pronostique. La très grande hétérogénéité des populations et des techniques de détection du syndecan-1 expliquent ces résultats. La présence de syndecan-1 dans le stroma réactif semble être un meilleur facteur pronostique. Quatre des dix études qui l'ont recherché concluent à son influence défavorable sur la survie en analyse multivariée.

Le travail du Dr Loussouarn met en avant un facteur pronostique associant la perte de l'expression épithéliale du syndecan-1 et l'apparition de son expression stromale. Il reflète certainement mieux la menace présentée par l'acquisition des propriétés mésenchymateuses et le contrôle de l'environnement [1]. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour confirmer sa valeur pronostique.

Le syndecan-1 soluble a été peu étudié dans les carcinomes. Il provient probablement de la sécrétion du syndecan-1 clivé par le stroma, de sa libération de la surface épithéliale lors de la transition épithélio-mésenchymateuse et de l'apoptose des cellules tumorales. Au-delà de sa valeur pronostique, la simplicité de son dosage sérique rend séduisante l'idée de l'utiliser dans le suivi des traitements et le dépistage des récidives.

3.3.2 LE SYNDECAN-1 CIBLE THERAPEUTIQUE

L'utilisation d'un des anticorps anti-CD138 les plus employés en immunohistochimie, le B-B4, a déjà été élargie à la pratique clinique. Couplé à un anti-mitotique, il détruit électivement les plasmocytes dans des modèles *in vitro* et *in vivo* murins [81]. Son association à un radiopharmaceutique émetteur alpha ou beta permet d'obtenir une puissante activité cytotoxique sur les plasmocytes tout en préservant les organes vitaux qui expriment le syndecan-1 [82]. Un essai de phase I testant le B-B4 couplé à l'iode 131 est en cours dans les myélomes réfractaires.

Malgré sa présence naturelle dans de nombreux tissus de l'organisme, le syndecan-1 pourrait également être une cible appropriée à la radioimmunothérapie dans les carcinomes. Sa concentration dans le stroma et l'hypervascularisation tumorale font espérer une biodistribution de l'anticorps satisfaisante. Le cancer du pancréas, particulièrement réfractaire à toute thérapie, ou certains cancers du sein très indifférenciés pourraient constituer de bons candidats à cette thérapie. Une expérience effectuée récemment chez des souris Nude greffées avec des cellules humaines de cancer du sein est encourageante : l'injection du B-B4 couplé à l'iode 131 permet d'obtenir, au prix d'une toxicité limitée, une réduction tumorale remarquable [83].

CONCLUSION

Le syndecan-1 est une molécule singulière, aux rôles multiples, impliquée dans l'invasion et la croissance tumorale. Sa disparition de la surface des cellules néoplasiques reflète la transition épithélio-mésenchymateuse et augure de la dissémination métastatique.

Malgré cela, le syndecan-1 n'est qu'un des nombreux protagonistes qui régissent l'évolution carcinomateuse. Une expérience récente met en lumière le facteur de transcription Snail, régulateur notamment de l'E-cadherine. Son inhibition par l'utilisation d'un ARN interférent permet non seulement d'induire la transition mésenchymato-épithéliale des cellules cancéreuses mais également de ralentir drastiquement leur croissance [84].

Etre capable d'inverser le processus de l'invasion tumorale serait une avancée thérapeutique significative ; parvenir à la mettre en évidence au moyen d'un marqueur simple est une première étape déjà prometteuse pour la pratique clinique.

Les données de 44 des 58 articles de la revue ont été reproduites dans ces tableaux. Seuls les travaux portant sur les carcinomes invasifs et traitant des corrélations entre le syndecan-1 et les données anatomo-cliniques ou la survie ont été intégrés.

Notice de lecture des tableaux :

- 1^{ère} colonne : nom de l'auteur principal et année de publication de l'étude.
- 2^{ème} colonne : primitif étudié, types histologiques ou situations distingués par l'auteur dans son analyse.
- 3^{ème} colonne : nombre de patients étudiés.
- 4^{ème} colonne : anticorps utilisé et seuil de positivité (pourcentage de cellules positives) fixé pour l'interprétation de l'expression épithéliale du syndecan-1. Lorsque des données concernant l'expression épithéliale et l'expression stromale sont disponibles, la localisation est précisée. Le terme « non applicable » (NA) est indiqué lorsque les résultats sont basés sur une interprétation subjective de l'intensité de fixation.
- 5^{ème} colonne : pourcentage des patients présentant une expression épithéliale du syndecan-1. Lorsque des données concernant l'expression épithéliale et l'expression stromale sont disponibles, la localisation est précisée dans la colonne 4.
- 6^{ème} colonne : corrélations entre l'expression du syndecan-1 et les critères anatomo-cliniques.
- 7^{ème} colonne : corrélation entre l'expression du syndecan-1 et la survie ainsi que son impact favorable ou défavorable. Lorsque l'analyse multivariée n'a pas été faite, le caractère univariée de la corrélation est précisé.

