



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 096/15

**LE DERMATOFIBROSARCOME DE DARIER ET FERRAND :
EXPERIENCE DU CENTRE REGIONAL D'ONCOLOGIE HASSAN II OUJDA
(A propos de 10 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/05/2015

PAR

Mlle. BOUJTAT KHADIJA

Née le 19 Juin 1988 à EL AOUN

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Dermatofibrosarcome- Darier et Ferrand - Tumeur des tissus mous - Récidive
Exérèse large - chirurgie micrographique de Mohs

JURY

M. AIT LAALIM SAID.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. EL HARROUDI TIJANI.	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
Mme. MEZIANE MARIAME.....	} JUGES
Professeur agrégé de Dermatologie	
Mme. BOUHAFI TOURIA.....	
Professeur agrégé de Radiothérapie	

PLAN

INTRODUCTION.....	6
CLASSIFICATION.....	8
HISTORIQUE	10
MATERIEL ET METHODES	13
RESULTATS	16
I–Caractéristiques épidémiologiques.....	17
A– La répartition selon le sexe.....	17
B–la répartition selon l'âge	18
C–Facteurs favorisants	19
II–caractéristiques cliniques.....	19
A–Retard diagnostique	19
B–Localisations.....	19
C–Aspects cliniques	21
D–Taille tumorale.....	21
III–caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques	26
A–Aspect histologique.....	26
B–Immunohistochimie	26
IV–Etude cytogénétique	27
V–Bilan d’extension	27
A–Bilan d’extension locorégionale	27
B–Bilan d’extension à distance.....	27
VI–Traitement.....	27
A–Traitement chirurgical	28
1–Exérèse chirurgicale.....	28
2 –Réparation de la perte de substance.....	30
3– Analyse de la pièce opératoire.....	32
B–Traitements adjuvants	32
1– La radiothérapie.....	32
2– La chimiothérapie	32
3– La thérapeutique ciblée.....	32
VII–Suivi	32
VIII–Résultats thérapeutiques.....	33
A– Récidives.....	33

B- Métastase	33
C-Survie.....	33
IX-Synthèse des observations	34
DISCUSSION ET REVUE DE LITTERATURE.....	36
I-Epidémiologie.....	37
A-Fréquence	37
B- La répartition selon le sexe.....	37
C-La répartition selon l'âge.....	38
D-La race.....	39
E-Facteurs héréditaires	39
F-Facteurs favorisants	40
II-Clinique	41
A-Retard diagnostique	41
B-localisations	41
C-Aspects cliniques	43
1-Phase initiale	43
2-Phase d'état.....	45
D-Taille tumorale.....	47
E- le caractère évolutif des lésions	48
F-particularités du DFS de l'enfant	48
III-Aspects Anato-mo-pathologiques.....	49
A-Macroscopie.....	49
B-Microscopie.....	49
1-Forme typique	49
2-Formes histologiques.....	52
C-Immunohistochimie.....	55
IV-Etude cytogénétique	60
A-Anomalies du caryotype	60
B-Anomalies moléculaires	61
V-Examens paracliniques :.....	65
A-Bilan d'extension locorégionale	65
B-Bilan d'extension générale	66
VI-Diagnostic différentiel.....	66

A–Diagnostic différentiel clinique	66
B–Diagnostic différentiel histologique.....	68
VII–Traitement.....	73
A–Buts	73
B–Moyens.....	73
1 –Méthodes chirurgicales	73
a– Chirurgie classique.....	73
b– La chirurgie micrographique de Mohs	76
c– La technique de slow–Mohs	77
d–Comparaison entre l’exérèse large et la chirurgie micrographique de Mohs	78
e– Le curage ganglionnaire	79
f– Les techniques de reconstruction	79
2– Les moyens médicaux.....	81
a– La radiothérapie	81
b– La chimiothérapie.....	82
c–La thérapeutique ciblée.....	82
C–Les indications	84
IIX–Evolution	86
1–Comportement tumoral	86
2– Récidives.....	87
3– Métastases	88
IX– PRONOSTIC.....	89
1–Facteurs de Récidives locales	89
2–Facteurs de métastases et de survie.....	90
a–Les facteurs cliniques	90
b– Les facteurs histologiques.....	90
c– Les récurrences.....	91
X–Surveillance	92
CONCLUSION	94
RESUME	97
BIBLIOGRAPHIE.....	103

LISTE DES ABREVIATIONS

DFS	: Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand
DFSP	: Dermatofibrosarcoma protuberans
FCG	: Fibroblastome à cellules géantes
DFSP-FS	: Les transformations fibrosarcomateuses du dermatofibrosarcome
FISH	: Hybridation fluorescente in situ
PDGFB	: Chaîne beta du Platelet-Derived Growth Factor
COL1A1	: Collagène de type 1 Alpha 1
GIST	: Tumeurs stromales gastro-intestinales
HPCA1	: Anti Human Progenitor Cell Antigen-1
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
Kd	: Kilodalton
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PS100	: Protéine S100
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
FNCLCC	: Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
M	: Masculin
F	: Féminin

INTRODUCTION

Le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand (DFS) ou dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) est une tumeur des tissus mous à malignité intermédiaire, donnant rarement des métastases [1].

C'est une tumeur rare mais non exceptionnelle, représentant entre 2 et 6% des sarcomes des tissus mous de l'adulte [2]. Elle se caractérise par son évolution lente, un haut pouvoir de récurrence et la rareté des métastases.

Le DFS survient habituellement à l'âge adulte, rarement dans l'enfance et exceptionnellement à la naissance.

Son diagnostic est évoqué sur les données cliniques et confirmé par l'étude anatomopathologique et l'immunohistochimie.

Des études cytogénétiques et moléculaires ont abouti à l'identification des anomalies chromosomiques spécifiques et des remaniements géniques. La caractérisation moléculaire des DFS a des conséquences diagnostiques et, surtout, thérapeutiques.

Le traitement préférentiel du DFS est chirurgical. Le protocole chirurgical traditionnel prévoit une exérèse large de 3 à 5cm des bords visibles ou palpables de la lésion et l'ablation en profondeur d'une barrière anatomique saine. Ceci entraîne la destruction de tissu sain particulièrement utile pour la reconstruction. Ce type d'intervention, bien que destructeur n'empêche pas les récurrences. La technique de Mohs est une alternative qui permet d'enlever complètement la tumeur avec le moins de sacrifice de tissu sain environnant.

Notre travail s'intéresse aux caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives du DFS, à travers une étude rétrospective de 10 cas répertoriés au centre régional d'oncologie Hassan II Oujda, CHU Mohammed VI, sur une période de six ans (début 2008–fin 2013).

CLASSIFICATION

La nouvelle classification OMS des tumeurs des tissus mous a été publiée courant 2013 [1], 11 ans après la précédente [3].

Le DFS est intégré à cette nouvelle classification des tissus mous, il était précédemment décrit dans le volume sur les tumeurs de la peau [4]. Il fait partie des tumeurs fibroblastiques/myofibroblastiques à malignité intermédiaire donnant rarement des métastases [1]. Ce risque est surtout lié à l'existence d'une transformation fibrosarcomateuse.

Tableau 1[4]. : Tumeurs fibroblastiques et myofibroblastiques (OMS 2013).

Catégorie	Tumeur
Tumeurs fibroblastiques/myofibroblastiques •Agressivité locale	Fibroblastome à cellules géantes Fibromatose plantaire/palmaire Fibromatose de type desmoïde Lipofibromatose
•Donnant rarement des métastases	Dermatofibrosarcome protuberans DFS avec transformation fibrosarcomateuse DFSP pigmenté Tumeur fibreuse solitaire Tumeur fibreuse solitaire maligne Tumeur myofibroblastique inflammatoire Sarcome myofibroblastique de bas grade Sarcome fibroblastique myxo-inflammatoire/tumeur fibroblastique myxo-inflammatoire atypique Fibrosarcome pédiatrique
•Maligne	Fibrosarcome adulte Myxofibrosarcome Sarcome fibromyxoïde de bas grade Fibrosarcome épithélioïde sclérosant

HISTORIQUE

C'est Darier et Ferrand qui, en 1924, décrivent pour la première fois la tumeur comme entité anatomo-clinique à partir de 4 lésions cutanées abdominales, sous le nom de dermatofibrome progressif et récidivant, ou fibrosarcome de la peau [5].

En 1925, Hoffman a introduit le terme de dermatofibroma protuberans(DFSP), appellation conservée actuellement dans la littérature anglo-saxonne [6].

Mais c'est en fait dès 1890 que l'on trouve la première observation de cette tumeur par Taylor qui a décrit une tumeur cutanée récidivante ressemblant à une cicatrice chéloïde au niveau de l'épaule gauche, évoluant depuis 15ans, chez un homme de 43 ans [7]. Sherwell rapporte, la même année, un cas semblable sous le nom de Morphée hypertrophique [8].

En 1921, Kuznitzky et Gradish publient 3 cas de DFS de la paroi thoracique [9].

Plusieurs événements ont marqué l'histoire du DFS, depuis son identification comme entité distincte :

En 1952: Pack et Taylor conseillent en plus de l'exérèse large de la tumeur, une ablation du fascia sous jacent.

En 1957: La forme pigmentée du dermatofibrosarcome a été décrite pour la première fois par Bednar [10].

En 1962 : La première grande série de 115 cas (provenant de l'armée américaine) est rapportée par Taylor et Helwig, avec des données démographiques et la description détaillée clinique et histologique de la tumeur [11].

En 1985: La forme atrophique du dermatofibrosarcome a été rapportée pour la première fois par Lambert [12].

1990 : Ramani et collaborateurs détectent pour la première fois l'expression de l'antigène CD34 par le DFS [13].

1990 : Bridge JA, Neff JR et al ont réalisé les premières analyses cytogénétiques

du DFS qui ont montré des caryotypes comportant des chromosomes surnuméraires en anneau [14].

En 1991, Cohen, Rapini et al décrivent pour la première fois comme résumé [15] , puis en 1993 comme étude complète [16], la différence d'expression de l'anti-CD34 entre le DFS et l'histiocytofibrome bénin et l'utilité potentielle du marquage par l'anti-CD34 pour distinguer entre ces tumeurs.

1995 : Dominiguez, Hordonez et al, à travers une étude de 38 cas, rejettent la théorie de l'origine neurale et défendent l'origine fibroblastique et/ou myofibroblastique du DFS [17].

MATERIEL

ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 10 cas de DFS histologiquement prouvés, répertoriés au centre d'oncologie Hassan II Oujda, durant une période de 6 ans, entre Janvier 2008 et décembre 2013.

Notre travail s'intéresse aux caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, l'aspect anatomopathologique, la prise en charge thérapeutique et le suivi des patients ayant un DFS.

Le recueil de ces données est réalisé à partir des dossiers cliniques des patients.

On a rapporté les données des dossiers sur une fiche d'exploitation qui nous a permis d'analyser les paramètres suivants :

1-Données anamnestiques :

- Age
- Sexe
- Antécédents de traumatisme : nature, et intervalle libre
- Cas similaires dans la famille
- Début de la maladie ou récurrence
- Délai entre l'apparition de la lésion et la première prise en charge

2-Données cliniques :

- Aspect
- Taille tumorale
- Localisation
- Adénopathies

3-Anatomopathologie :

- Histologie
- Immunohistochimie

4-Bilan d'extension locale et à distance

5-Traitement :

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Thérapeutique ciblée

7-Suivi des patients :

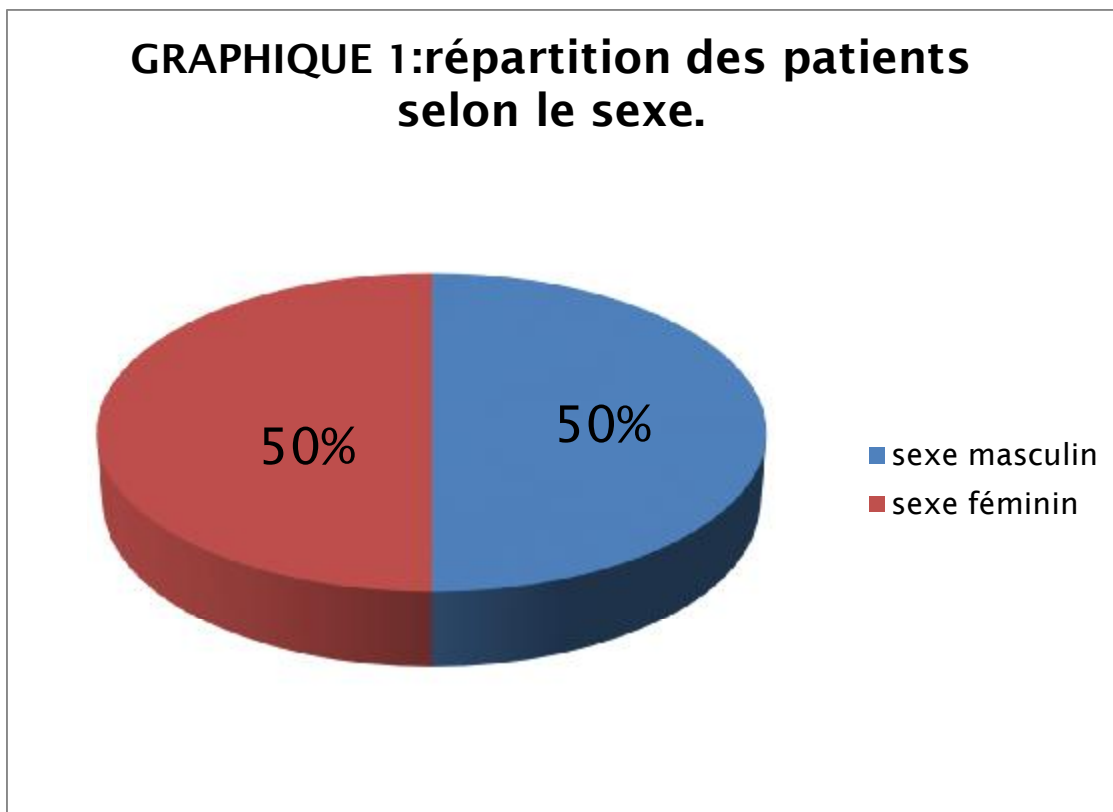
- Recul
- Récidive
- Métastases
- Décès

RESULTATS

I-CARACTERISQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

A-la répartition selon le sexe :

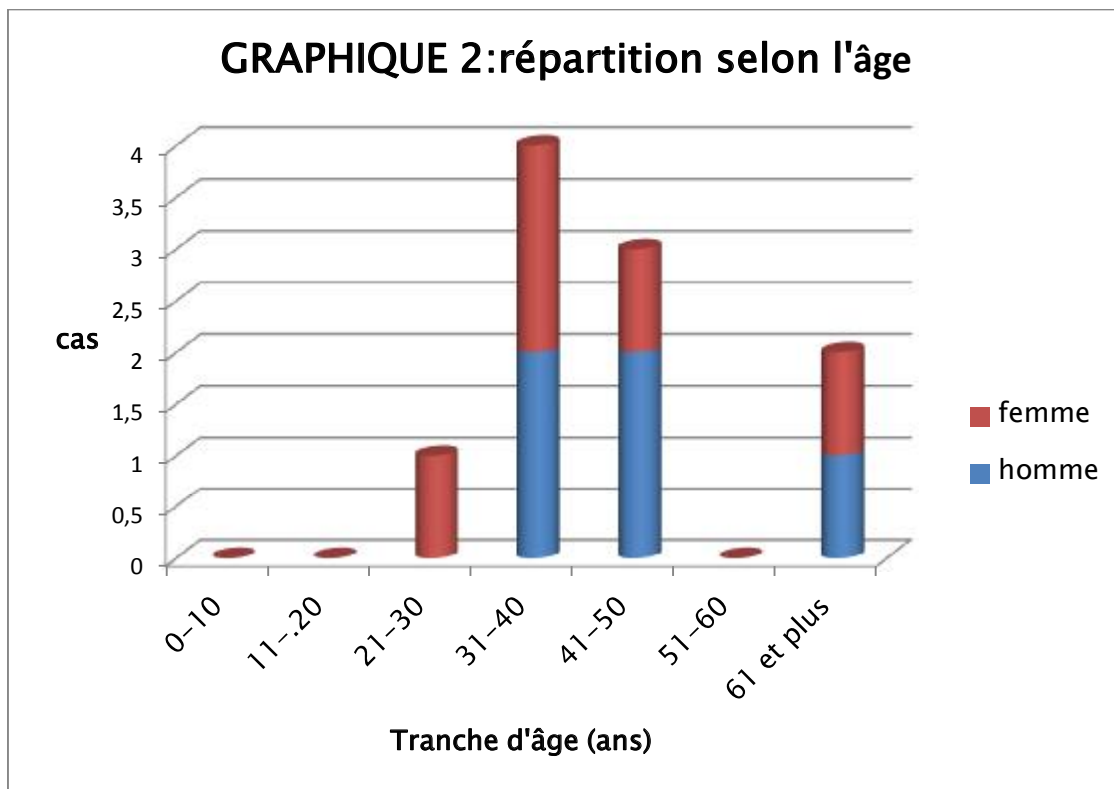
Les 10 patients de notre série se répartissent en 5 hommes (50 %) et 5 femmes (50 %), soit un sex-ratio de 1.



B-la répartition selon l'âge :

L'âge concerne le moment où le diagnostic est posé. L'évolution de la tumeur étant lente, l'âge du début de l'apparition de la tumeur est difficile à établir avec précision.

La moyenne d'âge de nos patients est de 45,1 ans, avec des extrêmes allant de 29 ans à 71 ans .Le pic de fréquence dans notre série siège entre 31 et 40 ans.80 % de nos patients sont âgés entre 20-50 ans.



C-Facteurs favorisants :

Aucun cas de traumatisme n'a été décrit chez les patients de notre série.

II-CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

A-Retard diagnostique :

Le délai séparant l'apparition de la lésion de la première demande thérapeutique est en moyenne de 1,3 an pour les 7 patients qui ont pu le préciser, avec des extrêmes allant de 2 mois à 3 ans.

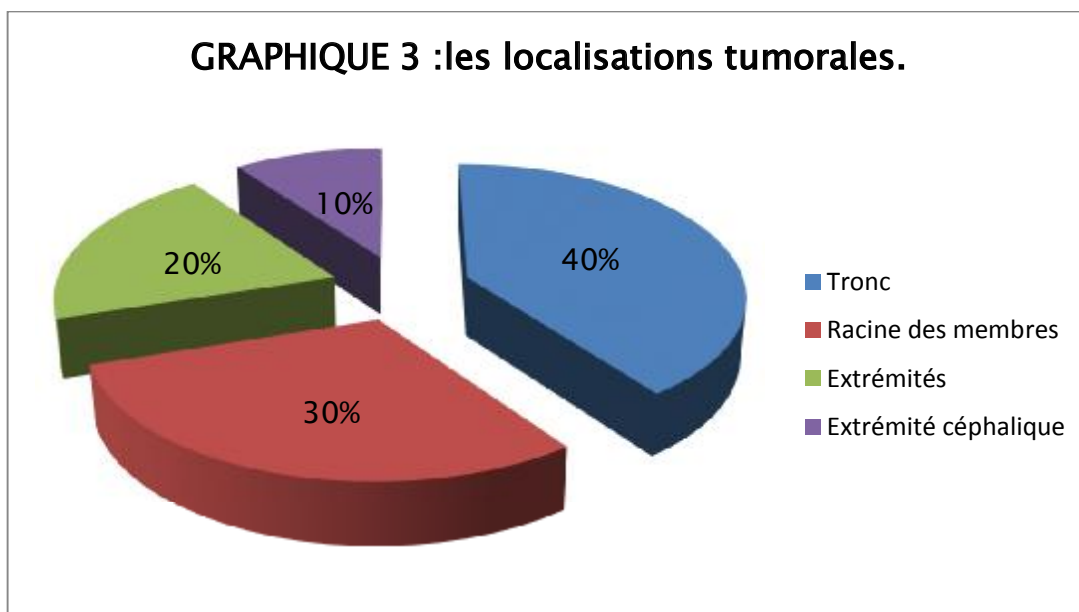
Dans notre série, les lésions initiales s'étendent lentement dans 90 % des cas. Dans un seul cas, soit 10 % des cas, le développement de la tumeur était d'emblée rapidement progressif sur une durée de 2 mois.

B-Localisations :

Les localisations tumorales dans notre série sont représentées dans le tableau II. Elles prédominent au niveau du tronc (40 %), à la racine des membres (30 %). Les extrémités sont atteintes dans 20 % des cas, la tête et le cou représentent 10 % des localisations.

