UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016 *THESE N°: 79*

LES TUMEURS MALIGNES DES GAINES NERVEUSES PERIPHERIQUES CHEZ L'ENFANT

A PROPOS DE 3 OBSERVATIONS ORIGINALES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Jihane BELAMALEM

Née le 29 Janvier 1989 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeur maligne des gaines nerveuses – Schwanome malin – Neurofibromatose type 1 – Nerf – Enfant.

JURY

Mr. M. MAHFOUD Professeur de Traumatologie Orthopédie	**PRESIDENT**
Mr. M. A. DENDANE Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique	**RAPPORTEUR**
Mme. N. LAMALMI Professeur d'Anatomie Pathologie	**JUGES**
Mr. A. AMRANI Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique	
Mr. M. BENCHAKROUN Professeur de Traumatologie Orthopédie	

بسم الله الرحمن الرحيم

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صدق الله العظيم

UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne –***Doyen de la FMPR***
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation –***Doyen de la FMPO***
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – ***Dir. du Centre National PV***
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale- ***Directeur CHIS***
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie ***Inspecteur du SS***
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation – ***Dir. HMIM***

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie - ***Directeur ERSM***
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – ***Doyen Abulcassis***
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie

Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed	Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie

Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

Enseignants Militaires

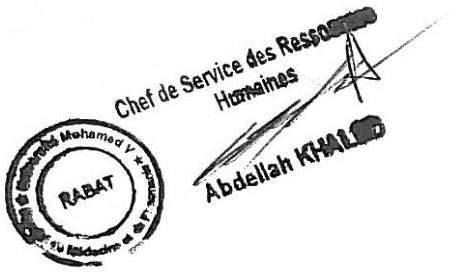
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

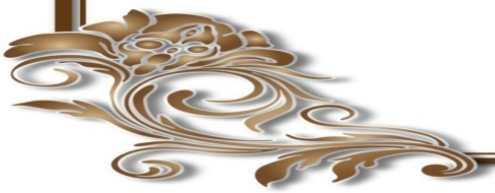
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces





A mes chers et adorables parents

Vous m'avez toujours soutenu et cru en moi, vous êtes toujours présents dans les bons et les mauvais moments.

C'est grâce à vous que j'ai pu poursuivre mes études sans difficultés.

Je suis fière d'être votre fille

J'espère être un jour à la hauteur de vos espérances.

Que dieu le tout puissant vous protège, vous procure une longue vie, la santé et le bonheur.





A mes soeures et frères

Vous avez toujours été là pour me soutenir et c'est ensemble on réussira à s'en sortir. Votre bienveillance et vos conseils m'ont toujours guidée. Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon profond amour. Je vous remercie pour cela et je vous souhaite le meilleur dans la vie et tout le bonheur du monde.

A ma grande mère

Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance. Tu es toujours été d'un grand soutien pour nous vos petits enfants…

Puisse Dieu te laisser à nous pour plusieurs années encore.





A mes nièces Sabrine, Youssef et Malak

Nulle dédicace ne saurait exprimer l'amour, et l'affection que j'ai pour vous. Que Dieu vous garde pour moi et vous protège.

A mes chers oncles et tantes

Avec tout l'amour que je vous porte, en témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservée, que vous trouvez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Je vous dédie ce travail.





A tous ceux qui on y contribué de prés ou de loin à la réalisation de ce travail, et que je n'ai pas cités

Sachez que vous n'en valez moins. On ne voit qu'avec le cœur ; l'essentiel est invisible pour les yeux.

A toutes mes amies

Votre soutien et votre présence m'ont toujours marquée. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon respect.



Remerciements





A mon maitre le professeur Mutapha Mahfoud

Je vous remercie infiniment, cher maitre, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et présider le jury de cette thèse et pour le grand intérêt que vous avez porté pour ce travail. L'amabilité et l'humilité dont vous fait preuve en recevant cette thèse me marqueront à jamais.





A mon cher maitre ; Mr le professeur Mohamed Anouar Dendane

Pour vous qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, pour la grandeur de votre âme, la clairvoyance et la sécurité de votre esprit qu'aucun mot ne saurait exprimer.

Mon respect, mon admiration, ma reconnaissance pour vous sont immenses.

C'est un honneur pour moi de m'avoir guidé dans l'élaboration de ce travail. Je vous remercie infiniment. Vous êtes et vous restez pour moi l'exemple à suivre.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect.



A mon maitre Mme le professeur Najat Lamalmi

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury, et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma grande estime et mon profond respect.



A mon maitre Mr le professeur Abdelouahed Amrani

J'ai le grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon profonde reconnaissance et mon grand respect.





A mon maitre Mr le Professeur Mohamed Benchakroun

J'ai été extrêmement honoré que vous acceptiez de faire partie de ce jury de thèse, je vous remercie cher maitre pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Trouvez ici le témoignage de mon estime et de ma profonde considération.



Abréviations

AKT : Protéine kinase B

BRAF : V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CDKN2A : Cyclin Dependant Kinase inhibitors 2A

EFS : Event-free survival

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FDG : La fluorodeoxyglucose positron emission tomography

HPF : high-power fields

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma virus

MAP : Mitogen Associated Proteins

MDM2 : Murine double minute 2

ME : Microscope électronique.

MPNST : Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors

mTOR : mammalian target of Rapamycin

NF1 : Neurofibromatose type 1

NR : Non reporté

NRSTS : non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas

OS **:** Overall survival

PI3K / AKT / mTOR: est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire.

PI3K **:** Phosphatidylinositol 3-OH kinase

PTEN **:** Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten

RAS **:** Rat Sarcoma

RCP **:** Réunion de concertation pluridisciplinaire

SMARCB1 **:** Related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1

STM **:** Sarcome des Tissus Mous

TDM **:** La tomodensitométrie

TMGNP **:** Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques

V600E **:** Correspond à un changement d'acide aminé en position 600 dans BRAF, avec une valine (V) remplacée par un acide glutamique (E).

Sommaire

Introduction..... 1

Matériel et Méthodes 4

Résultats..... 6

1ère Observation 7

2 ème Observation 11

3ème Observation 16

Discussion 24

I-Définition 26

II- Historique 29

III-Bases Histologiques 32

1-Rappel anatomique 32

2-Rappel Histologique 34

3-Classification 36

IV-Profil épidémiologique des TMGNP 38

1-Fréquence, incidence 38

2-Le sexe 41

3-l'Age 42

4- Localisation 43

V-Pathogénie 47

Pathogénie des TMGNP sur NF1 47

Pathogénie des TMGNP sporadiques 49

VI-Profil clinique ..... 50_Toc445922398

1-Les TMGNP sporadiques 50

2-Les TMGNP sur une NF1 54

3-Les TMGNP en territoire irradié 61

VII-Apport de l'imagerie 62

1-Radiographie standard 63

2-Echographie 63

3-La Tomodensitométrie 64

4-L'imagerie par résonance magnétique 65

5-Artériographie 70

6- Place du PET-TDM au 18 FDG 70

VIII- Profil histologique 73

1-La biopsie 73

2- Aspects macroscopiques 77

3-Aspects microscopiques 78

4- L'immunohistochimie..... 81

5-Les variantes des TMGNP 82

a-TMGNP type épithélioïde 82

b-Tumeur maligne Triton 85

c-TMGNP à différenciation glandulaire 87

d-Périneurinome malin 88

6-Tumeurs des gaines des nerfs périphériques à malignité intermédiaire : . 89

7- Diagnostic différentiel 94

a-D'un Schwannome..... 94

b-D'un neurofibrome 95

c-D'un neurofibrome atypique 96

d-D'un mélanome 97

e-D'un synovialosarcome 97

f-D'un léiomyosarcome 97

g-D'un liposarcome dédifférencié 98

h-D'un périneuriome bénin 98

i-D'un neurome 98

8-Problématique du diagnostic anatomopathologique : 99

IX-Bilan d'extension..... 100

X- Stratégie diagnostic 103

XI-Profil thérapeutique 105

1-Les principes 105

2-Les moyens 106

2-1 Tumeur résécable 106

2-1-1-Traitement chirurgical 106

a-Traitement conservateur 106

b-Traitement radical 108

c- Règles générales de l'exérèse chirurgicale 109

2-1-2- Traitements adjuvants et néoadjuvants : chimiothérapie / radiothérapie 113

a-Chimiothérapie 113

b- Radiothérapie 115

2-2-Tumeurs métastatiques ou non résécables 120

a. Chimiothérapie conventionnelle 120

b. Thérapies ciblées 122

XII- Résultats du traitement et pronostic ..... 124_Toc445922455

Conclusion 128

Résumé..... 130

Bibliographie 134

Introduction

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ou Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST) sont un sous type anatomopathologique rare de Sarcome des Tissus Mous (STM). Le terme TMGNP remplace un certain nombre de noms utilisés antérieurement, y compris schwannome malin, neurofibrosarcome, neurinome malin et le sarcome neurogène [1].

Il existe trois contextes cliniques associés à la survenue de TMGNP : les TMGNP survenant chez des patients atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1), celles survenant en territoire irradié (sarcome radio-induits), et les formes sporadiques de TMGNP. Chacun de ces contextes présente des caractéristiques différentes : épidémiologiques ; diagnostiques ; pathogéniques et cliniques. L'IRM est l'examen d'imagerie de choix pour faire la distinction entre les lésions malignes et bénignes. Le diagnostic définitif est établi par l'histologie.

Les modalités de prise en charge thérapeutique des TMGNP sont communes aux standards de recommandations définis pour l'ensemble des STM [5], avec comme étapes « pivots » : une biopsie diagnostique avant tout geste thérapeutique et une prise en charge chirurgicale consistant en une exérèse complète, avec des berges microscopiquement saines (dite exérèse R0). Le pronostic dépend essentiellement du diagnostic précoce et de la qualité de la résection chirurgicale.

Les traitements complémentaires (radiothérapie ou chimiothérapie) restent un débat ouvert entre les différentes équipes. Le pronostic est habituellement péjoratif surtout chez les patients atteints de NF1, d'où la nécessité d'une surveillance étroite chez ses patients. Du fait de leur rareté ces tumeurs posent à la fois des problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Chez l'enfant, ces tumeurs sont beaucoup plus rares et posant un véritable défi diagnostique notamment en absence d'un contexte évocateur.

La méconnaissance de ce type histologique est une source de difficulté de prise en charge correcte des petits patients présentant une masse des parties molles.

Notre objectif est de rapporter 3 observations pédiatriques originales de TMGNP, d'exposer nos difficultés face à ces tumeurs rarissimes et de faire une revue de la littérature dans ce sujet.

Matériel et Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service de traumato-orthopédie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat et étalée sur une période de 25ans (1990-2015).

A partir des registres des archives du service, nous avons répertorié les dossiers de patients pris en charge pour une tumeur mésenchymateuse maligne. Après avoir sélectionné ces dossiers, nous avons recherché les mots clé suivants : tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques, schwanome malin des membres, schwanosarcome.

Nous avons retenus les critères de sélection suivants :

- Les patients âgés moins de 16 ans au moment de début de prise en charge.
- Un diagnostic histologique de certitude.
- Une prise en charge réalisée en partie ou en totalité par le service de traumato-orthopédie et le service hospitalier d'oncologie pédiatrique (SHOP).

Trois dossiers de TMGNP pédiatriques ont été retenus.



Résultats

1ère Observation :

Enfant S.M, âgée de 13 ans, sans antécédent pathologique notable, était admise au service en 1999 pour une tumeur des parties molles de la cuisse gauche évoluant depuis 05 mois dans un contexte de douleur de la cuisse.

L'examen clinique a permis de mettre en évidence une masse étendue longitudinalement depuis la racine de la cuisse jusqu'à la mi-cuisse, les limites étaient imprécises et adhéraient au plan profond, sans signes inflammatoires en regard. Les articulations sus et sous jacentes étaient libres. La palpation de la masse déclenchait une douleur vive, douleur identique à ce que ressentait spontanément la patiente. Par ailleurs les aires ganglionnaires étaient libres et il n'y avait pas de signes de compression vasculaire. Les examens orthopédique, neurologique et cutané étaient sans particularités.

L'examen radiologique standard a révélé une ostéolyse en regard du petit trochanter (Fig.1). La radiographie pulmonaire était normale. L'IRM de la cuise gauche a montré un processus tumoral du tiers supérieur de la cuisse aux dépens du muscle vaste interne. Ce processus était responsable d'une rupture corticale et d'une extension intra médullaire (Fig.2a, 2b, 2c ,2d).

L'étude histologique et immuno histochimique de la biopsie a mis en évidence un schwanome malin n'entrant pas dans le cadre d'une neurofibromatose de type 1.

Un traitement chirurgical a été décidé, et a objectivé l'origine du schwanome, il s'agissait du nerf crural, une résection tumorale emportant le nerf a été effectuée.

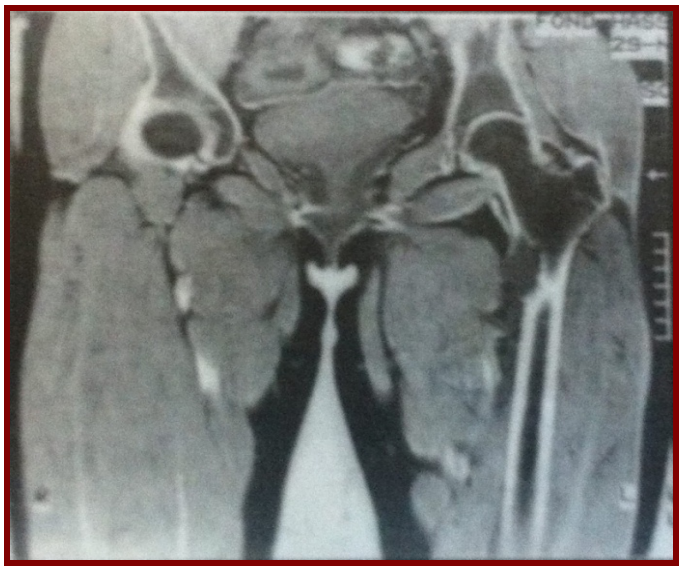
L'examen anatomopathologie de la pièce opératoire avait confirmé le diagnostic de schwanome malin en montrant des limites saines de résection.

Les suites opératoires ont été simples.

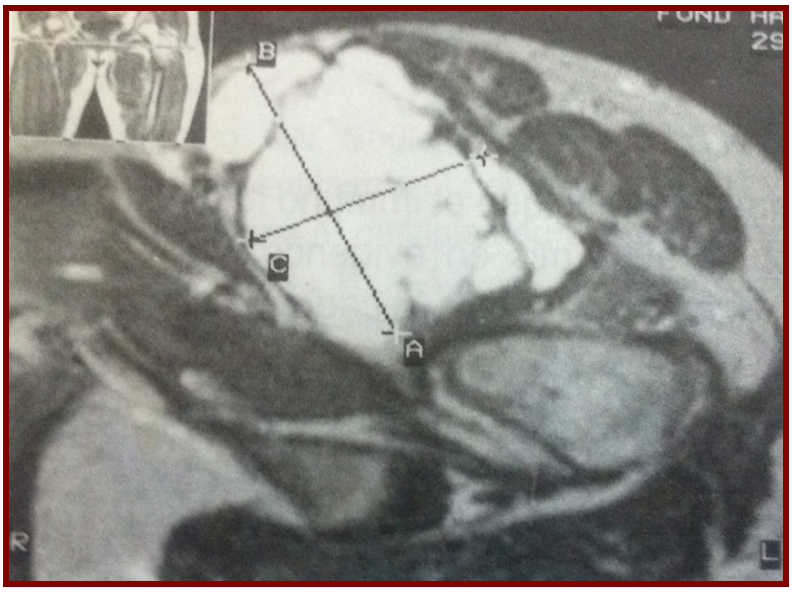
Après recul de 5 ans, la patiente n'a présenté aucun signe de récidive local ou à distance.



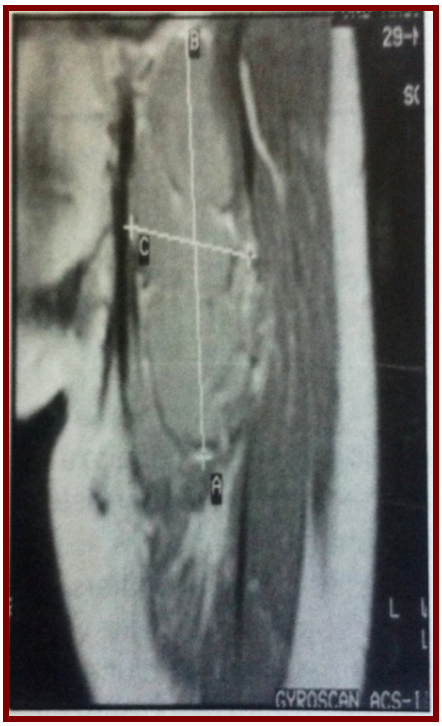
<u>Figure .1:</u> Radiographie du tiers supérieur du fémur montrant une ostéolyse en regard du petit trochanter (empreinte osseuse de la tumeur).



<u>Figure.2a</u>: IRM en coupe frontale de la cuisse gauche montrant l'envahissement intra médullaire du tiers supérieur du fémur, le pédicule fémoral est indemne



<u>Figure.2b</u> : IRM en coupe transerversale montrant les rapports du pole supérieur de la tumeur occupant la loge antéro-interne de la cuisse. La masse prend naissance aux dépens de muscle vaste interne dont il ne persiste qu'une languette externe.



<u>Figure.2c</u>: IRM en coupe frontale la masse refoule le muscle couturier et droit fémoral en dehors et en avant.



<u>Figure.2d</u> : IRM en coupe sagittale montrant les rapports postérieurs de la masse, celle-ci arrive au contact du tendon du muscle psoas iliaque le séparant du col fémoral.

2 ème Observation :

L'enfant Abdeslam B, âgé de 08 ans sans antécédent pathologique notables était admis au service en 2007 pour une masse indolore du creux axillaire droit évoluant depuis 06 semaines.

L'examen clinique local a retrouvé une tuméfaction indolore, peu mobile par rapport aux deux plans superficiels et profonds, mesurant 3 sur 4 cm de taille, sans signes cutanés en regards (Fig.3), les articulations sus et sous jacentes étaient libres, sans signes de compression vasculaire. Le reste de l'examen orthopédique, neurologique et général étaient sans particularités.

Les radiographies standards de l'épaule et du poumon étaient strictement normales, ainsi que le bilan biologique (CRP, VS).

L'IRM de la région axillaire avait montré :

- Un processus lésionnel sous axillaire en hypo signal T1, hyper signal T2, renfermant des septas et siège de nécrose.
- Cette lésion mesurant 4/5cm englobait le plexus brachial et le muscle sous scapulaire et s'étendait du muscle deltoïde en dehors aux muscles intercostaux en dedans (Fig.4)

Une exploration chirurgicale a été effectuée par abords axillaire (Fig.5 et 6) et a découvert une tumeur de consistance ferme pesant environ 625 grammes, la résection était macroscopiquement complète. L'étude histologique de la pièce a montré une prolifération sarcomateuse faite de cellules à noyaux fusiformes avec une activité mitotique accrue. Les cellules étaient agencées dans un fond lâche d'allure myxoïde (Fig.7). L'immuno histochimie à la recherche de

l'expression de la protéine S100 était positive. Le diagnostic d'une TMGNP a été retenu, le bilan d'extension locorégionale et générale n'a pas de trouvé de localisation secondaire.

L'évolution a été marquée par une récidive locale agressive 18 mois après l'intervention initiale avec extension tumorale vers le bras dans un contexte de douleur radiculaire manifeste, une amputation du membre supérieur a été réalisée. L'enfant a présenté une deuxième récidive en regard du moignon de l'épaule, ce qui a nécessité une désarticulation du moignon restant avec ligature des racines du plexus brachial au niveau des troncs secondaires.

Douze mois après, l'enfant a présenté une nouvelle récidive, puis décédé suite à une métastase pulmonaire quelques mois après.



Figure.3 : Tuméfaction siégeant au niveau du creux axillaire

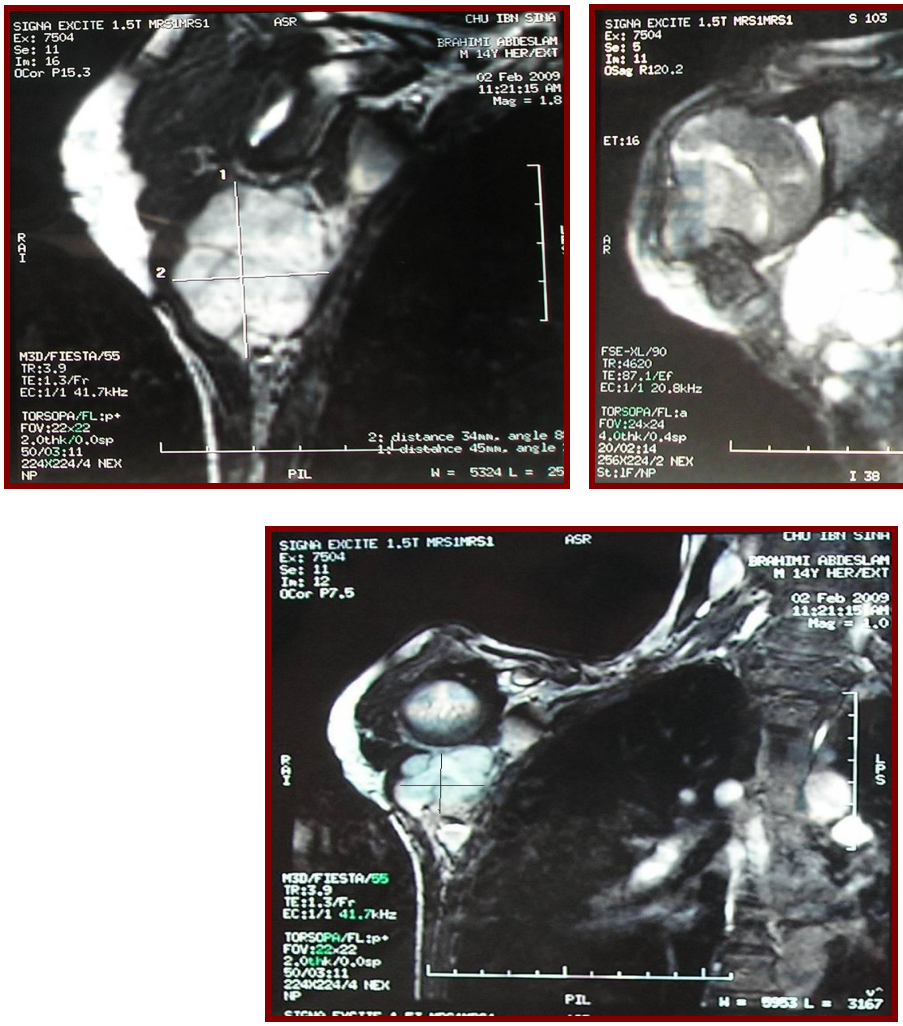


Figure.4: IRM de l'épaule en coupe frontale et axiale montrant un processus tumoral sous axillaire mesurant 4sur 5cm.