Abréviations :

T	Taille tumorale	PSA	Prostate specific antigen
N	Statut ganglionnaire	β2-M	β2-microglobuline
M	Statut métastatique	LDH	Lactate deshydrogénase
RH	Récepteurs hormonaux	PS	Performance status

Tableau 1 : Expression du syndecan-1 dans les cancers de la sphère ORL

Etude	Primitif	Nb Patients	Ac : seuil positivité	Expression en %	Corrélations anatomo-cliniques	Facteur pronostique de survie
Inki 1994	Sphère ORL	29	Anti-P117 : NA	41,4	T, différenciation	Oui en univarié, favorable
Anttonen 1999	Sphère ORL	175	Epithélium B-B4 : 50%	47,3	T, N, stade, différenciation	Oui, favorable
			Epithélium 104-9 : 80%	71,4	Différenciation, sexe	Non
Mukunyadzi 2003	Sphère ORL	38	Epithélium B-B4 : 10%	92	-	-
			Stroma B-B4 : 10%	76		Non
Kurokawa 2006	Cavité buccale	72	MI15 : NA	50	Grade histologique, invasion	Oui, favorable
Jackson 2007	Cavité buccale	45	MI15 : automate	-	-	Non
Nemeth 2005	Langue	60	Ac polyclonal : NA	-	-	Non
Ro 2006	Langue	43	MI15 : 50%	41,8	T, grade histologique, invasion	-
Mathé 2006	Langue	39	Epithélium B-B4 : NA	74,3	-	Non
			Stroma B-B4 : NA	33,3		Oui, défavorable
Pulkkinen 1997	Larynx	100	104-9 : NA	44	N, grade, localisation, PS	Non
Chen 206	Nasopharynx	86	B-B4 : 10%	20,9	Stade	Oui en univarié, favorable

Tableau 2 : Expression du syndecan-1 dans les cancers intra-thoraciques

Etude	Primitif	Nb Patients	Ac : seuil positivité	Expression en %	Corrélations anatomo-cliniques	Facteur pronostique de survie
Anttonen 2001	CBNPC	116	B-B4 : 10 %	39,6	Grade histologique	Non
	Carcinome épidermoïde		104-9 : 83 %	50		
Toyoshima 2001	CBNPC	97	HSE-1 : NA	38,1	Type histologique	Non
	CBPC	18		27,8		
Shah 2004	Adénocarcinome	43	MI15 : NA	77	-	Oui, favorable
	Carcinome à grandes cellules	11		54		
	Carcinome épidermoïde	9		100		
Kumar-Singh 1998	Mésothéliome	57	B-B4 : 25%	51	Type histologique	Oui, favorable

Tableau 3 : Expression du syndecan-1 dans les cancers digestifs

Etude	Primitif	Nb Patients	Ac : seuil positivité	Expression en %	Corrélations anatomo-cliniques	Facteur pronostique de survie
Fujiya 2001	Colon	105	B-B4 : 25%	65,7	N, M, grade histologique	Oui, favorable
Lundin 2005	Colon	237	Epithélium B-B4 : 30%	63	Stade, grade histologique	Non
			Stroma B-B4 : NA	58	-	
Hashimoto 2008	Colon	131	Epithélium B-A38 : 25%	50,4	N, stade, grade histologique, sexe	Non
			Stroma B-A38 : NA	16,6	-	
Wiksten 2001	Estomac	296	Epithélium B-B4 : 60%	33	T, N, localisation, syndecan-1 stromal	Non
			Stroma B-B4 : positivité	9	Type polypoïde	Oui, défavorable
Chu 2008	Estomac	118	Zymed : 90%	42,4	T, N, M, mode invasif	Oui, favorable
Mikami 2001	Œsophage	103	B-B4 : 50%	50,5	T, embols lymphatiques	-
Mastumoto 1998	Foie	57	HSE-1 : NA	31,6	M intra ou extra-hépatiques	-
Li 2005	Foie	51	5F7 : 10%	55	M extra-hépatiques, grade histologique	Non
Juuti 2005	Pancréas	144	Epithélium B-B4 : 20%	45,8	-	Non
			Stroma B-B4 : 5%	45,1	Localisation, grade histologique	Oui, défavorable