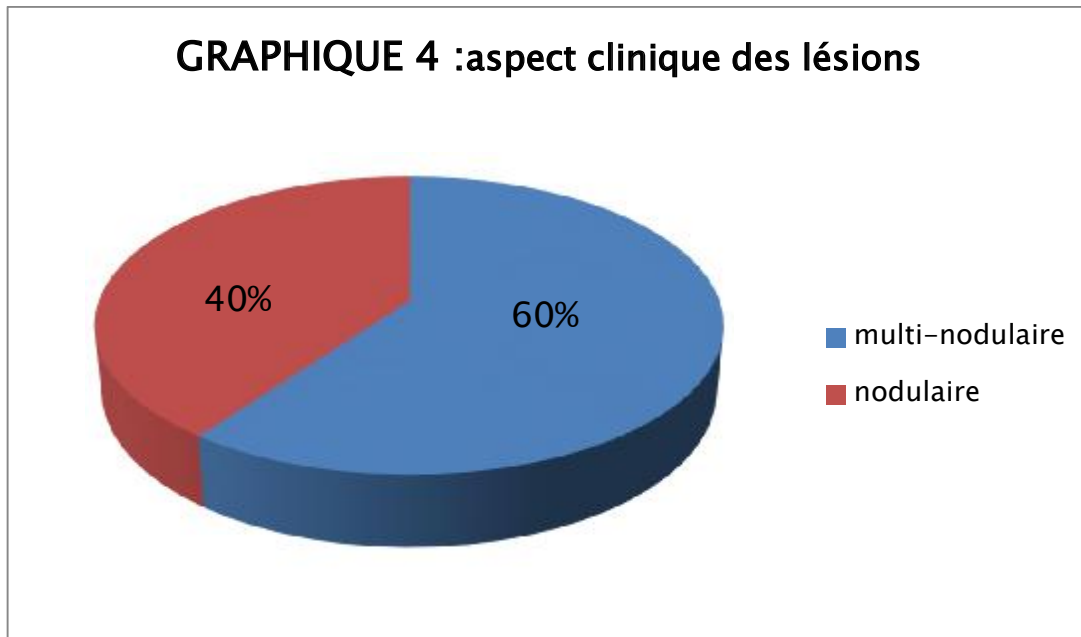
TABLEAU 2 : les localisations tumorales.

Siège	Nombre	Total
Extrémité céphalique :		
• Scalp :	1	1
• Face	0	
• cou	0	
Tronc :		
• Thorax	0	4
• Abdomen	2	
• dos	2	
Membre supérieur :		
• Epaule	1	2
• extrémités	1	
Membre inférieur :		
• fesse	1	3
• Cuisse	1	
• extrémités	1	
Total	10	10

GRAPHIQUE 3 :les localisations tumorales.

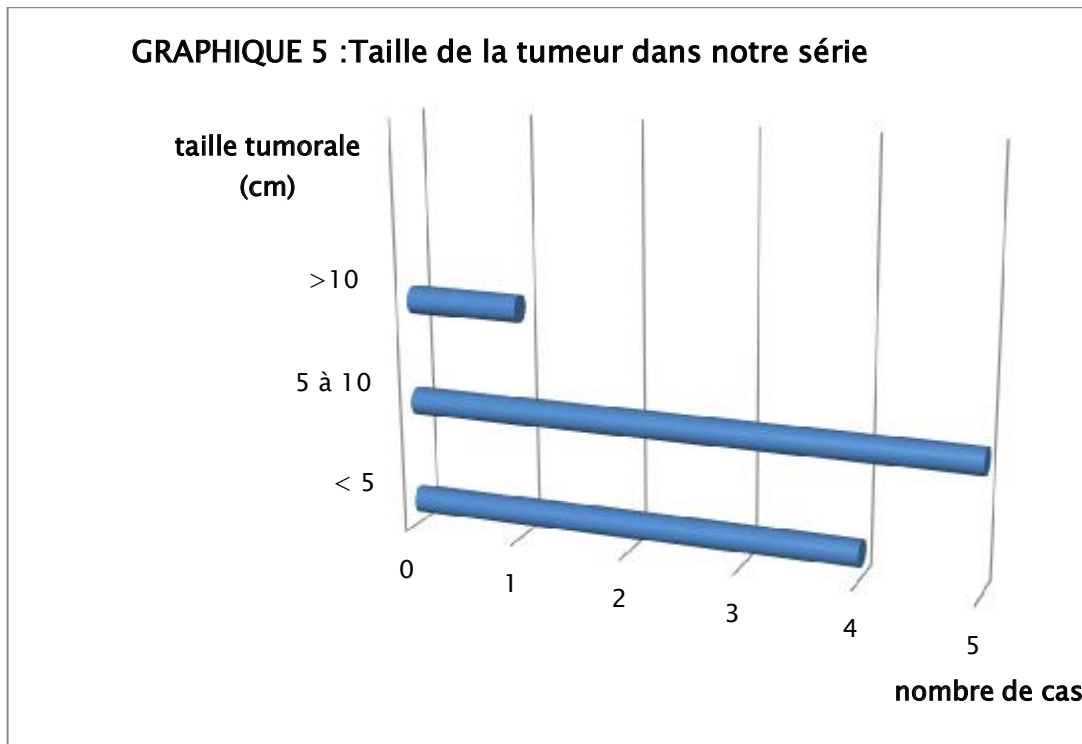
C-Aspects cliniques :

Dans notre série, les tumeurs sont multi-nodulaires dans 6 cas, soit 60% des cas, nodulaires dans 4 cas (40%). Elles sont ulcérées dans 2 cas, soit 20% des cas.



D-La taille tumorale :

La taille des lésions dans notre série est variable allant de 2 cm à 20 cm avec une moyenne de 5,7 cm. Les tumeurs mesurant entre 1 cm et 5 cm représentent 90% des cas.



Le caractère douloureux a été noté chez un seul patient de notre série, soit 10 % des cas.

Les aires ganglionnaires sont libres dans tous les cas.

Chez tous nos patients, l'état général est conservé.



Photo1 : DFS de la face dorsale du pied



Photo2 : DFS récidivant de la face antérieure du thorax



Photo 3 : DFS de la main récidivant pour la quatrième fois

III-CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES ET

IMMUNOHISTOCHIMIQUES :

A-Aspect histologique :

L'examen histologique des pièces met en évidence dans tous les cas : présence d'une prolifération mal limitée dermo-hypodermique, faite de cellules fusiformes prenant un aspect storiforme. Les atypies nucléaires sont minimales à modérées. Les figures de mitoses sont peu nombreuses.

B-Immunohistochimie :

Pour les 10 cas étudiés, l'étude immunohistochimique est réalisée dans 5 cas, soit 50% de la population étudiée.

Les marqueurs étudiés sont :

- Le CD 34 dans 5 cas.
- La protéine S100 (PS100) dans 3 cas.
- L'actine musculaire lisse (AML) dans 3 cas.

En ce qui concerne le profil immunohistochimique, toutes les tumeurs sont réactives à l'anticorps anti-CD34. Elles sont négatives à la protéine S100 et l'actine musculaire lisse.

IV-ETUDE CYTOGENETIQUE :

Dans notre étude, aucun patient n'a bénéficié d'une étude cytogénétique.

V-BILAN D'EXTENSION :

A-Bilan d'extension loco-régionale :

Dans le cadre du bilan d'extension loco-régionale, une TDM abdominale a été réalisée chez un patient, porteur d'un DFS paraombilical droit, dans le but d'étudier l'infiltration musculaire afin d'adapter le geste chirurgical. Elle a objectivé une formation nodulaire végétante développée dans l'épaisseur du panicule adipeux de la paroi abdominale se rehaussant après injection de produit de contraste.

B-Bilan d'extension à distance :

Une radiographie thoracique a été demandée chez tous les patients dans le cadre d'un bilan d'extension générale. Elle s'est révélée normale dans tous les cas.

VI-TRAITEMENT :

Les patients traités dans notre centre se répartissent comme suite :

- Un patient n'a pas eu d'exérèse chirurgicale avant sa prise en charge dans le centre.
- Neuf patients avaient déjà eu un ou plusieurs gestes d'exérèse par d'autres équipes : 4 malades adressés pour reprise après des marges d'exérèse envahies et 5 patients pour récurrence.

A-Traitement chirurgical :

Huit patients ont été opérés sous anesthésie générale .La rachianesthésie était utilisée chez 2 patients.

1-Exérèse chirurgicale :

Dans notre série, le traitement chirurgical a consisté à une exérèse large avec une marge de sécurité de 5 cm latéralement.

En profondeur, l'exérèse emportait systématiquement une barrière anatomique saine : l'aponévrose musculaire le plus souvent.

Un patient de notre série a subi une amputation de l'avant pied .il s'agissait d'une tumeur multi-nodulaire, ulcérée, de 5 cm, qui occupe la moitié dorsale du pied arrivant à l'espace inter-orteil entre le gros et le deuxième orteil. La tumeur infiltre en profondeur jusqu'à l'os.



Photo 4 : pièce de résection de DFS récidivant de la face antérieure du thorax passant à plus de 5 cm de la tumeur.

2-Réparation de la perte de substance :

La réparation faisait appel aux différents procédés de la chirurgie plastique :

➤ Exérèse-suture :

Réalisée dans 3 cas (30%), surtout pour les zones anatomiques complaisantes : cuisse, fesse.

➤ Cicatrisation dirigée :

Utilisée chez 4 patients (40%) : au niveau de l'épaule, l'abdomen et au niveau du cuir chevelu.

➤ Greffe de peau :

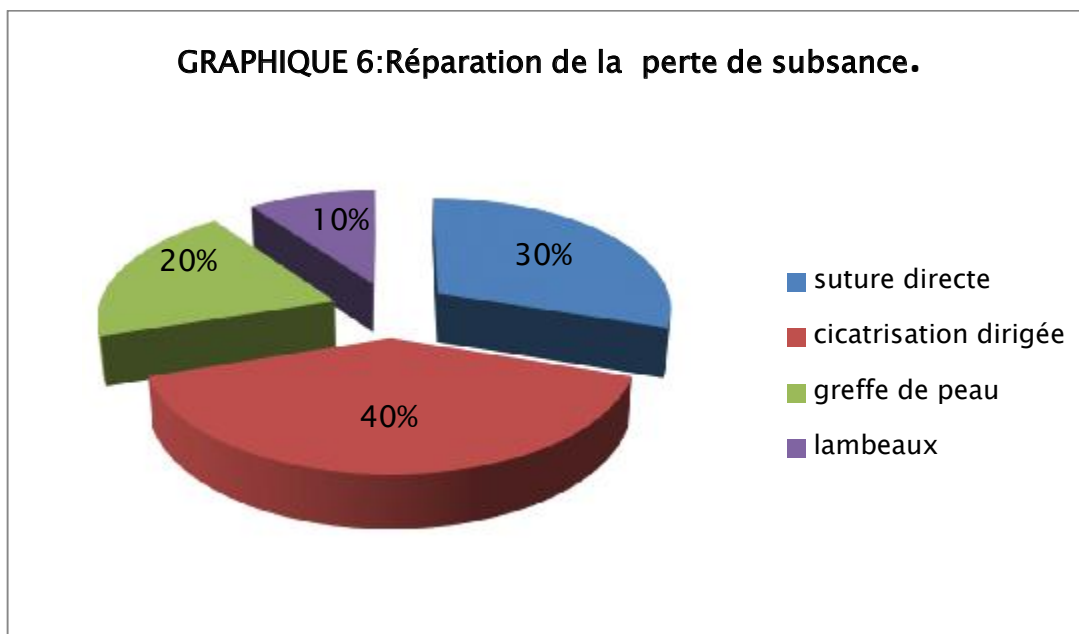
Réalisée chez 2 patients (20%) porteurs de DFS du dos.

➤ Lambeau :

La couverture par lambeau a été réalisée chez une patiente (10%), ayant un DFS de la face dorsale de la main. Un Lambeau inguinal de Mc Gregor a été utilisé.



Photo 5: aspect de la main après exérèse du DFS récidivant et reconstruction par un lambeau inguinal de Mc Gregor.



3-Analyse de la pièce opératoire :

Un patient de notre série a été repris chirurgicalement après analyse de la pièce opératoire, qui a montré des limites d'exérèse latérales et profondes atteintes.

Les neuf autres cas présentaient des limites profondes saines et des limites latérales saines .

B-Traitements adjuvants :

1-Radiothérapie :

Dans notre série, une seule patiente a bénéficié de radiothérapie adjuvante. Il s'agissait de la quatrième récurrence d'un DFS de la face dorsale de la main. Les marges d'exérèse étaient saines.

La dose délivrée était de 60 grays(Gy) .Répartie en 2,5 Gy par fraction.

2-Chimiothérapie :

Aucun patient de notre série n'a reçu de chimiothérapie.

3-Thérapie ciblée :

Aucun cas de nos patients n'a bénéficié de thérapie ciblée.

VII-SUIVI :

Tous nos patients ont été régulièrement suivis en consultation à des intervalles réguliers soit une consultation tous les 3 mois pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes et enfin une visite annuelle à vie. Une importance particulière a été attachée à l'éducation des patients afin de détecter rapidement les premiers signes de récurrence et la nécessité d'une surveillance permanente sans qu'ils puissent être perdus de vue.

De principe on n'a pas fait de surveillance systématique par des examens complémentaires ; la littérature ne rapporte pas d'étude démontrant leur intérêt pour améliorer la survie des patients atteints de DFS.

VIII-RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES :

Exprimés en terme de récurrence, survenue de métastases et de décès. Ils étaient appréciés avec un recul moyen de 33,7 mois (6 mois à 60 mois).

A-Récurrences :

Nous n'avons observé aucun cas de récurrence chez les 10 patients avec un recul moyen de 33,7 mois.

Nous avons eu un seul perdu de vue dans cette série.

B-Métastases :

Il faut distinguer les nodules à distance, correspondant à un «marcottage» tumoral, des métastases vraies.

Nous n'avons observé aucun cas de nodule à distance.

Aucune métastase à distance n'a été décelée.

C-Survie :

Dans notre série on a enregistré un cas de décès non lié au DFS .Il s'agissait d'un patient âgé de 70 ans ayant dans ces antécédents une cardiopathie.

IX-SYNTHESE DES OBSERVATIONS :**1-Epidémiologie et présentation clinique :****TABLEAU 3 : Epidémiologie et présentation clinique**

Patients	Age (ans)	Sexe	Retard diagnostique	Localisation	Aspect clinique/Taille tumorale	Début de la maladie ou récidive
1	31	F	2 ans	Face dorsale de la main droite	Multinodulaire /5 cm	4 ^{ème} récidive
2	49	M	1 an	Epaule droite	Nodule/3 cm	1 ^{ère} récidive
3	42	F	Non précisé	Paraombilical droit	Multinodulaire /20 cm	Début de la maladie (reprise)
4	48	M	Non précisé	Abdomen	Nodulaire /5cm	Début de la maladie (reprise)
5	38	M	Non précisé	Cuisse droite	Multinodulaire ulcérée/4cm	1 ^{ère} récidive
6	70	M	2 ans	Face dorsale du pied gauche	Multinodulaire ulcérée/5cm	Début de la maladie (reprise)
7	40	M	3 ans	Cuir chevelu	Nodule/5cm	3 ^{ème} récidive
8	29	F	2 mois	Fesse droite	Multinodulaire /5cm	Début de la maladie (reprise)
9	71	F	4 mois	Dos	Multinodulaire /3cm	Début de la maladie
10	33	F	1 an	Dos	Nodule/2cm	3 ^{ème} récidive

2-Anatomopathologie, traitement et suivi :**Tableau 4 : Immunohistochimie, traitement et suivi**

Patients	Immunohistochimie	Traitement	Reconstruction	Suivi	Recul
1	CD34 : positif PS100 : négatif AML : négatif	Exérèse large à 4cm emportant les gaines des tendons	Lambeau	Pas de récidive	42 mois
2	CD34 : positif	Exérèse large 5cm	Cicatrisation dirigée	Perdu de vue	6 mois
3	CD34 : positif PS100 : négatif AML : négatif	Exérèse large 5cm	Cicatrisation dirigée	Pas de récidive	60 mois
4	Non faite	Exérèse large 5cm	Cicatrisation dirigée	Pas de récidive	50 mois
5	Non faite	Exérèse large 5cm	Suture	Pas de récidive	55 mois
6	CD34 : positif PS100 : négatif AML : négatif	Amputation	Suture	Décès	6 mois
7	Non faite	Exérèse large 5cm	Cicatrisation dirigée	Pas de récidive	38 mois
8	Non faite	Exérèse large 5cm	Suture	Pas de récidive	37 mois
9	Non faite	Exérèse large 5cm	greffe	Pas de récidive	6 mois
10	CD 34	Exérèse large 5cm	greffe	Pas de récidive	37 mois

DISCUSSION

I-EPIDEMIOLOGIE :

A-Fréquence :

Le DFS est une tumeur rare représentant entre 2 et 6 % des sarcomes des tissus mous de l'adulte [2]. L'incidence mondiale est estimée entre 0,8 et 4,2 cas par million par an [2].

B-La répartition selon le sexe :

Le sexe ratio est très variable selon les séries.

La majorité des auteurs notent une légère prédominance masculine [11,18-23].

D'autres auteurs, comme Tremblay, Bendix-Hansen, Behbahani et Criscione décrivent une légère prédominance féminine [24-27].

Dans notre série, les 10 patients se répartissent en 5 hommes et 5 femmes soit un sex-ratio de 1, comme décrit dans une étude rétrospective monocentrique tunisienne colligeant 18 cas de DFS [28].

TABLEAU 5: Répartition selon le sexe dans différentes séries.

Série	Bendix Hansen [25]	Behbahani [26]	Fletcher [23]	Joucdar [9]	S.Chouk Friaa [28]	Notre série
Sex- ratio	0,9	0,9	1,16	1,25	1	1

C-La répartition selon l'âge :

Le DFS peut survenir à n'importe quel âge [11], de la naissance à 90 ans [29].

Le pic de fréquence varie selon les publications, de la deuxième décennie à la cinquième décennie [11, 18, 25, 30].

La moyenne d'âge au moment du diagnostic varie selon les auteurs entre 27 ans et 47 ans [11, 18- 21, 23, 26].

Le DFS est rare chez l'enfant et la forme congénitale est exceptionnelle. La fréquence des cas pédiatriques est évaluée de 6 à 20 % selon les séries et les critères d'âge retenus [20]. La fréquence des cas congénitaux varie de 3 à 10 % dans la littérature mais leur prévalence est très faible [11, 27, 31].

Ceci a été noté dans notre étude. Ainsi, l'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est de 45,1 ans, avec des extrêmes de 29 ans à 71 ans. Le pic de fréquence dans notre série siège entre 31 et 40 ans, 80 % de nos patients sont âgés entre 20-50 ans. Nous n'avons pas retrouvé de cas congénitaux ni de localisation chez l'enfant.

TABLEAU 6: la fréquence du DFS selon les tranches d'âge

série	Tranche d'âge (ans)							
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61 et+	inconnu
Taylor [11]	9,6 %	20,9%	36,5%	14,8%	5,2 %	5,2 %		7,8 %
Joucdar [9]	0 %	8,6 %	18,5%	24,7%	17,3%	14,8%	16,1%	0 %
Chmitah [32]	0 %	4,8 %	9,5 %	38,1%	23,8%	14,3%	9,5 %	0 %
Notre série	0 %	0 %	10 %	40 %	30 %	0 %	20 %	0 %

TABLEAU 7 : l'âge moyen des patients selon différentes séries

série	Taylor [11]	Fletcher [23]	Chmitah [32]	Behbahani [26]	Notre série
Moyenne d'âge (ans)	27,3	40,3	42	40	45,1

D- La race :

Toutes les races peuvent être intéressées par le DFS, mais il est difficile d'estimer l'incidence raciale de la tumeur car dans la majorité des séries ce facteur n'est souvent pas rapporté [33].

Les données de la littérature sont contradictoires concernant l'incidence raciale de la tumeur, Taylor dénombre une majorité de patients blancs au sein d'une population de militaires américains. Mais cette étude était d'emblée biaisée car le recrutement des patients a été réalisé dans un hôpital militaire (l'Armed Forces Institut of Pathology) et non au sein de la population générale [11]. Alors que dans une étude rétrospective multicentrique américaine, les patients de race noire sont deux fois plus concernés que ceux de race blanche [27].

Dans notre série ce facteur n'est pas rapporté.

E-Facteurs héréditaires :

Il ne semble pas y avoir de prédisposition familiale au DFS, seulement deux cas familiaux ont été décrits.

Le premier est celui d'un père et son fils âgés respectivement de 44 ans et 21 ans où l'analyse génétique tumorale n'a pas été réalisée [34].

Le second est celui d'un patient âgé de 40 ans et son frère aîné. L'analyse cytogénétique de la tumeur n'a pas montré d'anomalies différentes de celles rencontrées lors des cas sporadiques [35].