Figure.5: Vue per-opératoire du creux axillaire montrant la tumeur

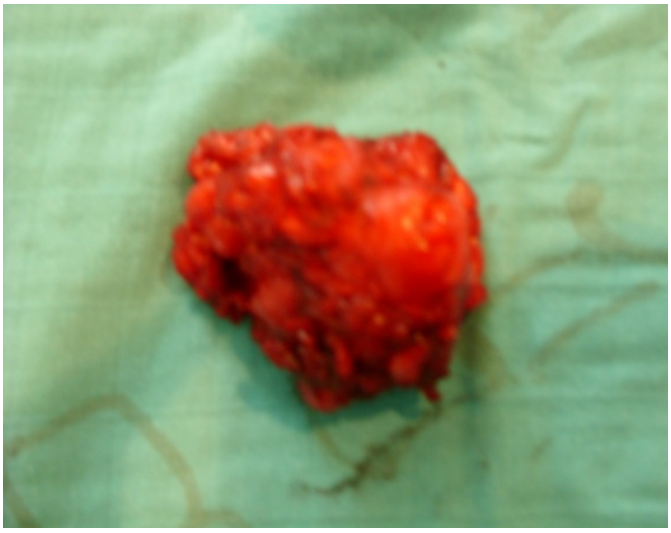
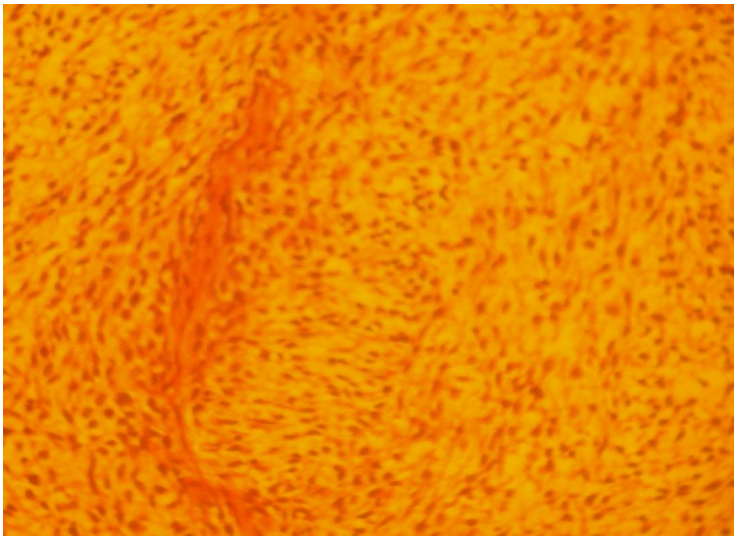


Figure.6: Aspect macroscopique de la pièce opératoire après exérèse chirurgicale, mesurant 625 grammes.



<u>Figure.7:</u> Aspect microscopique de la tumeur montrant une prolifération tumorale faite de faisceaux entrecroisés bordés de cellules fusiformes, au sein d'un stroma myxoïde. (Photo du laboratoire d'anatomie pathologie HER)

3ème Observation :

La nourrisson Nour elhouda, âgée de 2ans, sans antécédent pathologique notable et habitant Tanger a présenté une masse indolore au niveau du pli du coude gauche mesurant 2 sur 1cm, découverte par les parents en juin 2013.L'examen radiologique initial a révélé un épaississement des parties molles (Fig.8) et une formation tissulaire oblongue bilobée circonscrite, hétérogène mesurant 35mm x 17mm sur l'échographie (Fig.9).

Une résection (biopsie-exérèse) a été faite par un chirurgien viscéraliste en novembre 2013 à Tanger. L'examen anatomopathologie de la pièce d'exérèse a mis en évidence un myoépithéliome bénin des tissus mous.

L'évolution a été marquée par une récidive locale constatée 02mois après. La nourrisson était admise au service en janvier 2014. L'examen clinique a retrouvé une masse siégeant au niveau du pli du coude gauche indolore de consistance dure mesurant 3cm sur 2cm, adhérente au plan profond, mobile par rapport au plan superficiel (Fig.10). Le reste de l'examen clinique n'avait pas retrouvé d'autres localisations

Une TDM avant et après injection du produit de contraste a montré une formation tissulaire à contours irréguliers, mesurant 3x1cm (Fig.11). Une relecture des lames a été réalisée au service d'anatomie pathologie de l'HER et a mis en évidence une prolifération peu différenciée d'aspect épithéloïde pouvant évoquer les diagnostics suivants : Rhabdomyosarcome alvéolaire, myo épithéliome malin, neuro épithéliome Sarcome à cellules claires des parties molles, synovialosarcome, tumeur nerveuse maligne de type MPNST.

Une première immuno histochimie (Actine, desmine, myogenine, EMA, AML, PS100) avait limité les diagnostics possibles à trois entités :

Neuroépithéliome

Tumeur nerveuse maligne de type MPNST

Sarcome à cellules claires des parties molles

Un deuxième complément immun histochimique (CD99, HMB45), a été proposé mais devant l'épuisement des lames, le staff d'oncologie pédiatrique a décidé d'une résection de toute la masse récidivante pour un diagnostic final.

Une IRM préopératoire du coude a été réalisée pour apprécier l'extension locale de la tumeur. Elle avait montré un Processus tissulaire intéressant le muscle Fléchisseur superficiel des doigts, le Petit palmaire et rond pronateur, mesurant 5,5 x 3 cm (Fig.12).

Une exploration chirurgicale a été effectuée, et a objectivé une tumeur qui se développait aux dépens du nerf radial (branche motrice). La résection était macroscopiquement complète emportant cette branche du nerf.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire avait conclu à une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques de grade intermédiaire, avec limites de résection pathologiques (Fig.13, 14).

Après nouvelle discussion au staff d'oncologie. Il a été décidé de proposer aux parents une amputation haute du bras. Le refus catégorique des parents a été suivi d'un protocole thérapeutique palliatif de chimiothérapie avec surveillance régulière par imagerie.

Après 02 ans de recul, nous avons noté l'apparition de nodules pathologiques sur l'IRM puis la patiente a été perdue de vue.

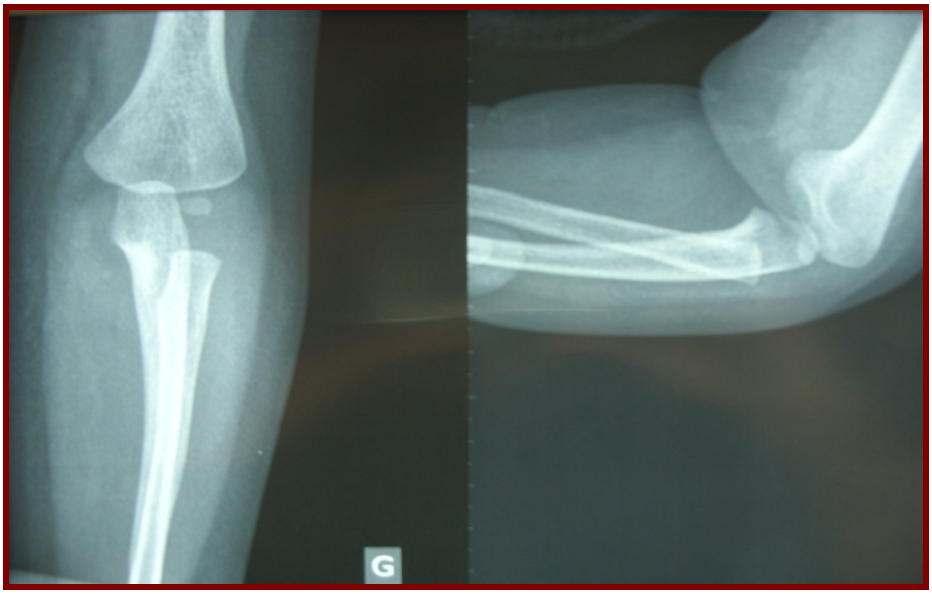


Figure.8 : Radiographie du coude face et profil montrant un épaississement des parties molles.

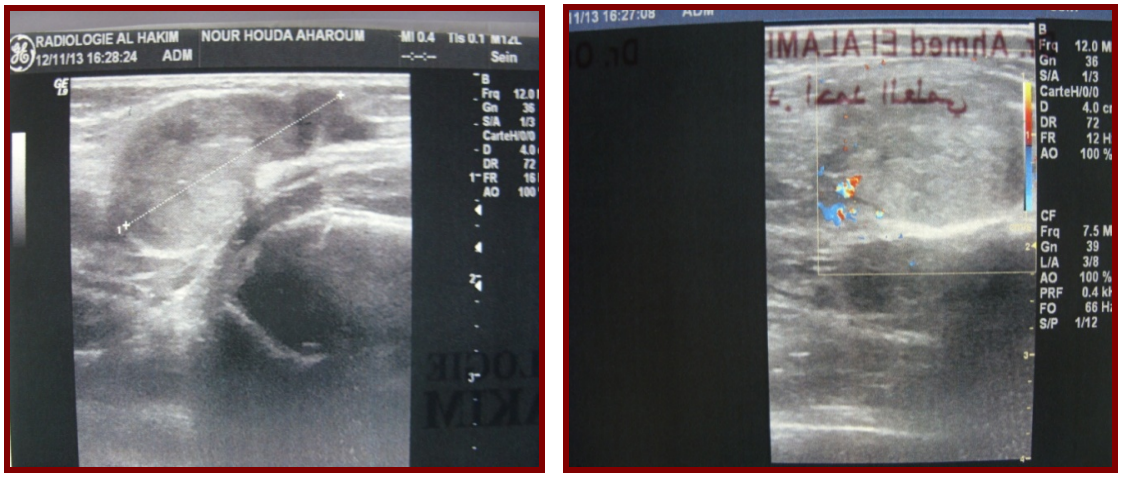
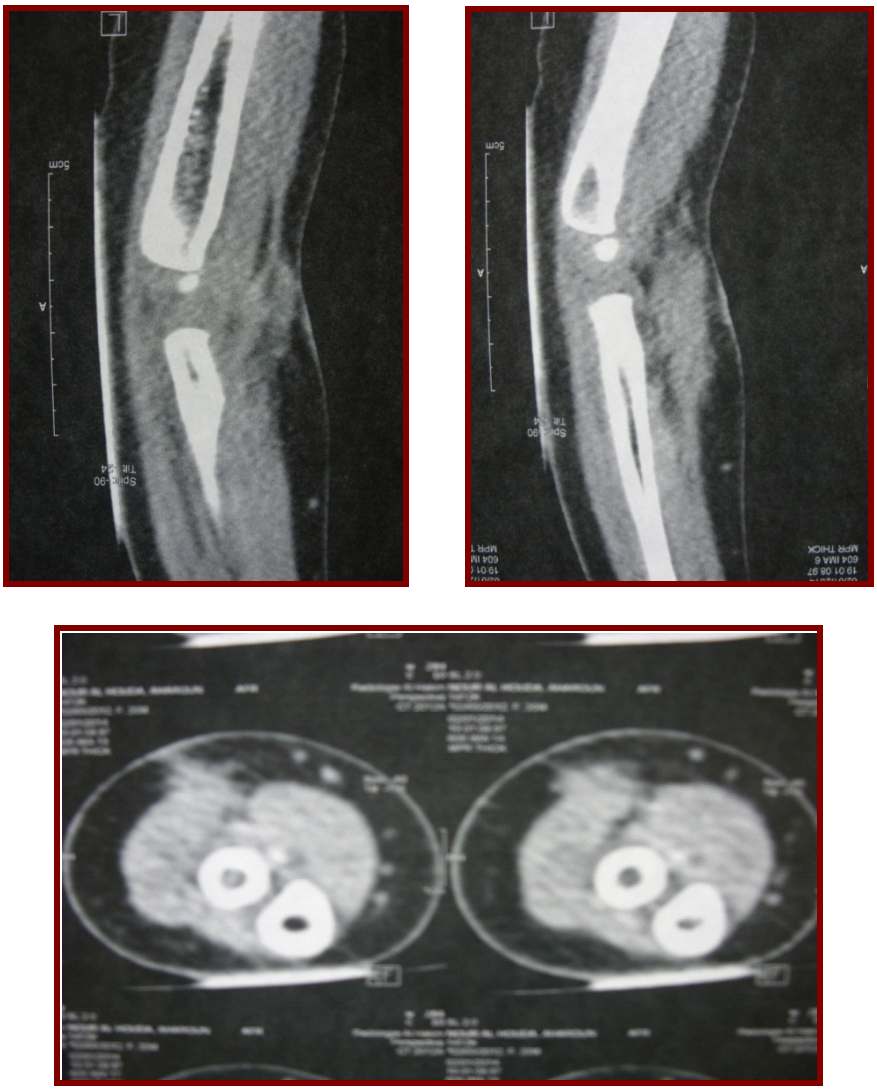


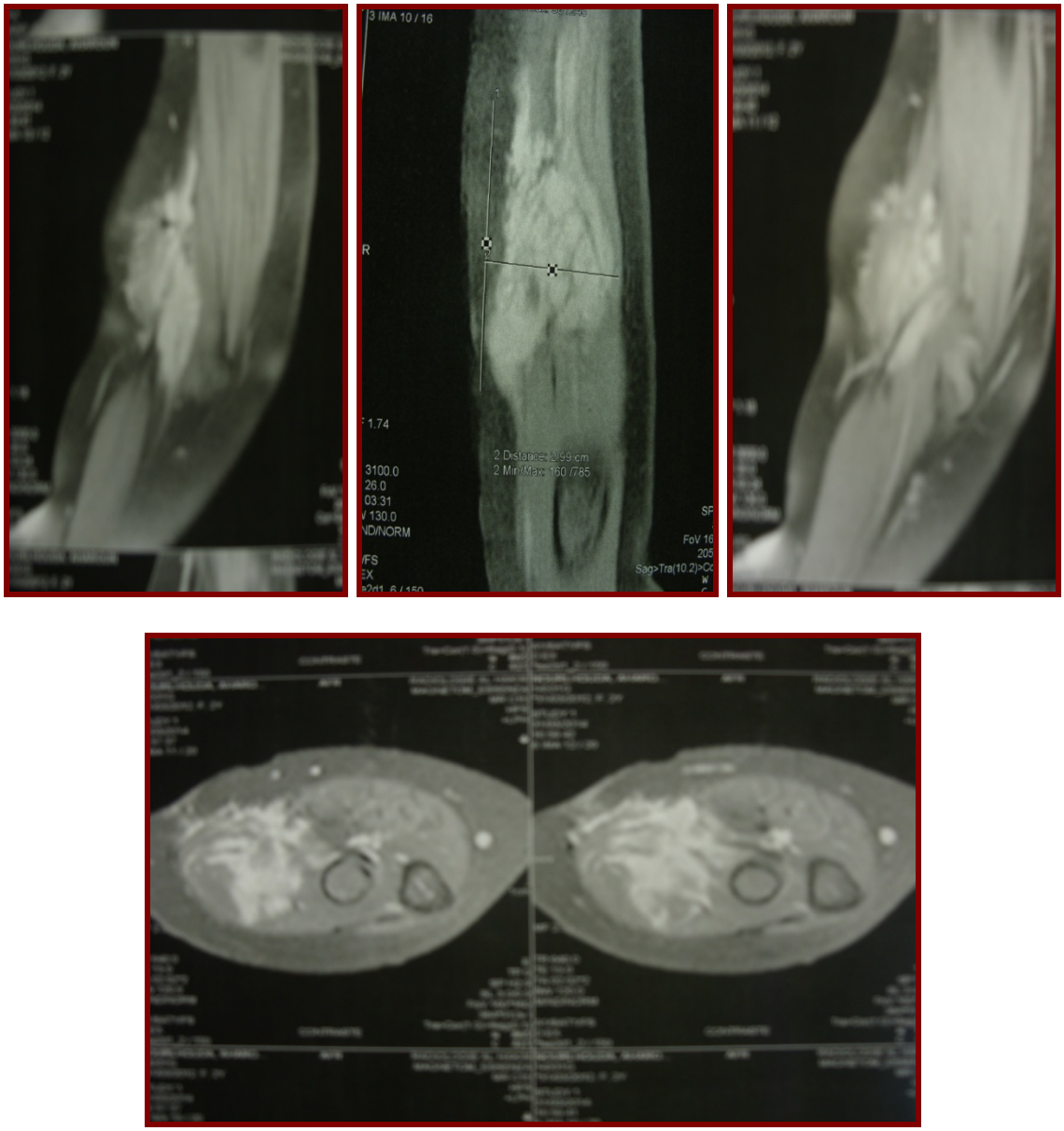
Figure.9 : Echographie du coude montrant une formation tissulaire oblongue bilobée circonscrite, hétérogène mesurant 35mm x 17mm



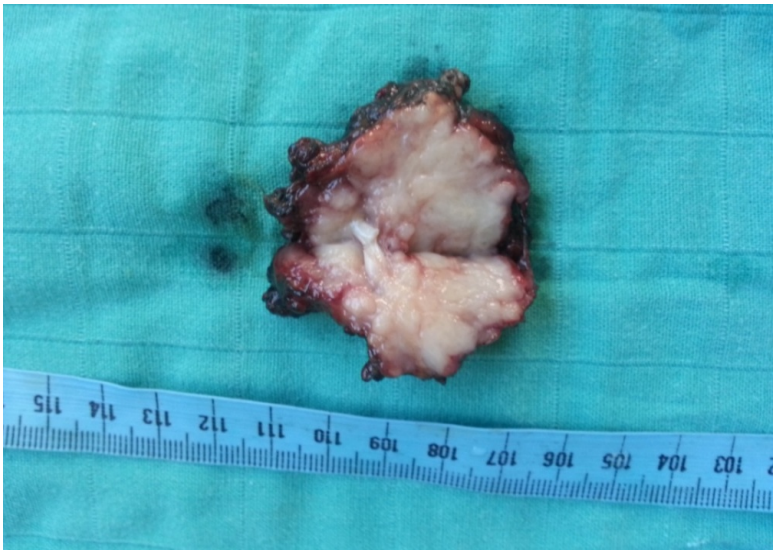
<u>Figure.10</u> : Tuméfaction siégeant au niveau du pli du coude, avec la présence de la cicatrice de l'intervention initiale (Aspect clinique de la récidive).



<u>Figure.11</u> : TDM du coude en coupe transversale et frontale montrant une formation tissulaire à contours irréguliers, mesurant 3x1cm, densité musculaire, Pc+.



<u>Figure.12</u> : IRM du coude en coupe axiale, frontale et sagittale montrant un processus tissulaire des muscles Fléchisseur superficiel des doigts, Petit palmaire et rond pronateur, mesurant 5,5 x 3 cm, PC+.



<u>Figure.13</u> : Aspect macroscopique de la pièce opératoire mesurant environ 4cm de grand axe.

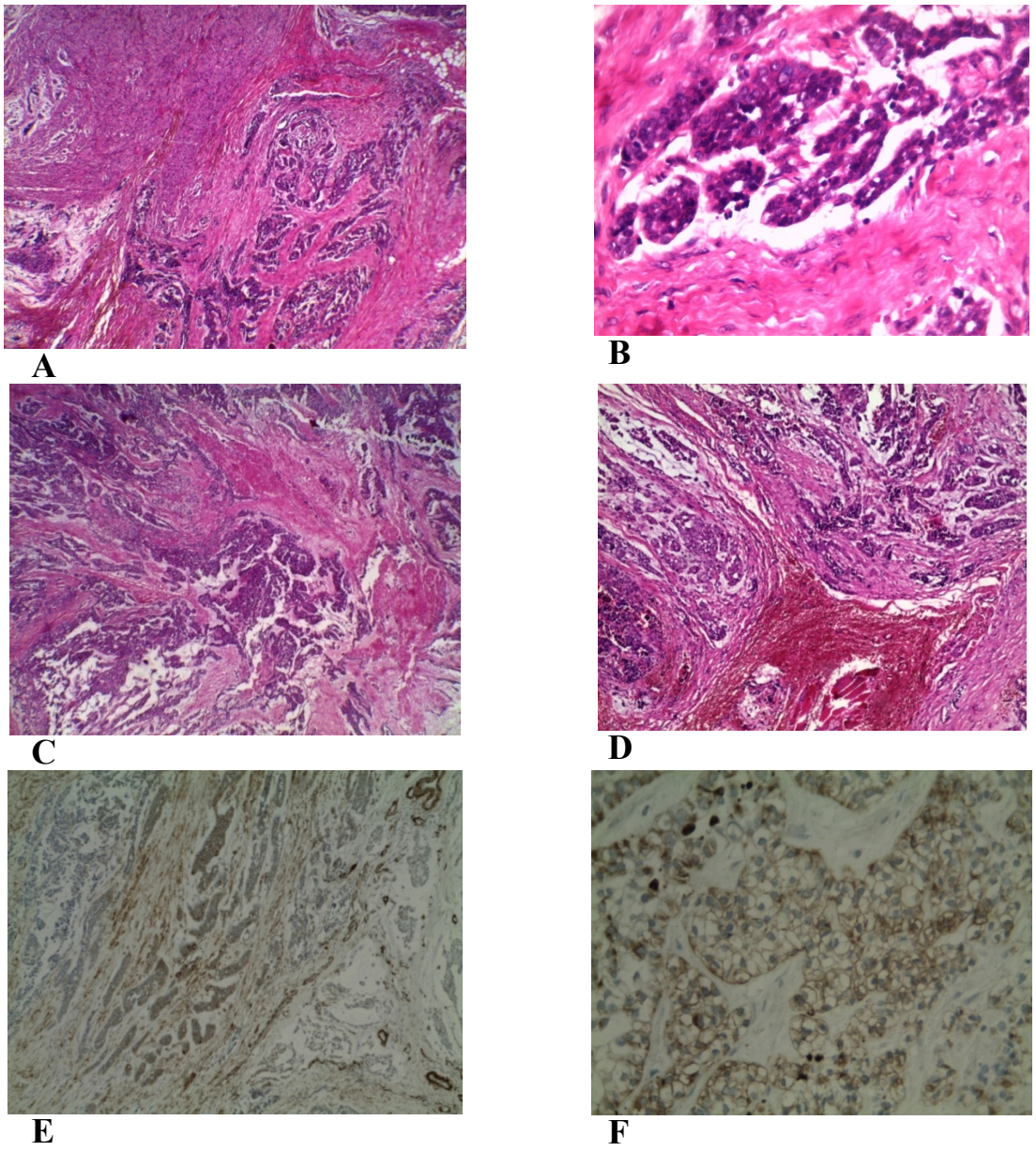


Figure.14: Aspect microscopique de la tumeur montrant : (Photos du prof LAMALMI.N).

A : Au faible grossissement (GX4): la tumeur est faite de nids et de travées de cellules infiltrant en haut et à gauche le grand filet nerveux et à droite le tissu graisseux

B : Au fort grossissement (GX40): aspect pseudo-glandulaire

C : La tumeur est nécrosée au centre à 20%

D : Infiltration du tissu musculaire strié

E+F : La tumeur exprime la PS100 (marqueur des cellules nerveuses) ainsi que la cytokératine **(**marqueur des cellules épithéliales)

E : Immun histochimie: PS100+

F : Immun histochimie: Cytokératine +


Discussion

Nous avons rapporté 03 observations originales de TMGNP colligés en 25ans. L'âge moyen était de 7, 5 ans et les différentes phases de l'enfance ont été représentées (2, 8 et 13ans).Deux des trois patients étaient de sexe féminin. Nous n'avons pas noté de TMGNP sur neurofibromatose. Cependant, un terrain de tumeur nerveuse bénigne ne peut être formellement éliminé. Le motif principal de consultation étaient la masse des parties molles et les localisations étaient variables mais représentatives du tableau clinique : gros tronc nerveux (crural), branche nerveuse (radial) et plexus brachial.

Le caractère rétrospectif de l'étude explique en partie l'insuffisance d'une prise en charge standardisée et le diagnostic n'était pas toujours obtenu selon les règles de gestion d'une tumeur mésenchymateuse maligne. Certes, la rareté de cette entité tumorale explique ces constatations.

L'évolution était variable, bonne pour le premier cas mais mauvaise au moins pour le 2ème patient et probablement problématique pour le 3ème.

Nous avons essayé à travers le rapport de ces observations, de mettre à jour nos connaissances sur les TMGNP et étaler notre gestion de ces entités tumorales à la lumière d'une revue de la littérature.

I-Définitions :

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGNP) sont des sarcomes qui proviennent de nerfs périphériques ou de cellules associées à la gaine des nerfs, comme les cellules de Schwann, les cellules périnerveuses, ou les fibroblastes [1].

Les TMGNP sont des tumeurs rares, ubiquitaires, souvent douloureuses, typiquement mais inconstamment développées sur le trajet d'un nerf et leur pronostic est sombre. Elles sont de diagnostic difficile, car elles ont une grande hétérogénéité anatomopathologique et peuvent prendre des différenciations variées [2].

Les TMGNP représentent entre 2 et 5% des sarcomes des tissus mous [3], 50 % des cas surviennent dans un contexte de neurofibromatose de type 1 (NF1) [4,5] ; moins de 10% sont développés sur les tissus irradiés et plus de 40% sont sporadiques (sans prédisposition génétique identifiée). Elles se manifestent, alors par une augmentation rapide du volume ou une récidive rapide après exérèse d'un neurofibrome, rarement sur phéochromocytome, schwannome, ou ganglioneurome. Tous les territoires nerveux peuvent être concernés [1].

Le Schwannome malin est une tumeur rare développée aux dépens des cellules de Schwann des gaines nerveuses. Il doit être différencié du Schwannome bénin, encore appelé neurilemmome. Son étiologie reste inconnue, mais son incidence est plus élevée chez les patients ayant subi une irradiation [6].