Tableau 4 : Expression du syndecan-1 dans les cancers gynécologiques

Etude	Primitif	Nb Patients	Ac : seuil positivité	Expression en %	Corrélations anatomo-cliniques	Facteur pronostique de survie
Miturski 1998	Endomètre	20	NC	40	Stade, grade histologique	-
Hasengaowa 2005	Endomètre	109	Epithélium B-B4 : 50%	58	N, stade, grade histologique	Non
			Stroma B-B4 : 10%	54	Grade histologique	Oui, défavorable
Davies 2004	Ovaire	115	Epithélium B-B4 : NA	40	-	Non
			Stroma B-B4 : NA	44	-	Oui en univarié, défavorable
Salani 2007	Ovaire	155	DL-101 : NA	29,7	Grade histologique	-
Rintala 1999	Col	124	B-B4 : 50%	57	Type histologique, grade histologique	Non
Numa 2002	Col	81	B-B4 : NA	24,7	N	Non
Shinyo 2005	Col	143	B-B4 : NA	31,5	Type histologique	Non

Tableau 5 : Expression du syndecan-1 dans les cancers de la prostate

Etude	Primitif	Nb Patients	Ac : seuil positivité	Expression en %	Corrélations anatomo-cliniques	Facteur pronostique de survie
Zellweger 2003	Prostate	551	MI15 : 10%	36,7	Gleason, Ki67, Bcl-2	Non
Zellweger 2004	Prostate localisée	151	MI15 : 10%	4	-	-
	Prostate hormono-résistante	99		38		
Chen 2004	Prostate	76	B-B4 : NA	34	-	Oui en univarié Défavorable si Gleason 7
Shariat 2007	Prostate	232	B-B4 : 10%	37,1	Gleason, PSA, marges, statut N	Non
Gödken 2005	Rein	54	B-B4 : 20%	88,8	Grade histologique	-

Tableau 6 : Expression du syndecan-1 dans les cancers du sein

Etude	Primitif	Nb Patients	Ac : seuil positivité	Expression en %	Corrélations anatomo-cliniques	Facteur pronostique de survie
Stanley 1999	Sein	20	Epithélial B-B4 : NA	45	-	-
			Stromal B-B4 : NA	90		
Barbareschi 2003	Sein	254	Epithélial B-B4 : 10%	41,7	RH-, HER2+, grade histologique	Oui, défavorable
			Stromal B-B4 : 10%	50,8	-	Non
Leivonen 2004	Sein	200	Epithélial B-B4 : 5%	61	RH-, hyperploïdie	Non
			Stromal B-B4 : 5%	67	RH+	
Baba 2006	Sein	207	B-B4 : NA	26,1	T, N, RH-, grade histologique	Non
Götte 2006	Sein	37	Epithélial B-B4 : NA	43,2	-	-
			Stromal B-B4 : NA	33,3		
Loussouarn 2008	Sein	80	Epithélial MI15 : 10%	70	Grade histologique	Oui, favorable
			Stromal MI15 : 10%	38,7	-	Non

Tableau 7 : Taux de syndecan-1 soluble dans les carcinomes et les hémopathies malignes

Etude	Primitif	Nb Patients	Ac	Taux sérique moyen en ng/ml	Corrélations anatomo-cliniques	Facteur pronostique de survie
Anttonen 2006	Sphère ORL	44	B-B4	75	-	Taux : non Décroissance : oui en univarié, favorable
Joensuu 2002	CBNPC	138	B-B4	40	Stade, PS	Oui, défavorable
	CBPC	46		44		
Anttonen 2003	CBPC	88	B-B4	136	LDH, PS	Oui, défavorable
Seidel 2000	Myélome	138	B-B4	164,6	Créatinine, plasmocytose médullaire	Oui, défavorable
Kumar 2004	Myélome	201	B-B4	158	Plasmocytose médullaire, stade, créatinine, β 2-M	Oui, défavorable
Lovell 2005	Myélome	324	B-B4	336	Plasmocytose médullaire, pic monoclonal, β 2-M	Oui, défavorable
Jilani 2008	LLC	104	B-B4	52,8	-	Oui, défavorable