F-Facteurs favorisants :

La notion de traumatisme antérieur est retrouvée dans 10 à 20 % des cas [11, 30, 36–38]. Le délai entre le traumatisme et l'apparition de la lésion peut varier de 2 mois à 20 ans [11].

Ainsi, Taylor en étudiant une série de 115 cas, retrouve une notion de traumatisme antérieur au site de développement de la lésion chez 19 cas soit 16.5 % des patients [11]. La sévérité du traumatisme est très variable allant d'une vaccination à une blessure de guerre.

Coetzee, en 1964, décrit pour la première fois la survenue d'un DFS sur une cicatrice de vaccination [39].

D'autres cas de DFS sont survenus après une brûlure, sur une cicatrice chirurgicale, après une radiothérapie ou encore après une exposition prolongée à l'arsenic [11, 36, 38, 40, 41–43].

En revanche plusieurs auteurs ont observé une croissance plus rapide du DFS au cours de la grossesse [44, 45].

Il reste difficile d'établir une relation de cause à effet entre un traumatisme et la survenue de la tumeur. Par contre, il est bien établi que chez certains patients, un traumatisme peut entraîner après une phase de croissance lente, une poussée évolutive rapide de la tumeur [46].

Dans notre série, aucun patient ne rapporte un antécédent de traumatisme.

Des associations avec quelques pathologies ont été rapportées dans la littérature telle que l'acanthosis nigricans [47], l'acrodermite entéropathique [48].

Dans notre série, aucune association n'a été retrouvée.

II-CLINIQUE :

A-Retard au diagnostic :

L'évolution lente, asymptomatique est la cause du retard diagnostic noté par la plupart des auteurs [9, 11, 25, 49-51].

Dans notre série, le délai séparant l'apparition de la lésion de la première demande thérapeutique est en moyenne de 1,3 an pour les 7 patients qui ont pu le préciser, avec des extrêmes allant de 2 mois à 3 ans.

TABLEAU 8 : Retard diagnostique dans différentes séries.

Série	Taylor [11]	Bendix- Hansen [25]	Tan [51]	Notre série
Retard diagnostique	3 semaines à 33ans	3 mois à 2 ans	6 mois à 27ans	2 mois à 3 ans (moyenne de 1,3 an)

B-Localisation :

Le DFS atteint toutes les localisations anatomiques [29]. Selon les données de la littérature, on note une prédilection pour le tronc qui est atteint dans 50 à 60 % des cas, les membres représentent 20 à 30 % des localisations et 15 à 20 % sont attribués à la tête et au cou [11, 25, 18, 30, 36, 40, 52].

La localisation au niveau des extrémités des membres est très rare chez l'adulte mais plus fréquente chez l'enfant [11, 18, 40, 53].

Certaines localisations sont exceptionnelles :

- Moins de 40 cas de DFS vulvaires ont été rapportés [54].
- Un DFS au niveau de la lèvre supérieure a été décrit [55].
- Un cas au niveau de la cavité buccale a été publié [56].
- Un seul cas de DFS du jéjunum [57] est décrit dans la littérature.

Dans notre série, comme rapporté par la littérature, les localisations prédominent au niveau du tronc (40 %), à la racine des membres (30 %). La tête et le cou représentent 10 % des localisations.

La revue de la littérature montre que cette lésion est extrêmement rare et tout à fait exceptionnelle au niveau des extrémités [11, 21, 58, 59].

Efterpi, Demiri et al ont rapporté le cas d'un DFS récidivant de la face dorsale de la main chez une patiente ayant bénéficié auparavant de quatre exérèses [59].

Dans notre série, on a trouvé un cas de DFS de la face dorsale de la main (quatrième récurrence) et un autre localisé au niveau du pied.

TABLEAU 9: la localisation tumorale selon les différentes séries.

Localisations	Séries					
	Taylor [11]	Burkhardt [18]	Mac Peak [21]	Petoin [20]	Joucdar [9]	Notre série
Extrémité céphalique	17	14	4	17	9	1
Tronc	58	23	41	46	34	4
Membre supérieur	25	12	21	29	16	2
Membre inférieur	15	7	14	4	22	3

C-Aspects cliniques :

Le DFS peut cliniquement prendre plusieurs aspects, ce qui rend le diagnostic clinique difficile, d'où l'intérêt de l'étude anatomopathologique et immunohistochimique.

1- Phase initiale :

La lésion peut prendre initialement l'aspect d'une plaque unique qualifiée de « non protubérante » par Martin et al [50]. Ces auteurs ont relevé quatre catégories cliniques de DFS non protubérants à l'occasion d'une étude française rétrospective multicentrique portant sur 143 cas confirmés par l'histologie [50] :

- Plaque atrophique (image 6): elle se présente comme une plaque blanche à brune, éventuellement couleur chair, souple, plate voire invaginée.
- Plaque sclérodermiforme (image 7): il s'agit d'une plaque blanche à brune, éventuellement couleur chair, dure, plate voire invaginée.
- Plaque angiomateuse (image 8) : c'est une plaque rougeâtre ou bleutée, dure ou souple, plate voire invaginée.
- Autres formes planes ou invaginées: il s'agit le plus souvent de micronodules coalescents dermiques en plaque non protubérante.

La tumeur peut parfois se manifester au début sous forme d'un nodule ferme, enchâssé dans la peau, apparemment bien délimité et mobile par rapport aux plans profonds [9, 11, 25].

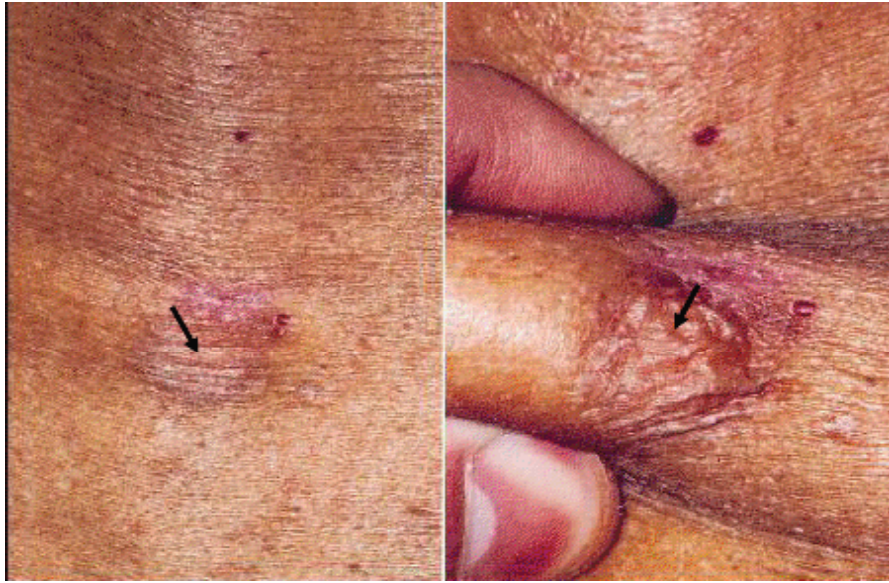


IMAGE 6 [60]: DFS prenant l'aspect d'une plaque atrophique



IMAGE 7 [50] : DFS prenant l'aspect d'une plaque sclérodermiforme



IMAGE 8 [50] : DFS prenant l'aspect d'une plaque angiomateuse

2- Phase d'état :

La lésion initiale s'étend lentement en quelques mois à quelques années pour aboutir à une formation tumorale indolore évocatrice (image 9): plaque dermohypodermique, parsemée de nodules, d'une dureté ligneuse, polychrome blanc-jaunâtre, brun ou rose, et parfois télangiectasique, de taille variable fixée à la peau en regard mais parfaitement mobile par rapport aux plans profonds [9 , 11, 25, 49].



IMAGE 9 [40]: DFSP multinodulaire

Dans la majorité des cas, les lésions restent stables ou évoluent progressivement pendant une période considérable avant qu'une accélération de la croissance ne soit remarquée [11, 25, 40].

Le caractère douloureux n'est retrouvé que dans 10 à 25 % des cas [11, 18, 30, 61, 62].

L'état général des patients reste longtemps conservé et il n'y a pas d'adénopathies [9, 49].

Non traitées, ces tumeurs peuvent devenir très volumineuses. Elles refoulent le tissu avoisinant et adhérent au plan profond ou bien s'ulcèrent pour devenir douloureuses et hémorragiques [11, 30, 40].

Dans notre série, les tumeurs sont multinodulaires dans 6 cas (60 %), nodulaires dans 4 cas (40 %). Elles sont ulcérées dans 2 cas (20 %).

TABLEAU 10: aspect clinique du DFS dans différentes séries.

série	Aspect clinique		
	multinodulaire	nodulaire	plaque
Joucdar [9]	43,2 %	35,8 %	21 %
Notre série	60 %	40 %	0 %

D-La taille tumorale :

La taille de la lésion peut être extrêmement variable dépendant généralement du délai de consultation. Elle est en moyenne de 1 à 5 cm allant jusqu'à 40 cm [11, 26, 30, 49, 53].

Dans notre série, La taille tumorale varie entre 2 cm à 20 cm avec une moyenne de 5,7 cm.

TABLEAU 11 : Taille tumorale dans différentes séries.

Séries	Taille			
	<5cm	5à10cm	+10cm	imprécise
Joucdar [9]	40,8 %	43,2 %	16 %	0 %
Behbahani [26]	58,8 %	14,7 %		26,5 %
Tan [51]	70 %	0 %	10 %	20 %
Notre série	40 %	50 %	10 %	0 %

Le caractère douloureux a été noté chez un seul patient de notre série, soit 10 % des cas.

Les aires ganglionnaires sont libres dans tous les cas.

Chez tous nos patients, l'état général est conservé.

E-Le caractère évolutif des lésions :

Comme décrit dans la littérature, la plupart des lésions restent stables ou évoluent progressivement pendant une période considérable avant qu'une accélération de la croissance ne soit remarquée [11, 25, 40].

Dans notre série, les lésions s'étendaient lentement dans 90 % des cas. Dans un seul cas, soit 10 % des cas, le développement de la tumeur était d'emblée rapidement progressif.

F- Particularités cliniques du DFS de l'enfant :

Le DFS représente 5 à 6 % des tumeurs des tissus mous de l'enfant [53]. Son incidence est probablement sous-estimée, car certaines tumeurs diagnostiquées chez l'adulte jeune ont pu débuter plusieurs années auparavant [63].

De la revue de la littérature, il ressort que le DFS de l'enfant se présente le plus souvent sous forme d'une plaque non douloureuse, parfois atrophique, dont la couleur va de celle de la peau normale au rouge violacé [63]. Ce n'est que secondairement qu'apparaissent des nodules dont la juxtaposition conduit à la sémiologie classique observée chez l'adulte avec un aspect de plaque lobulée, mobile sur le plan profond, de consistance dure, un peu élastique, recouverte d'une peau lisse et tendue [63]. Le retard diagnostique est classique vu l'évolution lente et peu symptomatique de la tumeur [64].

La localisation au niveau du tronc se voit dans 86 % des formes congénitales et 42 % des formes pédiatriques [53]. Les membres sont atteints dans 39 % des cas. L'atteinte des extrémités est plus fréquente chez l'enfant [53].

III-ASPECTS ANATOMO PATHOLOGIQUES :

A-Macroscopie :

Le DFS apparaît comme un ou plusieurs nodules protubérants, blanc-grisâtres à la coupe, fermes ou élastiques, bien limités, envahissant le derme et l'hypoderme [11, 23, 65]. La peau en regard est tendue, amincie, lisse et parfois ulcérée [11, 40].

Parfois, certaines plages tumorales ont un aspect translucide et gélatineux correspondant en microscopie à une transformation myxoïde [11, 65]. On peut également observer des zones hémorragiques ou kystiques mais rarement nécrotiques [11, 65].

Les limites sont imprécises latéralement et des nodules satellites à distance de la masse sont observés à un stade tardif ou lors des récives. En profondeur, la tumeur peut atteindre le plan aponévrotique mais infiltre rarement les muscles ou l'os, sauf lorsqu'elle est volumineuse ou récurrente [40].

B-Microscopie : [11, 19, 25, 23, 30, 36, 65-69]

1- Forme typique :

L'aspect microscopique caractéristique est décrit pour la première fois par Taylor et Helwig en 1962 [11].

L'aspect typique du DFS est une prolifération cellulaire dermohypodermique, monomorphe, en nappe dense, séparée de l'épiderme par un liseré pâle. Ce sont des cellules fusiformes fibroblastiques, allongées, de taille régulière, et à

cytoplasme éosinophile, d'abondance variable. Les cellules présentent un noyau ovale, à chromatine granuleuse dense, sans atypies majeures. L'activité mitotique est faible à modérée, généralement moins de 5 mitoses par 10 champs à fort grossissement (CFG).

Sur le plan architectural, les cellules sont disposées en faisceaux irréguliers, entrelacés, tourbillonnants, selon un agencement appelé storiforme par les anglosaxons rappelant un paillason ou un tapis tressé (figure10). Dans certaines zones, les cellules semblent irradier d'un centre acellulaire, formé de collagène, réalisant un aspect caractéristique en rayons de roue.

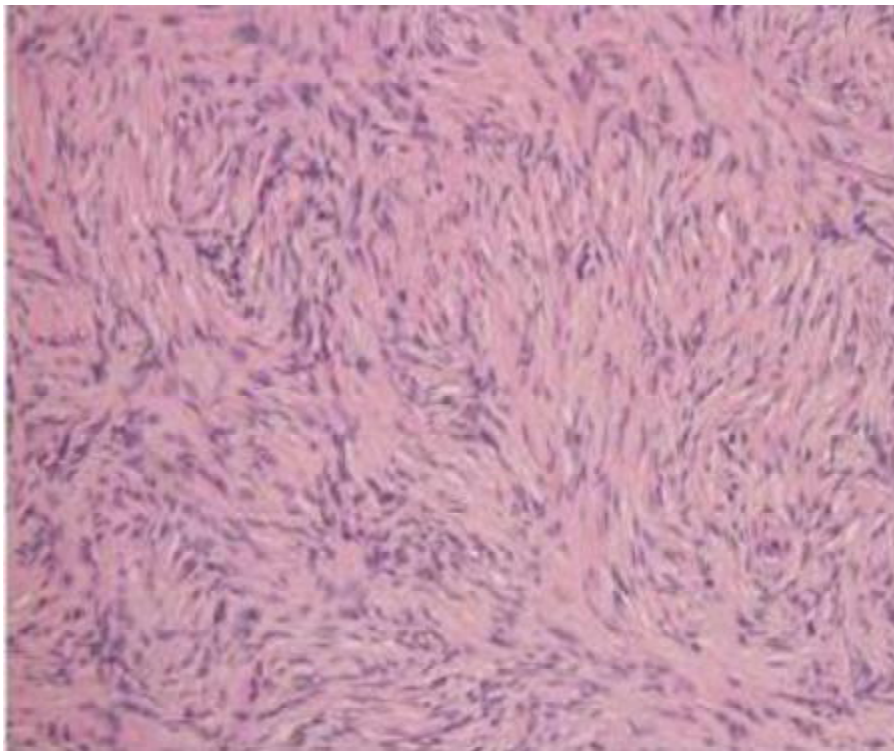


Figure 10 [70] : Des cellules fusiformes en organisation tourbillonnante storiforme caractéristique du DFS.

Ces cellules sont incorporées avec une quantité variable de fibres de collagène qui sont fines et non polarisables. La cellularité et la richesse en collagène sont variables. Le centre de la tumeur est généralement plus cellulaire que la périphérie.

Des éléments secondaires tels que les cellules inflammatoires, histiocytaires ou cellules géantes multinucléées sont rares.

Certaines tumeurs comportent des zones œdémateuses, parfois myxoïdes avec de rares foyers d'allure kystique. On peut également observer des zones hémorragiques mais rarement nécrotiques.

La tumeur émet des coulées néoplasiques dissociant les lobules adipeux hypodermiques, réalisant un aspect de nid d'abeille. Elle s'étend le long des cloisons interlobulaires, souvent bien plus loin que ne laisse penser la clinique ou l'aspect macroscopique.

En surface, la tumeur n'atteint pas l'épiderme. Ce dernier paraît normal, aminci ou parfois ulcéré, mais n'est pas habituellement hyperplasique.

En périphérie, les cellules tumorales émettent des projections irrégulières infiltrant le derme et le tissu sous cutané. Ces extensions peuvent avoir une apparence trompeuse de collagène normal, expliquant ainsi la difficulté de déterminer histologiquement les limites de la tumeur et donc la survenue de récurrences due à des excisions insuffisantes.

En profondeur, la tumeur pénètre dans la graisse sous cutanée, pouvant envahir les fascias sous jacents, les muscles ou l'os surtout lorsque les lésions sont évoluées ou récurrentes. La tumeur est infiltrante mais non destructrice. Les annexes de la peau et les faisceaux nerveux sont refoulés mais non détruits.

La vascularisation est normale, volontiers majorée avec un épaississement hyalin des parois mais il n'existe pas de lacs sanguins.

2-Formes histologiques :

a- Forme myxoïde : [40,71]

Cette forme représente 10 à 20 % des DFS. Elle se caractérise par des zones de cellularité modérée faites de cellules fusiformes peu abondantes, sans anomalies importantes ni mitoses, associées à une accumulation interstitielle de matrice extracellulaire abondante et riche en mucine. La vascularisation est très développée, mais l'aspect storiforme caractéristique s'atténue ou peut disparaître, ce qui rend le diagnostic histopathologique difficile.

Ces tumeurs peuvent simuler sur le plan histologique le liposarcome myxoïde, la fasciite nodulaire myxoïde ou bien le myxome intramusculaire.

b- Forme pigmentée ou tumeur de Bednar :

Initialement décrite par Bednar en 1957 [10], sous le nom de "storiform neurofibroma", cette forme pigmentée représente 1 à 5 % de tous les cas de DFS et touche essentiellement les sujets de race noire [21, 72].

Dans cette forme pigmentée, on trouve un aspect histologique semblable à celui caractéristique des formes classiques du DFS, avec en plus des cellules dendritiques contenant de la mélanine [73]. La présence de quantité importante de mélanine au sein des cellules tumorales peut donner à certaines tumeurs une coloration noirâtre. Mais, dans certains cas, la quantité de mélanine est peu abondante qu'elle ne peut être appréciée qu'au microscope [40].

La fréquence des récurrences de la tumeur de Bednar est inférieure à celle de la forme classique [33].

L'origine de ces cellules pigmentées reste controversée. Certains auteurs considèrent cette tumeur comme d'origine neuroectodermique [74], tandis que d'autres rejettent cette théorie et émettent l'hypothèse d'une colonisation secondaire de la prolifération par les mélanocytes de l'épiderme [75].

c. Fibroblastome à cellules géantes (FCG):

Le FCG est intégré à la nouvelle classification OMS des tumeurs des tissus mous de 2013 .Il fait partie des tumeurs fibroblastiques/myofibroblastiques, de malignité intermédiaire, à agressivité locale [1].

En 1989, sur une similitude à la fois clinique et morphologique, Shmookler, Enzinger et al ont suggéré que le FCG pouvait représenter une forme juvénile du DFS [76].

Cette théorie a été confirmée par l'identification des mêmes anomalies chromosomiques et moléculaires rencontrées dans les formes classiques du DFS [77].

La relation entre DFS et FCG prend plusieurs aspects. Des cas de DFS comportant des zones FCG–likes ont été publiés. Plusieurs observations de FCG ayant récidivé en DFS ont été rapportées et le cas inverse de DFS récidivant en FCG a été aussi décrit [78–80].

Histologiquement, cette tumeur est composée d'une prolifération de cellules fusiformes, de cellules étoilées et de cellules géantes multinucléées au sein d'un abondant stroma fibreux hyalin abondant [40].

L'élément le plus distinctif est la présence d'espaces pseudovasculaires, bordés de façon discontinue par des cellules géantes tumorales multinucléées [76]. Les cellules tumorales infiltrant également l'hypoderme de part et d'autre des structures annexielles et des adipocytes [76].

Le DFS et le FCG partagent en outre les mêmes caractéristiques immunohistochimiques et cytogénétiques [76].

Tout comme le DFS, cette tumeur a tendance à la récurrence mais il n'a pas été décrit de métastases [76, 77].

d- Forme atrophique :

C'est Lambert qui, en 1985, décrit pour la première fois la forme atrophique du DFS [81].

Sur le plan histologique cette forme se définit par une atrophie dermique qui dépasse 50 %. En fait, dans une telle lésion l'épaisseur du milieu de la tumeur est réduite de plus de 50 % de l'épaisseur du derme qui l'entoure [40].

Elle se caractérise par une prolifération dermo-hypodermique de cellules fusiformes, dense, arrangée selon une structure tourbillonnante [57].