Ces lésions sont assez facilement distinguables par leur architecture histologique, leur composition cellulaire, voir leurs anomalies cytogénétiques et leur contexte clinique. Ces tumeurs peuvent être isolées ou multiples [6]. La multiplicité des tumeurs doit faire systématiquement rechercher une neurofibromatose ; affection génétique familiale.

Les neurofibromatoses comprennent trois entités la neurofibromatose de type 1, la neurofibromatose de type 2 et la Schwannomatose.

La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen est une affection autosomale dominante de phénotype, C'est une anomalie congénitale du développement embryonnaire du tissu neuro-ectodermique, à l'origine de malformations tumorales particulièrement cutanées et neurologiques.

La NF1 est caractérisée par une très grande variabilité de son expression clinique que l'on retrouve également au sein d'une même famille. Dans la majorité des cas, un examen clinique effectué par un médecin connaissant bien la maladie permet de poser le diagnostic.

Elle se caractérise cliniquement par de nombreuses macules « café-au-lait », de multiples neurofibromes cutanés et sous-cutanés, des neurofibromes plexiformes, des gliomes du nerf optique, des nodules de Lisch et une dysplasie osseuse [7], elle doit être différenciée :

- **D'une neurofibromatose de type 2**, dite centrale, est une affection autosomale dominante résultant de mutations de gène suppresseur de tumeurs NF2, situé sur le chromosome 22q. Elle concerne environ une naissance pour 25000. Les manifestations cliniques comprennent une grande variété de tumeur

du système nerveux central, comme le neurinome bilatéral du nerf acoustique, le méningiome, les épendymomes intra médullaires, les neuropathies périphériques, les atteintes oculaires (opacité du cristallin) et cutanées [8].

- **D'une Schwanomatose** qui est secondaire à une mutation du gène suppresseur SMARCB1, localisé sur le chromosome 22q11 et se manifeste par de multiples schwanomes intradermiques [9].

II- Historique:

On retrouve des descriptions de tumeurs de nerf périphérique dès le XIVème siècle. En 1741, Chedelsen décrit une tumeur centro-nerveuse, (*Anatomy of The human body)* et Woods en la disséquant démontre qu'elle peut être séparée des fascicules normaux ce qui constitue la première description de Schwanome. La redécouverte de ce type de tumeur a été le fait de Home, qui énucléa une tumeur de mémé aspect, mais le patient ne survécut pas [10]. Le terme neurofibrome fut introduit pour la première fois, en 1803, par Odier dans son « Manuel de médecine pratique » publiée à Genève [11,12]. En 1829, William Wood, membre du « Royal College of Surgeons » relata les caractéristiques anatomocliniques des neurofibromes chez 24 patients. Et c'est en 1849 que Robert Smith, professeur de chirurgie à la « Dublin Medical School », décrivit deux cas de « neurofibromes multiples » [11]. De son côté, Rudolph Virchow fut le premier à proposer en 1863, une classification histologique de ces tumeurs. Son élève Friedrich Von Recklinghausen (1833-1910) décrivit en 1882, un syndrome de tumeurs cutanées et sous-cutanées dérivées de la crête neurale qu'il baptisa « neurofibromatose » [11]. Depuis, la neurofibromatose fut plus connue sous le nom de maladie de Recklinghausen.

En 1910, Jose juan Verocay décrit le premier cas des tumeurs des gaines nerveuses, il a inventé le terme «neurinome »et les décrit comme des tumeurs neurogènes distinctes du neurofibrome et lui donne le nom de « organisme verocay » connu aussi dans certains temps « neurinome de verocay » [13].

En 1920, Nils Ragnar Eugene Antoni a décrit deux modèles distincts de l'architecture cellulaire du Schwannome, ces modèles de tissus ont été par la suite désignés comme Antoni Zones A et B [14]. En 1932, Masson a montré que telles tumeurs proviennent des cellules de Schwann formant la gaine qui entoure les fibres nerveuses proposant ainsi, le nom de Schwanomes [15]. En 1935, Stout suggère d'adopter le terme de neurilemna qui est accepté par la plupart des auteurs [16].

En 1953, Schull et Neel précisant l'importance diagnostique des troubles pigmentaires dans ce que l'on pense toujours n'être qu'une seule affection nommée maladie de Von Recklinghausen et qui regroupe en fait au mois deux maladies, la NF1 et la NF2. Waardenbourg puis Lisch signalent la fréquence des nodules iriens [17].

En 1958, Pietrantoni et Leonardelli ont proposé une définition des schwannomes: « Tumeurs spécifiques des troncs nerveux, nosographiquement autonomes des autres tumeurs. Souvent encapsulées, dérivant de la prolifération et de la déviation tumorale des éléments de la gaine de schwann, sans cylindraxe ni myéline et sans participation de l'endonèvre » [18].

Le caractère héréditaire à transmission autosomique dominante fut démontré en 1918, par Preiser et Davenport [12]. En 1981, Riccardi évoqua l'existence de deux entités distinctes : la maladie de Recklinghausen ou NF périphérique (NF1) et la NF acoustique ou centrale (NF2) [12]. En 1987, Le gène de la NF1 fut localisé sur le chromosome 17 par Barker et al [12] et en 1990, il fut localisé sur le locus 17q11.2 alors que le gène de la NF2 fut identifié

sur le chromosome 22 en 1993 [12]. Ceci a mis fin à des années de confusion nosologique entre les deux principales formes de neurofibromatose.

En 1993, une base de données internationale fut inaugurée ayant pour but de collecter les caractéristiques cliniques des patients atteints de NF1 et d'organiser une prise en charge multidisciplinaire. Celle-ci est toujours utilisée à ce jour [19].

III-Bases Histologiques :

1-Rappel anatomique : [20]

Le système nerveux périphérique est composé de nerfs et de ganglions nerveux.

- **Nerfs périphériques**

Les nerfs périphériques sont constitués de fibres nerveuses myélinisées et amyélinisées. Ces fibres correspondent à l'ensemble axone(s) plus une succession de cellules de Schwann, qui sont des cellules de soutien. Si la fibre est amyélinique, elle est constituée par un faisceau d'axones logés dans la succession de cellules de Schwann le long du nerf. Si elle est myélinisée, elle est constituée d'un seul axone entouré de sa gaine de myéline, logé dans la succession de cellules de Schwann. Entre les fibres nerveuses se trouve l'endonèvre, tissu conjonctif lâche qui contient de nombreux capillaires (Fig.15, et 16). Les fibres nerveuses sont regroupées en fascicules. Chaque fascicule est limité par son périnèvre, l'ensemble des fascicules étant maintenu par un tissu conjonctif dense, l'épinèvre. Les vaisseaux voyagent dans l'épinèvre et donnent des branches pour le périnèvre (Fig.16) [21,22]

- **Ganglions nerveux :**

Les corps cellulaires neuronaux d'où partent les axones des fibres nerveuses sont regroupés : dans la moelle épinière et le tronc cérébral pour les nerfs moteurs et dans les ganglions nerveux pour les nerfs sensitifs, sympathiques ou parasympathiques. Ces ganglions contiennent également un stroma conjonctif.

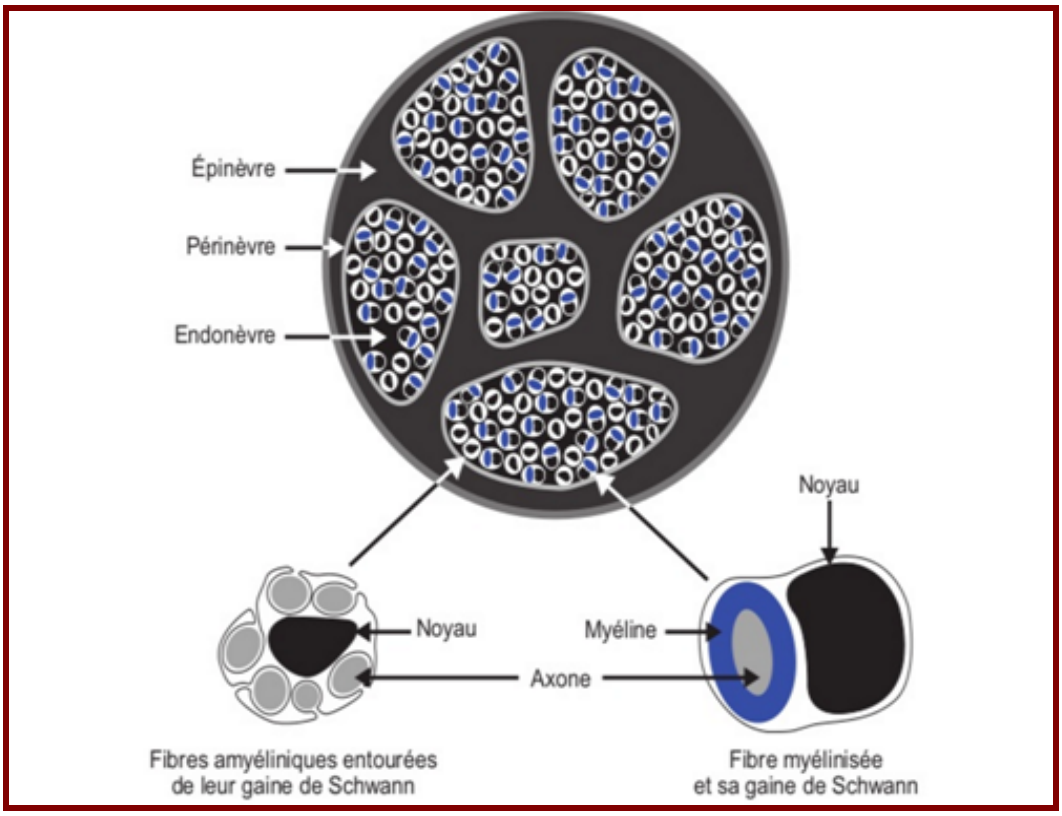


Figure.15 [20] : Schémas d'une section de nerf périphérique (constitué de fibres nerveuses myélinisées et amyélinisées.

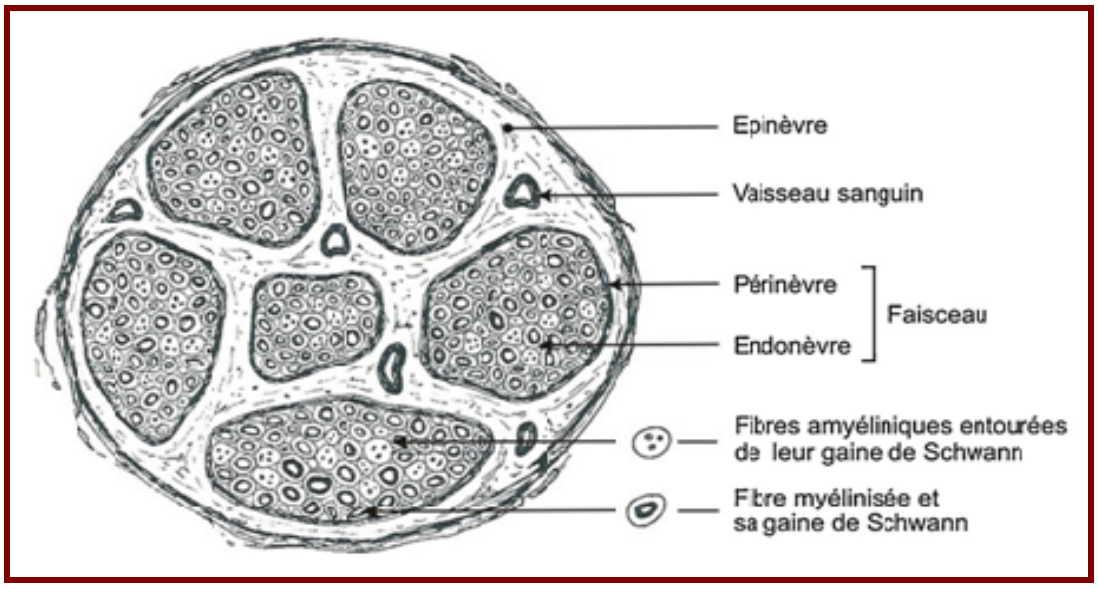


Figure.16 [6] : Anatomie du nerf périphérique

2-Rappel Histologique [6] :

Tous les axones des nerfs périphériques sont entourés par des cellules fusiformes spécialisées, dérivées de la crête neurale: les cellules de Schwann [23]. Ces cellules fusiformes bipolaires ont un rôle structural et métabolique vis-à-vis de l'axone. Celui-ci s'étend depuis le corps neuronal, souvent sur de longues distances, jusqu'au corps cellulaire d'autres neurones, auxquels il transmet un signal par l'intermédiaire de connexions très spécialisées : les synapses. Les axones de petits calibres (système nerveux autonome ou nociception par exemple) sont situés dans plusieurs invaginations cytoplasmiques des cellules de Schwann, formant des fibres amyéliniques. À l'inverse, les fibres de grand diamètre sont enveloppées de couches concentriques de cellules de Schwann, formant la gaine de myéline (Fig.17A).

La myéline est colorée par des substances ayant une affinité pour les lipides complexes. Le processus de myélinisation commence par l'invagination d'un axone à l'intérieur d'une cellule de soutien. Les extrémités de sa membrane plasmique sont soudées afin de former un feuillet de membrane interne, le mésaxone. La ligne de fusion intra-périodique, visible en microscopie électronique est formée de protéines situées sur la face externe de la membrane cellulaire. La surface interne de la membrane plasmique schwannienne forme par fusion la ligne dense majeure. La myélinisation se continue par l'enroulement du mésaxone et de nombreuses spires autour de l'axone (Fig.17B). Les petits espaces d'axones non myélinisés situés entre les gaines de myéline successives constituent les noeuds de Ranvier. Les fibres myélinisées sont séparées par un tissu conjonctif lâche, dit endoneural, formé de cellules périneurales, de fibroblastes agencés en courts faisceaux entrecroisés et de

capillaires à paroi fine. L'endonèvre se condense en périphérie en une couche de tissu conjonctif plus dense, appelé périnèvre. Les fascicules réunis en faisceaux sont entourés d'un tissu conjonctif lâche contenant les vaisseaux nourriciers, l'épinèvre. En périphérie l'épinèvre épaissi forme une gaine conjonctive stable.

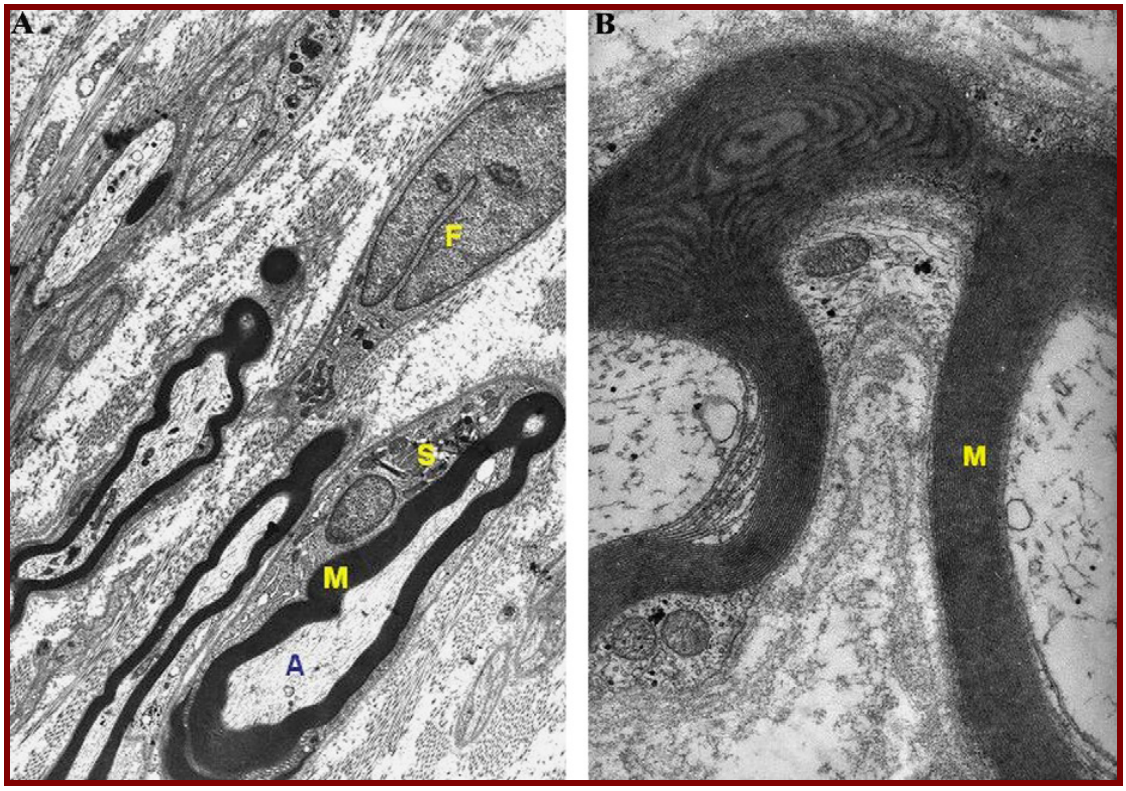


Figure.17 [6]: Histologie d'un nerf périphérique myélinisé. Microscopie électronique en transmission.

A×3000 : nerf myélinisé (A : axone; M: myéline; S : cellule de Schwann ; F : fibroblaste).

B×20 000 : gaine de myéline (M) : nombreuses spires concentriques.

3-Classification [25] :

Les TMGNP représentent l'ensemble des néoplasies développées aux dépends des cellules situées dans les gaines des nerfs périphériques (principalement les cellules de Schwann) [23], à l'exclusion des cellules conjonctives et vasculaires présentes à ce niveau. Les TMGNP regroupent les pathologies anciennement nommées neurinome malin, Schwannome malin, neurosarcome, neurofibrosarcome.

Selon la dernière classification, le diagnostic de TMGNP peut schématiquement être porté dans 3 circonstances :

- ✓ Soit à partir d'un nerf périphérique
- ✓ Soit d'une tumeur bénigne des gaines des nerfs (généralement un neurofibrome)
- ✓ Chez un patient présentant une neurofibromatose de type 1(NF1).

En dehors de ces trois situations, le diagnostic est fondé sur une association de données histologiques, phénotypiques et ultra-structurales montrant une différenciation Schwannienne.

La dernière classification OMS des Tumeurs de Tissus Mous et de l'OMS (WHO Classification of Tumors of Soft Tissue andBone) parue en 2013 intègre plusieurs nouveaux chapitres dont un sur les « Tumeurs des gaines des nerfs » (Tableau I)

Tableau I [25] : « Tumeurs des gaines des nerfs » selon la classification OMS des tumeurs de tissus mous et de l'os 2013. ''Nerve sheath tumors'' according the WHO classification of tumors of soft tissue and bone 2013.

Classification	CIM-10
1-Tumeur bénigne	
-Schwannome (avec variants)	
-Neurofibrome (avec variants)	9560/0
-Neurofibrome plexiforme	9540/0
-Périneurinome	9550/0
-Tumeur hybride des gaines des nerfs	9571/0
-Tumeur à cellules granuleuses	9563 /0
-Myxome dermique des gaines des nerfs	9580/0
-Neurome circonscrit solitaire	9562/0
-Méningiome ectopique	9570/0
-Hétérotopie gliale nasale	9543/0
-Tumeur de triton bénigne	
2-Tumeur à malignité intermédiaire (rarement métastasiante)	
-Schwanome mélanotique	9560 /1
3-Tumeur maligne	
-Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques (MPNST).	9540/0
-Tumeur malignes des gaines des nerfs périphériques, forme épithélioïde	9542/0
-Tumeur maligne de triton maligne	9561/0
-Périneuriome malin	9571/0
-Tumeur à cellules granuleuses maligne	9580/0
-Ectomesenchyme	8921/0

CIM-10 : Classification internationale des maladies

IV-Profil épidémiologique des TMGNP :

1-Fréquence, incidence :

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs malignes des tissus extra-squelettiques et non épithéliaux, englobant les muscles, les tissus fibreux, la graisse, les vaisseaux et le système nerveux périphérique. Ils forment un groupe hétérogène de tumeurs mésenchymateuses. Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ou (TMGNP) sont un sous type anatomopathologique rare de sarcome des tissus mous (STM), lesquels correspondent à environ 2% des cancers, soit une incidence évaluée entre 4 et 5 cas / 100 000 [26]. A l'opposé des séries les plus anciennes surévaluant vraisemblablement leur incidence [5], les sarcomes des tissus mous représentent 8% de tous les cancers pédiatriques [28].

Malgré leur rareté dans la population générale, Les TMGNP représentent environ 5 à 10 % de tous les sarcomes des tissus mous (Tableau II) [29,30].

La population pédiatrique représente environ 5 à 8% de toutes les tumeurs malignes, plus de la moitié d'entre eux sont des rhabdomyosarcomes. Le reste forme un groupe hétérogène soi-disant "non rhabdomyosarcome", dans lequel les TMGNP sont un sous-type très rare chez l'enfant. La fréquence de TMGNP chez l'enfant est estimée à 5% selon la série de DECOU et al [32], estimée à 3% dans la série de LECHQAR et al [53].

Tableau II: Montrant la fréquence des TMGNP dans les sarcomes des tissus mous.

Séries	Nombre de cas des sarcomes de tissu mou	Le nombre de cas avec TMGNP
Kransdorf et al (1980-1989) [29]	12370	775 (6,3%)
Gladdy et al (1982-2007) [37]	3255	108(3%)
Italiano et al (1980-1999) [38]	1513	75 (5%)
Vraa et al (1979-1993) [39]	316	22 (7%)
Coffin et al (1960-1984) [40]	149	16 (11%)

Les TMGNP sont dans plus de la moitié des cas, associées à une NF1.Ceci démontre la tendance de ces tumeurs à se constituer à partir d'un neurofibrome préexistant.

Les TMGNP sont des tumeurs surtout de l'adulte ne représentent que 15 % des cas environ chez l'enfant, cette lésion reste exceptionnelle avant l'âge de 5 ans [33].

Dans la littérature, les TMGNP représentent entre 23 et 43% des cas chez les patients atteints de NF1, entre 57 à 77% des cas selon un mode sporadique [5, 34,35], et les TMGNP en territoire irradié 10 à 15% des cas après un délai moyen de 15 ans [5, 34, 35,36] (Tableau III).

L'incidence annuelle de survenue d'une TMGNP chez un patient porteur d'une NF1 est estimée entre 1,6 à 1,8/1000 patients [34,35], ce qui représente un risque cumulatif de 6 à 13 % au cours de la vie d'un patient. Cette incidence est d'environ 1000 fois supérieure à celle (estimée) dans la population globale [5].

Tableau III: Montrant le mode et le taux de survenue des TMGNP dans différentes séries

Auteur	TMGNP sur une NF1	TMGNP sporadique	TMGNP radio-induite
Ductman et al (120 cas) 1986 [5]	57 cas (47%)	50 (42%)	13 cas (11%)
Wong et al (134 cas) 1998 [41]	22cas (18%)	82 cas (62%)	30 cas (10%)
Anghileli et al (205 cas) 2005 [42]	46cas (23%)	159cas (77%)	NR
Longhi et al (62 cas) 2010 [44]	22 cas (35%)	40 cas (55%)	6 cas (10%)
Stucky et al (175cas) 2012 [43]	57 cas (32%)	114 cas (65%)	4 cas 10%
Lafemina et al (105 cas) 2013 [44]	42 cas (39%)	49 cas (48%)	14 cas (13%)

Dans des séries pédiatriques, FREIDRICH et al [45] avaient rapporté dans son étude que tous les patients (08 cas) étaient associés à une NF1. DUCTMAN et al [46] avaient rapporté que 10 patients parmi 16 ont été diagnostiqués avec NF1. Une étude italienne décrite par CASANOVA et al [47] avait rapporté que 07 patients parmi 24 étaient associés à une NF1. DECOU et al [32] ont indiqués que 11 patients parmi 28 étaient associés à une NF1.

2-Le sexe :

Il n'y a pas de prédominance de sexe dans la littérature [2]. Des séries d'études avaient rapporté une prédominance féminine. Par contre cette notion n'a pas été retrouvée dans d'autres séries (Tableau IV). Dans notre étude, nous avons trouvé une prédominance féminine.