REFERENCES

1. Loussouarn, D., et al., *Prognostic impact of syndecan-1 expression in invasive ductal breast carcinomas*. Br J Cancer, 2008. **98**(12): p. 1993-8.
2. Soukka, T., et al., *Reduction of syndecan-1 expression is associated with dysplastic oral epithelium*. J Oral Pathol Med, 2000. **29**(7): p. 308-13.
3. Jackson, L.L., et al., *Quantitative analysis of syndecan-1 expression in dysplasia and squamous cell carcinoma of the oral cavity*. Laryngoscope, 2007. **117**(5): p. 868-71.
4. Inki, P., et al., *Immunohistochemical localization of syndecan-1 in normal and pathological human uterine cervix*. J Pathol, 1994. **172**(4): p. 349-55.
5. Rintala, M., et al., *Association of syndecan-1 with tumor grade and histology in primary invasive cervical carcinoma*. Gynecol Oncol, 1999. **75**(3): p. 372-8.
6. Numa, F., et al., *Syndecan-1 expression in cancer of the uterine cervix: association with lymph node metastasis*. Int J Oncol, 2002. **20**(1): p. 39-43.
7. Day, R.M., et al., *Changes in the expression of syndecan-1 in the colorectal adenoma-carcinoma sequence*. Virchows Arch, 1999. **434**(2): p. 121-5.
8. Inki, P., et al., *Association between syndecan-1 expression and clinical outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Br J Cancer, 1994. **70**(2): p. 319-23.
9. Mukunyadzi, P., et al., *Induced expression of syndecan-1 in the stroma of head and neck squamous cell carcinoma*. Mod Pathol, 2003. **16**(8): p. 796-801.
10. Anttonen, A., et al., *Syndecan-1 expression has prognostic significance in head and neck carcinoma*. Br J Cancer, 1999. **79**(3-4): p. 558-64.
11. Pulkkinen, J.O., et al., *Syndecan-1: a new prognostic marker in laryngeal cancer*. Acta Otolaryngol, 1997. **117**(2): p. 312-5.
12. Ro, Y., et al., *Correlation between reduction of syndecan-1 expression and clinico-pathological parameters in squamous cell carcinoma of tongue*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2006. **35**(3): p. 252-7.
13. Kurokawa, H., et al., *Reduced syndecan-1 expression is correlated with the histological grade of malignancy at the deep invasive front in oral squamous cell carcinoma*. J Oral Pathol Med, 2006. **35**(5): p. 301-6.
14. Mathe, M., et al., *Stromal syndecan-1 expression is an adverse prognostic factor in oral carcinomas*. Oral Oncol, 2006. **42**(5): p. 493-500.
15. Nemeth, Z., et al., *Effect of induction chemotherapy on changes of laminin and syndecan expression in oral squamous cell carcinomas: a prospective, randomized, clinicopathologic and immunohistochemical study*. J Craniofac Surg, 2005. **16**(2): p. 205-12.
16. Mitselou, A., et al., *E-cadherin adhesion molecule and syndecan-1 expression in various thyroid pathologies*. Exp Oncol, 2007. **29**(1): p. 54-60.