Histologiquement, cette forme atrophique du DFS peut être confondue avec la forme atrophique de l'histiocytofibrome bénin [40].

e- Forme avec transformation fibrosarcomateuse :

Environ 10 % des DFS présentent des zones fibrosarcomateuses. Ces zones sont caractérisées par une prolifération de cellules fusiformes disposées en longs faisceaux évoquant des arêtes de poisson et un index mitotique plus élevé que dans les zones de DFS. La transition entre les deux types de zones peut être abrupte ou graduelle [82].

Le marquage CD34 est généralement faible ou négatif dans les zones fibrosarcomateuses [82].

Cette forme implique un mauvais pronostic avec augmentation de la fréquence des récurrences et un potentiel métastatique accru [83].

Les tumeurs de notre série présentent les mêmes caractéristiques histologiques décrites par la littérature. Elles sont constituées d'une prolifération mal limitée dermo-hypodermique, faite de cellules fusiformes prenant un aspect storiforme. Les atypies nucléaires sont minimales à modérées. Les figures de mitoses peu nombreuses.

C-Immunohistochimie :

Le DFS est une tumeur à cellules fusiformes difficile à différencier des autres tumeurs fibrohistiocytaires.

L'utilisation des techniques d'immunohistochimie permet d'identifier les antigènes caractéristiques des cellules tumorales et contribue donc à l'élimination des diagnostics différentiels.

1- L'anticorps anti-CD 34 :

L'anticorps monoclonal anti-CD34 (anti Human Progenitor Cell Antigen -1 : HPCA-1) reconnaît une glycoprotéine de 115kd (Kilodalton) dont le gène est situé sur le chromosome 1 [16].

L'antigène CD34 est exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, des précurseurs des lignées lymphoïdes et myéloïdes, et des cellules endothéliales des vaisseaux [84].

Au niveau du derme normal, des cellules CD34 positives sont une population distincte de cellules dendritiques classiquement localisées dans l'interstitium du derme réticulaire, autour des vaisseaux, des structures nerveuses, de la portion bulbaire du follicule pileux et autour de la membrane basale des glandes exocrines et sébacées [84].

Cet antigène intervient dans l'adhésion et /ou la migration cellulaire.

En 1990, Ramani, Bradley et al furent les premiers à détecter l'expression de l'antigène CD34 dans les 4 des 5 cas de DFS [13].

COHEN, RAPINI et al décrivent pour la première fois, en 1991, la différence d'expression des CD34 entre le DFS et l'histiocytofibrome bénin et l'utilité potentielle du marquage par l'anticorps anti-CD34 pour distinguer entre ces tumeurs [15, 16]. Dans cette étude, quatre des six cas de DFS étudiés exprimaient

intensément le CD34 contrairement aux 23 cas d'histiocytofibromes bénins qui étaient tous négatifs.

Aiba et al ont étudié l'expression des CD34 par plusieurs tumeurs fibrohistiocytaires incluant le DFS. Parmi toutes ces tumeurs, le DFS était le seul dont les cellules expriment le CD34 [85].

Lorsqu'il est décrit, l'immunomarquage au niveau des cellules tumorales fusiformes est souvent linéaire, intense et localisé au niveau de la membrane cytoplasmique [85, 86] (Figure 11).

La plupart des publications ont montré que le CD34 est un marqueur sensible au DFS. En effet, 80 à 100 % des DFS sont positifs à l'anticorps anti-CD34 [13, 61, 67, 85].

Cependant ce marqueur n'est pas spécifique du DFS puisqu'il est exprimé par d'autres tumeurs d'origine vasculaire, les tumeurs musculaires lisses, celles des gaines nerveuses, le sarcome épithéloïde ainsi que d'autres lésions comme l'hémangiopéricytome, la tumeur fibreuse solitaire et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) [40, 66].

Par ailleurs, une diminution du marquage CD34 a été constatée dans les transformations fibrosarcomateuses du DFS [87]. Cet immunomarquage pourrait, d'après certains auteurs, être utile au diagnostic dans les cas où il est difficile de reconnaître histologiquement les foyers de transformation fibrosarcomateuse [40, 67].

Cet immunomarquage peut être également utilisé pour distinguer un résidu tumoral d'un tissu cicatriciel dans une reprise chirurgicale du DFS [67].

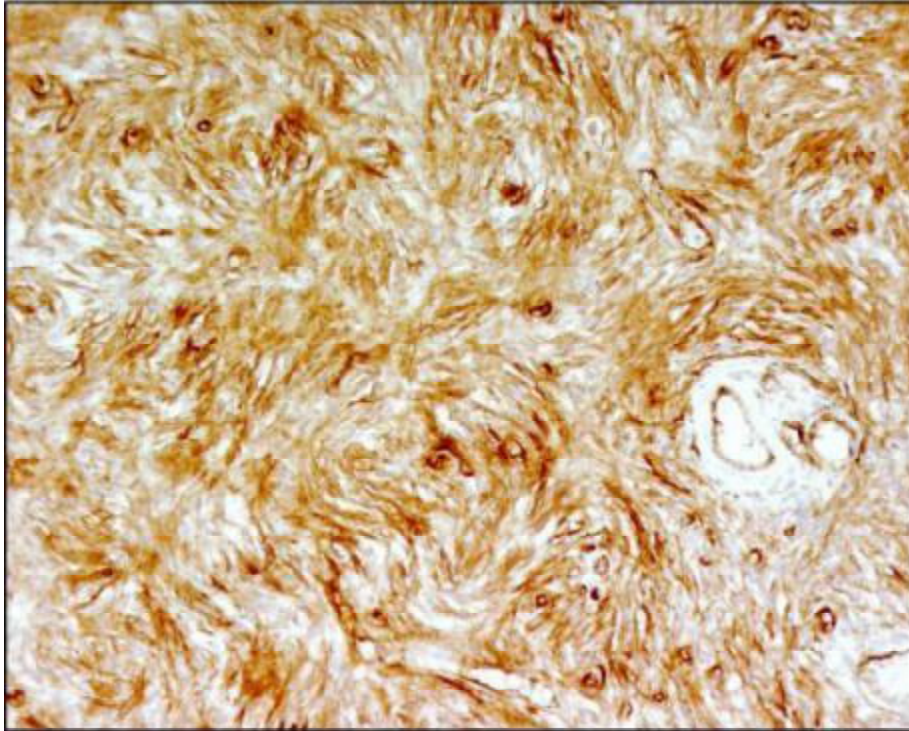


FIGURE 11 [70] : Analyse immunohistochimique réalisée avec un anticorps anti-CD34 d'une coupe histologique d'un DFS.

Un marquage intense des cellules tumorales est observé.

2- L'anticorps anti facteur XIIIa :

Le facteur XIIIa est un stabilisateur de fibrine présent au niveau des plaquettes, des mégacaryocytes, des macrophages et des monocytes sanguins. Ce facteur a été également identifié dans les dendrocytes du derme, ainsi que dans certaines tumeurs [88].

La plupart des études montrent que les cellules tumorales du DFS sont très faiblement réactives aux anticorps anti-facteur XIIIa. De plus, il semblerait que les cellules marquées dans le DFS soient des cellules dendritiques dermiques [89].

En revanche, les cellules tumorales de l'histiocytome bénin sont fortement marquées par ce marqueur, surtout en périphérie de la tumeur [88 , 89]. Ce marqueur serait donc utile au diagnostic différentiel.

3- L'anticorps anti-vimentine :

Le DFS est retrouvé fortement positif, comme d'autres tumeurs à cellules fusiformes qui ont une différenciation conjonctive [21]. Le marquage avec la vimentine n'a pas un grand intérêt diagnostique [40].

Ce marqueur a été retiré de l'édition récente de la classification OMS des tumeurs des tissus mous [1].

4 -Les autres marqueurs :

Les marqueurs épithéliaux (cytokératine et EMA), musculaires (desmine, panactine HHF35 et actine musculaire lisse), histiocytaires (alpha-1-antitrypsine, alpha-1-antichymotrypsine et CD68), nerveux (protéine S100) et le marqueur des cellules mélanocytaires activées (HMB45) sont classiquement négatifs [23, 40, 65].

Le tableau 12 montre les différences immunohistochimiques présentées par les formes histologiques du DFS.

TABLEAU 12 [71] : différences immunohistochimiques présentées par les formes histologiques

Forme histologique	Protéine S100	CD34	Actine	HHF35	Desmine
DFSP classique	+/-	+	-	-	-
DFSP myxoïde	-	-	-	-	-
Tumeur de Bednar	+	+	-	-	-
DFSP atrophique	+/-	+	-	-	-
FCG	-	+/-	-	-	-
DFSP -FS	-	-	-	-	-
DFSP myoïde	-	-	+	+	+

Dans notre série, l'examen immunohistochimique était réalisé dans 5 cas soit 50 % de la population étudiée.

Les marqueurs étudiés sont :

- CD 34 dans 5 cas.
- Protéine S100 (PS100) dans 3 cas.
- L'actine musculaire lisse dans 3 cas.

En ce qui concerne le profil immunohistochimique, toutes les tumeurs sont réactives à l'anticorps anti CD34 et négatives à la protéine S100 et l'actine musculaire lisse.

TABLEAU 13: sensibilité de l'anticorps anti-CD34 dans différentes séries.

Série	Ramani [13]	Aiba [85]	Behbahani [26]	Tan [51]	Notre série
%Tumeurs CD34+	80%	100%	92,6%	100%	100% (des cas pour lesquels la recherche du CD 34 a été réalisée)

IV–GENETIQUE :

Durant ces dernières années, les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires du DFS ont été progressivement identifiées. En effet, la détection d'anomalies génétiques spécifiques peut avoir un très grand intérêt diagnostique et thérapeutique.

A–Anomalies du caryotype :

Les premières analyses cytogénétiques du DFS réalisées en 1990 ont montré des caryotypes comportant des chromosomes surnuméraires en anneau [14].

L'origine de ces chromosomes en anneau est restée spéculative et la possibilité d'un lien avec des anneaux apparemment similaires observés dans d'autres tumeurs de tissus mous de faible malignité telles que des tumeurs lipomateuses atypiques a été initialement évoquée [90].

Plus tard, des analyses de FISH (hybridation fluorescente in situ) ont révélé que les chromosomes en anneau des DFS contenaient des séquences issues des chromosomes 17 et 22 [91].

L'utilisation combinée des techniques de FISH et CGH (hybridation génomique comparative chromosomique) a permis de déterminer que les chromosomes surnuméraires en anneau des DFS étaient des dérivés du chromosome 22 et qu'ils contenaient également une amplification de niveau modéré des régions chromosomiques 17q22–qter et 22q10–q13 [92].

Ces données ont permis d'établir que la combinaison de séquences des chromosomes 17 et 22 sur un chromosome en anneau surnuméraire pouvait être considérée comme une « signature cytogénétique » du DFS [82].

L'association systématique de séquences des chromosomes 17 et 22 sur les

chromosomes en anneau des DFS suggérait que ces anneaux pouvaient correspondre à l'équivalent d'une translocation t(17;22). Cette hypothèse a été confortée par la découverte de cas de DFS et de FCG comportant des translocations t(17;22) et non pas des chromosomes en anneau [92, 93]. Il est à noter que ces translocations sont généralement sous forme non équilibrée, c'est-à-dire que l'échange de matériel génétique entre les chromosomes 17 et 22 est très souvent associé à une perte du chromosome 17 anormal et à un gain d'un chromosome 22 normal ou anormal [82].

Comme dans nombre d'autres tumeurs solides ou hématologiques, l'anomalie chromosomique principale du DFS, qui est représentée par le remaniement des chromosomes 17 et 22, est souvent accompagnée d'anomalies secondaires, les trisomies 8 et 5 étant les plus fréquemment observées [82].

Le DFS est caractérisé donc dans plus de 90 % des cas par un réarrangement t(17;22)(q22;q13) [94].

B-Anomalies moléculaires :

Les analyses de FISH avaient permis d'établir que la région du chromosome 22 présente sur les chromosomes en anneau des DFS s'étendait du centromère jusqu'à la bande 22q13.1, alors que la région du chromosome 17 comprenait la bande 17q21-22 jusqu'au télomère 17q. Dans les cas comportant des translocations, on observait de même des points de cassure approximativement en 22q13.1 et 17q21, ce qui suggérait que des gènes situés sur ces segments chromosomiques pouvaient soit être remaniés et fusionnés, soit tout au moins subir une dérégulation à l'origine de la pathogenèse du DFS [82].

Le clonage positionnel de ces points de cassure a permis l'identification d'un

gène anormal résultant de la fusion entre le PDGFB (platelet derived growth factor beta gene) en 22q13.1 et le COL1A1 (Collagène type 1A1) en 17q21 [95]. Cette fusion est la conséquence de remaniements chromosomiques le plus souvent à type de chromosomes en anneau et, parfois, surtout chez l'enfant, de translocations chromosomiques t(17;22) [82].

Le gène PDGFB est l'équivalent de l'oncogène c-sis, un des premiers oncogènes connus. Quant au gène COL1A1, il code pour le collagène de type 1A1, protéine la plus abondante exprimée chez les mammifères [82].

Dans tous les cas étudiés dans la littérature, il ressort que la localisation du point de cassure dans le PDGFB est toujours la même, plaçant l'exon 2 du PDGFB sous le contrôle du promoteur du COL1A1. En revanche, la localisation du point de cassure dans le COL1A1 se situe de façon très variable entre les exons 7 et 47, dans la région codant pour l'hélice a du collagène. Il n'apparaît aucune corrélation

entre la localisation du point de cassure dans le COL1A1 par rapport à un exon donné et des paramètres cliniques ou histologiques [82].

Le diagnostic génétique de cette fusion peut se faire selon deux techniques: la technique dite de FISH (Hybridation fluorescente in situ) et la RT-PCR, qui est la plus fiable mais la plus difficile.

Il faut noter que dans 8 % des cas on ne retrouve pas la fusion à cause des réarrangements génétiques variables impliquant d'autres régions que 17q22 et 22q13 [96].

Le remaniement des gènes COL1A1 et PDGFB semble avoir pour effet l'activation de la voie de signalisation du récepteur au PDGF d'une manière autocrine et paracrine grâce à l'expression et à la sécrétion anarchique des formes chimériques COL1A1-PDGFB et de la forme mature du PDGFB. Les effets cellulaires des isoformes du PDGF sont dus à la liaison aux récepteurs au

PDGF-A et B, deux récepteurs à activité tyrosine-kinase dont l'activation déclenche différentes voies de signalisation intracellulaire [97]. Le rôle de COL1A1 dans les DFS semble donc limité à l'activité de son promoteur qui va contrôler l'expression du gène chimérique COL1A1-PDGFB et la sécrétion de PDGFB mature et actif [82].

L'hypothèse selon laquelle la protéine chimérique COL1A1-PDGFB présenterait en elle-même une activité mitogénique et serait de ce fait facteur de croissance indépendant avec un rôle oncogénique propre de la partie COL1A1 ne peut toutefois pas être exclue [98].

La découverte de la fusion des gènes COL1A1 et PDGFB est essentielle à plusieurs niveaux :

- Elle a permis d'affilier génétiquement plusieurs entités tumorales qui présentent des caractéristiques similaires.
- La recherche de cette fusion peut permettre de confirmer un diagnostic douteux.
- Enfin, la dérégulation de PDGFB a ouvert la voie vers des traitements par l'inhibiteur de tyrosine kinase. Il s'agit de l'Imatinib Mésylate.

Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié d'étude cytogénétique.

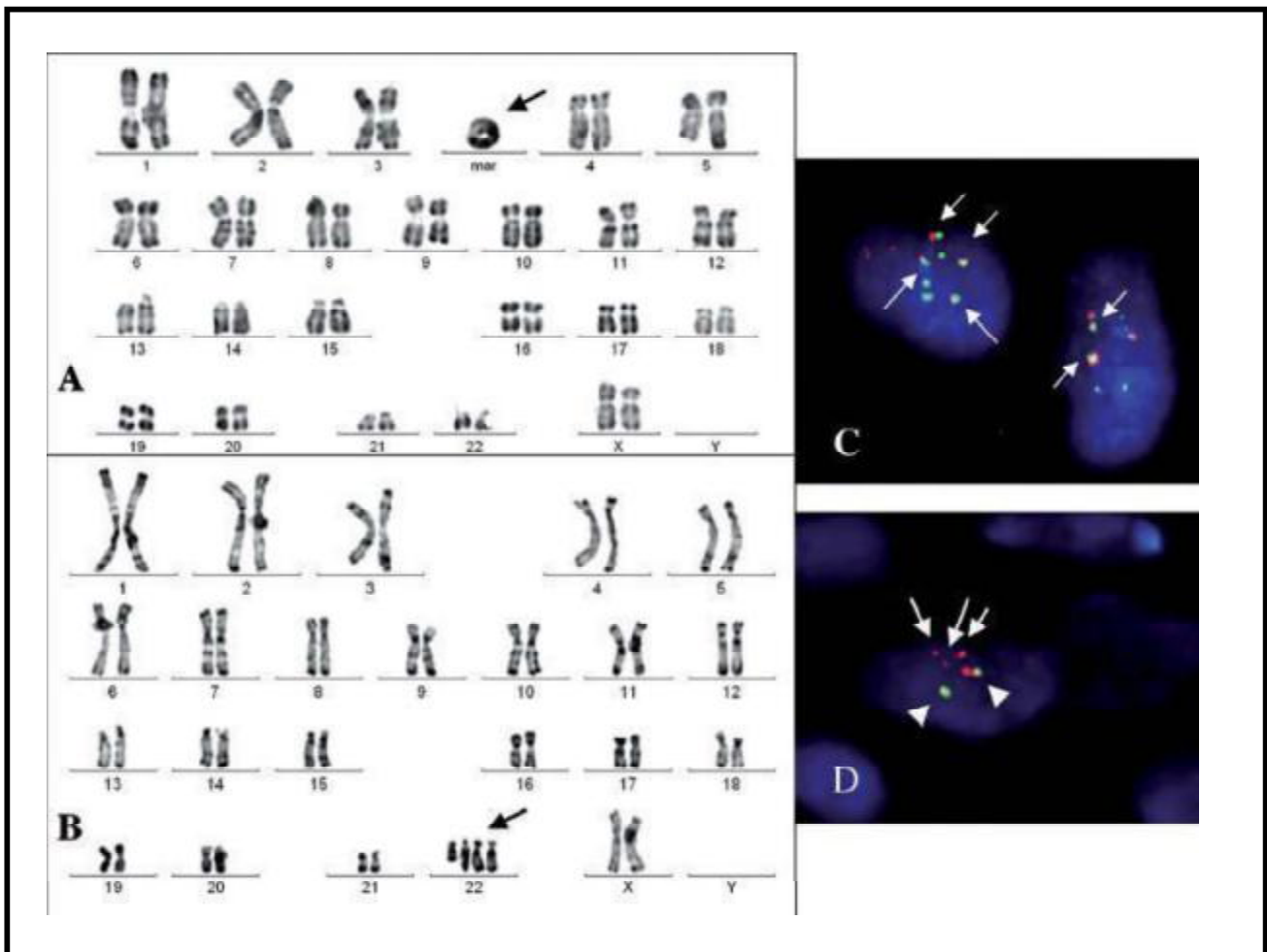


FIGURE 12 [99] : Analyse chromosomique et moléculaire du DFS.

A-B : caryotypes (Bandes RHG) montrant la présence d'un chromosome surnuméraire en anneau (flèche) comme seule anomalie dans un DFS d'un adulte (A) et la présence de trois copies surnuméraires d'un chromosome 22 anormal (flèches) dans un DFS d'un adolescent (B)

C-D : analyse par FISH avec un couple de sondes respectivement spécifiques du gène COL1A1 (17q21 ; signal vert) et PDGFB (22q13 : signal rouge) (C) et flanquant le gène PDGFB (signal vert : région 5' ; signal rouge : région 3') (D). Les noyaux sont contre-colorés en bleu par le diamidino-phénylindole (DAPI).

- C : On observe plusieurs copies du gène de fusion COL1A1-PDGFB dans chaque cellule (flèches), détectés par la superposition des signaux verts et rouges.
- D : on observe une fission non équilibrée du gène PDGFB. Le gène normal, objectivé par la superposition d'un signal rouge et d'un signal vert (têtes de flèches), est présent à deux exemplaires, alors que la région 3' du gène (signal rouge) est tripliquée

V-EXAMENS PARACLINIQUES :

Le diagnostic positif du DFSP est apporté par l'étude anatomopathologique et immunohistochimique. Quant au bilan paraclinique, il rentre dans le cadre d'un bilan d'extension, il s'agit essentiellement d'un bilan radiologique.

A- Bilan d'extension locorégionale :

Selon la localisation, des radiographies standards, une échographie, une tomodensitométrie (TDM) ou bien une imagerie par résonance magnétique (IRM) permettront d'avoir des renseignements sur l'extension en profondeur de la tumeur.