Tableau IV: Montrant la répartition du sexe selon différentes séries

Série	Sexe féminin	Sexe masculin
Ductman et al (120cas) [5]	57%	43%
Hurban et al (43cas) [48]	51%	49%
Vickie et al (63 cas) [49]	48%	52%
Longhi et al (62 cas) [43]	37%	63%
Wanebo et al (28cas) [50]	57%	43%
Stucky et al (175 cas) [42]	51%	49%
Casanova et al (24 cas) [47]	54%	46%
Decou et al (28cas) [32]	46%	54%

La prédominance féminine est nette dans les séries de DUCTMAN et al [5] et WANEBO et al [50]. Seul LONGHI et al [43] ont rapporté une prédominance masculine nette. Dans les autres séries, la prédominance féminine est légère. Cette prédominance du sexe féminin est inexpliquée.

3-l'Age :

Les TMGNP sont des maladies très rares et mal élucidées, elles peuvent concerner aussi bien l'adulte que l'enfant. Les patients de notre étude ayant un âge au moment du diagnostic entre 2, 8 et 13 ans. Selon les différentes séries rapportées dans la littérature, les TMGNP surviennent chez l'adulte jeune en cas de neurofibromatose associée entre (28 et 36 ans), En dehors de ce contexte, l'âge moyen est entre (40 et 44 ans), ces séries comportent des âges différents associant enfants, adultes et personnes âgées (Tableau V). Dans les séries pédiatriques l'âge moyen était entre 12 et 14 ans (Tableau VI).

Tableau V: Montrant les tranches d'âge moyen dans différentes séries (Ces séries sont mixtes associant adultes, enfants et personnes âgées).

Série	Nombre de cas	Extrêmes (ans)	Age moyen au diagnostic	
			Avec NF-1	Sans NF-1
Ductman et al (1986) [5]	120	7-75	28,7 ans	39,7 ans
Hurban et al (1990) [48]	43	11-64	36 ans	44ans
Wanebo et al (1992) [50]	28	9-84	29,4ans	46,5ans
Cachen et al (2004) [51]	80	1-75	31ans	37ans
Anghileli et al (2005)[41]	205	16-57	27ans	40 ans
Longhi et al (2010) [43]	62	16-81	34ans	42ans

Tableau VI : Montrant l'Age de survenu des TMGNP dans les séries pédiatriques.

Série	Nombre de cas	Age moyen (ans)	Extrêmes (ans)
Casanova et al [47]	24	12	03-16
Decou et al [34]	28	14	3-16
Freidrich et al [45]	08	12	1-17
Ductman et al [46]	16	13	7-16

Notre 3ème malade, âgé de 2ans constitue probablement l'un des patients les plus jeunes de la littérature.

4- Localisation :

Ces tumeurs peuvent toucher n'importe quel nerf périphérique (Fig.18), mais on les retrouve avec une plus grande fréquence dans la partie haute des membres, dans le plexus brachial, le plexus sacré et dans le rétropéritoine, le nerf le plus souvent touché est le nerf sciatique [5] estimé à 37% dans l'étude de HRUBAN [48], plus rarement au niveau de la tête et du cou [52].

La majorité des séries avaient rapporté des localisations différentes avec une prédominance au niveau des extrémités, et du tronc, associées à une NF1 ou en dehors de ce contexte [2].

Dans notre étude, on a trouvé des localisations différentes le plexus brachial, le nerf crural et la branche motrice du nerf radial.

Dans des séries pédiatriques, DUCTMAN et al [46] ont rapporté des localisations variables, 07 tumeurs parmi 16 étaient situées dans l'extrémité inférieure (Nerf poplité, nerf sciatique poplité externe, nerf fémoral, nerf obturateur), 02 tumeurs étaient localisées au niveau du plexus brachial, et une localisation au niveau du nerf fémoral, le nerf facial et le nerf radial.

Dans la série de DECOU et al de 28 cas [34], les auteurs ont rapporté que 45% de ces tumeurs sont localisées au niveau des extrémités, 34 % au niveau du tronc et 21% au niveau du cou. Par contre, dans la série de CASANOVA et al de 24 cas [47], les auteurs ont rapporté que 42% ont une localisation au niveau du tronc, 33% au niveau des extrémités et 25% au niveau du cou. Ces deux dernières séries n'ont pas indiqué le nerf d'origine de ces localisations.

Un cas d'un enfant âgé de 14 ans a été rapporté par LECHQAR et al [53] qui ont mentionné une localisation au niveau du nerf sciatique. Un autre cas a été rapporté par HASAN et al [54] chez une fille âgée de 08 ans dont la localisation était le nerf facial.

Un cas a été rapporté dont la localisation était située au niveau du clitoris chez un nourrisson de 1 an [55]. Une localisation gastrique a été rapportée par un auteur Britannique chez une fille âgée de 10 ans [56].

Une localisation au niveau du nerf crural a été rapportée dans la littérature chez un jeune homme âgé de 27 ans avec une NF1 associée [57].

Les grandes séries décrites dans la littérature ont rapporté différentes localisations de façon générale, sans préciser le nerf d'origine de ces tumeurs [4, 5, 35, 40, 42].

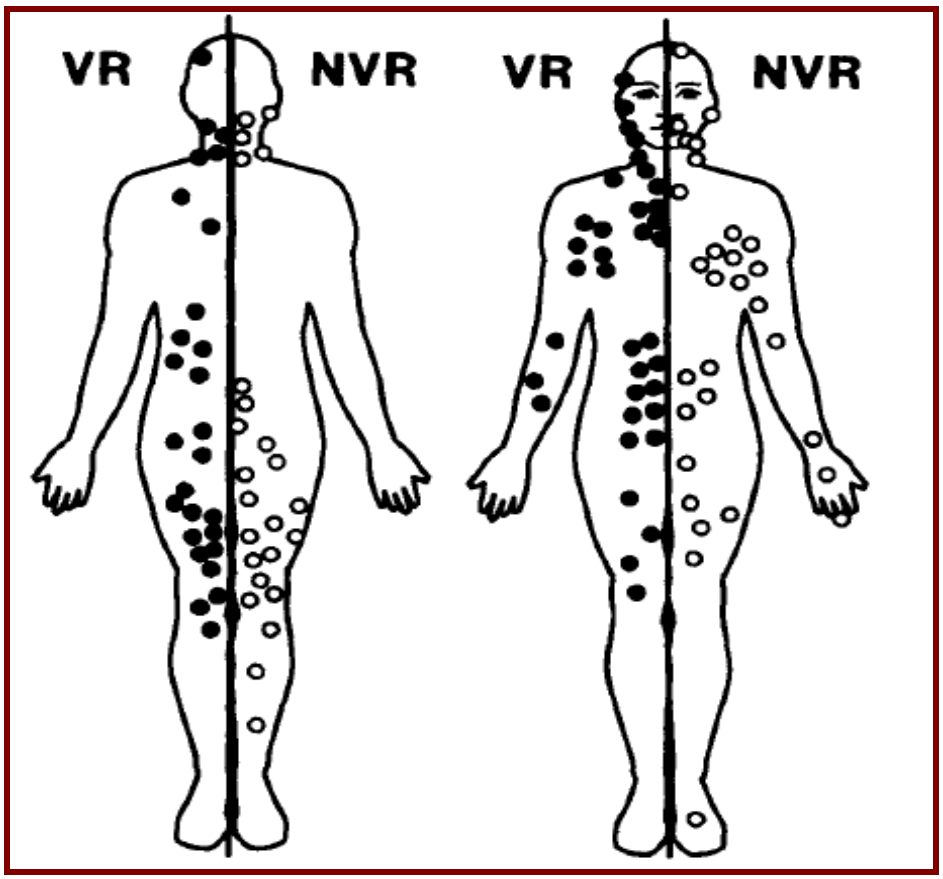
Dans la série d'ANGHILELI et al [41], les tumeurs ont été situées dans le tronc dans 50,7% des cas, dans les extrémités dans 45% des cas et dans la tête et le cou chez 4,4% des patients.

STARK [58] a rapporté que 50% des tumeurs étaient localisées au niveau du cou, 37,5% au niveau des extrémités et 12,5% au niveau du tronc.

Les TMGNP découlant du mésentère sont très rares avec seulement six cas ayant été rapportés dans la littérature [59, 60], 4 cas sont associés à une NF1 [59], cette localisation est estimée à 8% pour VICKEN [49].

CARTER et al [64] ont rapporté une localisation multiple de TMGNP chez une femme âgée de 31 ans provenant de la branche superficielle du nerf sciatique poplité externe, du nerf cubital droit avec plusieurs petites masses au niveau de la jambe gauche.

Des localisations rares thoraciques [2, 61] et œsophagiennes [62,63] ont été rapportées dans la littérature.



<u>Figure.18 [5]</u> : Montrant les sites de localisation chez des patients atteints (NF1) et sans (NF1), Neurofibromatose ou la maladie de Von Recklinghausen (VR).

V-Pathogénie :

Pathogénie des TMGNP sur NF1 :

Les mécanismes de carcinogénèse des TMGNP, bien qu'encore imparfaitement connus ont été particulièrement étudiés dans le contexte de la NF1 [65,66]. Il semble actuellement établi que la transformation maligne est le fait de la succession d'anomalies génétiques, entrainant le passage du neurofibrome à un neurofibrome atypique (lésion précancéreuse), puis à une TMGNP [67].

La perte de NF1 : le premier événement génétique

Suite à l'identification de la neurofibromine (protéine codée par le gène NF1) et de ses fonctions, des modèles murins présentant une inactivation conditionnelle embryonnaire de NF1 dans les cellules de Schwann ont été établis, permettant de montrer que l'inactivation de NF1 est un événement nécessaire et suffisant à la formation de neurofibromes bénins [68].

En accord avec ces données et avec la théorie « multi–hit » de KNUDSON [69] selon laquelle les néoplasies seraient causées par l'accumulation d'évènements mutationnels successifs, on retrouve dans 15 à 25% des neurofibromes, 70% des neurofibromes plexiformes et plus de 90 % des TMGNP humains une perte d'hétérozygotie de NF1 [70,71]. Le second allèle étant donc inactivé de façon somatique [71,72], entrainant une extinction de l'expression de la neurofibromine. Cela entraine une suractivation de l'oncogène RAS et des voies cellulaires sous jacentes, telles que la voie des Mitogen Associated Proteins (MAP) kinases et la voie PI3K / AKT / mTOR [73], responsable d'une augmentation de la prolifération et de la survie cellulaire. En

accord avec ces hypothèses, on retrouve une hyperactivation de RAS dans les neurofibromes et les TMGNP [75, 75].

On retrouve également, parmi les anomalies les plus documentées, des mutations hétérozygotes de p53 [76, 77], présentes dans 11 à 24% des MPNST (non retrouvées dans les neurofibromes), entrainant potentiellement une résistance à l'apoptose des cellules en voie de transformation maligne ; et la perte de PTEN (protéine inhibitrice de la voie mTOR, hyperactivée dans les MPNST), fréquemment retrouvée dans les MPNST [78, 79]. Sur des modèles murins transgéniques, l'haploinsuffisance de PTEN combinée à l'activation de KRAS dans les cellules schwanniennes induit la formation de neurofibromes, puis secondairement de MPNST [80]. Dans une étude portant sur 26 MPNST [81], les auteurs ont retrouvé une monosomie de PTEN dans 50% des cas de MPNST développés sur NF1, et l'absence d'anomalie dans les cas sporadiques. La perte de PTEN, conjuguée à l'hyperactivation constitutive de RAS, pourrait expliquer l'activation importante de mtor (mesurée par le niveau de phosphorylation de mTOR) retrouvée dans les MPNST [73].

En plus de ces altérations géniques, il existe dans les MPNST une signalisation intracellulaire anormale induite par l'expression de certains récepteurs membranaires. Ainsi, l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, responsable de l'activation de nombreuses voies cellulaires) est exprimé par les cellules des neurofibromes et des MPNST, alors qu'il n'est jamais exprimé dans les cellules schwanniennes normales [82].

La recherche des processus pathogéniques des MPNST sur NF1 est plus avancée que pour les MPNST des autres contextes pathologiques. De nombreuses anomalies génétiques ont été retrouvées, mais certaines d'entre elles semblent préférentiellement impliquées dans le phénomène de transformation maligne (perte de CDKN2A, p53).

Pathogénie des TMGNP sporadiques

La biologie des TMGNP sporadiques a été très peu étudiée de façon spécifique et les données existantes doivent être considérées avec précaution du fait des difficultés de diagnostic anatomopathologique. Les mutations de NF1 ne sont retrouvées que dans 40% des tumeurs sporadiques (9 cas / 22) dans la seule étude disponible [83]. En revanche, il a été objectivé dans 10 à 20% des cas une mutation activatrice de *RAS* qui pourrait mimer fonctionnellement les conséquences de la perte de *NF1* [79, 80]. Les mécanismes précis de la transformation restent flous, même si certains modèles murins permettent de modéliser la formation de TMGNP sporadiques, en surexprimant *l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique)* et en délétant *PTEN (protéine inhibitrice de la voie mTOR, hyperactivée dans les TMGNP)* dans les cellules schwanniennes [84]. Ce modèle reste imparfait, puisque seule une partie des tumeurs humaines expriment l'EGFR, et qu'il semble que la perte de PTEN soit plus spécifique des tumeurs développées sur NF1 [79]. Enfin, 3 à 7,7% des TMGNP sporadiques présenteraient une mutation V600E de *BRAF* [83, 85], ouvrant potentiellement la voie à des traitements ciblés [86].

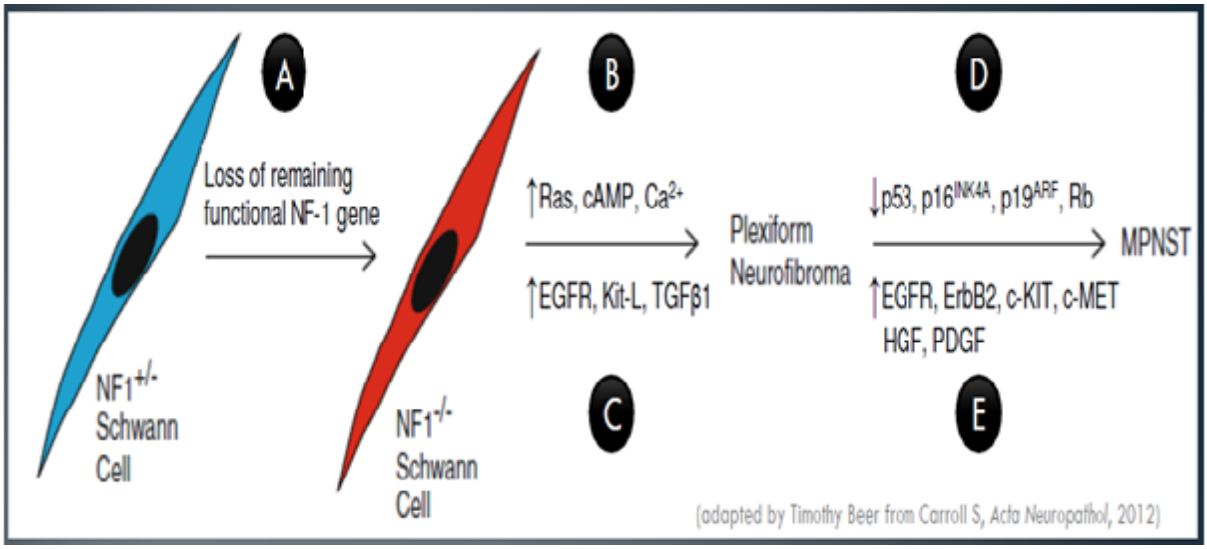


Figure.19 [87] : Modèle pour la pathogenèse des TMGNP et subséquente transformation maligne d'un neurofibrome plexiforme.

VI-Profil clinique :

Circonstance de survenue :

Il existe trois contextes cliniques différents associés à la survenue des TMGNP : les TMGNP survenant chez des patients atteints de NF1, les TMGNP survenant dans un territoire précédemment irradié (« sarcome radio-induit »), et les maladies sporadiques (sans facteur de risque connu).

1-Les TMGNP sporadiques :

a-Le motif de consultation :

Les modes de découverte et les motifs de consultation sont variables et très nombreux et sont fréquemment la cause du retard de diagnostic en raison du manque de spécificité des signes cliniques et devant la rareté de cette maladie. Ainsi, il est rare que le diagnostic de TMGNP soit d'emblée évoqué.

Les circonstances diagnostiques des TMGNP sporadiques sont similaires à celles des autres sarcomes des tissus mous, le symptôme principal est une tuméfaction des parties molles augmentant progressivement de volume accompagné de douleur, de déficit neurologique et où des paresthésies. La découverte fortuite par un examen clinique pour une autre cause est possible. La symptomatologie clinique est très variable en fonction du siège et de la taille de la tumeur, la localisation du nerf atteint et de la durée d'évolution.

b-L'examen clinique :

À l'examen clinique, on peut trouver une masse palpable plus ou moins douloureuse qui est dure, mal limitée, de quelques centimètres et adhérente. Une taille supérieure à 5 cm est habituellement considérée comme un caractère malin. L'existence d'un déficit moteur ou sensitif dans le territoire du tronc nerveux concerné est possible. Globalement plus le déficit moteur est important, plus la tumeur en cause est invasive ou agressive [5, 48, 50]. Les tumeurs développées dans un espace clos (canal carpien par exemple) donnent lieu à une symptomatologie bruyante, mais l'étiologie tumorale n'est décelée qu'à l'exploration chirurgicale. Les tumeurs profondes ont une traduction clinique tardive. L'existence de troubles de la sensibilité, en particulier de douleur électrique, devrait permettre d'évoquer le diagnostic, comme le cas de la 1er observation.

La clinique permet d'évoquer le diagnostic de tumeur nerveuse devant l'existence d'une tuméfaction douloureuse située sur le trajet d'un trajet d'un nerf avec paresthésie vive déclenchée lors de la percussion [20].

<u>Tableau VII</u> : Montrant les éléments cliniques comparatifs entre tumeur bénigne et maligne des gaines nerveuses périphériques [20].

	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Douleur	Absente ou supportable	Fréquente et intense
Déficit neurologique	Rare	Fréquent
Localisation	Profonde ou superficielle	Surtout profonde (gros troncs nerveux)
Taille	<5cm (souvent)	>5cm (souvent)
Evolution	Très lente	Rapide

Chez l'enfant, la limite de 5cm est à prendre avec réserve à notre avis. Comme l'illustre notre 3ème observation, une tumeur mésenchymateuse maligne, en l'occurrence la TMGNP peut avoir une taille de 1ou 2cm seulement. La sémiologie de l'adulte, loin d'être spécifique, l'est encore moins chez l'enfant.

Dans notre étude, le motif de consultation du 1er cas était une masse des parties molles de la cuisse gauche douloureuse évoluant depuis 05mois, le 2ème cas était une masse indolore du creux axillaire évoluant depuis 3 semaines. Alors que le 3ème cas était une découverte fortuite d'une masse indolore. Nous avons noté l'absence de signe clinique en faveur d'une neurofibromatose type 1 associée.

Des séries pédiatriques avaient rapporté que le motif de consultation le plus fréquent chez l'enfant était une masse associée le plus souvent à une douleur. Cela est retrouvé aussi dans la série de DECOU et al [32], ainsi que LECHQAR

et al [53] qui ont rapporté un cas d'une fille âgée de 14ans, qui avait consulté pour une masse douloureuse, gênant la marche au niveau de la cuisse gauche.

DUCTMAN et al [46] ont rapporté que 15 patients parmi 16 ont consulté pour une masse ou pour une douleur ou bien les deux symptômes, seul un cas avait présenté des hyperesthésies. HASAN et al [54] ont rapporté un cas d'une fille âgée de 08 ans qui a consulté pour un gonflement au niveau du visage gauche.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 70% des patients ont consulté pour une masse des parties molles.

Dans la série d'HURBAN et al [48], la symptomatologie la plus fréquente était une masse associée à une variété de symptômes neurologiques, parfois des paresthésies, une faiblesse musculaire, la perte de la sensation locale et abolition des réflexes tendineux.

WANEBO [50] avait rapporté que 78% des cas ont consulté pour une masse parmi lesquels 63% ont présenté des douleurs avec des signes neurologiques.

Dans l'étude de KAR et al [88], la plus fréquente présentation clinique était une "masse" (96%), suivie par la douleur (71%), un seul patient avait présenté un déficit neurologique.

LAPIERRE a rapporté [10] que la douleur reste le symptôme révélateur le plus constant, retrouvée dans 98% des cas, le déficit moteur a été retrouvé dans 50% des cas et les troubles sensitifs sont plus rares estimés à 20%.

STARK [58] avait rapporté que 37,5% des patients ont consulté pour un gonflement local et un dysfonctionnement des nerfs crâniens et 25 % des patients ont présenté une paralysie faciale, une ataxie et une sensation de déficit.

Un cas a été rapporté par YEONG HO JEONG [89] chez une patiente âgée de 53 ans qui avait consulté pour des douleurs intenses au niveau de la jambe gauche s'accompagne d'engourdissements et des difficultés à la marche.

2-Les TMGNP sur une NF1 :

La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est connue depuis plus d'un siècle grâce à l'observation princeps de Von Recklinghausen (1882) qui lui donna son nom. La NF1est une affection autosomique dominante et sa pénétrance est quasi complète à l'âge de huit ans. Le gène NF1 responsable de la maladie, est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2 [90].

Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur de grande taille (350 kb–60 exons) qui code une protéine cytoplasmique : la neurofibromine. Les mutations germinales délétères sont réparties sur l'ensemble du gène et généralement spécifiques de chaque famille. La fréquence des néomutations est particulièrement élevée et près de la moitié des patients NF1 sont des cas sporadiques. [90]

- **<u>La symptomatologie clinique :</u>**

Elle est caractérisée par une extrême variabilité de son expression clinique que l'on retrouve également au sein d'une même famille. Le tableau clinique associe, le plus souvent de multiples taches cutanées café au lait, des lentigines

axillaires et inguinales, des neurofibromes cutanés et des nodules iriens de Lisch (Fig.20, 21, 22,23) [90].

Le diagnostic de NF1 est clinique, et repose sur la présence d'au moins deux critères NIH sur sept (National Institute of Health, définis en 1988) (Tableau VIII, Tableau IX).

Tableau VIII [90] : Critères diagnostiques de la neurofibromatose (*Diagnostic criteria for neurofibromatosis (NF1*).

(Conférence de consensus de l'Institut national de la santé de Bethesda 1988*)*

1-Un apparenté du premier degré atteint (parent, fratrie ou enfant).

2-Au moins 6 taches café au lait (TCLs) > 1,5 cm après la puberté
> 0,5 cm avant la puberté

3-Lentigines axillaires ou inguinales

4-Ou Au moins deux neurofibromes quel que soit le type
Au moins un neurofibrome plexiforme

5-Gliome du nerf optique

6-Au moins 2 nodules de Lisch (hamartome irien)

7-Une lésion osseuse caractéristique: Pseudarthrose
Dysplasie du sphénoïde
Amincissement du cortex des os Longs

Tableau IX [90] : Fréquence des différents critères diagnostiques de NF1 en fonction de l'âge moyen d'apparition.

	Fréquence (en %)	Age
Peau		
Taches café au lait	99 à 100	< 5 ans
Lentigines	50 à 80	< 6 ans
Neurofibromes cutanés	100	< 30 ans
Neurofibromes nodulaires	15 à 24	Enfance, adulte
Neurofibromes plexiformes	30 à 40	< 5 ans
OEil		
Nodules de Lisch	67 à 82	> 6 ans
Gliome optique	15	Petite enfance
Gliomes symptomatiques	2 à 4	
Squelette		
Dysplasie sphénoïde	3 à 4	Enfance
Pseudarthrose	3 à 4	Enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	Enfance, adolescence

Ce diagnostic est parfois difficile dans les formes frustres (d'autant plus chez les patients porteurs de mutations sporadiques), qui doivent alors faire rechercher une anomalie du gène NF1.

La NF1 est une maladie générale, touchant de nombreux organes. Elle peut être responsable de nombreux types de complications, d'aggravation progressive au cours de la vie selon FERNER [91]. Les plus fréquentes sont les complications neurologiques (déclin cognitif multifactoriel), cardiovasculaires (causées par l'hypertension artérielle, les sténoses des artères rénales), orthopédiques (déformation osseuse). Les patients porteurs de NF1 ont une espérance de vie plus courte que la population générale (15 à 20 ans selon RASMUSSEN [92], bien que difficile à quantifier). Les principales causes de

mortalité chez ces patients sont liées aux complications cardiovasculaires, ainsi qu'à la survenue de néoplasies (en particulier de gliomes des voies optiques [93] et de leucémies aigues myéloïdes [94]). De plus, ces patients présentent également un risque augmenté de développer une TMGNP.