17. Ito, Y., et al., *Syndecan-1 expression in thyroid carcinoma: stromal expression followed by epithelial expression is significantly correlated with dedifferentiation*. *Histopathology*, 2003. **43**(2): p. 157-64.
18. Nackaerts, K., et al., *Heparan sulfate proteoglycan expression in human lung-cancer cells*. *Int J Cancer*, 1997. **74**(3): p. 335-45.
19. Shah, L., et al., *Expression of syndecan-1 and expression of epidermal growth factor receptor are associated with survival in patients with nonsmall cell lung carcinoma*. *Cancer*, 2004. **101**(7): p. 1632-8.
20. Anttonen, A., et al., *High syndecan-1 expression is associated with favourable outcome in squamous cell lung carcinoma treated with radical surgery*. *Lung Cancer*, 2001. **32**(3): p. 297-305.
21. Toyoshima, E., et al., *Expression of syndecan-1 is common in human lung cancers independent of expression of epidermal growth factor receptor*. *Lung Cancer*, 2001. **31**(2-3): p. 193-202.
22. Kumar-Singh, S., et al., *Syndecan-1 expression in malignant mesothelioma: correlation with cell differentiation, WT1 expression, and clinical outcome*. *J Pathol*, 1998. **186**(3): p. 300-5.
23. Conejo, J.R., et al., *Syndecan-1 expression is up-regulated in pancreatic but not in other gastrointestinal cancers*. *Int J Cancer*, 2000. **88**(1): p. 12-20.
24. Hashimoto, Y., M. Skacel, and J.C. Adams, *Association of loss of epithelial syndecan-1 with stage and local metastasis of colorectal adenocarcinomas: an immunohistochemical study of clinically annotated tumors*. *BMC Cancer*, 2008. **8**: p. 185.
25. Fujiya, M., et al., *Reduced expression of syndecan-1 affects metastatic potential and clinical outcome in patients with colorectal cancer*. *Jpn J Cancer Res*, 2001. **92**(10): p. 1074-81.
26. Lundin, M., et al., *Epithelial syndecan-1 expression is associated with stage and grade in colorectal cancer*. *Oncology*, 2005. **68**(4-6): p. 306-13.
27. Huang, M.F., et al., *Syndecan-1 and E-cadherin expression in differentiated type of early gastric cancer*. *World J Gastroenterol*, 2005. **11**(19): p. 2975-80.
28. Watari, J., et al., *Reduction of syndecan-1 expression in differentiated type early gastric cancer and background mucosa with gastric cellular phenotype*. *J Gastroenterol*, 2004. **39**(2): p. 104-12.
29. Wiksten, J.P., et al., *Epithelial and stromal syndecan-1 expression as predictor of outcome in patients with gastric cancer*. *Int J Cancer*, 2001. **95**(1): p. 1-6.
30. Chu, Y.Q., et al., *Relationship between cell adhesion molecules expression and the biological behavior of gastric carcinoma*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(13): p. 1990-6.
31. Mikami, S., et al., *Loss of syndecan-1 and increased expression of heparanase in invasive esophageal carcinomas*. *Jpn J Cancer Res*, 2001. **92**(10): p. 1062-73.
32. Matsumoto, A., et al., *Reduced expression of syndecan-1 in human hepatocellular carcinoma with high metastatic potential*. *Int J Cancer*, 1997. **74**(5): p. 482-91.

33. Li, H.G., et al., *Clinicopathological significance of expression of paxillin, syndecan-1 and EMMPRIN in hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(10): p. 1445-51.
34. Harada, K., et al., *Reduced expression of syndecan-1 correlates with histologic dedifferentiation, lymph node metastasis, and poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma*. Hum Pathol, 2003. **34**(9): p. 857-63.
35. Roh, Y.H., et al., *Syndecan-1 Expression in Gallbladder Cancer and Its Prognostic Significance*. Eur Surg Res, 2008. **41**(2): p. 245-250.
36. Juuti, A., et al., *Syndecan-1 expression--a novel prognostic marker in pancreatic cancer*. Oncology, 2005. **68**(2-3): p. 97-106.
37. Choi, D.S., et al., *Syndecan-1, a key regulator of cell viability in endometrial cancer*. Int J Cancer, 2007. **121**(4): p. 741-50.
38. Miturski, R., et al., *Immunohistochemical expression of syndecan-1 in human endometrial cancer cells*. Int J Mol Med, 1998. **2**(4): p. 397-401.
39. Hasengaowa, et al., *Prognostic significance of syndecan-1 expression in human endometrial cancer*. Ann Oncol, 2005. **16**(7): p. 1109-15.
40. Davies, E.J., et al., *Distribution and clinical significance of heparan sulfate proteoglycans in ovarian cancer*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(15): p. 5178-86.
41. Salani, R., et al., *Expression of extracellular matrix proteins in ovarian serous tumors*. Int J Gynecol Pathol, 2007. **26**(2): p. 141-6.
42. Shinyo, Y., et al., *Loss of cell-surface heparan sulfate expression in both cervical intraepithelial neoplasm and invasive cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2005. **96**(3): p. 776-83.
43. Kiviniemi, J., et al., *Altered expression of syndecan-1 in prostate cancer*. Apms, 2004. **112**(2): p. 89-97.
44. Chen, D., et al., *Syndecan-1 expression in locally invasive and metastatic prostate cancer*. Urology, 2004. **63**(2): p. 402-7.
45. Zellweger, T., et al., *Expression patterns of potential therapeutic targets in prostate cancer*. Int J Cancer, 2005. **113**(4): p. 619-28.
46. Shariat, S.F., et al., *Prognostic value of syndecan-1 expression in patients treated with radical prostatectomy*. BJU Int, 2008. **101**(2): p. 232-7.
47. Zellweger, T., et al., *Tissue microarray analysis reveals prognostic significance of syndecan-1 expression in prostate cancer*. Prostate, 2003. **55**(1): p. 20-9.
48. Stanley, M.J., et al., *Syndecan-1 expression is induced in the stroma of infiltrating breast carcinoma*. Am J Clin Pathol, 1999. **112**(3): p. 377-83.
49. Gotte, M., et al., *An expression signature of syndecan-1 (CD138), E-cadherin and c-met is associated with factors of angiogenesis and lymphangiogenesis in ductal breast carcinoma in situ*. Breast Cancer Res, 2007. **9**(1): p. R8.