L'IRM délimite avec précision le contingent tumoral dans les tissus mous. La tumeur se présente en IRM d'une manière peu spécifique, elle apparaît hypointense par rapport à la graisse sous cutanée sur les séquences T1, iso ou hyperintense par rapport à la graisse en séquences T2 [100,101].

La TDM garde sa supériorité pour l'analyse des structures osseuses. L'aspect scanographie de la tumeur est celui d'une masse des parties molles de densité tissulaire sans spécificité particulière [102]. L'injection de produit de contraste

montre un rehaussement tissulaire hétérogène de la lésion, en rapport avec la vascularisation tumorale [100].

Dans notre série, pour évaluer l'extension loco-régionale, une TDM abdominale a été réalisée dans un cas du DFS de la l'abdomen pour évaluer l'extension en profondeur de la tumeur.

B-Bilan d'extension générale :

Le DFS est une tumeur qui donne rarement des métastases et le site métastatique préférentiel est le poumon [40]. La radiographie pulmonaire est donc systématique voire même une TDM thoracique [102].

Les autres examens (IRM cérébrale, scintigraphie osseuse, etc.) ne seront demandés qu'en fonction des signes d'appel cliniques.

Dans notre série, une radiographie pulmonaire a été réalisée systématiquement chez tous les malades.

VI-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

A. Diagnostic différentiel clinique : [103-105]

- Devant un DFS ayant un aspect de plaque :
 - Carcinome baso-cellulaire sclérodermiforme
 - Une sclérodermie de type Morphée
 - Un hémangiome sclérosant
 - Devant un DFS ayant un aspect de nodule, il faut penser à :
 - L'histiocytofibrome
 - Une cicatrice chéloïde

- Des fibromes, lipome, verrue vulgaire, kyste sébacé.

➤ Devant un DFS ayant un aspect de placard multinodulaire, les diagnostics

à évoquer sont :

- Neurofibrome
 - Lymphome malin
 - Nodules des hématochromes
 - Sarcoïdose
 - Mélanome malin achromique
 - Gomme
 - Tumeurs pseudo-sarcomateuses
 - Fibrosarcome
 - Sarcome neurogénique
 - Carcinome de la glande sudorale
 - Métastases cutanées
 - Sarcome de Kaposi
- Devant la forme pigmentée du DFSP ou tumeur de BEDNAR
- Neurofibrome pigmenté
 - Schwannome pigmenté
 - Hamartome
 - Mélanome
- Devant la forme atrophique de l'enfant
- Atrophodermie idiopathique
 - Lipoatrophie localisée essentielle quand la plaque est souple
 - Fibromatose congénitale solitaire quand la plaque est scléreuse
- Devant la forme congénitale
- Tumeurs vasculaires comme l'hémangiome

- Malformations vasculaires

B. Diagnostic Différentiel Histologique :

Le problème le plus fréquent est de distinguer cette entité tumorale des autres tumeurs à cellules fusiformes. En général, l'aspect microscopique de cellules fusiformes ayant une organisation storiforme permet de guider le diagnostic. Dans les cas douteux, l'immunohistochimie voire l'étude cytogénétique permettent de trancher.

L'immunoréactivité à l'anticorps anti-CD34 est particulièrement utile dans le diagnostic différentiel du DFS des autres lésions fibrohistiocytaires, dans lesquelles l'expression du CD34 est habituellement absente.

1. L'histiocytofibrome bénin ou dermatofibrome :

C'est le diagnostic différentiel le plus fréquent.

Le dermatofibrome est formé de cellules polymorphes: fusiformes sans agencement défini, associées à des histiocytes spumeux et des cellules géantes. Il présente un infiltrat inflammatoire péri-vasculaire avec dépôt d'hémosidérine [40,106]. Le stroma est fait de collagène biréfringent à la lumière polarisée [67]. L'envahissement des tissus est soit irrégulier le long des septas ou avec limite nette au niveau de l'hypoderme [107].

Rappelons par ailleurs que le DFS est constitué de collagène non biréfringent avec des cellules monomorphes fusiformes d'agencement storiforme s'insinuant entre les lobules adipeux sans réaction inflammatoire.

D'autres auteurs ont constaté que la sclérose est caractéristique de l'histiocytofibrome bénin [40].

Leur distinction est parfois difficile [108] : au stade de plaque, dans les formes fibreuses ou profondes, et/ou à extension hypodermique; et quand la biopsie est superficielle ou périphérique.

L'immunohistochimie peut être utile pour la distinction entre l'histiocytofibrome bénin et le DFS. L'histiocytofibrome étant généralement négatif à l'anticorps anti-CD34 mais positif au facteur XIIIa, contrairement aux cellules du DFS qui expriment le CD34 mais qui sont habituellement négatives au facteur XIIIa. Cependant ces deux marqueurs peuvent manquer de spécificité : certains cas d'histiocytofibromes bénins sont positifs aux CD34 et des foyers facteur XIIIa positifs sont mis en évidence au niveau de quelques DFS. Inversement, certains histiocytofibromes expriment faiblement le facteur XIIIa, de même certains DFS pour le CD34 [40, 67,106].

Ces deux marqueurs gardent un apport précieux dans le diagnostic différentiel de ces deux lésions malgré la possibilité de chevauchement d'expression [40].

De plus, des études ont montré que l'histiocytofibrome bénin exprime fortement le CD44 et faiblement l'hyaluronate contrairement au DFS [109].

TABLEAU 14 [110]: comparaison entre histiocytofibrome bénin et DFS

Paramètre	Histiocytofibrome bénin	DFS
Sites habituels	Extrémités distales et proximales	Tronc et extrémités proximales
Taille	Petite	Moyenne à étendue
Aspect histologique	Petits faisceaux disposés au hasard	Réseau storiforme (en rayon de roue) monomorphe
Population cellulaire	Cellules fusiformes rebondies associées à des cellules inflammatoires, des cellules sidérophage et des cellules géantes	Cellules fusiformes allongées peu ou pas de cellules inflammatoires ni de cellules géantes
Foyers hémorragiques	Occasionnels	Non
Extension sous cutanée	Occasionnelle et limitée	Importante et étendue
Marquage CD34	Non ou marquage focal dans de rare cas	Marquage diffus et étendu dans la plupart des cas
Récurrences locales	5 à 10 %	20 à 50 %
Métastases	Non	Rares
Transformation maligne	Cas anecdotique uniquement	Fibrosarcome dans de rares cas

2- Le fibrosarcome : [110]

En raison de leur pronostic très différent, il est important de distinguer le DFS du fibrosarcome vrai.

Il est constitué de longs faisceaux homogènes et denses disposés en arêtes de poisson. Ces faisceaux sont faits de cellules allongées, relativement uniformes, à noyaux ovalaires, aux extrémités plutôt pointues, à cytoplasme peu abondant, à limites mal visibles. Les atypies nucléaires sont abondantes et les mitoses sont souvent nombreuses.

L'immunomarquage avec l'anticorps anti-CD34 est négatif.

3- La fasciite nodulaire :

C'est une prolifération de cellules d'allure myofibroblastique disposées en faisceaux courts et irréguliers, séparées par un peu de substance myxoïde ou par un réseau dense de fibres de réticuline lui donnant un aspect lâche typique "plumeux"[110].

4- Neurofibrome diffus :

Dans cette tumeur, il n'existe pas d'architecture "en rayons de roue". Il est positif pour la protéine S100 est. Le marquage par l'anticorps anti-CD34 n'est pas discriminant car il peut être positif dans les deux types de tumeurs [110].

5. Les tumeurs des muscles lisses: léiomyomes et léiomyosarcomes: [40]

C'est une prolifération de cellules fusiformes fasciculées contenant des myofibrilles positives pour l'immunomarquage par au moins 2 des 3 anticorps : desmine, actine muscle lisse et h-caldesmone.

6- Le liposarcome myxoïde : [65]

Il est parfois difficile à distinguer de la forme myxoïde du DFS. Il se caractérise par la présence de lipoblastes, la négativité au marquage par le CD34 et principalement par le développement profond au sein du tissu mou.

Le tableau suivant compare les résultats immunohistochimiques du DFS et des autres tumeurs à cellules fusiformes [87].

TABLEAU 15 : Résumé de l'immunomarquage du DFS et des autres tumeurs à cellules fusiformes [67].

	CD34	Facteur XIIIa	PROTEINE S-100	Actine muscle lisse	Desmine
DFS	+	-	-	-	-
HISTIOCYTOFIBROME BENIN	-	+	-	+	-
FASCIITE NODULAIRE	-	-	-	+	-
TUMEURS DES GAINES NERVEUSES	+/-	-	+	-	-
FIBROSARCOME	-	-	-	+	-

VII-TRAITEMENT :

A- BUTS :

La chirurgie tient un rôle majeur dans le traitement curatif du DFS. La technique chirurgicale utilisée doit répondre à l'impératif d'une exérèse complète de la tumeur avec des marges saines.

B- Moyens :

En matière du traitement du DFS, la chirurgie constitue la pierre angulaire.

1- Méthodes chirurgicales :

a- Chirurgie classique :

La chirurgie classique consiste en une exérèse chirurgicale large (ECL) et profonde afin de réduire le risque de récurrence.

En 1951, PACK et TABAH [40] conseillent l'ablation du fascia sous-jacent.

En 1959, DUFOURMENTEL insiste sur une marge d'exérèse d'au moins 4 cm et emportant en profondeur une barrière anatomique saine [33].

En 1962, sur une série de 86 cas, Mc Peak juge qu'une marge d'exérèse d'au moins 3 cm à partir des limites macroscopiques du DFS avec ablation du fascia sous-jacent semble nécessaire [21].

Vendroux et al, parlent d'une marge de sécurité de 5 cm en superficie avec sacrifice d'une barrière anatomique saine en profondeur. L'importance de la résection en profondeur est guidée par les constatations opératoires des chirurgiens et par les résultats des biopsies préopératoires. L'extension ne peut être prévue par la TDM ou l'IRM [111].

Pour certaines localisations, cette marge de sécurité ne peut être respectée. L'exérèse chirurgicale est alors réglée en fonction des notions de territoires anatomiques, fonctionnels et d'unités esthétiques.

Actuellement, l'organisation américaine des centres anticancéreux NCCN 2014 (National Comprehensive Cancer Network) recommande des marges d'exérèse de 2 à 5 cm en cas d'exérèse large [112]. .

Le tableau suivant mentionne les pourcentages de récurrences selon la marge d'exérèse dans différentes séries :

TABLEAU 16: les pourcentages de récurrence selon la marge d'exérèse.

Auteur	Année	Nombre de patients	Marge (cm)	Recul (années)	Nombre de récurrences	Pourcentage de récurrences
Mc Peak [21]	1967	82	3 cm	3 à 15	8	10 %
Pétoin [20]	1985	96	4 cm	1 à 15	6	6 %
Arnaud [41]	1997	107	5cm	5	2	1.86 %
Joucdar [9]	2001	81	5 cm	5	14	17.30 %
Behbahani [26]	2005	34	3 cm	5	0	0 %
Popov [113]	2007	40	3 cm	3,3	0	0 %
Meguerditchian [114]	2010	28	2 cm	4,15	1	3,6 %
Notre série	2014	10	5 cm	2,8	0	0 %

Les pourcentages de récurrences sont bien plus élevés lorsque la marge d'exérèse est inférieure à 2 cm [113] :

- 5 % de récurrences pour des marges de 5 cm.

- 16 % pour des marges de 3cm.
- 39 % pour des marges de 2 cm.
- Jusqu'à 70 % pour des marges de 1 cm.

Par ailleurs, lorsqu'il y a récurrence, la marge d'exérèse doit être majorée. En effet, une première exérèse insuffisante rend plus difficile la guérison par les gestes ultérieurs du fait de la rupture des barrières anatomiques faisant le lit des disséminations tumorales.

En 1985, PETOIN, sur une série de 96 cas, insistait sur l'importance de la première exérèse chirurgicale avec une marge de sécurité de 4 cm et le sacrifice d'une barrière anatomique saine en profondeur. Il a fait la distinction entre les patients vus en première intention et les patients déjà porteurs de récurrences et réopérés dans leur service : il observait des taux de récurrences de 1,75 % sur les tumeurs vues en première intention et de 10,3 % pour les tumeurs opérées au stade de récurrence [20].

En 1997, Arnaud, avec des marges de 5 cm, a observé un pourcentage de récurrence de 0 % pour les traitements primaires et de 4,8 % pour les traitements secondaires [41]. Ainsi, l'efficacité du traitement primaire est primordiale et reste le principal facteur pronostic.

En ce qui concerne notre série, l'exérèse large, avec marge d'excision supérieure ou égale à 5cm, était le gold standard du traitement chez tous les patients emportant dans tous les cas une barrière anatomique saine.

Un patient de notre série a subi une amputation de l'avant pied .Il s'agissait d'une tumeur multinodulaire ulcérée de 5cm qui occupe la moitié dorsale du pied arrivant à l'espace inter-orteil entre le gros et le deuxième orteil. La tumeur infiltre en profondeur jusqu'à l'os.

Smola a rapporté un cas de DFS du pied récidivant traité par amputation [58].

Un seul patient de notre série a subi une reprise chirurgicale après une exérèse jugée non carcinologique car les limites étaient envahies.

b- La chirurgie micrographique de MOHS : [115,117-119]:

Une des caractéristiques principales du DFS est son extension pseudopodique asymétrique qui rend son exérèse complète difficile. La méthode de contrôle histologique classique reposant sur l'examen de coupes sériées transversales n'évalue que moins de 1 % de la circonférence tumorale totale et peut donc négliger la présence de fines extensions tumorales pseudopodiques [116].

La chirurgie micrographique de Mohs(CMM), ou technique d'histologie 3D, permet de cartographier l'intégralité des marges chirurgicales. La tumeur est retirée en un seul bloc avec une marge de 1 cm (« debulking »). L'exérèse est ensuite complétée par le prélèvement de couches horizontales successives de 2 à 3 mm d'épaisseur (« galettes »), correspondant chacune à une étape de la chirurgie micrographique. L'analyse histologique couvre l'intégralité des faces externes de chaque galette, grâce une technique de coupe tangentielle aux berges chirurgicales.

Classiquement, elle est réalisée sur des sections de tissu frais congelé avec lecture extemporanée.

La CMM combinée aux techniques d'immunohistochimie augmenterait la mise en évidence du tissu tumoral ainsi que la marge d'exérèse, et diminuerait le risque de récurrences.

On reproche à cette technique plusieurs points :

- Un temps long.
- Un cout opératoire élevé
- Nécessité d'un anatomopathologiste entraîné qui doit se rendre

disponible pour l'examen extemporané.

c-Technique de slow-Mohs: [120-121]

Les coupes congelées permettent une analyse certes plus rapide mais moins fine que des coupes fixée. L'immunomarquage est également plus aisé et plus fiable sur tissu fixé.

C'est pourquoi, une variante appelée slow-Mohs s'est développée. Elle consiste à réaliser ces mêmes coupes horizontales sur des tissus préalablement fixés dans le formol et incluses dans la paraffine. Cette technique exige au moins 24 heures de manipulations par les techniciens, d'où son nom. Les lames histologiques ainsi obtenues sont de meilleure qualité et permettent l'immunomarquage par le CD34.

Dans l'attente des résultats anatomo-pathologiques la plaie postopératoire est mise, le plus souvent, en cicatrisation dirigée. Si besoin, la reprise est orientée par la cartographie histologique. La reconstruction n'est envisagée que lorsque l'intégralité des berges passe en tissu sain.

La chirurgie micrographique avec inclusion en paraffine aidée par l'immunomarquage anti-CD34 si besoin permet de diminuer nettement les marges à moins de 2 cm au lieu des 3 à 5 cm recommandées en histologie standard. Elle semble aussi prévenir efficacement les récurrences.

Dans notre série, aucun de nos patients n'a bénéficié de la chirurgie micrographique de Mohs.

L'analyse de la littérature (Tableau 17) souligne un net avantage de la CMM sur l'exérèse large :

TABLEAU 17: Le taux de récurrence chez les patients traités par la technique de Mohs.

Auteur	Année	Nombre de patients	Recul (ans)	Taux de rechute
Mohs [122]	1978	7	5	0
Breuninger [123]	1994	23	5	0
Gloster [124]	1996	15	3,3	1(6,6 %)
Ratner [115]	1997	58	4,8	1(1,7 %)
Nouri [125]	2002	20	4,7	0
Gattoni [125]	2007	31	3	0
Llombart [127]	2009	19	3,5	0
Tan [128]	2011	35	2,5	0
Chaput [129]	2013	35	3,8	0

d-Comparaison entre l'exérèse large et la chirurgie micrographique de Mohs :

Il n'existe pas d'étude contrôlée randomisée ou prospective comparant l'ECL et la CMM .Mais les études rétrospectives et les cas rapportés dans la littérature ont montré un taux de récurrence plus élevé dans l'ECL par rapport à la CMM avec 7,3 % pour la chirurgie classique et 1,1 % pour la CMM [130].

En effet ,dans une étude rétrospective récente menée par Chaput et al [129] ,

35 cas de DFS ont été pris en charge entre 2004 et 2013 et ont bénéficié d'une chirurgie de Slow-Mohs . Après un suivi médian de 46 mois (35,2 : 60,2), ils n'ont pas observé de récurrence.

e- Le curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire systématique dans le territoire de drainage de la tumeur n'est pas justifié vue que la dissémination se fait le plus souvent par voie hématogène [129]. De plus, Les quelques curages faits à visée prophylactique ont été indemnes de métastases [21].

Dans notre série, aucun patient n'a subi un curage ganglionnaire.

f- Les techniques de reconstruction:

La reconstruction fait appel à tout l'arsenal technique et à tous les procédés de chirurgie plastique.

f-1-La suture directe : [9]

La perte de substance engendrée peut être fermée par suture cutanée simple pour des lésions de moins de 3 cm de diamètre, et dans les zones anatomiques complaisantes : la paroi abdominale, les fesses et les cuisses.

C'est la technique la plus simple et la plus satisfaisante sur le plan esthétique.

Dans notre série, On a pu réaliser une suture directe chez 3 patients, soit 30 % de l'ensemble des patients. Il s'agissait de DFS localisés au niveau des zones dont la peau est dotée d'une grande laxité.

f-2-La cicatrisation dirigée : [9] :

Cette technique permet une épidermisation de la perte de substance après bourgeonnement de cette dernière. Elle est indiquée pour des tumeurs de 3 à 5 cm de diamètre et celles qui siègent dans des zones non fonctionnelles.

Dans notre série, cette technique a été réalisée chez 4 patients, soit 40 % de l'ensemble des patients, ayant des lésions de 3-5 cm. Là aussi, la paroi abdominale,

la cuisse ou la fesse ont permis, grâce à leur laxité, la réalisation de cette technique.

f-3-La greffe de peau :

La greffe est un fragment de peau prélevé sur un site donneur et déposé sur un site receveur à partir duquel il sera revascularisé. Cette technique est simple et permet la meilleure surveillance post opératoire [20,46]. Elle est le plus souvent réalisée immédiatement après l'exérèse ou en différé.

On distingue plusieurs types de greffe selon leur épaisseur :

- Greffe de peau mince : Elle emporte l'épiderme jusqu'au niveau des papilles dermiques.
- Greffe de peau semi épaisse : Elle emporte l'épiderme une partie plus ou moins profonde du derme laissant en place certaines annexes épithéliales sébacés, sudorales ou pilaires.
- Greffe de peau totale : Elle emporte toute l'épaisseur de la peau, épiderme, derme avec ses annexes pilo-sébacées.

Dans notre série, la greffe de peau a été réalisée chez 2 patients, soit 20 % de l'ensemble des patients.

f-4-Les lambeaux :

Un lambeau cutané est un fragment de peau et de tissu sous cellulaire conservant une vascularisation autonome passant par un pédicule avec lequel il reste en relation par la profondeur.

Selon la nature de la structure tissulaire transférée, on distingue les lambeaux ne contenant pas de structure cutanée et ceux possédant une palette cutanée, ces derniers sont les plus utilisés : lambeau cutané, musculo-cutané et fascio-cutané.

Ces lambeaux permettent la couverture de larges pertes de substances [132].

Dans notre série, La couverture par lambeau a été réalisée chez un patient, soit 10 % de l'ensemble des patients.

2- Les moyens médicaux:

a- La radiothérapie :

Plusieurs auteurs affirment le rôle de la radiothérapie dans le contrôle local de la tumeur [21, 131, 133–135].

Selon une étude récente menée par Castle et al, concernant 53 malades, traités par chirurgie et radiothérapie néo–adjuvante ou adjuvante, le contrôle tumoral local était de 98 % et 93 % à 5 et 10 ans, respectivement, avec un recul de 6,5 ans en moyenne (0.5 mois–23,5 ans) [135]. Ainsi l'association chirurgie radiothérapie semble présenter une efficacité sur la prévention des récurrences.