En revanche, les patients porteurs de neurofibromes cutanés ont un risque trois plus élevé d'être porteurs de neurofibromes plexiformes, à partir desquels se développent les TMGNP dans 90% des cas. Ces neurofibromes sont profonds, développés le long des nerfs et plexus de gros calibre, souvent congénitaux. La présence de neurofibromes plexiformes chez un individu multiplie environ par 20 le risque de développer une TMGNP [95], puisqu'un neurofibrome plexiforme présente un risque de transformation en TMGNP d'environ 10 % selon l'étude MC GAUGHRAN [96]. Ce risque élevé de transformation pose le problème des modalités et du rythme de surveillance de ces neurofibromes.

La transformation maligne doit être évoquée systématiquement devant : l'augmentation de taille d'un neurofibrome plexiforme ou l'apparition de symptômes (douleur ou phénomènes compressifs, et ce en fonction de la localisation tumorale), tout en sachant que ces symptômes ne sont pas spécifiques d'une transformation maligne. Pour le diagnostic de transformation, l'apport de l'imagerie est parfois marginal et seule la biopsie va permettre le diagnostic de certitude.



Figure.20 [90] : Montrant des tâches café au lait



Figure.21 [90]: Lentigines axillaires



Figure.22 [90]: Neurofibrome plexiforme

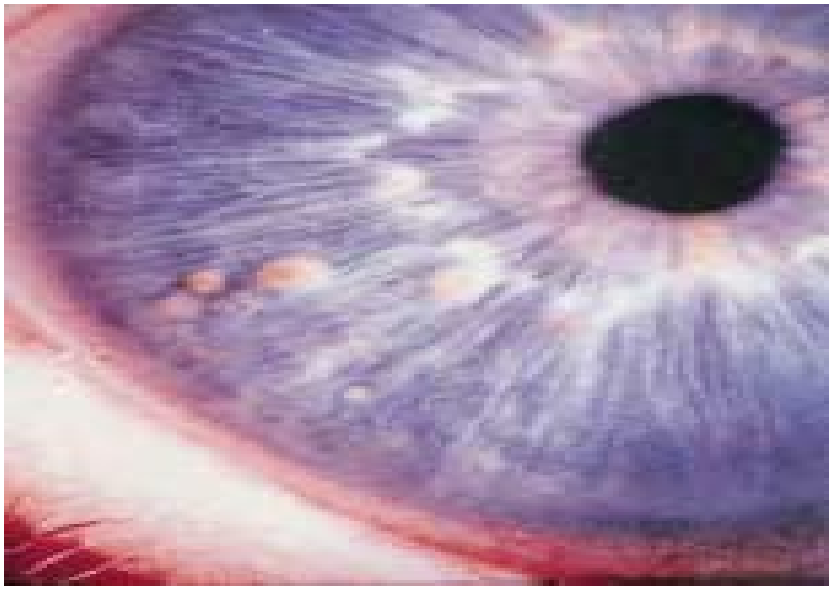


Figure.23 [90] : Hamartomes iriens ou nodules de Lisch

Dans une série d'études de 120 cas, DUCTAMAN et al [5] ont constaté que 81% des cas avaient des antécédents de neurofibrome.

Dans la série de DOORN et al (22 cas) [97], les TMGNP ont été diagnostiqués avec NF1chez 50% des patients.

HRUBAN et al (43 cas) ont rapporté [48] que 47% des patients avait une NF1 associée avec 14% de ces patients ayant une histoire familiale de neurofibromatose.

PORTER a rapporté (80 cas) [4] que les patients atteints de NF1 ont été identifiés par la présence de certains traits caractéristiques sur la base des critères de diagnostic pour NF1, telles que taches au café de lait, nodules de Lish, neurofibrome multiple et une positive histoire de famille de NF1.

Dans notre étude, il n'y avait aucun signe de NF1. FREIDRICH et al [45] à propos de 8 cas pédiatriques ont rapporté que le motif de consultation principal était une douleur et toutes ces tumeurs sont nées d'un neurofibrome plexiforme.

CHARAFEDINE et al ont rapporté [91] un cas d'un enfant tunisien âgé de 6 ans ayant une NF1, qui a consulté pour une tuméfaction douloureuse au niveau du creux sus sternal (Tableau X).

Tableau X : Montrant des rares cas de TMGNP à localisation abdominale associés à une NF1.

Série	Age /sexe	Symptômes	Localisation	Hispathologie
Nagao et al [60]	23/M	Douleur abdominale	Mésentère	TMGNP avec NF1 plexiforme
Wu et al [99]	56/M	Douleur abdominale plus engourdissement de la jambe gauche	Mésentère et rétropéritoine	TMGNP
Kim et al [59]	31/F	Masse et douleur abdominal	Mésentère	TMGNP
Kumar et al [98]	34/F	Douleur abdominal	Mésentère	TMGNP avec NF1 plexiforme

3-Les TMGNP en territoire irradié :

La radiothérapie externe (RTE) est un facteur de risque classique de survenue de sarcome de tissus mou. On estime que le risque global de survenue d'un STM en territoire irradié est d'environ 2%, dans un délai médian de 10 ans. Des survenues précoces dès la première année ont été rapportées par GLADDY [37]. Parmi l'ensemble des STM « radio-induits », les TMGNP représentent entre 5 et 10% des cas selon les séries de GLADDY [37] et RIAD [100].

Une quinzaine de « case reports » de transformation maligne de Schwannomes vestibulaires (tumeurs bénignes) en TMGNP, après une irradiation stéréotaxique ou une radiochirurgie ont été également rapportés dans la littérature par PUATAWEEPONG [101]. L'âge médian au diagnostic des TMGNP radio-induits semble plus élevé que chez les autres groupes (49 ans en

médiane [44]), peut être expliqué par le contexte thérapeutique antérieur et le délai de survenue.

Dix pour cent des TMGNP sont radio-induites et surviennent, après un délai moyen de 15 ans, dans un territoire irradié chez des patients ayant subi une radiothérapie [5,40, 41, 42,43] (Tableau XI)

Tableau XI: Montrant des cas d'âge pédiatriques radio-induites

Auteurs	Année	Sexe	Age diagnostic TMGNP	Localisation	NF1	Age de rayonnement
Ricci et al [102]	1984	M	10	Rétropéritonéal	Oui	21 mois (ganglioneurome)
Navaro et al [103]	2000	F	13	Thoracique	NR	19 mois (neuroblastome)
Navaro et al [103]	2000	F	12	Rétropéritonéal	NR	6mois (neuroblastome)

VII-Apport de l'imagerie :

Aucune méthode d'imagerie ne permet de différencier avec certitude les lésions bénignes des lésions malignes, bien que l'imagerie par résonance magnétique ait néanmoins considérablement amélioré les performances.

Le rôle de l'imagerie est de suggérer une possible lésion maligne, de déterminer l'extension locale et à distance afin d'adapter la démarche thérapeutique et l'étendue du geste chirurgical, d'évaluer la réponse au traitement, et de détecter les récidives [104].

1-Radiographie standard :

Les radiographies sont peu utiles au diagnostic car généralement normales [105]. Elles permettent de faire le diagnostic de « débrouillage » (élimination de tumeurs osseuses, fractures….), de visualiser une opacité dans les parties molles avec parfois une déformation au niveau de la corticale osseuse. Les seuls éléments évocateurs mais très rarement observés sont la visibilité d'une masse fusiforme délimitée par la graisse et des anomalies osseuses en cas de neurofibromatose de type 1.

Chez l'une de nos patients, la radiographie standard a montré l'empreinte osseuse de la masse des parties molles.

2-Echographie :

L'échographie permet d'orienter le diagnostic vers une masse des parties molles non spécifique, qui nécessite la poursuite des explorations (scanner, IRM), et de réaliser des actes interventionnels (biopsies….)

L'échographie montre des masses hypoéchogènes homogènes qui peuvent avoir des zones d'hémorragie, de nécrose et de calcifications [106]. Un signe cible échographique n'est pas toujours présent [107].

Intérêt :

De faire la distinction entre schwannome et neurofibrome, les tumeurs malignes de la gaine des nerfs périphériques sont rares et habituellement secondaires à la dégénérescence maligne d'un neurofibrome. Certains critères peuvent orienter le diagnostic vers un schwannome ou un neurofibrome. Typiquement, les schwannomes sont hypoéchogènes, homogènes, à bords nets

et réguliers. Un renforcement postérieur peut se voir dans 50% des cas, avec réfraction sur les bords. Pour le neurofibrome, l'aspect échographique est superposable à celui du schwannome mais il est individualisé par l'absence de renforcement postérieur, en arrière de la lésion, et l'irrégularité des contours lors des neurofibromes plexiformes. Les tumeurs malignes sont très souvent, nettement hypoéchogènes, mal limitées et hétérogènes [108].

Une étude tunisienne en 2009 [109] avait rapporté que les tumeurs malignes sont très souvent, nettement hypoéchogènes, mal limitées et hétérogènes sur l'échographie.

Une étude française en 2005[110] avait montré que L'échographie permet d'orienter le diagnostic vers une masse des parties molles non spécifique, qui nécessite la poursuite des explorations

3-La Tomodensitométrie : [110]

Elle permet de localiser la tumeur, de préciser sa taille, son extension, ses rapports avec les structures anatomiques avoisinantes, en particulier l'os et les pédicules vasculo-nerveux, de confirmer une hypothèse diagnostique échographique, de rechercher d'autres localisations surtout en cas de neurofibrome plexiforme.

En effet, elle apparaît comme d'une densité homogène ou légèrement inhomogène avec rehaussement de la périphérie et de la portion centrale. En raison de sa faible résolution dans les paries molles, elle a été supplantée par l'IRM.

Le scanner n'est pas l'examen de choix dans l'étude de ces tumeurs devant un aspect variable indépendamment de la localisation.

4-L'imagerie par résonance magnétique [111, 112]

L'IRM constitue l'examen de choix pour étudier l'extension locorégionale de la TMGNP et préparer le geste chirurgical d'exérèse. Les 4 caractéristiques qui orientent vers une TMGNP plutôt que vers un neurofibrome sont :

- Une taille ≥ 5 cm.
- Un rehaussement périphérique;
- Des zones œdémateuses péri-lésionnelles et
- Des zones kystiques intra-tumorales (hémorragies ou nécrose).

Si 2 à 4 des critères ci-dessus sont présents, il existe une probabilité élevée de malignité (spécificité 90%, sensitivité 61%). Pour les patients porteurs d'une NF1, une hétérogénéité en T1 est également en faveur d'une lésion maligne.

Devant une suspicion clinique de TMGNP, la réalisation d'une IRM est systématique, et ce avant toute biopsie ou tout acte thérapeutique.

Elle apporte des informations :

➢ Anatomiques, en repérant les limites de la tumeur, sa localisation sur le trajet d'un nerf, avec la visualisation du nerf afférent et efférent.

➢ Sur la nature, en faveur de la bénignité (neurofibrome ou schwannome), aspect fasciculé avec la présence de signes comme le « split fat sign » (lésion entourée d'une collerette graisseuse), ou le signe de la cible (périphérie tumorale d'aspect myxoïde en hypersignal T2 et centre de la lésion, tissu fibro-collagénique, en hyposignal T2). (Fig. 24, 25, 26)

➢ Sur la nature, en faveur de la malignité : la taille supérieure à 5cm, la présence d'œdème péritumoral, de prise de contraste périphérique tumoral, la présence de nécrose intratumorale, et l'invasion de structures adjacentes. Dans les études rétrospectives, ces signes ont tous des sensibilités de l'ordre de 60%, et des spécificités entre 80 et 90% pour la distinction neurofibrome /TMGNP. Toutefois, aucun signe radiologique n'est parfaitement sensible ou spécifique pour le diagnostic de la transformation en MPNST. Cependant tous les auteurs s'accordent à dire que ni le scanner ni l'IRM ne permettent un diagnostic de certitude (Tableau XII).

Tableau XII [20]: les éléments radiologiques (IRM) différentiels entre tumeurs bénigne et maligne des gaines des nerfs périphériques.

	Tumeur bénigne	**Tumeur maligne**
Bords	Bien limités	Mal limités
Œdème des tissus mous adjacents	Absent	Présent
Remaniements internes	Surtout dans les vieux schwa nome	Fréquents
Rehaussement	Variable	Annulaire (nécrose centrale) / hétérogène
Aspect fasciculé	Fréquent	Rare
Signe de la cible	Fréquent	Rare et alors focal
« Split fat sign »	Fréquent	Rare

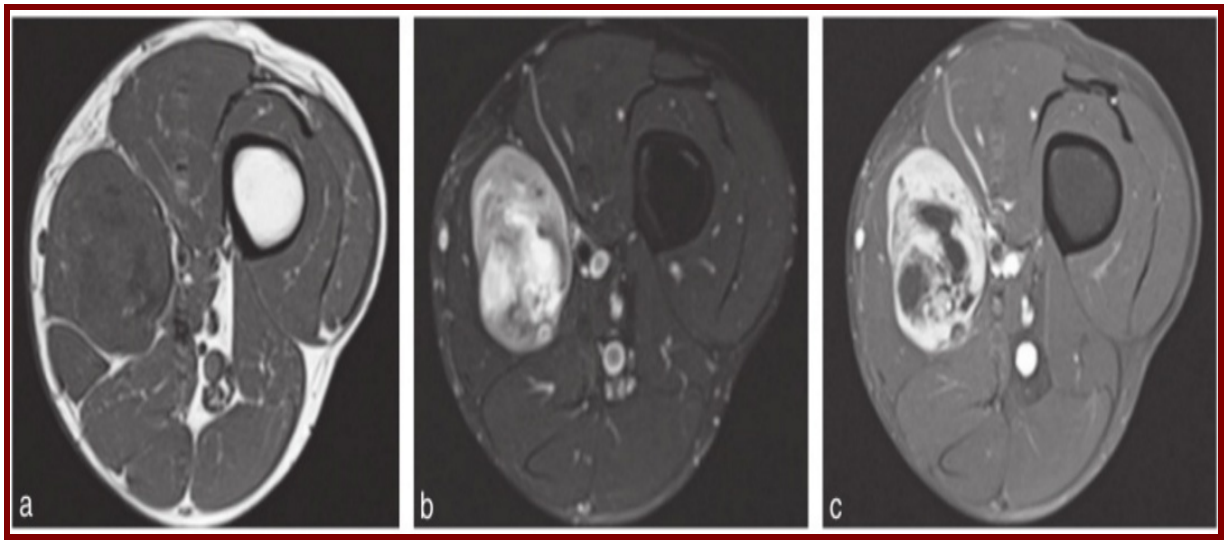


Figure.24 [20]: Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques. Notez l'hypersignal T1 spontané (hémorragie) (a) et nécrose hyperintense en T2 (b) et bien visible après contraste (c).

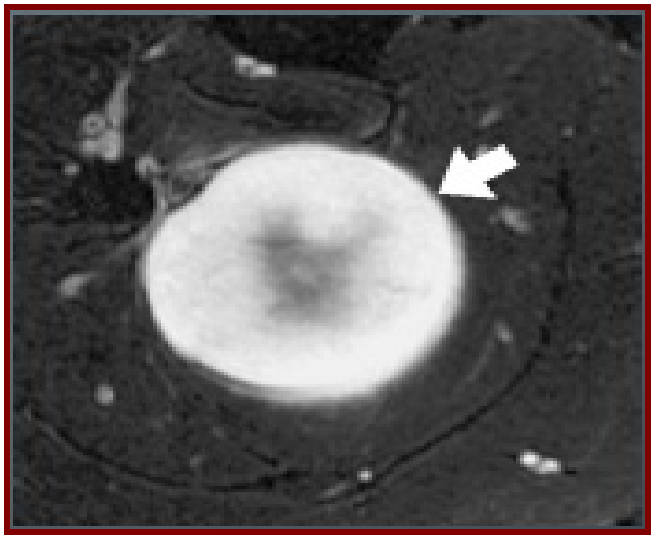


Figure.25 [87] (T2-IRM) : Montrant Un centre hypo avec une périphérie hyperintenses « Signe cible » dans un neurofibrome plexiforme bénigne du nerf tibial.

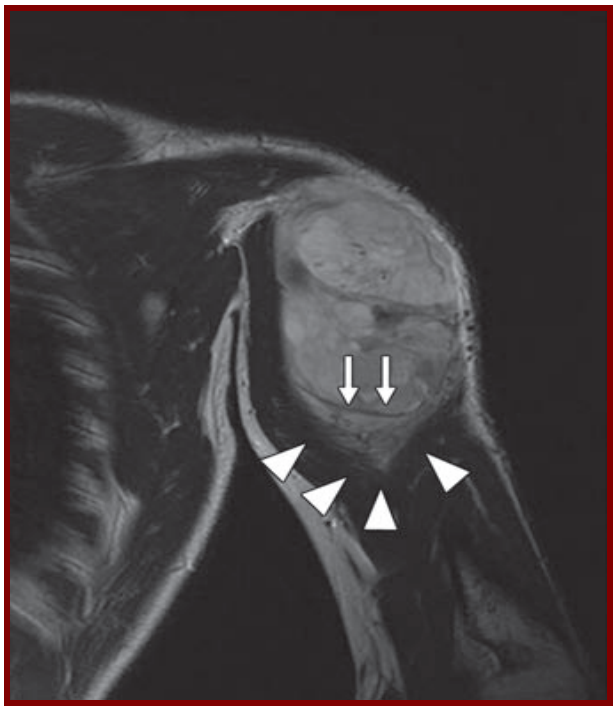


Figure.26 [112] : IRM (T2) du bras gauche montrant la présence d'un œdème péri-lésionnel comme zone (pointes de flèches) hors de la zone de faible intensité du signal (flèches).

Une série tunisienne [110] avait rapporté que les TMGNP présentent le plus souvent des bords irréguliers d'aspect infiltrant et le signal est variable en T1 et en hyper T2 avec une hétérogénéité marquée. Cependant dans notre étude, la tumeur était mal limitée à bords irréguliers dans tous les cas.

Une série américaine [112] avait rapporté que les caractéristiques de malignité sur l'IRM étaient la taille de la tumeur plus de 5 cm avec des marges mal limitées, l'hétérogénéité intra-tumorale, la présence des zones kystiques, l'œdème péri-tumoral, le rehaussement périphérique et l'absence d'aspect fasciculé ou signe de cible, ceci concorde aussi avec la série de WASA et al [112].

STARK et al [58] ainsi que HURBAN et al [48] ont rapporté dans leurs études que l'imagerie de TMGNP (Scanner, IRM) correspond à celle des sarcomes des tissus mous, l'IRM est un déterminant plus précis des TMGNP que le scanner. Le scanner est utile pour évaluer l'infiltration des structures osseuses.

FREIDRICH et al [45] ont mentionné l'importance de l'IRM dans son étude, surtout devant la transformation maligne d'un neurofibrome plexiforme.

Les autres séries [5,41, 42, 43] ont rapporté que L'IRM est l'examen d'imagerie de choix pour faire la distinction entre les TMGNP et les autres diagnostics différentiels. Mais ses séries n'ont pas décrit leurs résultats. Très peu d'études se sont intéressées à l'apport de l'IRM dans les tumeurs des gaines des nerfs périphériques.

Dans le cas pédiatrique rapporté par LECHQAR et al [53], l'IRM était en faveur d'une masse tumorale hémorragique des parties molles postérieures de la cuisse, englobant le muscle biceps crural, le nerf grand sciatique et respectant les autres muscles, le fémur et le pédicule vasculaire.

DE CAMBOURG et al [57] ont rapporté le cas d'un jeune adulte âgé de 27 ans, chez lequel l'IRM lombaire, avait montré une volumineuse masse tumorale hétérogène de 7 cm développée dans l'épaisseur du muscle psoas droit, avec des petites formations tumorales fusiformes dans les muscles grands fessiers droits et psoas gauche, évoquant des tumeurs développées le long des nerfs somatiques.

5-Artériographie : [114]

Elle n'est actuellement plus pratiquée, mais une vascularisation anarchique, avec présence de shunts artérioveineux était un critère en faveur de la malignité de la lésion. Elle Peut montrer une vascularisation anarchique très variable. Elle continue à être utile dans le bilan pré opératoire quand on prévoit des difficultés d'exérèse.

6- Place du PET-TDM au 18 FDG (La fluorodeoxyglucose positron emission tomography) : [115, 116]

Le principe repose sur la quantification du glucose dans la cellule tumorale, c'est une technique non invasive utile dans la surveillance périodique des malades atteints de NF1. Elle permet de détecter une transformation maligne d'un neurofibrome [91].

Une littérature assez récente témoigne de l'apport de l'imagerie fonctionnelle par le PET-TDM au 18-FDG pour le diagnostic différentiel entre un neurofibrome et une MPNST. Dans la première large évaluation publiée par FERNER en 2008 (116 lésions [116]), la sensibilité du PET-TDM au 18 FDG était de 89% et sa spécificité de 95% pour la détection des lésions malignes développées sur NF1, mais le principal problème posé par cette technique est la non reproductibilité de l'unité de mesure (la captation de glucose marqué, ou SUV max), qui est variable d'une machine à l'autre, et rend donc impossible la définition d'un seuil de SUV qui orienterait vers la malignité. Récemment, une étude rapportée par COMBEMALE [104] a mentionné des résultats intéressants en utilisant, sur 145 lésions, un paramètre semi quantitatif, le rapport T/L (SUV max tumorale/ SUV moyenne du foie), paramètre reproductible, qui a objectivé une valeur prédictive négative de malignité de 98,8% pour un rapport <1,5 (Fig.27, 28, 29).



Figure.27 [87] :-PET-FDG Légère absorption FDG dans plusieurs neurofibromes bénins (flèches noires), mais l'absorption intense dans un MPNST le long du nerf sciatique droite (flèche blanche)



Figure.28 [87] :-PET-FDG. Augmentation de l'absorption du FDG (SUV = 4,2) dans un MPNST au sein du psoas gauche muscle (flèche).

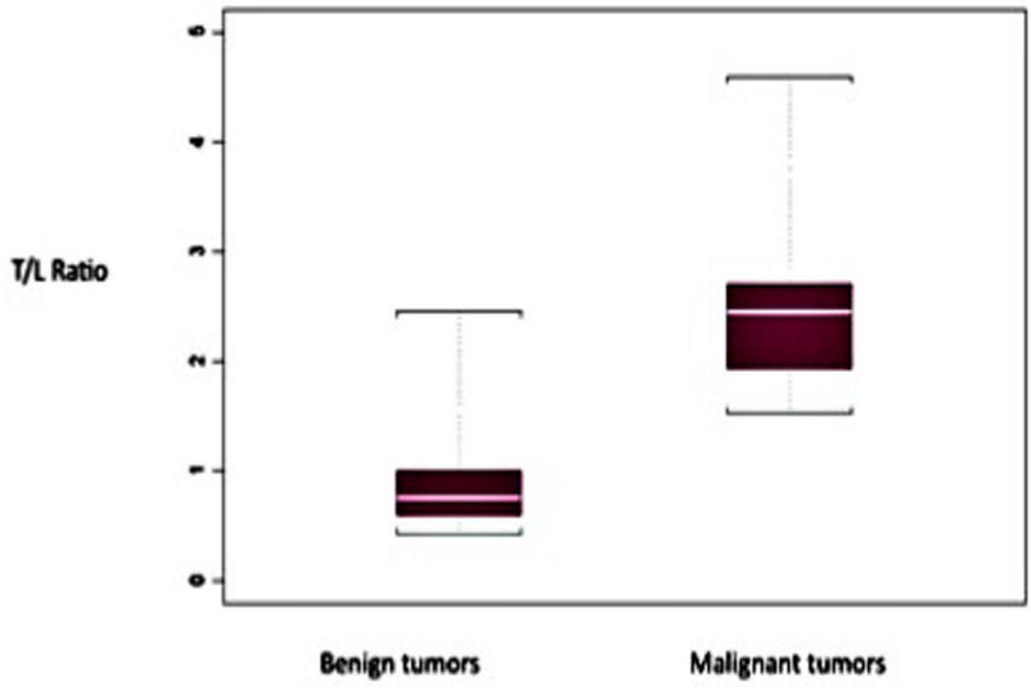


Figure.29 [104] : Rapport T/L dans les lésions bénignes et malignes en moyenne.

En pratique, le PET-TDM au 18-FDG, en complément de l'IRM, semble apporter des arguments supplémentaires permettant d'évoquer le diagnostic de transformation maligne d'un neurofibrome préexistant, mais il n'existe pas actuellement de recommandations sur son utilisation dans la surveillance systématique des patients atteints de NF1 [91].