50. Barbareschi, M., et al., *High syndecan-1 expression in breast carcinoma is related to an aggressive phenotype and to poorer prognosis*. *Cancer*, 2003. **98**(3): p. 474-83.
51. Leivonen, M., et al., *Prognostic value of syndecan-1 expression in breast cancer*. *Oncology*, 2004. **67**(1): p. 11-8.
52. Baba, F., et al., *Syndecan-1 and syndecan-4 are overexpressed in an estrogen receptor-negative, highly proliferative breast carcinoma subtype*. *Breast Cancer Res Treat*, 2006. **98**(1): p. 91-8.
53. Gotte, M., et al., *Predictive value of syndecan-1 expression for the response to neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer*. *Anticancer Res*, 2006. **26**(1B): p. 621-7.
54. Gokden, N., et al., *Expression of CD138 (Syndecan-1) in renal cell carcinoma is reduced with increasing nuclear grade*. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2006. **14**(2): p. 173-7.
55. Chen, C.L. and D.L. Ou, *Expression of syndecan-1 (CD138) in nasopharyngeal carcinoma is correlated with advanced stage and poor prognosis*. *Hum Pathol*, 2006. **37**(10): p. 1279-85.
56. Anttonen, A., et al., *Effect of treatment of larynx and hypopharynx carcinomas on serum syndecan-1 concentrations*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006. **132**(7): p. 451-7.
57. Anttonen, A., et al., *Pretreatment serum syndecan-1 levels and outcome in small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy*. *Lung Cancer*, 2003. **41**(2): p. 171-7.
58. Joensuu, H., et al., *Soluble syndecan-1 and serum basic fibroblast growth factor are new prognostic factors in lung cancer*. *Cancer Res*, 2002. **62**(18): p. 5210-7.
59. Bernfield, M., et al., *Biology of the syndecans: a family of transmembrane heparan sulfate proteoglycans*. *Annu Rev Cell Biol*, 1992. **8**: p. 365-93.
60. Carey, D.J., *Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors*. *Biochem J*, 1997. **327** (Pt 1): p. 1-16.
61. Hay, E.D., *The mesenchymal cell, its role in the embryo, and the remarkable signaling mechanisms that create it*. *Dev Dyn*, 2005. **233**(3): p. 706-20.
62. Hugo, H., et al., *Epithelial--mesenchymal and mesenchymal--epithelial transitions in carcinoma progression*. *J Cell Physiol*, 2007. **213**(2): p. 374-83.
63. Leppa, S., et al., *Syndecan expression regulates cell morphology and growth of mouse mammary epithelial tumor cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. **89**(3): p. 932-6.
64. Kato, M., et al., *Loss of cell surface syndecan-1 causes epithelia to transform into anchorage-independent mesenchyme-like cells*. *Mol Biol Cell*, 1995. **6**(5): p. 559-76.
65. Thiery, J.P. and J.P. Sleeman, *Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006. **7**(2): p. 131-42.
66. Sanderson, R.D., P. Lalor, and M. Bernfield, *B lymphocytes express and lose syndecan at specific stages of differentiation*. *Cell Regul*, 1989. **1**(1): p. 27-35.