La radiothérapie est préconisée dans les cas suivants : [135,136]

- Récurrences multiples
- Marges d'exérèse insuffisantes ou envahies
- Tumeurs de très grande taille
- Localisations empêchant une chirurgie large

La dose préconisée est de 50 Gy en 25 fractions en cas de radiothérapie néo–adjuvante et 60 Gy en 30 fractions si chirurgie première [135].

Quant à la radiothérapie exclusive, elle peut être tentée dans les tumeurs inextirpables, en cas de patients inopérables ou refusant tout traitement chirurgical et la dose peut aller jusqu'à 66 Gy [137, 138].

Par ailleurs, il est rapporté des cas de dégénérescence fibrosarcomateuse sur des tumeurs traitées par radiothérapie ainsi que des DFS développés sur des zones préalablement irradiées [40].

Dans notre série, une patiente a bénéficié d'une radiothérapie adjuvante. Il s'agissait de la quatrième récurrence d'un DFS de la face dorsale de la main. La dose délivrée était de 60 Gy .Répartie en 2,5 Gy par fraction. On n'a pas noté de récurrence, avec un recul de 2,8 ans.

b- La chimiothérapie :

La chimiothérapie systémique n'est pas recommandée dans le DFS [19, 139, 140]

Beaucoup d'auteurs pensent que cette méthode thérapeutique devrait être réservée pour le DFS métastatique [11, 19, 141]. Cependant la chimiothérapie n'a pas montré une amélioration significative sur la morbidité ou la mortalité [20, 21, 141-143].

Aucun patient de notre série n'a reçu de chimiothérapie.

c- La thérapeutique ciblée :

La découverte du gène de fusion COL1A1-PDGFB, qui entraîne une activation anormale du récepteur au PDGFB à activité tyrosine-kinase, a ouvert la voie vers des essais cliniques utilisant l'imatinib mésylate [82].

L'imatinib mésylate, aussi appelé ST-571, est un dérivé du 2 Phényl-aminopyridine élaboré à l'origine pour inhiber l'activité tyrosine-kinase de la protéine de fusion BCR-ABL présente dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et qui est également utilisé dans le traitement des GIST avec mutation de l'oncogène KIT [82].

L'imatinib mésylate se fixe sur le PDGFR au niveau du site receveur de l'adénosine triphosphate, liaison indispensable en temps normal à l'autophosphorylation et donc à l'activation du récepteur. La liaison de l'imatinib mésylate au récepteur PDGFR inhibe donc la prolifération et entraîne l'apoptose des cellules tumorales du DFS [144].

Les premiers essais cliniques utilisant l'imatinib mésylate dans le traitement du DFS ont été réalisés chez 4 patients atteints de DFS métastatiques, dans un cadre compassionnel [143, 145, 146]. Pour 2 patients, le traitement par l'agent pharmacologique a été un succès et l'imatinib mésylate a montré un effet sur le DFS

in vivo bien plus marqué que dans les modèles in vitro ou chez la souris nude [143, 145]. Ces résultats ont encouragé les cliniciens à commencer des essais cliniques de plus grande envergure de manière à évaluer l'intérêt de ce traitement pharmacologique [82].

Une étude a évalué la réponse clinique à l'imatinib de 10 patients présentant un DFS avancé ou métastatique [147]. Les 8 patients ayant un DFS avancé présentant une t(17;22) ont répondu de façon positive à l'imatinib. Un des patients avec DFS métastatique présentant un remaniement de PDGFB a répondu de façon partielle à l'imatinib mais la maladie a progressé après 7 mois de thérapie. L'autre patient avait un DFS métastatique sans t(17;22) et l'imatinib n'a eu aucun effet.

Actuellement, l'imatinib mésylate est considéré comme le traitement de référence des DFS inopérables, métastatiques ou récidivants [148].

Pour évaluer le rôle de l'imatinib en situation préopératoire pour les tumeurs non résécables d'emblée, une étude récente a été menée par Ugurel et al, 3 hommes et 11 femmes ont été inclus pour des DFS opérables, localement évolués ou récidivants [149]. Le critère principal était la meilleure réponse globale et à 3 mois de traitement, après Imatinib 600mg/j, pendant au minimum 6 semaines, puis à l'arrêt le DFS était opéré en marges saines. A 12 semaines, 7 réponses partielles (50 %), 5 maladies stables (37,5 %) et 2 maladies progressives (14,3 %) étaient observées. La réponse objective était de 57,1 %. 13 patients sur 16 étaient opérés. Un développait une résistance secondaire à l'Imatinib avec progression à 5,7 mois. Aucun autre patient ne développait de récurrence locale ou à distance.

Après la démonstration de l'efficacité de l'Imatinib en stade non opérable dans le DFS à des doses de 400 à 800mg/j. Cette étude montre que l'Imatinib à 600mg/j pourrait être intéressant en néoadjuvant quand la tumeur initiale n'est pas opérable d'emblée [150].

Son efficacité n'est pas totale et peut être nulle en l'absence de la translocation t(17,22) [145].

Dans notre série aucun de nos patients n'a reçu l'Imatinib Mesylate.

C- LES INDICATIONS :

Les indications varient selon la localisation du DFS.

1-Localisation au niveau de la tête et du cou : [151]

Le choix du traitement chirurgical des DFS doit tenir compte de la taille et de la localisation de la tumeur ainsi que du préjudice esthétique entraîné par le geste opératoire.

Dans les localisations cervico-faciales, il est recommandé de pratiquer une CMM en première intention du fait des difficultés d'ECL dans cette région. La CMM doit être réalisée par une équipe ayant une expérience particulière, étant donné ses difficultés.

En cas d'impossibilité de recours à la CMM, il est recommandé de pratiquer une ECL avec des marges latérales de 2-4 cm, et avec ablation de l'aponévrose en profondeur. Toutes les marges doivent être examinées histologiquement avant la reconstruction définitive. S'il existe un doute sur le caractère complet de l'exérèse, il est recommandé de pratiquer si possible une greffe de peau totale plutôt que des lambeaux afin de pouvoir détecter une récurrence profonde .

2- La localisation scapulaire et thoracique : [152,153]:

La marge d'exérèse large est respectée.

La reconstruction par suture directe est le plus souvent impossible. Elle se fait donc par greffe de peau ou par lambeau musculo-cutané du grand dorsal pédiculé ou par lambeau du grand pectoral.

3- Localisation au niveau des seins: [154– 156]

Le traitement de DFS du sein chez la femme ne doit pas consister uniquement en une exérèse large mais aussi à la prévention de l'aspect esthétique du sein. Ces deux critères doivent être pris en compte simultanément dans cette localisation. La mammoplastie de réduction incluant la marge d'exérèse et adaptée à la localisation du DFSP du sein semble efficace.

Pour un DFS du pôle inférieur du sein, une mammoplastie en T inversé peut être satisfaisante [41].

La symétrie des seins est rétablie, immédiatement ou ultérieurement, par une mammoplastie de réduction controlatérale ou l'insertion d'une prothèse mammaire dont le volume est fonction du poids des tissus réséqués.

4- Localisation abdominale : [157]

La marge d'exérèse à 5 cm avec sacrifice d'une barrière saine est maintenue. Lorsque le sous-sol le permet, la réparation de la grande perte de substance réalisée par un DFS est en règle générale faite par une greffe dermo-épidermique. Dans les autres cas, la réalisation d'un lambeau de couverture devient nécessaire pour traiter avec succès des pertes de substance intéressant une partie localisée de la paroi abdominale. Les lambeaux locorégionaux sont le plus souvent utilisés : lambeau du tenseur du fascia latae, lambeau du grand droit à pédicule épigastrique inférieur, à condition que la perte de substance ne concerne pas l'un des muscles grand droit de l'abdomen.

Lorsque la reconstruction concerne la quasi-totalité de la région abdominale antérieure, la réparation fait appel aux lambeaux libres.

La solidité de la paroi est assurée par mise en place d'une plaque synthétique non résorbable car le muscle grand dorsal ne présente aucune composante aponévrotique.

Lorsque la perte de substance réalisée concerne la pleine épaisseur de la paroi abdominale, l'exérèse-réparation est faite en général en un seul temps opératoire. La réparation étant faite par un ou plusieurs lambeaux locorégionaux pédiculés ou plus rarement par un lambeau libre.

5- La localisation au niveau des extrémités : [158,159]:

La marge d'exérèse de 5 cm est difficile à respecter, la technique de Mohs est de choix.

La reconstruction se fait soit par suture simple, le plus souvent par greffe de peau semi épaisse parfois par un lambeau.

6- En cas de métastases:

Actuellement, l'Imatinib mesylate est le gold standard dans le traitement du DFS métastatique [160].

Plusieurs cas de DFS métastatiques traités par imatinib ont été rapportés dans la littérature [143, 145, 146, 161].

IIX. EVOLUTION :

1-Le comportement tumoral :

Le DFS évolue lentement sur une période allant de quelques mois à plusieurs années sans signe clinique inquiétant avec un état général conservé ce qui explique le retard diagnostic [25, 38, 40, 61].

L'évolution peut être marquée par une alternance de phase de croissance rapide et de stabilisation [162].

Certaines circonstances peuvent accélérer le développement tumoral, telles que la grossesse et le traumatisme [44-46].

Dans l'évolution des DFS négligés, la tumeur peut atteindre des dimensions

énormes. Elle peut également s'ulcérer ou saigner, spontanément ou suite aux agressions mécaniques tels que les frottements et les traumatismes [11, 30, 40].

D'autres complications graves peuvent survenir. Mac Peak signale le décès de deux patients par un envahissement cérébral dans l'évolution d'un DFS du scalp [21].

2-Les récurrences :

Le caractère hautement récidivant des DFS a été remarqué dès la description initiale par Darier et Ferrand [5]. Cette propriété s'explique par le prolongement microscopique de la tumeur bien au-delà de la marge cliniquement saine [21].

Le taux de récurrence est directement corrélé à l'exérèse chirurgicale.

Ainsi, Ratner [115] a évalué que l'exérèse large méconnaissait 15,5 % des extensions microscopiques pour des marges de 3 cm, 8,8 % pour des marges de 4 cm, 5 % pour une marge de 5 cm.

Dans une revue des taux de récurrences post chirurgicales dans différentes séries, le taux de récurrence total dans des séries où le DFS a été traité par ECL est de l'ordre de 7,3 % et de 1,1 % pour la CMM [130].

Cette différence est encore plus large dans les formes cervico-faciales où le taux de récurrence est de 1,9 % pour la chirurgie micrographique contre 51,8 % pour la chirurgie classique [163].

On considère que 50 % des récurrences s'observent durant la première année et 80 % dans les 3 premières années [115]. Mais des cas de récurrences tardives après 10 ans d'évolution ont été rapportés [11, 21, 23, 30, 68]. Tremblay et al ont rapporté des cas de récurrence survenant 23 ans après le traitement initial [24].

Les DFS récidivants peuvent présenter des plages de transformation

sarcomateuse.

Il semblerait que, dans les cas de récurrences multiples, l'intervalle de rémission entre les récurrences diminue [11].

3-Les métastases :

Selon la classification OMS 2013 des tumeurs des tissus mous [1], Le DFS appartient à la catégorie des tumeurs donnant rarement des métastases.

En effet, Le DFS ne métastase que rarement (0,5%) [130].

Berbis et al ont étudié 711 cas de DFS dont seulement 17 métastases prouvées histologiquement seraient survenues (2,4 %) [137].

Le mode de dissémination est hématogène, rarement par voie lymphatique [138]. Le siège le plus fréquent des métastases est le poumon (4 %), ganglions lymphatiques (1 %) [130], les autres localisations ont été rapportées mais restent rares : le cerveau, l'abdomen, les os, le sein, la vulve ou encore le cœur [18, 40, 124, 137, 164].

Le délai d'apparition des métastases varie de 1 à 33 ans. Elles surviennent en moyenne dans les 6 ans suivant la première exérèse tumorale [157].

Sur le plan histologique, soit la métastase a une structure typique de DFS telle qu'elle a été précédemment décrite, soit elle présente des plages plus ou moins importantes de transformation sarcomateuse [165, 166].

Le pronostic des formes métastatiques est sombre. La survie à 5 ans est estimée à 20 % sur une revue de 30 cas. Dans la majorité de ces cas, le décès est survenu dans l'année suivant la découverte de métastases [157].

Sur le plan histologique, certains auteurs pensent que la présence de plages de fibrosarcome dans la tumeur initiale serait un facteur favorisant de métastases,

ce qui reste controversé [21].

Le risque de survenue de métastase augmente avec le nombre de récurrences locales, soulignant l'intérêt d'une exérèse chirurgicale initiale radicale, et dans le contexte de transformation fibrosarcomateuse [21, 130, 164].

IX. PRONOSTIC :

Le pronostic vital est exceptionnellement engagé dans le DFS. Une étude épidémiologique multicentrique rétrospective américaine retrouve un taux de survie à 5 ans de 99,2 % [27].

En cas de métastase, le pronostic devient particulièrement sombre avec un pourcentage de survie à 5 ans faible [19]. La plupart des décès surviennent lors de la première année qui suit la découverte de la métastase [40 ,131].

Quelques facteurs de mauvais pronostic ressortent des différentes séries publiées :

1-Facteurs de récurrences locales :

En 1997, Arnaud, avec des marges de 5 cm, a observé un pourcentage de récurrence de 0 % pour le traitement primaire et de 4.6 % pour les traitements secondaires [47]. Ainsi l'efficacité du traitement primaire est primordiale et reste le principal facteur de pronostic.

La qualité de l'exérèse chirurgicale constitue le principal facteur prédictif de récurrences locales dans la plupart des études [16, 20, 21 , 25 , 134]. Celle-ci est au mieux appréciée par l'examen anatomo-pathologique macroscopique et microscopique des limites de l'exérèse.

La différence cruciale entre l'analyse histologique standard d'une pièce

chirurgicale et la technique utilisée dans le cadre de la chirurgie micrographique réside dans le caractère exhaustif de l'étude des berges de la pièce par la pratique de coupes horizontales. Une exérèse dite complète en histologie classique ne signifie pas avec certitude que la lésion a été enlevée en totalité car la totalité des marges n'est pas visualisée.

En effet, lors d'une analyse standard, la pièce est débitée en coupes verticales sériées, fines (3 μ) et espacées (tous les 2 mm), en « tranches de pain de mie ». Ceci ne permet d'analyser qu'environ 1 % des berges de la pièce opératoire car, en pratique, seules une vingtaine de coupes sont lues [116]. On risque donc d'ignorer des extensions tumorales à l'origine de récurrence tumorale.

2-Facteurs de métastase et de survie :

a- Les facteurs cliniques :

L'âge, le sexe et l'ethnie ne sont pas des éléments prédictifs dans l'évolution de la tumeur [11, 20].

La localisation au niveau de l'extrémité céphalique, où les principes de l'exérèse large sont plus difficiles à respecter, est un facteur de mauvais pronostic [167].

Bien qu'il n'ait pas été démontré que la taille des lésions augmentait le risque de récurrence [168], elle peut affecter la conduite du chirurgien qui doit penser au retentissement fonctionnel et à la reconstruction de la plaie opératoire [167].

L'envahissement métastatique des ganglions régionaux est un signe de mauvais pronostic [40].

b- Les facteurs histologiques :

- L'index mitotique:

L'index mitotique élevé peut augmenter le risque de métastase, mais les tumeurs avec index mitotique bas sont aussi connues métastaser [21].

Mc-Peak, Cruz et al ont constaté que 3 cas des 5 tumeurs métastatiques présentaient un index mitotique supérieur ou égale à 8 mitoses par 10 champs au fort grossissement [21]. Cela contrastait avec un index mitotique beaucoup plus bas retrouvé chez des patients présentant un DFS primaire, menant les auteurs à conclure qu'un index mitotique élevé est un événement inquiétant [18].

D'autres auteurs trouvent que l'index mitotique n'a pas de valeur prédictive concernant les récurrences locales ni les métastases [30, 169, 170].

➤ L'analyse de l'ADN:

L'analyse de l'ADN peut avoir une valeur prédictive sur l'agressivité du DFS [18].

Rockley et al, dans une série de 3 cas notent que l'ADN aneuploïde est associé à un fort degré d'atypies morphologiques et un comportement tumoral plus agressif [171].

➤ La transformation fibrosarcomateuse :

La forme fibrosarcomateuse du DFS est de mauvais pronostic par rapport au DFS classique [166].

➤ Le grade histologique :

Actuellement, Le système de grading de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) est le plus utilisé pour les tumeurs des tissus mous .Il tient compte de 3 paramètres : la différenciation tumorale, l'index mitotique et le pourcentage de nécrose. A chacun de ces paramètres est attribué un score, la somme de ces scores définit le grade.

c- Récurrences :

La survenue de métastases est souvent précédée d'une ou plusieurs

réurrences locales favorisées par une exérèse incomplète, donc le nombre antérieur de récurrences constitue un facteur de mauvais pronostic [40].

X- Surveillance :

La plupart des récurrences surviennent les trois premières années. Toutefois, des cas de récurrence tardive ont été rapportés [16, 40, 115].

Par conséquent, le patient doit être revu tous les trois mois puis tous les six mois pendant les trois premières années. Il est ensuite nécessaire de maintenir une surveillance annuelle [40].

La surveillance clinique consiste à la palpation de la cicatrice et de la zone périphérique à la recherche de régions nodulaires ou infiltrées. Cette palpation est plus difficile si un lambeau de reconstruction a été utilisé plutôt qu'une greffe. Les aires ganglionnaires doivent être examinées, bien que l'existence d'une dissémination lymphatique soit très rare [40].

Les examens complémentaires seront demandés en fonction de la clinique [40].

Dans le cas d'un DFS multi récidivant, il s'agit de détecter les métastases. Le délai de survenue des métastases est variable allant de un an à 33 ans avec des fréquences élevées au cours des 12 premières années. La surveillance doit être étroite pour ces patients.

Le suivi de notre série a été assuré avec une consultation tous les 3 mois pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes et enfin une visite annuelle à vie. Une importance particulière a été attachée à l'éducation des patients afin de détecter rapidement les premiers signes de récurrence et la nécessité d'une surveillance permanente sans qu'ils puissent être perdus de vue.

De principe on n'a pas fait de surveillance systématique par des examens complémentaires; la littérature ne rapporte pas d'étude démontrant leur intérêt pour améliorer la survie des patients atteints de DFS.

CONCLUSION

Le DFS est une tumeur des tissus mous faisant partie des tumeurs fibroblastiques/myofibroblastiques, à malignité intermédiaire, donnant rarement des métastases.

Rare mais non exceptionnelle, cette tumeur apparaît à tout âge mais surtout à l'âge adulte avec un sex-ratio variable selon les études.

Le DFS se caractérise par son évolution lente, sa rareté de métastase mais surtout sa forte tendance à la récurrence.

Le diagnostic est souvent évoqué cliniquement et confirmé par l'étude histologique et immunohistochimique et éventuellement cytogénétique.

Le traitement de référence a longtemps été une exérèse chirurgicale large avec des marges de 3 à 5 cm. Actuellement, on privilégie des exérèses comportant des marges plus étroites avec contrôle rigoureux de celles-ci par l'étude anatomopathologique. La technique de Mohs sur coupes en paraffine permet une épargne tissulaire avec une analyse extensive des berges d'exérèse, des foyers d'infiltration hypodermique à distance pouvant ainsi être détectés et enlevés. Mais cette technique nécessite un coût élevé et des équipes entraînées.

L'imatinib constitue actuellement le traitement de référence des DFS métastatiques ou non résectables.

Le pronostic est évalué sur le risque de récurrences d'où la nécessité de surveillance clinique régulière et à long terme.

Notre série de 10 cas présente des similitudes épidémiologiques, cliniques, histologiques et évolutives avec les données de la littérature. Sur le plan thérapeutique, nos patients ont bénéficié d'une exérèse large et nous n'avons observé aucun cas de récurrence avec un recul médian de 33,7 mois.

Il nous semble donc, à la lumière de notre expérience, que le pronostic de cette maladie dépend du geste chirurgical pratiqué en première intention qui doit être

complet d'emblée. Tout acte chirurgical inadéquat majore le risque de récurrence, de dégénérescence sarcomateuse et l'apparition de métastases.

Ainsi, le DFS est de bon pronostic lorsque le traitement est bien mené mais exige néanmoins une surveillance clinique à vie sachant que certains cas de récurrences ont été décrits très tardivement (après 15 ans d'évolution).

RESUME

RESUME

Individualisé comme une véritable entité anatomo-clinique en 1924 par Darier et Ferrand, le dermatofibrosarcome protubérans est une tumeur des tissus mous faisant partie des tumeurs fibroblastiques/myofibroblastiques, à malignité intermédiaire, donnant rarement des métastases .C'est une tumeur rare mais non exceptionnelle, se distinguant par son évolution lente, sa difficulté diagnostique, son agressivité locale, son haut pouvoir de récurrence et la rareté des métastases.