VIII- Profil histologique :

L'étude anatomopathologique est indispensable pour le diagnostic positif, les TMGNP ont été parmi les plus difficiles diagnostics de tumeurs des tissus mous à faire en raison de l'absence de critères morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires entièrement spécifiques pour ces tumeurs.

Le diagnostic de certitude de malignité ne peut être porté que par une biopsie de la lésion suspecte. Cette technique a largement montré son efficacité dans le diagnostic des STM [117,118], mais nécessite une lecture par un pathologiste entrainé.

Il s'agit de lésions morphologiquement polymorphes pouvant rappeler l'aspect des différentes cellules constitutives du nerf

1-La biopsie : [119]

La biopsie est l'étape primordiale dans le diagnostic des TMGNP car une biopsie mal faite peut avoir d'énormes conséquences.

Le but ultime de toute biopsie est de mettre le pathologiste ; à qui revient la responsabilité finale du diagnostic ; dans les meilleurs délais pour y parvenir. Il est important de réaliser une biopsie parce qu'aucune stratégie thérapeutique ne saurait être entreprise sans diagnostic de certitude, donc sans preuve histologique.

La biopsie est une étape déterminante dans la démarche diagnostique et la prise en charge des TMGNP. Elle consiste à prélever une quantité suffisante de tissus tumoraux afin de confirmer le caractère bénin ou malin de la tumeur,

d'établir son origine nerveuse, de définir le type de chirurgie à envisager, de discuter d'un traitement néo adjuvant (préopératoire).

C'est un acte «spécialisé » qui doit, de préférence, être réalisé par le chirurgien en charge de l'intervention future, en étroite collaboration avec un radiologue et un anatomopathologiste expérimentés dans ce domaine de tumeurs.

Elle peut être réalisée :

- ✓ Soit par voie **percutanée** (ponction) sous scanner ou échographie,
- ✓ Soit de manière **chirurgicale** (Incisionelle ou exérèse).

a- La biopsie par voie percutanée sous scanner ou échographie :

La biopsie percutanée sous scanner ou sous échographie (lorsque la lésion est profonde) peut être préconisée en première intention. Réalisée sous anesthésie locale, cette technique permet de prélever le matériel tumoral à l'aide d'un trocart, évitant ainsi les complications locorégionales rencontrées dans le cadre d'une biopsie chirurgicale.

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

b- La biopsie chirurgicale :

Longtemps considérée comme un standard dans la démarche diagnostique des sarcomes, la biopsie chirurgicale trouve son indication que lorsque la biopsie percutanée ne permet pas de prélever suffisamment de matériel tumoral.

Réalisée sous anesthésie générale, la biopsie chirurgicale permet le prélèvement d'une quantité suffisante de tissus tumoraux et autorise la définition du degré d'agressivité (le grade) de la tumeur. Cependant, l'abord chirurgical présente parfois un risque d'hématome, de surinfection et de dissémination tumorale au niveau de la cicatrice cutanée.

La biopsie chirurgicale peut être de deux formes :

- "**Incisionnelle**" : C'est la technique la plus courante, l'intervention consiste en une petite incision permettant de prélever un petit fragment de la lésion suspecte.

- **"Excisionnelle"** ou **"exérèse"** : Uniquement réservée aux tumeurs mesurant moins de 3 cm. L'intervention consiste en une incision autorisant le prélèvement intégral de la lésion suspecte. Elle est peu recommandée.

En pratique, nous pensons que même pour des tumeurs de moins de 3cm, il est raisonnable de ne pas pratiquer d'exérèse- biopsie. Le risque de surprise histologique de malignité d'une petite masse anodine n'est plus exceptionnel.

Chez l'enfant, les choses seraient plus difficiles comme le montre le 3ème cas où une petite masse du coude a été malheureusement réséquée en première intention par un chirurgien non entrainé à ce type de pathologie.

Une série américaine de GARETT en 2005[121] a rapporté que la biopsie percutanée, est une technique par laquelle plusieurs échantillons de tissus peuvent être obtenus, moins invasive par rapport à la biopsie ouverte, la biopsie reste un moyen utile dans le diagnostique des tumeurs pédiatriques. Dans de nombreux cas, elle peut remplacer une biopsie chirurgicale car le tissu obtenu par biopsie percutanée est généralement suffisante pour toutes les procédures de

diagnostic, qui comprit celles effectuées pour l'analyse de l'histopathologie, l'immunohistochimie et la pathologie moléculaire (RT-PCR). Les complications de cette procédure sont rares. Elle a une valeur limitée pour l'obtention de diagnostique des lésions bénignes, parce que la bénignité ne peut être exclue sur la base de l'imagerie seule. La biopsie percutanée peut aider à décider si la résection est justifiée.

Une étude australienne pédiatrique à propos de sarcome de tissu mou (en dehors du rhabdomyosarcome) dont les TMGNP font partie [122], avait rapporté que dans la plupart des cas une biopsie à l'aiguille est suffisante pour obtenir des tissus de diagnostic, et la précision de biopsie à l'aiguille est excellente, avec une grande sensibilité et spécificité. Le site de biopsie doit être choisi de telle sorte que la piste se situe dans le domaine de la future résection. Si une biopsie à l'aiguille ne constitue pas un diagnostic, une biopsie chirurgicale est nécessaire.

BALACHANDRAN et al [123] ont rapporté que la biopsie peut être effectuée seulement après l'évaluation par l'IRM pour assurer une bonne visualisation des structures vitales au niveau du site de biopsie. Les modalités de biopsie comprennent l'aspiration à l'aiguille fine (FNA), la biopsie d'incision, et la biopsie d'exérèse. La biopsie à l'aiguille fine a été jugée insuffisante pour obtenir un diagnostic pathologique, elle peut être recommandée si ce geste est assuré par une équipe multidisciplinaire. Selon son étude la biopsie d'incision à plus d'avantages, elle permet un échantillonnage plus large de la tumeur, de prélever une quantité suffisante de tissus tumoraux, d'évaluer le degré d'agressivité de la tumeur et parfois préciser le nerf d'origine.

Dans la littérature, peu d'informations sont disponibles sur la gestion et la technique utilisée de la biopsie dans ce type de tumeur.

2- Aspects macroscopiques : [98, 115,124]

L'aspect macroscopique de TMGNP est très variable, peut se présente similaire à d'autres sarcomes des tissus mous. Ces tumeurs sont morphologiquement polymorphes pouvant rappeler l'aspect des différentes cellules constitutives du nerf. Il s'agit de tumeurs fusiformes ou globuleuses, souvent très fermes, pseudo-encapsulées, beiges ou grisâtres à la coupe, les remaniements nécrotico-hémorragiques sont fréquents. Ce sont des tumeurs d'assez grande taille de 6-10 cm en moyenne dépassant souvent 5 cm de grand axe. Ces lésions peuvent envahir les parties molles avoisinantes (Fig.30).

Lorsque le nerf n'est pas identifié, l'aspect tumoral devient celui d'un sarcome du tissu mou non spécifique.

L'identification du nerf d'origine n'est pas toujours possible. En effet, HRUBAN [48] n'a pas identifié le nerf porteur de ces tumeurs dans 10% des cas et NAMBISAN [125] dans 39% des cas.



Figure.30 [126] : Aspect macroscopique d'une TMGNP

a- la première masse avait un aspect kystique et gélatineux, avec des remaniements nécrotico-hémorragiques

b- la seconde masse était surmontée d'un lambeau cutané pigmenté, avec à l'ouverture un aspect blanchâtre élastique**.**

3-Aspects microscopiques : [6, 20, 115]

Ces tumeurs rappellent les aspects observés dans les fibrosarcomes, l'aspect histologique est très hétérogène car les cellules présentent des degrés variables de différenciation schwannienne, fibroblastique ou périneuriale.

Il s'agit d'une prolifération fasciculée (dite « en arrête de poisson ») constituée de cellules fusiformes, les aspects architecturaux classiques (mais non pathognomoniques) comprennent :

- ✓ Une densité cellulaire variable sous la forme d'une alternance de faisceaux densément cellulaires et hypo-cellulaires, voir myxoïdes

- ✓ Une organisation cellulaire variable : nodulaire, en boucles ou avec des enroulements rappelant une différenciation tactile élémentaire
- ✓ Une disposition palissadique des noyaux, classique mais souvent focale et retrouvée dans moins de 10 % des cas
- ✓ Une prolifération cellulaire concentrique autour des vaisseaux
- ✓ Une extension péri et intra-neurale.

Typiquement les cellules fusiformes ont des contours irréguliers, un noyau asymétrique courbé, ondulé ou en virgule et présentent un cytoplasme peu coloré, à limites mal visibles (Fig.31, 32). Le degré d'anisocytose et d'anisocaryose est variable, tout comme le nombre de mitoses (mais en général > 4/10 HPF). Dans 75% des cas on retrouve des plages de nécrose, ainsi que des figures mitotiques. La cellularité peut être variable au sein d'une même tumeur. En cas de NF1 associé le diagnostic de malignité repose sur la cellularité et l'activité mitotique.

Dans environ 15 % des cas, des éléments hétérotopiques sont présents (rencontrés le plus souvent dans un contexte de NF1 : fibres musculaires striées (dénommée « Tumeur de Triton maligne », des îlots de cartilage ou d'os mature ou plus exceptionnellement des glandes mucosécrétantes (MPNST glandulaire), de rares cas de MPNST présentent une différenciation périneurale. Par ailleurs, Les TMGNP type épithélioïdes sont une variante rare < 5 % (non associée à la neurofibromatose de type 1). La présence d'une composante hétérotopique dans les TMGNP n'a pas été étudiée en tant que facteur pronostic.

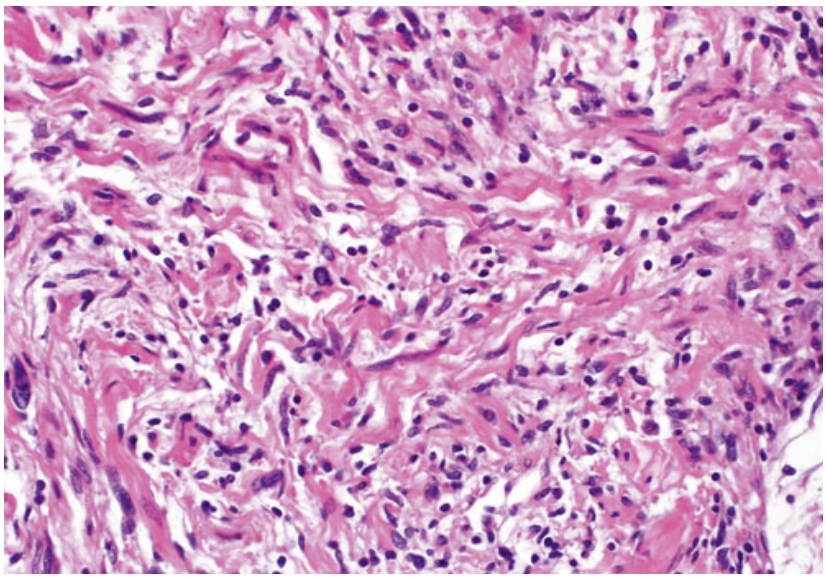


Figure.31 [115] : aspect microscopique de TMGNP, contenant des cellules de broche disposés dans l'entrelacement faisceaux et les cellules tumorales contenant avec hyperchromatique, agrandies noyaux et les contours ondulés, X400

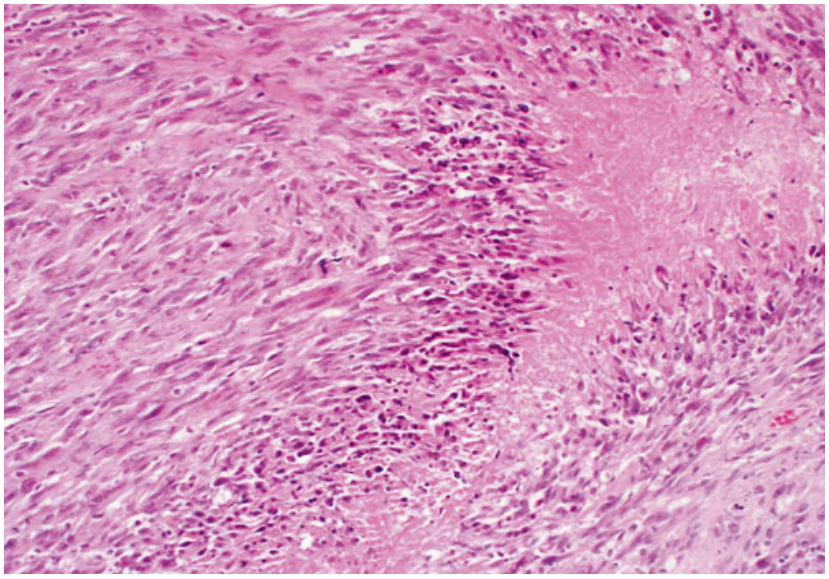


Figure.32 [115] : MPNST avec des zones de nécrose géographique, X200

4- L'immunohistochimie :

IL n'y a pas de marqueurs spécifiques de TMGNP. Cependant plusieurs marqueurs sont souvent utilisés afin de différencier ces tumeurs des autres diagnostics différentiels (mélanome, fibrosarcome, synovialosarcome monophasique, léiomyosarcome ou plus rarement neurofibrome et schwanome cellulaire) [20].

Les marqueurs les plus souvent utilisés sont la protéine S100 qui est positive dans environ 50 à 60% des TMGNP conventionnelles. Cette positivité est en règle focale intéressant un petit nombre de cellules (excepté pour les TMGNP épithélioïdes) **(**Fig.33). Les autres marqueurs comme la protéine basique de myéline (MBP), la Leu7 sont positives dans 50% des cas, alors que le marqueur HMB45 et le cytokératine sont négatifs [6]. Une variété de protéines de régulation du cycle cellulaire peut également être détectée par l'immunohistochimie, faisant la différence entre des tumeurs de haut et de bas grade. La p16 et p27 ont tendance à être positives en bas grade de TMGNP, alors que l'expression de p53 nucléaire surtout en haut grade de ces tumeurs [115].

Par ailleurs, les éléments hétérotopiques présentent des marquages spécifiques : la tumeur de Triton maligne exprime la desmine et la myogénine. Les éléments épithéliaux dans une TMGNP glandulaire expriment les pankératines et l'EMA (Epithelial Membrane Antigen). La classification histo-pronostique repose sur l'évaluation de la différenciation tumorale, de l'index mitotique et de la nécrose tumorale (système de *grading* des tumeurs des tissus

mous de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer [FNCLCC]) [6,41, 115].

Une analyse multivariée récente a montré que la survie à cinq ans des patients ayant une MPSNT dépendait de la taille tumorale et du niveau d'expression de la P53 en immunohistochimie [127].

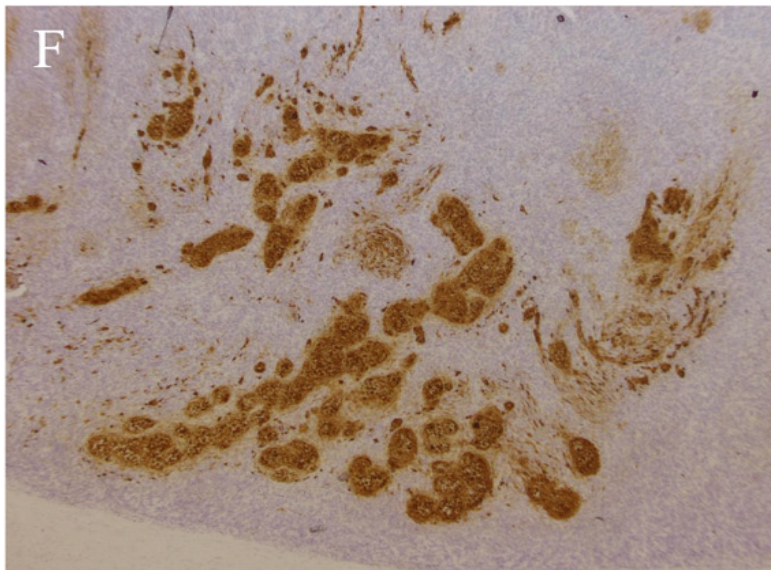


Figure.33 [6] : Expression immunohistochimique focale de la protéine S100

5-Les variantes des TMGNP

a-TMGNP type épithélioïde [2, 6, 49 ,115]

Les TMGNP épithélioïdes sont une variante très rare (< 5 % des TMGNP), non associée à la neurofibromatose de type 1 ou à une tumeur bénigne des gaines des nerfs, de localisation sous-cutanée dans 2/3 des cas (bien limitée) et profonde dans 1/3 de cas (moins bien limitée) et de taille variant de 1

à 14 cm (moyenne : 5 cm), touchant surtout les gros troncs nerveux (nerf sciatique et plexus brachial).

Histologiquement, il s'agit d'une prolifération uninodulaire (forme superficielle), ou multinodulaire mal limitée (forme profonde) constituée de grandes cellules épithélioïdes agencées en cordon sou nids cohésifs, séparés par un stroma fibromyxoïde. Les cellules ont un cytoplasme abondant éosinophile ou amphophile, un gros noyau vésiculaire avec un nucléole net, pouvant prendre un aspect pseudomélanocytaire (Fig.34).

L'immunohistochimie montre une expression diffuse de la PS100 (Fig. 35) et NSE (Neuron specific enolase), mais sans expression des autres marqueurs mélaniques. À noter, une expression focale possible des cytokératines dans cette forme épithélioïde et une perte d'expression de la protéine INI-1 (SMARCB1) dans 50 % des cas.

Dans ces formes épithélioïdes, les problèmes de diagnostic différentiel se font avec :

- ✓ Un mélanome : Il faut rechercher une lésion de mélanome in situ (si superficiel) et d'antécédent de mélanome cutané ou muqueux et La positivité des marqueurs mélaniques (HMB45, Melan A, PNL2)
- ✓ Un carcinome : Il faut rechercher les antécédents carcinomateux et la positivité des marqueurs épithéliaux.
- ✓ Un sarcome à cellules claires : La présence d'un transcrit de fusion *EWSR1-ATF1* ou *EWSR1-CREB*, lié à une translocation spécifique t (12 ; 22) ;

- ✓ Un sarcome épithélioïde : La positivité diffuse des marqueurs épithéliaux et perte d'expression de la protéine INI-1(SMARCB1).

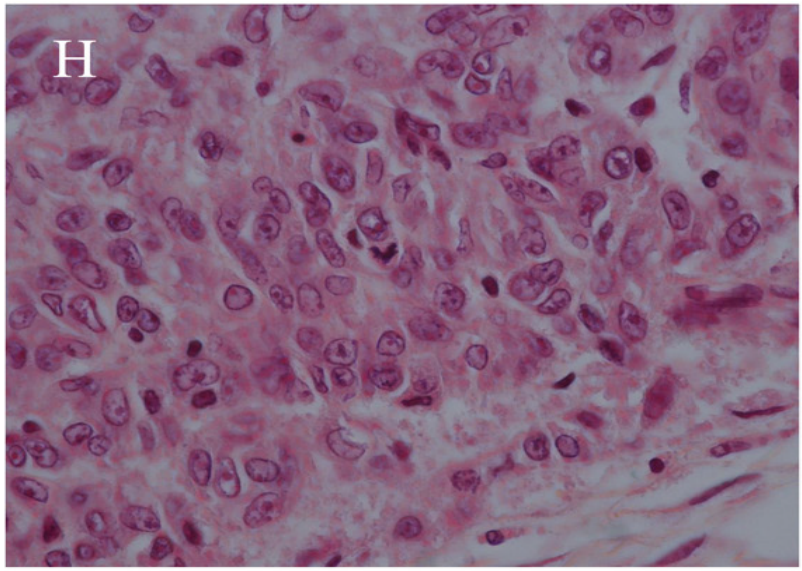


Figure.34 [6] : Les cellules tumorales sont épithélioïdes et présentent un cytoplasme éosinophile avec un noyau comportant un nucléole volumineux. De nombreuses mitoses sont présentes



Figure.35 [6] : Expression immunohistochimique intense et diffuse de la protéine S100

b-Tumeur maligne Triton [128, 129] :

C'est une variante avec différenciation rhabdomyoblastique appelée tumeur « triton », de haut degré de malignité, récidivante, métastasiante et de mauvais pronostic. Elle peut être sporadique mais surtout associée à une NF1 [115]. WOODRUFF et al [130, 131] ont proposé la classification tumeur maligne à triton, en établissant trois critères :

- Tumeur avec atteinte du nerf périphérique chez un patient NF1.
- La majorité des cellules de la tumeur sont les cellules de Schwann.
- la présence de rhabdomyoblastes.

Les tumeurs malignes triton sont composées d'un stroma typique de MPNST, avec la caractéristique ajoutée de rhabdomyoblastes, qui apparaissent généralement rondes avec un cytoplasme éosinophile, les cellules sont allongées avec des stries transversales, les sarcomères peuvent être démontrées ultrastructuralement (ME).

Les éléments rhabdomyoblastiques sont généralement positifs, tels que la desmine, la myoglobine ou de l'actine de muscle (Fig.36, 37)

L'immunohistochimies montre une positivité pour les marqueurs desmine, MYOD1, musculaire spécifique actine (MSA), et myogénine, la protéine S100 est positive dans 50% à 90%.

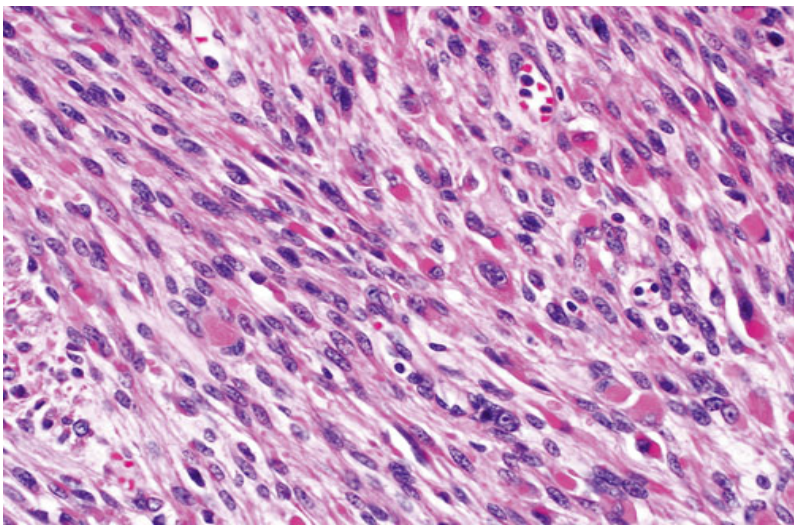


Figure.36 [6] : Tumeur maligne de triton. La lésion se compose de deux éléments abondants neuronaux et myogéniques, cytoplasme éosinophile et contours arrondis, X400

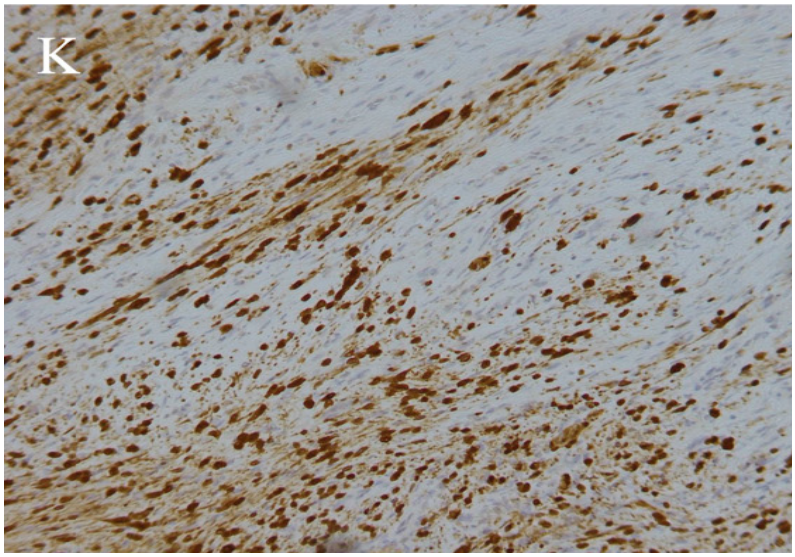


Figure .37 [6] : Expression immunohistochimique de la desmine. Les cellules rhabdomyoblastiques présentent une positivité cytoplasmique intense avec la desmine

c-TMGNP à différenciation glandulaire [115, 134,136]:

La présence de composante glandulaire dans une tumeur des nerfs périphériques, même si elles sont bien différenciées doit faire suspecter sa malignité. Un certain nombre des tumeurs de la gaine des nerfs périphériques surviennent dans le cadre d'une NF1 comme le cas de Schwannome malin glandulaire rapporté par GARRE en 1892 [132, 133]. Il s'agit d'une forme très rare dont moins d'une trentaine de cas ont été rapportés dans la littérature.