67. Bayer-Garner, I.B., et al., *Syndecan-1 (CD138) immunoreactivity in bone marrow biopsies of multiple myeloma: shed syndecan-1 accumulates in fibrotic regions*. *Mod Pathol*, 2001. **14**(10): p. 1052-8.
68. Janosi, J., et al., *Soluble syndecan-1 levels in different plasma cell dyscrasias and in different stages of multiple myeloma*. *Haematologica*, 2004. **89**(3): p. 370-1.
69. Schaar, C.G., et al., *Serum syndecan-1 in patients with newly diagnosed monoclonal proteinemia*. *Haematologica*, 2005. **90**(10): p. 1437-8.
70. Seidel, C., et al., *Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma*. *Blood*, 2000. **95**(2): p. 388-92.
71. Lovell, R., et al., *Soluble syndecan-1 level at diagnosis is an independent prognostic factor in multiple myeloma and the extent of fall from diagnosis to plateau predicts for overall survival*. *Br J Haematol*, 2005. **130**(4): p. 542-8.
72. Kumar, S., et al., *Prognostic Value of Syndecan-1 in Multiple Myeloma and its Relationship with Other Prognostic Factors*. *Blood*, 2004. **104**(11): p. 2402.
73. Jilani, I., et al., *Soluble syndecan-1 (sCD138) as a prognostic factor independent of mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia*. *Int J Lab Hematol*, 2008.
74. Yang, Y., et al., *Soluble syndecan-1 promotes growth of myeloma tumors in vivo*. *Blood*, 2002. **100**(2): p. 610-7.
75. Sanderson, R.D. and Y. Yang, *Syndecan-1: a dynamic regulator of the myeloma microenvironment*. *Clin Exp Metastasis*, 2008. **25**(2): p. 149-59.
76. Paget, S., *The distribution of secondary growths in cancer of the breast*. *Lancet*, 1889. **133**: p. 571-3.
77. Bhowmick, N.A., E.G. Neilson, and H.L. Moses, *Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression*. *Nature*, 2004. **432**(7015): p. 332-7.
78. Maeda, T., C.M. Alexander, and A. Friedl, *Induction of syndecan-1 expression in stromal fibroblasts promotes proliferation of human breast cancer cells*. *Cancer Res*, 2004. **64**(2): p. 612-21.
79. Maeda, T., J. Desouky, and A. Friedl, *Syndecan-1 expression by stromal fibroblasts promotes breast carcinoma growth in vivo and stimulates tumor angiogenesis*. *Oncogene*, 2006. **25**(9): p. 1408-12.
80. Su, G., et al., *Shedding of syndecan-1 by stromal fibroblasts stimulates human breast cancer cell proliferation via FGF2 activation*. *J Biol Chem*, 2007. **282**(20): p. 14906-15.
81. Tassone, P., et al., *Cytotoxic activity of the maytansinoid immunoconjugate B-B4-DM1 against CD138+ multiple myeloma cells*. *Blood*, 2004. **104**(12): p. 3688-96.
82. Supiot, S., et al., *Comparison of the biologic effects of MA5 and B-B4 monoclonal antibody labeled with iodine-131 and bismuth-213 on multiple myeloma*. *Cancer*, 2002. **94**(4 Suppl): p. 1202-9.

83. Rousseau, C., *Syndecan-1 (CD138) antigen targeting using a I-131-labeled anti-CD138 antibody in human breast cancer xenografted nude mice*. The Journal of Nuclear Medicine, 2007. **48**(Supplement 2): p. 344.
84. Olmeda, D., et al., *Snail silencing effectively suppresses tumour growth and invasiveness*. Oncogene, 2007. **26**(13): p. 1862-74.

NOM : SADOT épouse LEBOUVIER

PRENOM : Sophie

Titre : Expression du syndecan-1 dans les carcinomes

Résumé

L'acquisition des propriétés invasives est une étape fondamentale de la carcinogénèse. Les cellules néoplasiques doivent pour cela subir des modifications morphologiques connues sous le nom de transition épithélio-mésenchymateuse. Le syndecan-1 est un héparane-sulfate protéoglycane présent à la surface des cellules épithéliales et impliqué dans la croissance et les liaisons intercellulaires. Notre revue de la littérature montre que son expression épithéliale est abaissée dans tous les carcinomes et qu'il constitue un marqueur valable de la transition épithélio-mésenchymateuse et donc de l'agressivité tumorale. Son apparition concomitante dans les fibroblastes adjacents aux cellules carcinomateuses traduit les interactions qui unissent ces cellules au micro-environnement. L'association de la perte d'expression épithéliale du syndecan-1 et sa présence dans le stroma semble être un facteur de mauvais pronostic.

Mots-clés

Syndecan-1, Carcinome, Stroma, Transition épithélio-mésenchymateuse, Facteur Pronostique