Nous rapportons l'expérience du centre Régional d'Oncologie Hassan II de Oujda ,par une étude rétrospective de 10 cas de dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand répertoriés sur 6 ans de 2008 à 2013. Nous discutons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives de cette tumeur, tout en comparant nos résultats avec les données de la littérature.

La moyenne d'âge de nos patients est de 45,1 ans, avec des extrêmes allant de 29 ans à 71 ans. On a noté un sex-ratio de 1. Cliniquement, la tumeur prend un aspect multinodulaire dans 6 cas, nodulaire dans 4 cas. Ces lésions sont ulcérées dans 2 cas et douloureuses dans un cas. La localisation tumorale prédomine au niveau du tronc (40 %), de la racine des membres (30 %). L'extrémité céphalique représente 10 % des localisations. On a trouvé 2 cas de DFS localisé au niveau des extrémités. La taille tumorale a atteint 20 cm de diamètre et mesure en moyenne 5, 7 cm.

Histologiquement, ces tumeurs sont constituées de cellules fusiformes organisées en faisceaux courts entrelacés selon un agencement storiforme. Les 5 cas qui ont fait l'objet d'une étude immunohistochimique sont tous réactifs à l'anticorps anti-CD34.

Le traitement chirurgical a consisté en une exérèse large avec une marge de sécurité de 5 cm latéralement. En profondeur, l'exérèse emportait systématiquement une barrière anatomique saine. Un patient a subi une amputation de l'avant pied pour DFS infiltrant l'os. Un patient a été repris après des marges envahies. La radiothérapie a été délivrée chez une seule patiente ayant DFS multi-récidivant.

Après un recul moyen de 33,7 mois (6 mois à 60 mois). Nous n'avons noté aucun cas de récurrence ou d'évolution métastatique.

ABSTRACT

The dermatofibrosarcoma protuberans is considered a real anatomical and clinical entity by Darier and Ferrand since 1924. It's a soft tissue tumor, included in fibroblastic/myofibroblastic tumors, categorized as a rarely metastasizing (intermediate) tumor. It is a rare tumor, distinguished by a slow development, difficulties of diagnostic, local aggressiveness, high recurrence and the rarity of metastases.

We report the experience of the Regional Centre of Oncology Hassan II of Oujda by a retrospective study of 10 cases over 6 years from 2008 to 2013. We will discuss the epidemiological, clinical, histological, therapeutic and development features of this tumor. A review of the world literature, comparing the results to ours too was performed.

The average age was 45,1 years with an age range of 29 to 71 years. An equal sex distribution (sex-ratio 1). The lesions were multinodular in 6 cases, nodular in 4 cases. The tumors were ulcerated in 2 cases and painful in 1 case. It occurs most commonly on the trunk (40 %) and proximal extremities (30 %), 10 % on the head and neck, we found 2 distal Localizations. The tumors measured 20 cm in greatest diameter and the average size is 5,7 cm.

Histologically, each of the tumours was composed of spindle-shaped cells arranged into irregular, interwoven fascicles, resulting in a storiform pattern. Immunohistochemical stains have been used in 5 cases. In all cases tumor cells were reactive to anti-CD34 antibody.

The treatment consisted in a wide and deep surgical excision with sacrifice of a healthy anatomical barrier. 1 patient necessitates amputation for tumor infiltrating

the bone. In 1 case, the surgical margins were not clear. Radiotherapy was delivered to 1 patient with multiple recurrent DFSP.

After a median outcome of 33,7 months ranging from 6 to 60 months, we did not note any recurrence or metastasis.

المخلص

لقد تم تشخيص الغرن الليفي كظاهرة تشريحية سريرية سنة 1924 على يد داربي و فير اند, فهو ورم للانسجة الرخوة نادر , لا استثنائي خبيث محليا و يتميز بتطوره البطيء , صعوبة تشخيصه , قدرته العالية على الانتكاس وندرة النقائل.

نورد تجربة المركز الجهوي للانكولوجيا الحسن الثاني بوجدة , من خلال دراسة 10 حالات تم انتقاؤها على امتداد 6 سنوات من سنة 2008 الى سنة 2013. نناقش المميزات الوبائية , السريرية , النسيجية , العلاجية و التطورية مع مقارنتها مع المعطيات الموصوفة في الادبيات.

بلغ معدل سن مرضانا 45,1 سنة مع حدين ادناهما 29 سنة و اقصاهما 71 سنة. لقد لاحظنا ان نسبة الجنس هي 1. تاخذ الافات مظهرا متعدد العقد في 6 حالات , عقديا في 4 حالات. هي متفرحة في حالتين و مؤلمة في حالة واحدة. تتموضع الاورام اساسا في منطقة الجذع (40 %) و جذع الاطراف (30%) , اما منطقة الراس فتمثل % 10 من الحالات. لقد وجدنا حالتين متموضعتين في الاطراف البعيدة . وصل قد الاورام 20 سنتمرا , اما معدل القد فهو 5,7 سنتمرا.

تتكون الاورام من خلايا منعزلة مرتبة في حزم قصيرة على شكل مدوم . الحالات الخمس التي خضعت لدراسة بالكيمياء النساجية المناعية تعبر CD34.

العلاج الجراحي تمثل في استئصال واسع و عميق مع التضحية بحاجز تشريحي نظيف. خضع مريض واحد لبتز مقدمة القدم لان الورم كان يخترق العظم. كانت حدود الاستئصال غير سليمة في حالة واحدة. استفادت مريضة واحدة ذات ورم متعدد الانتكاسات من العلاج الاشعاعي.

بعد متوسط متابعة بلغ 33,7 شهرا (6 اشهر- 60 شهرا), لم نلاحظ اية حالة من الانتكاس او التطور النقيلي .

BIBLIOGRAPHIE

- 1 – Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, Bridge J.
WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed.
Lyon, France: IARC Press; 2013.
- 2– Lemm D, Mügge LO, Mentzel T et al.
Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans.
J Cancer RES Clin Oncol 2009; 135: 653–665. 16.
- 3– Fletcher C, Uni K, Mertens F.
WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 3rd ed.
Lyon, France: IARC Press; 2002.
- 4– Karanian M, Coindre J–M.
Quatrième édition de la classification OMS des tumeurs des tissus
mous.
Annales de pathologie (2014).
- 5– DARIER J, FERRAND M.
Dermatofibromes progressifs et récidivants de la peau ou fibrosarcome de
la peau. Ann Derm Syph paris 1924 ; 131 :24–32.
- 6– HOFFMANN E.
Über das knollentreibende fibrosarkom der haut.
Dermat Ztschr 1925 ; 43 :1–28.
- 7– TAYLOR RW.
Sarcomatous tumours resembling in some respects keloids.
Arch dermatol 1890; 8:384–387
- 8– SHERWELL S.
Morphea.
J Cutan and Genitor–Urin 1890; 8:72–73

- 9- JOUCDAR S, KISMOUNE H, BOUDJEMIA F, BACHA D, ABED L.
Les dermatofibrosarcomes de Darier et Ferrand – analyse rétrospective de 81 cas sur dix ans (1983–1994).
Ann Chir Plast Esthét 2001; 46: 134–140
- 10- BEDNAR B ET AL.
Storiform neurofibromas of the skin, pigmented and non pigmented.
Cancer 1957; 10:368–76.
- 11- TAYLOR HB, HELWIG EB.
Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases.
Cancer 1962; 15:717–725
- 12- LAMBERT WC, ABRAMOVITS W, GONZALES–SEVRA A ET AL.
Dermatofibrosarcoma protuberans: description and report of five cases of morpheaform variant of dermatofibrosarcoma protuberans.
J Surg Oncol 1985;28:7–11.
- 13- RAMANI R, BRADLEY NJ, FLETCHER CDM.
QBEND/10, a new monoclonal antibody to endothelium: assessment of its diagnostic utility in paraffin sections.
Histopathology 1990; 17:237–242
- 14- BRIDGE JA, NEFF JR, SANDBERG AA.
Cytogenetic analysis of dermatofibrosarcoma protuberans.
Cancer Genet Cytogenet 1990; 49: 199–202.
- 15- COHEN PR, RAPINI RP, FARHOOD A.
The expression of the Human hematopoietic progenitor cell antigen CD34 in vascular and spindle cell tumors [abstract].
J Cutan Pathol 1991; 18:163.

- 16- COHEN PR, RAPINI RR, FARHOOD AI.
Expression of the human hematopoietic progenitor cell antigen CD34 in vascular and spindle cell tumors.
J Cutan Pathol 1993; 20:15-20.
- 17- DOMINGUEZ-MALAGON HR, HORDONEZ NG, MACKA Y B.
Dermatofibrosarcoma protuberans: ultrastructural and immunochemical observations.
Ultrastruct Pathol 1995; 19:281-289
- 18- BURKHARDT BR, SOULE EH, WINKELMANN Rk, IVINS JC.
Dermatofibrosarcoma Protuberans, study of fifty-six cases.
Am J Surg 1966; 111:638-644
- 19- Rutgers EJ, Kroon BB, Albus-Lutter C, Gortzak E.
Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis.
Eur J Surg Oncol 1992; 18:241-248
- 20 - PETOIN DS, VEROLA O, BANZET P, DUFOURMENTEL C, SERVANT JM.
Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand. Etude de 96 cas sur 15ans.
Chirurgie 1985; 111(2):132-138
- 21- Mac PEAK C, CRUZ T, NICASTRI A,
Dermatofibrosarcoma protuberans. An analyses of 86 cases with 5 metastasis.
Ann Surg 1967; 166:803-816
- 22- MARK RJ, BAILET JW, TRAN LM, POEN J, FU YS, CALCATERRA TC.
Dermatofibrosarcoma protuberans of head and neck. A report of 16 cases.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993 Aug; 119(8):891-896

- 23– FLETCHER CDM, EVANS BJ, MACARTNEY JC, Sum N, WILSON JONES N, MCKEE PH.
Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological and immunohistochemical study with a review of the literature.
Histopathology 1985; 9:921–938
- 24– TREMBLY M, BONENFANT JL, CLICHE J.
Protuberans dermatofibrosarcoma Clinicopathological study of 30 cases with ultra structure of 2cases.
Union Med Can 1970 May; 99(5):871–876
- 25– BENDIX–HANSEN K, MYHRE–JENSEN O, KAAE S.
Dermatofibrosarcoma Protuberans.
Scand J Plast Reconstr Surg 1983; 17(3):247–252.
- 26– BEHBAHANI R, PATENOTRE P, CAPON N, MARTINOT–DUQUENNOY V, KULIK JF, PIETTE F, et al.
Vers une réduction des marges latérales dans les dermatofibrosarcomes de Darier et Ferrand ? Étude rétrospective de 34 cas.
Ann Chir Plast Esthet 2005; 50(3):179–185.
- 27– CRISCIONE VD, WEINSTOCK MA.
Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002.
J Am Acad Dermatol 2007; 56:968–973
- 28– Sana Chouk Friaa et al
Le dermatofibrosarcome protubérant : Etude de 18 cas
LA TUNISIE MEDICALE – 2013 ; Vol 91 (n°05) : 342–345

- 29 – ENZINGER FM, WEISS SW,
Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. In: Soft tissue tumors.
3rd ed St Louis: CV Mosby; 1995:325– 337.
- 30– PACK GT, TABAH EJ.
Dermatofibrosarcoma protuberans. A report of thirty–nine cases.
Arch Surg 1951; 62: 391–411
- 31– Monnier D, Vidal C, Martin L, Danzon A, Pelletier F, Puzenat E, et al.
Dermatofibrosarcoma protuberans: a population–based cancer registry
descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982
and 2002.
J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:1237–42.
- 32– CHMITAH O.
Aspect clinique, histologique et thérapeutique de la tumeur de Darier
et Ferrand [thèse].
Rabat : université Mohammed V– Souissi ; 2008.
- 33 – HUGH MG ET AL.
Dermatofibrosarcoma protuberans.
American Academy of Dermato vol 35 num 3 part 1 Sept 1996.
- 34– Gardner TL, Elston DM, Wotowic PJ.
A familial dermatofibrosarcoma protuberans.
J Am Acad Dermatol 1998 Sep; 39(3):504–505.
- 35– JOUARY T, BELTRAN C, COINDRE JM, PLAGNOL P, TAIEB A, EBRAN N et al.
Dermatofibrosarcoma protuberans occurring in two brothers: Role of
environmental
or genetic factors.
J AM ACAD DERMATOL 2007 AUGUST; 57(2):58–60

- 36– BARNES L, COLEMAN JA Jr, JOHNSON JT,
Dermatofibrosarcoma protuberans of head and neck.
Arch Otolaryngol 1984 Jun; 110(6):398–404
- 37– BASHARA EM, JULES KT, POTTER GK.
Dermatofibrosarcoma protuberans: four years after local trauma.
J Foot Surg 1992; 31[2]:160–165
- 38– COARD K, BRANDAY JM, LAGRENADE L.
Dermatofibrosarcoma protuberans: a 10 years clinicopathological review
of an
uncommon tumor.
West Indian Med J 1994; 43:130
- 39– COETZEE T.
Sarcoma developing in a scar.
S Afr J Surg 1964; 2:49–54.
- 40– Gloster HM.
Dermatofibrosarcoma protuberans.
J Am Acad Dermatol 1996 Sept; 35(3pt1):355–374.
- 41– ARNAUD EJ, PERRAULT M, REVOL M, SERVANT JM, BANZET P.
Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans.
Plast Reconstr Surg 1997 Sep; 100(4):884–895
- 42– ARGIRIS A, DARDOUFAS C, ARONI K
Radiotherapy induced soft tissue sarcoma: an unusual case of
dermatofibrosarcoma
protuberans.
Clin Oncol 1995; 7:59–61

- 43– SCHNEIDMAN D, BELIZAIRE R.
Arsenic exposure by the development of the dermatofibrosarcoma protuberans
Cancer 1986; 58:1585–1587
- 44– PARLETTE E, SMITH KJ, GERMAIN M, ROLFE A, SKELTON H.
Accelerated growth of dermatofibrosarcoma protuberans during pregnancy
J Am Acad Dermatol 1999; 41:778–783.
- 45– HAR-SHAI Y, GOVRIN-YEHUDAIN J, ULLMANN Y, KERNER H, COHEN HI, LICHTIG C, et al.
Dermatofibrosarcoma protuberans appearing during pregnancy.
Ann Plast Surg 1993; 31:91–93.
- 46– PREAUX J, TEXIER M.
Quelle gravité du dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand ? Que penser de sa malignité ?
Ann Dermatol Syphilis (Paris) 1970 ; 97(1) :49–56
- 47– MELEZER M, DVORSKY C.
Acanthosis nigricans and dermatofibrosarcoma protuberans.
Hautartz 1957; 8:54.
- 48– SCHOLLHAMMER M.
Un cas de dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand chez un enfant de 11 ans. Poster 2^{ème} journée de cancéro. Nantes 11–12 juin 1994.
- 49– KASSE A, DIENG M, DEME A, FALL M. C, DRABO B, TIMBELY G, et al.
Les dermatofibrosarcomes de Darier et Ferrand: A propos de 22 cas et revue de la littérature.
Médecine d'Afrique Noire 1999 ; 46 (4) :222–227

- 50- MARTIN L, PIETTE F, BLANC P, MORTIER L, AVRIL MF, DELAUNAY MM et al
. Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans.
British Journal of Dermatology 2005; 153:932-936
- 51- Tan AWH, Tan SH .
Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathological analysis of 10 cases in Asian.
Australasian Journal of Dermatology 2004; 45: 29-33
- 52- DESCAMPS V, GROSSIN M.
Tumeur de Darier et Ferrand, dermatofibrosarcoma protuberans.
Objectif peau 1998;6(45):427-430
- 53- CHECKETTS SR, HAMILTON TK, BAUGHMAN RD.
Congenital and childhood dermatofibrosarcoma protuberans: A case report and review of the literature.
J Am Acad Dermatol 2000; 42:907-913 114
- 54- Bertolli E, Bretchbuhl ER, Camarço WR, Campagnari M, Molina AS, Baiocchi G et al
Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: margins assessment and Reconstructive options—areport of two cases
World J Surg Oncol. 2014 Dec 29;12(1):399.
- 55- VANDEWEYER E, SEYEIDI JV, DERAEMAECCKER R.
Dermatofibrosarcoma protuberans of the upper lip: an overview and a case report.
Eur J Surg Oncol 1997; 23 (3):275-277.

- 56– MEEHAN SA, NAPOLI JA, PERRY AE.
Dermatofibrosarcoma protuberans of the oral cavity.
J Am Acad Dermatol 1999; 41:863–866.
- 57– KHANNA AK, CHAUDHURY L, KHANNA S.
Dermatofibrosarcoma protuberans of the jejunum.
Indian J Gastroenterol 2001; 20:30
- 58– SmolaMG,Scharnagle, Pierer G, Hellbom B.
Dermatofibrosarcoma protuberans of the foot–surgical treatment with defect covering by radial forearm flap. Report of a case with review the literature.
Eur J Plast Surg1991;14:99–101.
- 59– Efterpi C. Demiri et al
Multiple recurrent dermatofibrosarcoma protuberans of the hand
Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, Volume 61, Issue 7, July 2008, Pages 842–845
- 60– JOHN YOUNG R, ALBERTINI JG.
Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: Case report, review, and proposed molecular mechanisms.
J Am Acad Dermatol 2003; 49:761–764
- 61– GENTELE H.
Malignant fibroblastic tumors of the skin.
Acta Dermatol Venereol 1957;31:91–132
- 62– Koh CK, Ko CB, Bury HPR, Wyatt EH.
Dermatofibrosarcoma protuberans.
Int J Dermatol 1995;34:256–260.

- 63– SCHOLLHAMMER M, GUILLET MH, SASSOLAS B, GUILLET G.
Dermatofibrosarcome de Darier–Ferrand de l'enfant.
Arch Pediatr 1995; 2:750–754
- 64– MARCUS JR, FEW JW, SENGER C, REYNOLDS M.
Dermatofibrosarcoma Protuberans and the Bendar Tumor: Treatment in the
Pediatric Population.
J Pediatr Surg 33:1811–1814
- 65– LEBOIT PE, BURG G, WEEDON D, SARASIN A.
World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and
Genetics of skin Tumours.
Lyon: IARC Press; 2006
- 66– CLAYE C, DECLERK D.
Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand, analyse de 38 cas,
recherche en
immunohistochimie d'un marqueur spécifique et tentative
d'histopronostic
[Thèse].Lille : université de Lille II ; 1996
- 67– HAYCOX CL, ODLAND PB, OLBRICHT SM, PIEPKORN M.
Immunohistochemical characterization of dermatofibrosarcoma
protuberans with
practical applications for diagnosis and treatment.
J Am Acad Dermatol 1997; 37:438–444.
- 68– HADJU Si.
Pathologie of soft tissue tumors.
Philadelphia: Lea and Febiger 1979

- 69– PETOIN DS, BARUCH J, RAULO Y, WECHSLER J, ROUCAYROL AM, ZELLER Y.
Dermatofibrosarcomes progressifs et récidivants de Darier et Ferrand.
Etude
anatomoclinique de 17 cas.
Ann Chir Plast Esth 1985;30:338–344
- 70– ZELGER B, SIDORFF A, STANZEL U ET AL.
Deep penetrating dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma
protuberans: a
clinicopathologic comparaison.
Am J Surg Pathol 1994 ; 18 :677–686.
- 71– ORLANDI A, BIANCHI L, SPAGNOLI LG.
Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: morphological, ultrastructural
and
immunochemical features.
J Cutan Pathol 1998; 25:386–393
- 72– ELGART GW, HANLEY A, BUSO M, SPENCER JM.
Bednar tumor (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans) occurring in
a site of
prior immunization: Immunochemical findings and therapy.
J Am Acad Dermatol 1999; 40:315–317.
- 73– REIS-FILHO J S, MILANEZI F, FERRO J, Schmitt FC.
Pediatric Pigmented Dermatofibrosarcoma Protuberans (Bednár Tumor):
Case Report
and Review of the Literature with Emphasis on the Differential Diagnosis.
Pathol Res Pract 2002 ; 198: 621–626

- 74– NAKAMURA T, OGATA H, KATSUYAMA T.
Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans: report of two cases as a variant of dermatofibrosarcoma protuberans with partial neural differentiation.
Am J Dermatopathol 1987; 9:18–25.
- 75– FLETCHER CD, THEAKER JM, FLANAGAN A, et al.
Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bendar tumor): melanocytic colonization or neuroectodermal differentiation?
Histopathology 1988; 13:631–643.
- 76– SHMOOKLER BM, ENZINGER FM, WEISS SW.
Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans.
Cancer 1989; 64(10):2154–2161.
- 77– SANDBERG AA, Bridge JA.
Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors:
dermatofibrosarcoma protuberans and giant cell fibroblastoma.
Cancer Genetics and Cytogenetics 2003; 140: 1–12
- 78– ALGUACIL–Garcia A.
Giant cell fibroblastoma recurring as dermatofibrosarcoma protuberans.
Am J Surg
Pathol 1991; 15:798–801
- 79– COYNE J, KAFTAN SM, CRAIG RDP.
Dermatofibrosarcoma protuberans recurring as a giant cell fibroblastoma.
Histopathology 1992; 21:184–187

- 80– BALHAM A, FLETCHER CDM.
Dermatofibrosarcoma protuberans with areas resembling giant cell fibroblastoma: report of two cases.
Histopathology 1990; 17:165–182
- 81– LAMBERT WC, ABRAMOVITIS W, GONZALEZ–SEVRA A, et al.
Dermatofibrosarcoma non–protuberant: description and report of five cases of a morphea form variant of dermatofibrosarcoma.
J Surg Oncol 1985; 28:7–11
- 82– BIANCHINI L, MAIRE G, PEDEUTOUR F, et le Groupe francophone de cytogénétique oncologique.
De la cytogénétique à la cytogénomique du dermatofibrosarcome de Darier–Ferrand (dermatofibrosarcoma protuberans) et des tumeurs apparentées.
Bull Cancer 2007 ; 94 (2) : 179–189
- 83– Paul M. Hoesly, Garrett C. Lowe, Christine M. Lohse, Jerry D. Brewer, Julia S. Lehman
Prognostic impact of fibrosarcomatous transformation In dermatofibrosarcoma protuberans: A cohort study
Journal of the American Academy of Dermatology
- 84– TRAWEEK ST, KANDALAFT PL, MEHTA P, et al.
The human hematopoietic progenitor cell antigen cd34 in vascular neoplasia.
Am J Clin Pathol 1991; 96:25–31

- 85– AIBA S, TABATA N, ISHII H, et al.
Dermatofibrosarcoma protuberans is a unique fibrohistiocytic tumour expressing CD34.
Br J Dermatol 1992; 127:79–84.
- 86– NICKOLOFF BJ.
The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's sarcoma. Arch Dermatol 1991; 127:523–529.
- 87– GOLDBLUM JR.
CD34 positivity in fibrosarcomas which arise in dermatofibrosarcoma protuberans.
Arch Pathol Lab Med 1995; 119:238–241.
- 88– HIS ED, NICKOLOFF BJ.
Dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: an immunohistochemical study reveals distinctive antigenic profiles.
Journal of Dermatological Science 1996; 11: 1–9
- 89– KAHN HJ, FEKETE E, FROM L.
Tenascin Differentiates Dermatofibroma from dermatofibrosarcoma Protuberans:
Comparison with CD34 and Factor XIIIa.
HUMAN PATHOLOGY 2001; 32(1):50–56
- 90– Örndal C, Mandahl N, Rydholm A, Willen H, Brosjö O, Heim S, et al.
Supernumerary ring chromosomes in five bone and soft tissue tumors of low or borderline malignancy.
Cancer Genet Cytogenet 1992;60:170–5.