Les inflexions glandulaires sont plus fréquentes dans les formes malignes que dans les formes bénignes de tumeurs nerveuses. Le secteur glandulaire est souvent réduit. Les glandes sont revêtues d'un épithélium le plus souvent cylindrique, mais parfois cubique ou à cellules claires (Fig.38). Ces cellules épithéliales n'ont pas de critères cytologiques de malignité. Elles peuvent comporter une différenciation neuroendocrine nette avec l'expression de la chromogranine, de la sérotonine, somatostatine et parfois NSE (neuro specific enolase) les marqueurs neuro-endocrinens. Ces glandes n'ont pas d'assise de cellules myoépithéliales, à la différence des inclusions glandulaires bénignes. Les parois glandulaires, parfois kystisées mais ne sont pas revêtues par des cellules nerveuses à la différence des pseudokystes présents dans les schwannome bénin. Le principal diagnostic différentiel est le synovialosarcome biphasique [132,134]. La mise en évidence d'un transcrit de fusion spécifique des synovialosarcomes peut s'avérer nécessaire pour différencier les deux tumeurs [135].

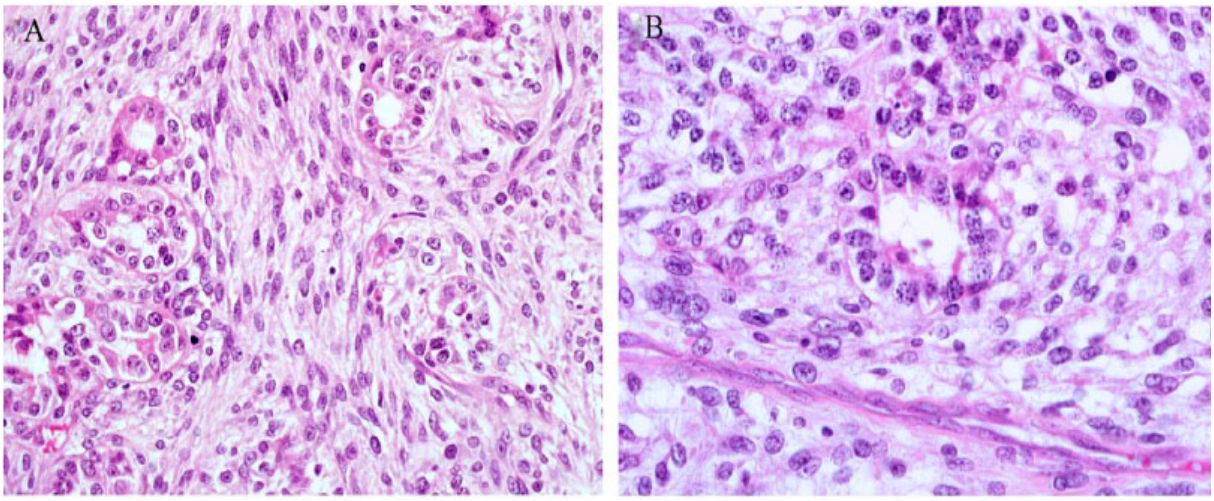


Figure.38 [136]: La composante glandulaire comprend des couches simples de cellules épithéliales cubiques avec des noyaux vésiculaires ovoïdes montrant atypie minime et des quantités modérées de cytoplasme amphiphile ou clair, et sans activité mitotique, la stratification cellulaire ou formations papillaires. Les glandes sont en grande partie bien formées, bien que plus focalement, ils aient un aspect plus primitif criblé.

d-Périneurinome malin [115, 137, 138, 139]

Les tumeurs malignes de la gaine des nerfs d'origine perineurial sont extrêmement rares (moins de 5%). Ces tumeurs ne sont pas associées à la NF1 [115,137]. Ils ont une tendance de se présenter comme de grosses tumeurs ressemblant à des sarcomes des tissus mous.

L'architecture est semblable à un périneurinome bénin, à une TMGNP type épithioidale. Les coupes histologiques montrent une tumeur partiellement circonscrite de cellules fusiformes atypiques disposées en faisceaux de balayage noyées dans une matrice mucoïde avec des verticilles focal et pléomorphisme nucléaire (moyenne index mitotique de 7/10 champs de forte puissance). Le

profil immunohistochimique et positif pour la vimentine et l'antigène de membrane épithéliale (EMA), GLUT-1 et la Claudine-1 tandis que la PS-100 est négative. [115,137, 138, 139].

Le pronostic est comparativement plus favorable que celui de la classique MPNST, les récidives et les métastases distantes ne sont pas rares [115,137].

6-Tumeurs des gaines des nerfs périphériques à malignité intermédiaire :

➢ Schwannomes mélanotiques [6, 141, 142, 143, 144] :

Se sont des tumeurs des gaines nerveuses, rarement métastasiantes, constituées exclusivement de cellules de Schwann produisant de manière variable de la mélanine [140] Malgré sa dénomination, elle est actuellement considérée comme une entité à part et non comme une variante d'un schwannome conventionnel. Certains auteurs [141] ont proposé de modifier son nom en « Tumeur maligne schwannienne mélanotique » (malignant melanotic schwannian tumor) ou en « Tumeur maligne neurectodermique mélanotique » (malignant melanotic neural crest tumor).

Génétique : une amplification ou une délétion du bras court du chromosome 2 (2p16) a été rapporté dans plus de 80 % des cas (patients présentant un complexe de Carney comme chez les cas sporadiques) dans une des plus larges séries publiées (46 patients) [142].Dans la dernière série de 40 cas publié récemment, ces tumeurs présentent un profil d'expression différent par rapport aux Schwannomes conventionnels et aux mélanomes [141].

Etiologie : La moitié des patients sont atteints par le complexe de Carney, caractérisé par une pigmentation tachetée de la peau, une suractivité endocrinienne et des myxomes. Le complexe de Carney, de transmission autosomique dominante, est lié dans la moitié des cas à des mutations germinales inactivatrices du gène suppresseur de tumeur *PRKAR1A* (17q22-24). Le second locus responsable est situé sur le bras court du chromosome 2 (2p16) mais le gène d'intérêt (probablement un oncogène) n'est pour l'heure pas identifié [142, 143].

Épidémiologie : Décrite initialement par Millar en 1932 comme « une tumeur mélanique maligne des cellules ganglionnaires sympathiques » [144], elle est actuellement classée dans les tumeurs des gaines des nerfs du fait notamment qu'elle est constituée exclusivement de cellules de Schwann. Rare (environ 200 cas publiés), cette tumeur atteint le sujet adulte avec un pic d'incidence à la 4 décade avec une légère prédominance féminine.

Localisation : La moitié des cas atteignent les nerfs spinaux et les ganglions para spinaux (cervical et thoracique notamment) suivis par le tractus gastro-intestinal (nerfs du système nerveux autonome : sympathique et parasympathique) [6]

Macroscopie : De taille variant de 1 à 7 cm (médian : 3,2 cm), ces tumeurs présentent à la coupe, une coloration noire, brune, voire bleue, avec remaniements kystiques et hémorragiques [6,141]

Microscopie : Tumeur non encapsulée composée de cellules fusiformes et/ou épithélioïdes pigmentées organisées en nids ou faisceaux. La majorité des cellules sont de taille intermédiaire, avec un cytoplasme plus ou moins abondant

éosinophile ou amphophile. La cellularité quoique variable est souvent assez importante. Les noyaux, nucléolés à chromatine fine, bien que réguliers, peuvent être hyperchromatiques. La moitié des cas contiennent des psammomes/calcosphérites (schwannome mélanotiqueps ammomateux) et la moitié de ces patients présentent un complexe de Carney [6] (Fig.39).

Immunohistochimie: Les cellules tumorales sont diffusément positives avec la PS100, HMB45 et MelanA, le marqueur de prolifération Mib1 est le plus souvent < 5 % (90 %des cas).

Le schwannome mélanotique pose essentiellement un problème de diagnostic différentiel avec un mélanome conventionnel. Bien qu'il n'existe pas de caractéristiques clinico-pathologiques spécifiques pour distinguer un schwannome mélanotique d'un mélanome, la localisation para-vertébrale, la morphologie essentiellement fusiforme (plutôt que épithélioïde/plasmacytoïde), une mélanine épaisse, la présence de psammomes et un index mitotique relativement faible plaide pour le diagnostic de schwannome mélanotique. Il est par ailleurs essentiel de préconiser un examen clinique et dermatologique détaillé à la recherche de mélanome cutané ou muqueux [6].

TORRES-MORA [141] rapporte dans l'une des séries publiée (40 cas) un risque métastatique pour les tumeurs présentant un index mitotique > 2/10 HPF.

Toutefois, il s'agit d'une tumeur à potentiel métastatique (pulmonaire, hépatique) évalué entre 25 à 44 % [143] et ceux malgré leur apparence clinique bénigne.

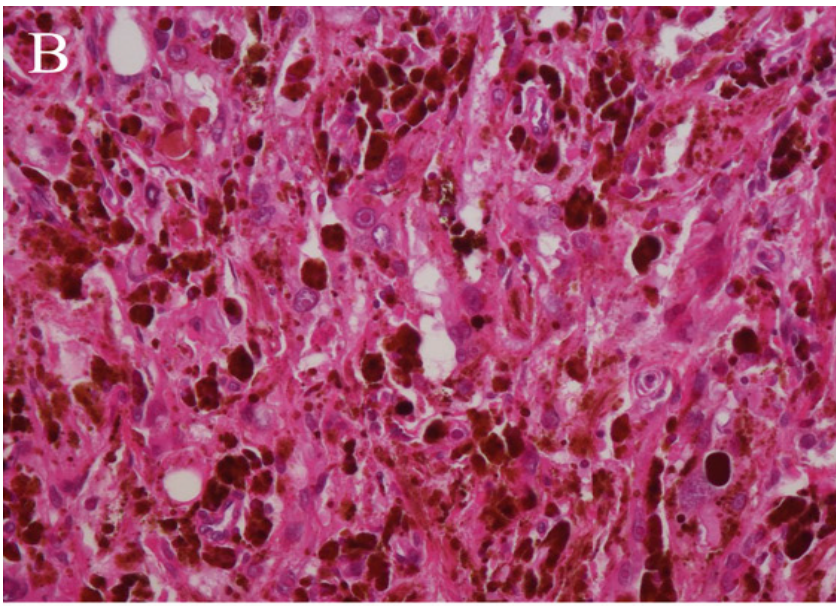


Figure.39 [6] Schwannome mélanotique : regroupement de cellules tumorales épithélioïdes ou fusiformes comportant au sein de leur cytoplasme un pigment brunâtre

Tableau XIII Comparatif montrant les différents aspects des TMGNP [87]

	Morphologie	Immunohistochimie
Forme épithélioïde	Une prolifération uninodulaire/ multinodulaire. Les cellules ont un cytoplasme abondant éosinophile ou amphophile un gros noyau vésiculaire avec un nucléole net	Espression diffuse PS100 NSE+ HMB45- Melan A-
Forme glandulaire	Les glandes sont revêtues d'un épithélium le plus souvent cylindrique, mais parfois cubique ou à cellules claires	PS100+ Chromogranine+ Sérotonine+ Somatostatine+ NSE+/-
Tumeur maligne à triton	Rhabdomyoblastes, qui apparaissent généralement rondes avec un cytoplasme éosinophile, les cellules sont allongées avec des stries transversales	Desmine+ MYOD1+ MSA+ Myogénine+ PS100 positive dans 50% à 90%.
Périneurinome malin	Cellules fusiformes atypiques disposées en faisceaux de balayage noyées dans une matrice mucoïde	PS100 (-) Vimentine + EMA+ Glaudine+ Glut-1+

7- Diagnostic différentiel : [6, 115]

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques doivent être distinguées des tumeurs bénignes des nerfs périphériques et des autres sarcomes malins. Mais malheureusement, il n'y a pas des caractéristiques histologiques spécifiques permettent la différenciation fiable de MPNST [6, 115, 142].

a-D'un Schwannome

Anciennement dénommée « neurilemomme » ou « neurinome » présente un aspect macroscopique assez typique, ce sont des lésions de taille le plus souvent inférieure à 5 cm, blanc-jaunâtre à la coupe. Elles sont pratiquement toujours encapsulées par l'épinèvre, elles refoulent, sans l'envahir, le nerf aux dépens duquel elles se sont développées.

Sur le plan histopathologique, elles présentent deux composantes architecturales caractéristiques, fréquemment intriquées, appelées types A et B d'Antoni :

- ✓ **Le type A d'Antoni** comprend une prolifération assez dense de cellules fusiformes, à noyaux allongés et contournés, aux cytoplasmes à limites indistinctes. Ces cellules sont agencées en courts faisceaux, pouvant former des palissades, des images d'enroulement ou des nodules de Verocay dans les formes les mieux différenciées, caractérisés par deux rangées compactes de noyaux régulièrement alignés séparés par des prolongements fibrillaires.

- ✓ **Le type B d'Antoni** est moins organisé et moins cellulaire. Les cellules sont disposées irrégulièrement dans un stroma lâche, microkystique, en « nid d'abeille », traversé de fibres collagènes et ponctué de cellules inflammatoires.

b-D'un neurofibrome :

On distingue 5 formes clinico-pathologiques basées sur 3 types architecturaux distincts [6]

- ✓ Localisé (cutané et intraneural) ;
- ✓ Diffus (cutané et massif des tissus mous) ;
- ✓ Plexiforme (Le neurofibrome plexiforme et le neurofibrome diffus massif des tissus mous se rencontrent quasi exclusivement dans un contexte de NF1).

-Le neurofibrome localisé cutané constitue la forme la plus fréquente, survenant le plus souvent de manière sporadique et ne présentant pas de risque significatif de transformation maligne. Microscopiquement, il est composé de faisceaux entrecroisés de cellules à différenciation schwannienne, fusiformes aux noyaux sombres et ondulés, non mitotique, mêlés à des bandes de collagène et à des plages de matériel mucoïde. Le stroma peut contenir quelques mastocytes et lymphocytes. À l'inverse, le neurofibrome localisé intraneural qui peut se développer à partir de tous les nerfs (crânien, spinal ou système autonome, distal ou proximal) prend un aspect d'élargissement fusiforme segmentaire macroscopique et constitue tout comme le neurofibrome plexiforme le précurseur possible d'une MPNST.

-Le neurofibrome plexiforme se définit par l'atteinte d'un plexus nerveux ou de différents faisceaux d'un nerf de calibre moyen ou gros (aspect typique en « sac devers »). D'un point de vue microscopique, l'aspect est celui d'un nerf « désorganisé ». Les faisceaux nerveux sont épaissis et présentent un aspect entrelacé tourbillonnant ; l'endonèvre est augmenté de volume constitué par un

stroma myxoïde contenant de petites cellules rondes et étroites, séparant les cordons de cellules de Schwann. Il s'y associe un épaississement diffus de l'épinèvre et du périnèvre.

-Le neurofibrome diffus massif des tissus mous, est une forme rare, pathognomonique de la NF1, qui se caractérise par une infiltration massive des tissus mous et du muscle strié, le plus souvent atteignant une large région anatomique (membre) et qui peut histologiquement présenter une composante plexiforme ; toutefois, la transformation maligne de cette forme est rare.

c-D'un neurofibrome atypique

(Bénin versus malin) : chez les patients porteur d'une NF1, la distinction entre un neurofibrome atypique et une TMGNP de bas grade est le plus souvent problématique, particulièrement sur micro-biopsie. Selon la dernière publication 2013 des « tumeurs du système nerveux périphériques » de l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology), la présence de quelques mitoses dans un neurofibrome plexiforme ne suffit pas à porter le diagnostic de malignité, il faut en plus une hypercellularité, une augmentation de taille des noyaux (> 3 × les noyaux d'un neurofibrome classique) et un hyperchromatisme nucléaire. La présence isolée d'un de ces critères est insuffisante au diagnostic de malignité. Certains auteurs incluent également un autre critère : l'apparition d'une architecture fasciculée (non présente dans les neurofibromes conventionnels). Certaines techniques complémentaires peuvent être d'une aide au diagnostic : en immunohistochimie une augmentation du marqueur de prolifération Mib1 (Ki-67), en biologie moléculaire (par technique FISH ou de CGH-array par la mise en évidence d'altérations moléculaires relativement spécifiques dans ce cadre

diagnostique des MPNST en particulier une délétion des gènes CDKN2A et CDKN2B.

d-D'un mélanome

A cellules fusiformes, il faut rechercher de lésion de mélanome in situ et d'antécédents de mélanome cutané ou muqueux, positivité diffuse de la PS100 (les autres marqueurs mélaniques HMB45 et Melan A sont la plupart du temps négatifs dans les mélanomes à cellules fusiformes). De plus, les MPNST (hors contexte de NF1) sont très rarement superficiels. En définitif, face à une tumeur maligne cutanée à cellules fusiformes PS100+ diffuse, le diagnostic de mélanome est à privilégier. Par ailleurs, la présence de métastase ganglionnaire plaide contre le diagnostic de MPNST.

e-D'un synovialosarcome (SS)

L'aspect morphologique d'une MPNST peut être identique à un SS dans sa forme monophasique avec une vascularisation hémangio-péricytaire. Le seul aspect morphologique permettant d'exclure un SS est la présence de cellules pléomorphes. En immunohistochimie, ces deux tumeurs peuvent présenter une positivité focale avec la PS100 mais le CD34 est en règle négatif dans les SS à la différence des MPNST. La mise en évidence d'un transcrit de fusion *SS18-SSX1* ou *SS18-SSX2*, lié à une translocation spécifique t(X, 18) permet de poser de manière formelle le diagnostic de SS.

f-D'un léiomyosarcome

Il se caractérise par de Longs faisceaux se coupant à angle droit, cellules au cytoplasme abondant éosinophile, positivité des marqueurs musculaires lisses (actine musculaire lisse, desmine et surtout H-caldesmone).

g-D'un liposarcome dédifférencié :

(Particulièrement en situation rétro-péritonéale). Une surexpression de MDM2 (Murine double minute 2) en immohistochimie se rencontre dans les TMGNP mais il n'existe pas d'amplification du gène MDM2 dans les TMGNP à l'inverse des liposarcomes dédifférenciés

h-D'un périneuriome bénin :

Cette entité est rare, correspond à une prolifération néoplasique intraneurale de cellules périneurales, cellules assurant habituellement un rôle de barrière en, périphérie des fascicules nerveux. Elle a longtemps été considérée comme une neuropathie hypertrophique.

Macroscopiquement, on observe un nerf d'aspect épaissi de façon segmentaire, pâle. Sur le plan microscopique les cellules périneurales prolifèrent tout au long de l'endonèvre, s'agençant de façon concentrique autour des fibres nerveuses pour donner un aspect en pseudobulbe d'oignon. Les éléments tumoraux expriment en immunohistochimie la vimentine (filament intermédiaire des cellules mésenchymateuses) et l'antigène épithélial de membrane (EMA). Elles n'expriment, revanche, ni la PS100, ni la GFA

i-D'un neurome :

Ces lésions sont secondaires à une régénération anarchique des éléments constitutifs des nerfs myélinisés, avec enchevêtrement irrégulier de faisceaux de cellules de Schwann hypertrophiques, de cellules endoneurales et d'axones plus ou moins hyalinisés. Elles sont consécutives à la section d'un nerf, avec des phénomènes de dégénérescence wallerienne et de régénération schwannienne et axonale. Les plus classiques sont le neurome traumatique (d'amputation), ou le

neurome de Morton, caractérisé par sa localisation au niveau de nerfs digitaux plantaires.

8-Problématique du diagnostic anatomopathologique :

En l'absence de contexte de NF1, le diagnostic anatomopathologique des MPNST sporadiques peut être très difficile. Les critères diagnostics positifs reconnus par l'OMS sont soit le développement à partir d'un nerf périphérique ou d'une tumeur bénigne préexistante, soit la mise en évidence d'une différenciation schwannienne qui est souvent difficile à affirmer.

L'aspect morphologique des cellules est rarement typique d'une différenciation schwannienne, ce qui, associé à l'absence de critère immunohistochimiques spécifique de TMGNP (la PS100 étant exprimée par les cellules de mélanome, et d'autres sous types histologique de STM, comme les synovialosarcome et le sarcome indifférenciés), rendent parfois ardu le diagnostic différentiel entre une TMGNP sporadique et une de ces tumeurs. Les progrès dans le diagnostic pathologique, avec les nouveaux outils immunohistochimiques et moléculaires (le marquage par l'HMB45 pour les mélanomes, la recherche du transcrit de fusion SYT-SSX spécifique du synovialosarcome) ont permis de mieux identifier ces diagnostics différentiels, facilitant ainsi indirectement le diagnostic des TMGNP. Dans les séries les plus anciennes, l'absence de ces outils a inévitablement conduit à des confusions diagnostiques et vraisemblablement conduit à surévaluer le diagnostic de TMGNP.

IX-Bilan d'extension [119]

Après l'évaluation radiologique de l'extension tumorale et la réalisation de la biopsie, l'étape du diagnostic est complétée par la gradation de la tumeur, dont le but est de détecter des métastases locales et à distance. L'identification des métastases pulmonaires, osseuses, cérébrales et abdominales nécessite respectivement la réalisation de l'imagerie. La tomographie par émission de positons (PET) n'est pas un examen standard.

Les métastases des TMGNP sont hématogènes et ou suivent le trajet des gaines nerveuses. Les métastases à distance sont localisées surtout aux poumons, au foie et aux os [2,5, 50]. Elles apparaissent dans un délai moyen de deux ans, délai d'autant plus court qu'il existe une neurofibromatose de type 1 [5,50].

-Extension loco-régionale :

L'examen clinique :

- ✓ Apprécié le volume, la mobilité par rapport aux tissus avoisinants (os).
- ✓ Recherche des nodules tumoraux satellites et des adénopathies régionales.

La radiographie à la recherche d'une réaction périostée ou un envahissement de l'os.

L'IRM précise au mieux l'extension loco-régionale de la tumeur.

-Extension générale :

Le bilan d'extension paraclinique comporte plusieurs examens complémentaires et vise à rechercher la présence ou l'absence de métastases de certains organes cibles. Il est demandé en fonction des signes d'appels.

-Radiographie du thorax /TDM pulmonaire.

-Scintigraphie osseuse à la recherche d'une atteinte à distance.

-Echographie abdominale /TDM abdominale

-TDM cérébrale.

-Echographie cervicale.

Dans la littérature la localisation secondaire la plus fréquente était les poumons. ANGHILERI et al [42] ont rapporté que 79 (38,5%) des patients parmi 205 avaient présenté un récidive locale, le délai médian de rechute était de 9 mois entre (2 et 159), 87 patients parmi 205 ont présenté des métastases à distance, les plus fréquentes étaient localisées au niveau du poumon (62 cas) et 23 cas aux niveaux extra-pulmonaires (12 os, 4 foie, 3 ganglions lymphatique, 1 cerveau, 1 tissus mous). Le délai médian pour ceux qui ont développé les métastases à distance était de 13 mois (1-177 mois).

HURBAN et al [48] ont rapporté que 17(40%) patients avaient une ou plusieurs récidives locales, et le risque de récidive locale est corrélée avec le type de chirurgie pratiqué et la présence des marges chirurgicales positives, le délai médian était de 12 mois. 28 patients (65%) avaient des métastases à distance, au niveau du poumon (22cas), os (9 cas), plèvre (6 cas), rétropéritoine (4cas), diaphragme (3cas) , ganglion lymphatique (2cas), foie (2cas), paroi

thoracique (2cas), tissu mous (2cas), hile pulmonaire, péricarde, glande thyroïde et glande surrénale (un cas chacune). Le délai moyen d'apparition de métastases chez les patients atteints de NF1 était de 18 mois, et de 14 mois en absence de NF1.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 9 enfants parmi 24 ont présenté une récidive locale dans un délai moyen de 6 mois. Les métastases à distance sont apparues chez 4 patients, deux au niveau du poumon, une au cerveau et une à la colonne vertébrale avec un délai moyen de 9 mois.