- 91– PEDEUTOUR F, SIMON MP, MINOLETTI F et al.
Ring 22 chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans are low-level amplifiers of chromosome 17 and 22 sequences.
Cancer Res 1995; 55(11):2400–2403.
- 92– PEDEUTOUR F, SIMON MP, MINOLETTI F, BARCELO G, TERRIER-LACOMBE MJ, COMBEMALE P, et al.
Translocation t(17 ;22) (q22 ;q13) in dermatofibrosarcoma protuberans : a new tumor-associated chromosome rearrangement.
Cytogenet Cell Genet 1996 ; 72 : 171–174.
- 93– MINOLETTI F, MIOZZO M, PEDEUTOUR F, SARD L, PILOTTI S, AZZARELLI A, et al.
Involvement of chromosomes 17 and 22 in dermatofibrosarcoma protuberans. Genes Chromosomes Cancer 1995; 13: 62–65.
- 94– Neuville A, et al.
Biologie moléculaire en pathologie des tissus mous : utile ou nécessaire ?
Annales de pathologie (2014)
- 95– SIMON MP, PEDEUTOUR F, SIRVENT N, GROSGEORGE J, MINOLETTI F, COINDRE JM, et al. Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. Nat Genet 1997; 15: 95–98.
- 96– SIRVENT N, MAIRE G, PEDEUTOUR F.
Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family Of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment.
Gene,Chromosomes & Cancer 2003;37:1–19.

- 97- HELDIN CH, ERIKSSON U, ÔSTMAN A.
New members of the platelet derived growth factor family of mitogens.
Arch
Biochem Biophys 2002; 398: 284-290.
- 98- SIMON MP, NAVARRO M, ROUX D, POUYSSEGUR J.
Structural and functional analysis of a chimeric protein COL1A1-PDGFB
generated by the translocation t(17 ;22) (q22 ;q13.1) in
dermatofibrosarcoma protuberans (DP).
Oncogene 2001; 20: 2965-2975.
- 99- Florence Pedeutour
Apport de la cytogénétique et de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH)
dans le diagnostic des tumeurs mésenchymateuses
Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2010, Issue 418, January
2010, Pages 29-42
- 100- TALEB A, FAHOUME K, HOMMADI A, CHAKIR N, JIDDANE M.
Apport de l'imagerie dans le diagnostic du dermatofibrosarcome crânio-
facial de Darier-Ferrand
J Neuroradiol 2001; 28:272-277
- 101- TORREGGIANI WC, AL ISMAIL K, MUNK PL, NICOLAOU S, O'Connell JX,
KNOWLING MA.
Dermatofibrosarcoma protuberans: MR imaging features.
Am J Roentgenol 2002; 178(4):989-993.
- 102- TORREGGIANI WC, AL ISMAIL K, MUNKPL, NICOLAOUS, O'CONNELL
JX, KNOWLING MA;
Dermatofibrosarcoma protuberans. MR imaging features
Am J Roentgenol 2002; 178(4):989-993.

- 103- LAKSIHMAN DAS ET AL.
Intracranial extension of a dermatofibroma protuberans of the scalp: a case report with brief review of literature.
Surg Neurol 2000; 54:452-454.
- 104 - ZEGLER BW, OFNER D, ZELGER BG.
Atrophic variant of dermatofibrosarcoma protuberans.
Histopathology 1995; 26:519-527.
- 105- HADJU SI.
Pathology of soft tissue tumors.
Philadelphia: Lea & Febiger, 1979:82-94.
- 106- WICK RM, RIFLER JH, LIND AC, SWANSON PE.
The Pathological Distinction between "Deep Penetrating" Dermatofibroma and Dermatofibrosarcoma Protuberans.
Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 1999; 118(1): 91-98
- 107- KAMINO H, JACOBSON M.
Dermatofibroma extending into the subcutaneous tissue: differential diagnosis for dermatofibrosarcoma protuberans.
Am J Surg Pathol 1990; 14:1156-1164
- 108- KUTZNER H.
Expression of the human progenitor cell antigen CD34 (HPCA-1) distinguishes dermatofibrosarcoma protuberans from fibrous histiocytoma in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue.
J Am Acad Dermatol 1993; 28:613-617.

- 109- CALIKOGLU, AUGSBURGER E, CHAVAZ Pi, SAURAT JH, KAYA G .
CD44 and hyaluronate in the differential diagnosis of dermatofibroma
and
dermatofibrosarcoma protuberans.
Journal of cutaneous pathology 2003; 30(3); 185–189
- 110- WEISS SW, GOLDBLUM JR:
Enzinger & Weiss’s Soft tissue tumors.
The CV Mosby Company, Fourth Edition, 2001.
- 111- VENDROUX J, REVOL M, BANZET P.
Traitement des tumeurs de Darier et Ferrand de la tête et du cou.
Analyse rétrospective de vingt cas.
Ann Chir Plast Esth 1994 ; 39(2) :184–190
- 112- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines(on-line).
Available from :www.nccn.org(accessed on April 9,2014)
- 113- Popov P, Böhling T, Asko-Seljavaara S, Tukiainen E.
Microscopic margins and results of surgery for dermatofibrosarcoma
protuberans.
Plast Reconstr Surg 2007;119:1779—84.
- 114- Meguerditchian AN, Wang J, Lema B, Kraybill WG, Zeitouni NC, Kane
3rd JM. Wide excision or Mohs micrographic surgeryfor the treatment
of primary dermatofibrosarcoma protuberans.
Am J Clin Oncol 2010;33:300—3.

- 115- RATNER D, THOMAS CO, JOHNSON TM, SONDAK VK, HAMILTON TA, NELSON BR, ET AL.
Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. Results of a multi institutional series with an analysis of the extent of microscopic spread.
J Am Acad Dermatol 1997; 37: 600-613.
- 116- Abide JM, Nahai F, Bennett RG.
The meaning of surgical margins. Plast Reconstr Surg 1984; 73(3):492-497.
- 117- SONDAK VK, CIMMINO VM, LOWE LM, DUBAY DA, JOHNSON TM.
Dermatofibrosarcoma protuberans: what is the best surgical approach?
Surgical Oncology 1999; 8:183-189
- 118- Snow SN, Gordon EM, Larson PO, Bagheri MM, Bentz ML, Sable DB.
Dermatofibrosarcoma protuberans: a report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature.
Cancer 2004; 101(1):28-38.
- 119- DuBay D, Cimmino V, Lowe L, Johnson TM, Sondak VK.
Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach from a single institution.
Cancer 2004; 100(5):1008-1016.
- 120- SEI JF, TCHAKERIAN A, ZIMMERMANN U, et al.
Dermatofibrosarcome de Darier Ferrand : traitement par chirurgie micrographique de Mohs avec inclusion en paraffine. Ann Dermatol Venereol. 2004;131:158-60.

- 121– SEI JF, CHAUSSADE V, ZIMMERMANN U, et al.
Historique, principes, analyse critique de l'efficacité et indications de la chirurgie de Mohs.
Ann Dermatol Venereol. 2004;131:173–82.
- 122– Mohs FE,
Chemosurgery: microscopically controlled surgery for skin cancer—past, present and future.
J Dermatol Surg Oncol 1978;4:41—54.
- 123– BREUNINGER H, THALLER A, SCHIPPERT W.
Die subklinische Ausbreitung des Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) und daraus resultierende Behandlungsmodalitäten.
Hautarzt. 1994;45:541–5.
- 124– GLOSTER HM JR, HARRIS KR, ROENIGK RK.
A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans.
J Am Acad Dermatol. 1996;35:82–7.
- 125– NOURI K, LODHA R, JIMENEZ G, et al.
Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: University of Miami and NYU experience. Dermatol Surg. 2002;28:1060–4
- 126– GATTONI M, TIBERIO R, ANGELI L, et al.
Dermatofibrosarcome protuberans : traitement par la technique chirurgicale de Tübingen (31 cas). Ann Dermatol Venereol. 2007;134:31–4.

- 127- LLOMBART B, SANMARTIN O, LOPEZ-GUERRERO JA, et al.
Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications.
Histopathology. 2009;54:860-72.
- 128- Tan WP, Barlow RJ, Robson A, Kurwa HA, McKenna J, Mallipeddi R.
Dermatofibrosarcoma protuberans: 35 patients treated with Mohs micrographic surgery using paraffin sections.
Br J Dermatol 2011;164:363-6.
- 129- Chaput B, et al.
Dermatofibrosarcoma protuberans: Margins reduction using slow-Mohs micrographic surgery.
Experience with 35 patients. Ann Chir Plast Esthet (2014)
- 130- Loghdey S, Varma S, Rajpara SM, Al-Rawi H, Perks G, Perkins W,
Mohs micrographic surgery for Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP): A Single Centre Series of 76 patients treated by Frozen Section Mohs Micrographic Surgery with a review of the literature, British Journal of Plastic Surgery (2014),
- 131- BRENNER W, SCHAEFLER K, CHHABRA H, POSTEL A.
Dermatofibrosarcoma protuberans metastatic to a regional lymph node .Report of a case and review.
Cancer 1975 Nov; 36(5):1897-1902
- 132- BARBANT B, REVOL M, VERGOTE T, SERVANT JM, BANZET P.
Dermatofibrosarcoma protuberans of the chest and the shoulder :wide and deep excisions with immediate reconstruction .
Plast Reconstr Surg 1993 Sep; 92(3):459-462

- 133– B. Uysal, O. Sager, H. Gamsiz, A. Cicek, S. Demiral, F. Dincoglan, S. Surenkok, M.Demiriz, M. Beyzadeoglu
Evaluation of the role of radiotherapy in the management of dermatofibrosarcoma protuberans
J BUON 2013; 18(1): 268–273
- 134– Williams N, Morris CG, Kirwan JM, Dagan R, Mendenhall WM.
Radiotherapy for dermatofibrosarcoma protuberans.
Am J Clin Oncol. 2014 Oct;37(5):430–432
- 135– Castle KO, Guadagnolo BA, Tsai CJ, Feig BW, Zagars GK.
Dermatofibrosarcoma protuberans: long-term outcomes of 53 patients treated with conservative surgery and radiation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jul 1;86(3):585–90.
- 136– HAAS RL, KEUS RB, LOFTUS BM, RUTGERS EJ, VAN COEVORDEN F, BARTELINK H.
The role of radiotherapy in the local management of dermatofibrosarcoma protuberans. Soft Tissue Tumours Working Group.
Eur J Cancer 1997; 33(7):1055–1060.
- 137– BERBIS PH, DEVANT O, ECHINARD CH, LE TREUT YP, DOR AM, PRIVAT Y. Metastatic Darier–Ferrand dermatofibrosarcoma.
Review of the literature apropos of a case. Ann Dermatol Venereol 1987; 114(10):1217–1227.
- 138– MARKS LB, SUIT HD, ROSENBERG AE, WOOD WC.
Dermatofibrosarcoma treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17(2):379–384.

- 139– Weber PJ, Gretzula JC, Hevia O, Garland LB, Barquin P, Gould E.
Dermatofibrosarcoma protuberans.
J Dermatol Surg Oncol 14:555–558, 1988.
- 140– Nedelcu I, Costache DO, Costache RS, Nedelcu D, et al.
Darier–Ferrand Dermatofibrosarcoma Protuberans with Peculiar Aspect.
BMMR. 2006; 9(1): 44–49.
- 141– WALDERMANN F, HAGEDOM M.
Clinical picture and pathology of dermatofibrosarcoma protuberans.
Z Hantliff 1985; 60:1886–1888, 1891–1894.
- 142– RyanC.Fields, et al
Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP):PredictorsOf Recurrence and the
Use of Systemic Therapy
AnnSurgOncol(2011)18:328–336
- 143– Rubin BP,Schuetze SM,Eary JF,Norwood TH,Mirza S,Conrad EU,et al.
Molecular targeting of platelet–derived growth factor B by imatinibMésylate
in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans.
J Clin Oncol 2002;20:3586–91
- 144– Gürkan Kaya
Nouvelles approches moléculaires dans le dermatofibrosarcome
protuberans
Rev Med Suisse 2009;5:1519–1524
- 145– Maki RG,Awan RA,Dixon RH,Jhanwar S,Antonescu CR.
Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma
arising from dermatofibrosarcoma protuberans.
Int J Cancer 2002;100:623–6.

- 146– Mizutani K, Tamada Y, Hara K, Tsuzuki T, Saeki H, Tamaki K, et al.
Imatinib mesylate inhibits the growth of metastatic lung lesions in a patient
With dermatofibrosarcoma protuberans.
Br J Dermatol 2004;151:235–7.
- 147– MC ARTHUR GA, DEMETRI GD, VAN OSTEROM A, HEINRICH MC, DEBIEC-
RYCHTER M, CORLESS CR, et al.
Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma
protuberans
treated with imatinib: imatinib target exploration consortium study B2225.
J Clin Oncol 2005; 23: 866–873.
- 148– N. Basset–Séguin
Quoi de neuf en dermato–cancérologie
Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Volume 138, Supplement 4,
December 2011, Pages S253–S262
- 149– Ugurel S, Mentzel T, Utikal J, Helmbold P, Mohr P, Pföhler C, et al
Neoadjuvant Imatinib in Advanced Primary or Locally Recurrent
Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Multicenter Phase II De COG Trial with
Long–term Follow–up
Clin Cancer Res. 2014 Jan 15;20(2):499–510.
- 150– Th .Jouary
Quoi de neuf en cancérologie cutanée ?
Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Volume 141, Supplement 4,
December 2014, Pages S640

- 151– M. Durbec, V. Couloigner, S. Tronche, S. Albert, J. Kanitakis, A. Ltaief Boudrigua, et al
Recommandations de la SFORL (version courte). Bilan d'extension et principes d'exérèse des tumeurs de la face et du cou à point de départ cutané
Annales françaises d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale
131 (2014) 366
- 152– LINDNER NJ, SCARBOROUGH MT, POWELL GJ, SPANIER S, ENNEKING WF.
Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities.
Eur J Surg Oncol 1999; 25(4):392–397.
- 153– BARBANT B, REVOL M, VERGOTE T, SERVANT JM, BANZET P.
Dermatofibrosarcoma protuberans of the chest and the shoulder :wide and deep excisions with immediate reconstruction .
Plast Reconst Surg 1993Sep; 92(3):459–462
- 154– CAVU T, YAVUZER R, TUNCER S.
Dermatofibrosarcoma of the breast.
Aesthetic plastic surgery. 2003 June.
- 155– AVERY A, SANDBERG ET AL.
Dermatofibrosarcoma protuberans of breast.
Cancer Genetics and Cytogenetics 2003, 142; 56–59.
- 156– SWAN MC, BUNWELL PE, IIOLOWOOD K, GOODACRE TE.
Late recurrence of DFSP in the Female breast: a case report.
The British Association of Plastic Surg 2005; 58:84–87.

- 157- LE FOURN B, LEJEUNE F, SARTRE JY, LOIRAT Y, PANNIER M.
Large reconstruction pariétale abdominale par lambeau libre après récurrence
Ann Chir Plast Esth 1996 Dec;41(6):660-665
- 158- LINDNER NJ, SCARBOROUGH MT, POWELL GJ, SPANIER S, ENNEKING WF.
Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and
extremities.
Eur J Surg Oncol 1999; 25(4):392-397.
- 159- Hobbs E, RATZ J.
Dermatofibrosarcoma protuberans of the hand. Report of a case treated
with Mohs
micrographic surgery.
Cleve Clin J Med 1998; 55:252-256
- 160- Beatriz Llombart, MD, Carlos Serra-Guillén,MD, Carlos Monteagudo, MD,
PhD, et al
Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on
diagnosis and management
Seminars in Diagnostic Pathology (2013)30,13-28
- 161- Baars A, Pinedo HM.
Good response to treatment with the selective tyrosine-kinase inhibitor
imatinib in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans
Ned Tijdschr Geneeskd 2003;147:2072-6.
- 162- CHAMPEAU F, VEROLA O, VIGNON-PENNAMEN MD.
Les sarcomes cutanées et sous cutanées.
Ann Chir Esthet 1998;43:421-438

- 163– Paradisi A, Abeni D, Ruscioni A, Cigna E, Wolter M, Scuderi N, et al.
Dermatofibrosarcoma protuberans: wide localexcision vs. Mohs
micrographic surgery.
Cancer Treat Rev2008;34:728—36.
- 164– ZORLU F, YILDIZ F, ERTÖY D, ATAHAN I, ERDN E.
Dermatofibrosarcoma protuberans metastasing to cavernous sinuses and
lungs: a case report.
Jpn j clin oncol 2001; 31(11):557–561
- 165– SOERGEL T M, DOERING, DL, O’CONNOR D.
Metastatic Dermatofibrosarcoma Protuberans of the Vulva.
Gynecologic Oncology 1998; 71:320–324
- 166– ENZINGER FM, Weiss SW.
Soft tissue tumors. 2nd ed.
St Louis: CV Mosby, 1988:252–268.
- 167– KHATRI VP, GALANTE JM, BOLD RJ, et al.
Dermatofibrosarcoma protuberans: reappraisal of wide local excision and
impact of inadequate initial treatment. Ann Surg
Oncol. 2003;10:1118–22.
- 168– BOWNE WB, ANTONESCU CR, LEUNG DH, et al.
Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients
treated and followed at a single institution.
Cancer. 2000;88:2711–20.
- 169– SMITH JL Jr. Tumors of the corium. In: Helwig EB, Mostofi FK, editors.
The skin.
International Academy of Pathology Monograph No. 10. Baltimore:
Williams & Wilkins, 1971:533–5hh57.

170– O'Brien JE, Stout AP.

Malignant fibrous xanthomas.

Cancer 1964; 17:1445–1455

171– ROCKLEY PF, ROBINSON JK, MAGID M, et al.

Dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp: a series of cases.

J Am Acad Dermatol 1989; 21:278–283.