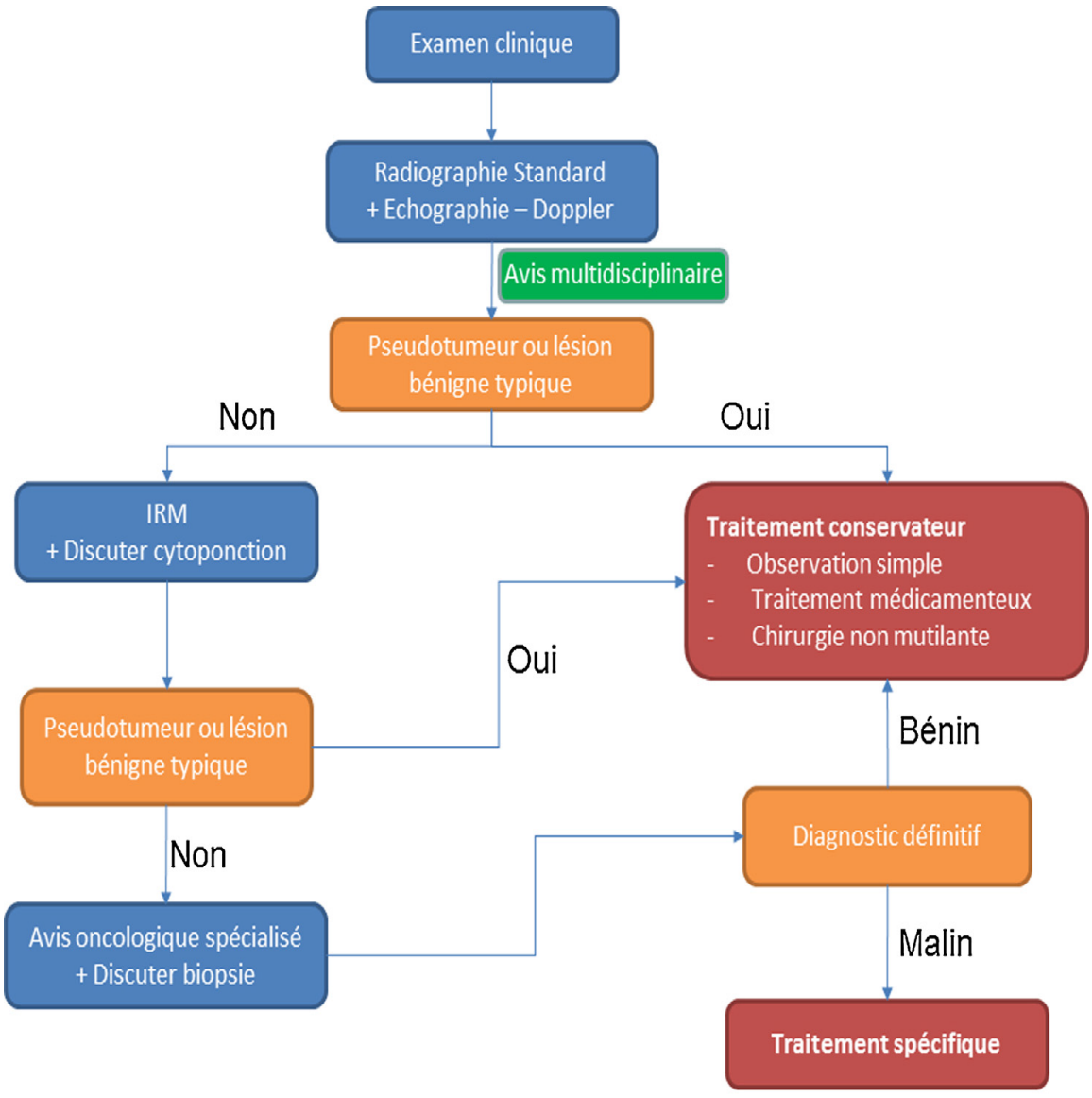
L'étude de DUCTMAN et al [46] (16 cas pédiatriques) a montré que 6 enfants ont présenté une récidive locale, deux de ces patients ont eu deux récidives. Cinq patients avaient des métastases, le site principal était le poumon (4 cas) et le squelette (1 cas). La durée moyenne de survie après le diagnostic était de 1,8 an entre (13 mois et 3 ans).

DECOU et al [32] ont rapporté que 11 enfants parmi 29 ont présenté une récidive après le diagnostic initial. Les récidives locales ont survenu chez 7 enfants, métastatiques chez 4. Les sites de métastases étaient le poumon chez (2cas), le cerveau et la colonne vertébrale lombaire (1 cas chacune). Le délai moyen de survenue de récidive était de 11mois (entre 3-104).

Dans notre étude un patient avait présenté deux récidives locales dans un délai de 18 mois, une nouvelle récidive avec métastase pulmonaire est survenue dans un délai de 12mois. L'autre patiente a présenté une récidive locale dans un délai de 2 ans.

X- Stratégie diagnostic : [146]

La rareté et la méconnaissance des masses tumorales malignes chez l'enfant, expliquent le retard diagnostique fréquent et la prise en charge initiale inadéquate en cas de chirurgie première sans examen exploratoire. La chirurgie première doit être réservée aux cas de lésions typiquement bénignes d'un point de vue clinique ou radiologique après un bilan radiologique fiable et un avis spécialisé. L'étude cytologique doit, chaque fois qu'elle est réalisable, être pratiquée avant l'intervention et au besoin par une équipe spécialisée, afin de conforter le diagnostic de bénignité et autoriser soit une surveillance simple, pour peu que le diagnostic soit confirmé et que la lésion soit peu gênante, soit une exérèse sans marge. L'exérèse chirurgicale ne doit en aucun cas être réalisée en première intention sans diagnostic préalable ou lorsqu'un doute, même fiable, sur la possibilité de malignité persiste. Une stratégie diagnostique en présence d'une masse des parties molles d'allure tumorale chez l'enfant est proposée :



Stratégie diagnostique en présence d'une masse des parties molles d'allure tumorale chez l'enfant [146].

XI-Profil thérapeutique :

Compte tenu de la rareté de cette pathologie, la stratégie thérapeutique des TMGNP n'est pas consensuelle. Comme pour les autres STM Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie.

1-Les principes :

✓ Une résection complète de la tumeur pour éviter les récidives et les complications évolutives

✓ Privilégier un traitement à visée conservatrice le plus possible de l'anatomie et de la fonction

✓ La radio-chimiothérapie est peu efficace sur ces tumeurs sarcomateuses, le traitement de référence est la chirurgie avec comme impératif une exérèse de la masse tumorale avec des marges de sécurité.

✓ Les TMGNP profonds ont une planification chirurgicale beaucoup plus complexe, une prise en charge chirurgicale multidisciplinaire doit être nécessaire. Des gestes de chirurgie plastique et/ou vasculaire voire ostéo-articulaires doivent pouvoir être réalisés. La présence dans l'équipe chirurgicale d'un chirurgien plasticien, vasculaire et orthopédique est fortement recommandée.

✓ Chaque cas s'étudie en fonction du type tumorale de son agressivité, de l'âge du patient et de l'espoir de l'efficacité d'un traitement adjuvant, de l'extension générale ou non de la maladie.

✓ Chez l'enfant, les structures de croissance devraient être respectées au maximum.

2-Les moyens :

2-1 Tumeur résécable :

2-1-1-Traitement chirurgical :

a-Traitement conservateur [119]:

La chirurgie doit cependant être impérativement carcinologique et répondre à des règles strictes afin d'éviter aux patients des exérèses itératives pouvant aboutir à des gestes mutilants qui auraient pu être évités.

Les facteurs de risque de récidive locale liés au traitement et au fait qu'il s'agit déjà d'une récidive sont des marges chirurgicales insuffisantes.

La chirurgie conservatrice poursuit deux objectifs contraires :

- ✓ Assurer le meilleur contrôle local par l'exérèse la plus large possible
- ✓ Garantir un résultat fonctionnel acceptable par une exérèse la moins agressive

Cette offre donne des meilleurs résultats en ce qui concerne à la fois la récidive locale et les métastases à distance.

Il existe plusieurs types de résections : (D'après ENNEKING et al (1983), et CAMPANACCI) [147, 148] (Fig.40) :

- **L'exérèse intra-lésionnelle (I) :** lésion "énucléée", "épluchée à l'intérieur de la pseudo-capsule". Un sarcome n'est jamais une tumeur réellement encapsulée.
- **L'exérèse large (L) :** (qui n'est pas carcinologique, elle emporte la tumeur avec une couche de tissu sain). Le caractère « large » de la chirurgie ne

dépend pas de ce qu'on enlève, mais de la qualité des marges chirurgicales définie par l'anatomopathologiste sur l'ensemble de la périphérie de la tumeur. Le risque de récidive locale est plus élevé entre (15 à 30%)

- **L'exérèse radicale (R) :** Comporte l'ablation de l'os entier et de toutes les loges anatomiques envahies même partiellement par la tumeur, des insertions musculaires hautes aux insertions musculaires les plus basses ; elle permet d'enlever, avec la tumeur visible, la totalité des nodules de perméation régionaux, assurant ainsi un contrôle tumoral efficace même en l'absence de traitements adjuvants.) Le risque de récidive est le plus bas (02 %).

- **L'exérèse marginale (M) :** C'est une exérèse complète avec un plan de dissection au contact de la capsule tumorale. Elle est nécessaire pour préserver les axes vasculo-nerveux importants. Le risque de récidive est de 40% à 60%.

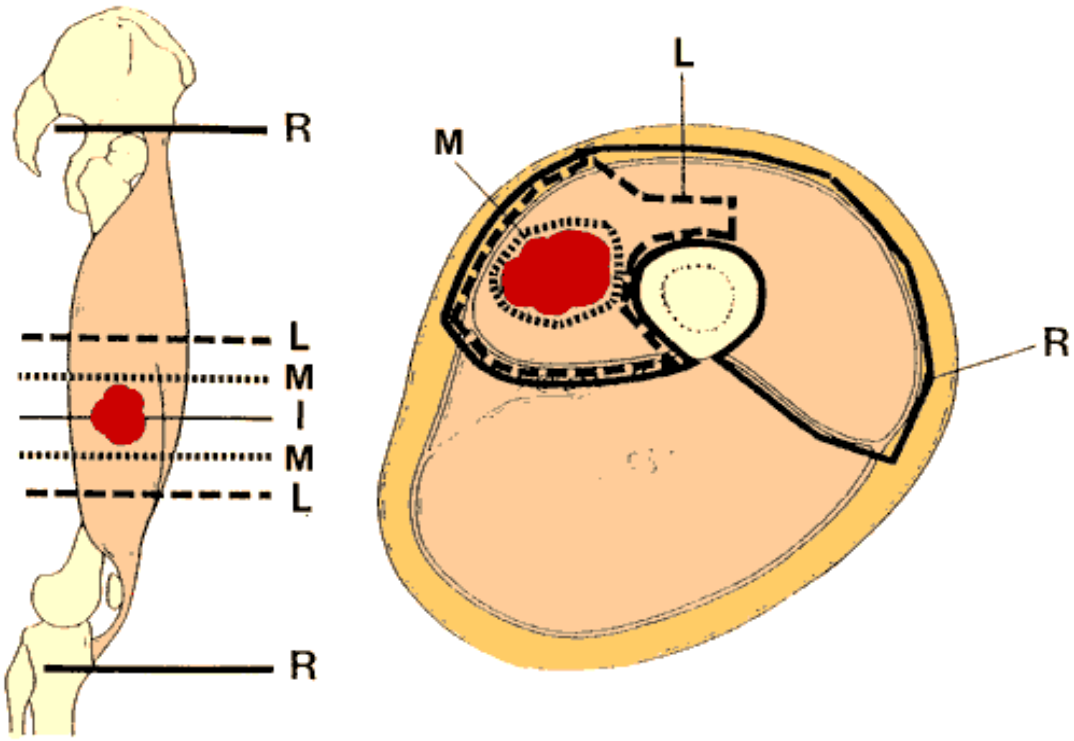


Figure.40 [149] : Montrant les différents types chirurgicaux en cas de STM

La résection du tronc nerveux : elle se fait en zone saine et doit être complétée, par une greffe, ou par un enfouissement scrupuleux de l'extrémité proximale (risque de névrome).

b-Traitement radical :

➢ **L'amputation** [119, 147, 148]

L'amputation ou la désarticulation consiste à sacrifier entièrement le membre atteint et parfois nécessaire en cas de tumeur volumineuse envahissant des structures nerveuses multiples dont l'exérèse, malgré les différents procédés de reconstruction, ne permettrait pas l'emploi du membre atteint. L'amputation

n'assure aucune sécurité carcinologique donc elle ne doit pas être opposée à la résection.

Les indications des amputations découlent donc des contre-indications des résections à savoir : Monstrueux envahissements des parties molles, interventions multiples, les formes étendues inaccessibles à une chirurgie complète et séquelles de radiothérapie

c- Règles générales de l'exérèse chirurgicale [119] :

La voie d'abord doit se faire dans l'axe des membres, de façon à pouvoir repérer en premier les structures éventuellement limitantes que sont les vaisseaux et les nerfs et à pouvoir sectionner le ou les muscles en amont et en aval de la tumeur.

La chirurgie doit être effectuée en un bloc, tumeur entourée de tissu sain d'emblée. Les zones de section étant bien définies sur l'imagerie préopératoire en fonction des contraintes anatomiques. Lors de l'intervention, des clips de repérage sont placés au niveau des sites où les marges sont minimales.

On effectue le moins de décollements cutanés possible afin de limiter les sites opératoires susceptibles de récidives. Dans les cas d'envahissement musculocutané important, il faut prévoir en préopératoire la mise en place d'un lambeau musculocutané de couverture.

Dans certains cas, il existe des envahissements vasculaires pouvant amener à la réalisation de pontages. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique. La cicatrice doit être axiale sauf dans les plis de flexion, de façon à pouvoir être reprise facilement en cas de récidive. Il faut donc proscrire les plasties types plasties en Z. Il est essentiel d'inclure le trajet biopsique dans la ligne d'incision

future et de ne jamais ouvrir les loges anatomiques contenant les éléments nobles du membre.

Le seul traitement à visée curative des TMGNP est basé sur l'exérèse chirurgicale complète, c'est à dire emportant une marge de tissu sain péri-tumoral, avec des limites d'exérèse microscopiquement saines (R0). Cette chirurgie doit être planifiée, une fois le diagnostic anatomopathologique fait, et réalisée par un chirurgien spécialiste dans la prise en charge des sarcomes. En cas de chirurgie inadaptée, microscopiquement (R1) ou macroscopiquement (R2) incomplète, le principe d'une reprise chirurgicale est à discuter, éventuellement après un traitement « néoadjuvant » [150, 151, 152]

COLIN et al [153] ont rapporté que MPNST a le taux le plus élevé de récidive locale des sarcomes, soulignant la nécessité des résections larges, de nombreux auteurs ont montré que les amputations offrent la meilleure chance de survie à long terme si la tumeur est localisée au niveau des extrémités [5, 48, 50]. Par ailleurs BOLTON et al [154] ont proposé une chirurgie épargne des TMGNP avec des marges de résection de 1cm. Dans les cas ou la marge de 1cm n'est pas réalisable, une amputation est préconisée.

L'étude de LONGHI et al en 2010 [35] montre que la survie globale sans rechute à 5ans est observée chez 26% des patients, traités chirurgicalement avec des marges d'exérèses négatives.

FREIDRICH et al [45] ont rapporté que l'ablation chirurgicale complète de la tumeur est le plier de traitement, mais la possibilité de résection chirurgicale est dépendue de la topographie et le siège de ces tumeurs.

DUCTMAN et al [46] ont mentionné que 8 enfants parmi 16 ont été traités par l'excision de la tumeur ce qui a nécessité l'amputation chez 4 patients. Selon son étude le traitement radical lorsqu'il est possible est le traitement de choix.

DECOU et al [32] montre que le facteur pronostique le plus important était la résécabilité tumorale. Jusqu'à 65% environ de survie à 5 ans pour les patients qui ont subi une chirurgie carcinologique. L'intervention chirurgicale était l'exérèse carcinologique dans 12 cas (43%), l'amputation dans 4 cas (14%), et une biopsie exérèse dans 12 cas (43%).

Une étude italienne de 24 cas [47] chez l'enfant a rapporté que 10 patients ont subi une chirurgie radicale avec des marges microscopiques saines, trois patients ont subi une résection résiduelle microscopique marginale, et huit ont subi une chirurgie intra-lésionnelle avec tumeur résiduelle macroscopique. Leur étude avait montré que la chirurgie radicale est le pilier du traitement: la survie à 10 ans était de 80% pour le sous-groupe de patients ayant subi une résection complète de la tumeur, mais seulement de 14% pour les patients ayant subi une chirurgie non radicale (avec tumeur résiduelle macroscopique ou microscopique après la chirurgie). Cette étude a rapporté que l'élimination complète de la tumeur est en corrélation stricte avec la taille et le siège de la tumeur. L'exérèse complète a été obtenue chez 35% des patients ayant une tumeur localisée au niveau des extrémités, et 31% chez les patients ayant une localisation au niveau du tronc ou de la région cervico-faciale (même si aucune corrélation significative entre le site et le résultat n'était évident).

Un cas d'un enfant âgée de 14 ans a été rapporté par LECHQAR et al en 2012 [53], la résection tumorale était complète avec des limites de résections saines. L'évolution à été marquée par la présence d'une récidive locale pour laquelle elle a malheureusement eu une désarticulation de la hanche.

Chez nos patients, la résection chez le 1er patient était large et conservatrice du membre. Chez le 2ème enfant, la localisation proximale n'a pas permis une résection carcinologique alors que chez la 3ème patient , la chirurgie initiale n'était pas carcinologique, la reprise ne l'était pas aussi à postériori ce qui explique l'apparition ultérieure de nodules sur le trajet du nerf radial.

Dans la littérature, tous les auteurs s'accordent sur le fait que le traitement est avant tout chirurgical .Il est, en effet, important de réaliser une exérèse de toute la lésion en gardant des marges saines afin d'éviter une récidive locale [5, 32, 47, 48].

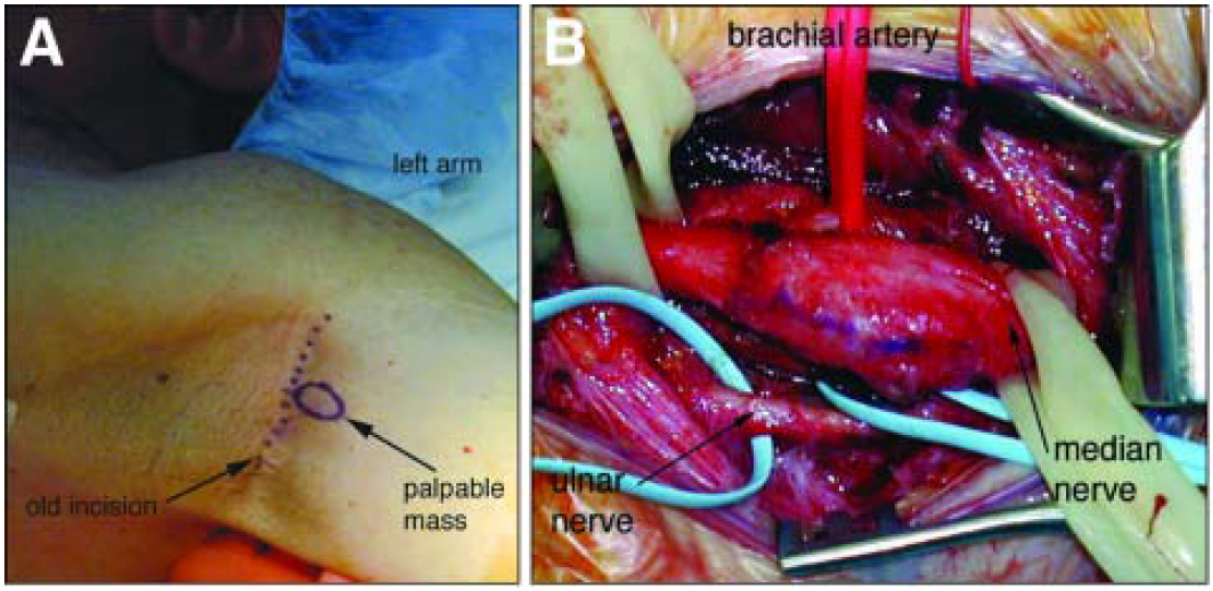


Figure.41 [87] : Vue préopératoire (A) et per-opératoire (B) d'un schwanome malin siégeant au niveau l'aisselle du bras gauche.

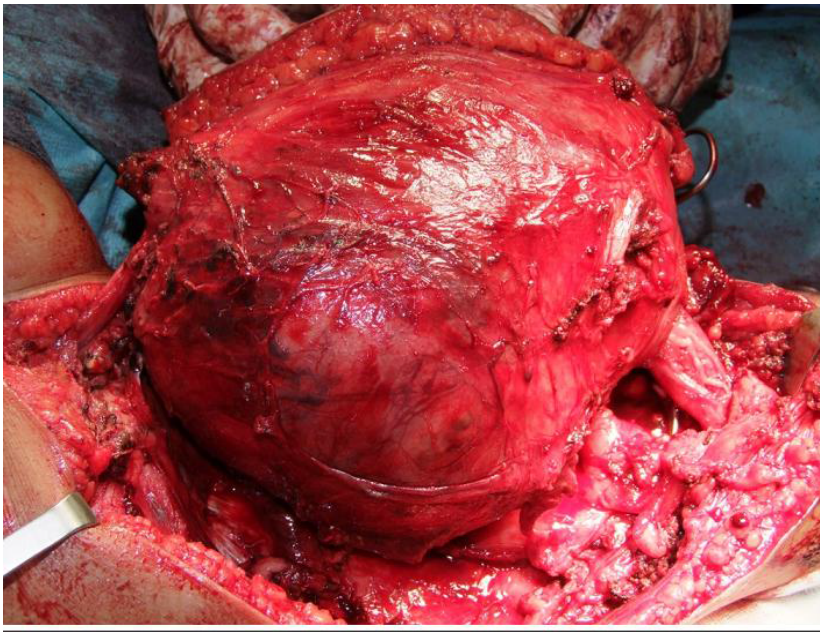


Figure.42 [53] : Aspect per-opératoire d'une tumeur siégeant au niveau de la cuisse gauche, englobant le nerf sciatique.

2-1-2- Traitements adjuvants et néoadjuvants : chimiothérapie / radiothérapie :

a-Chimiothérapie [31, 155] :

De nombreuses stratégies très différentes ont été développées au cours du temps pour les protocoles d'oncologie pédiatrique des sarcomes des tissus mous par rapport aux protocoles adultes. Puisque des taux de réponse à la chimiothérapie sont assez élevés chez les enfants dans la littérature. La chimiothérapie, pour sa part, agit très peu sur la TMGNP [31]. Cependant, quelques essais thérapeutiques limités ont été décrits chez l'enfant et ont rapporté des résultats encourageants [46].

Dans les TMGNP, la chimiothérapie est surtout utilisée en phase de la maladie métastatique et en situation dite "adjuvante", c'est à dire : après la chirurgie.

Peu de médicaments sont actifs dans les TMGNP. La **doxorubicine** semble la plus efficace L'addition d'**ifosfamide** semble intéressante, ils peuvent être administrés en monothérapie exclusivement ou en combinés avec d'autres traitements.Une chimiothérapie néoadjuvante peut être donnée dans certains cas, permettant de diminuer substantiellement la taille de la tumeur et permettre ainsi une chirurgie plus aisée [155].

Parmi les sarcomes des tissus mous pédiatriques, les TMGNP sont considéré comme les moins sensibles à la chimiothérapie, et sont très agressifs que les autres sarcomes.

Il est plus difficile de recommander une chimiothérapie adjuvante pour les patients ayant subi une intervention chirurgicale. Le protocole European Pediatric Soft Tissue Sarcoma (EpSSG NRSTS 2005) recommande le même traitement dans le groupe de type «adulte» et recommande comme traitement adjuvant ifosfamide-doxorubicine chez les patients ayant une tumeur de plus de 5cm [31].

Peu de médicaments ont été efficaces dans les TMGNP, la Prise de doxorubicine en monothérapie ou une combinaison de la doxorubicine et ifosfamide objective une réponse partielle de 20 à 25%. Dacarbazine a été noté plus tard pour avoir une activité contre ces tumeurs et a été combinée avec la doxorubicine.

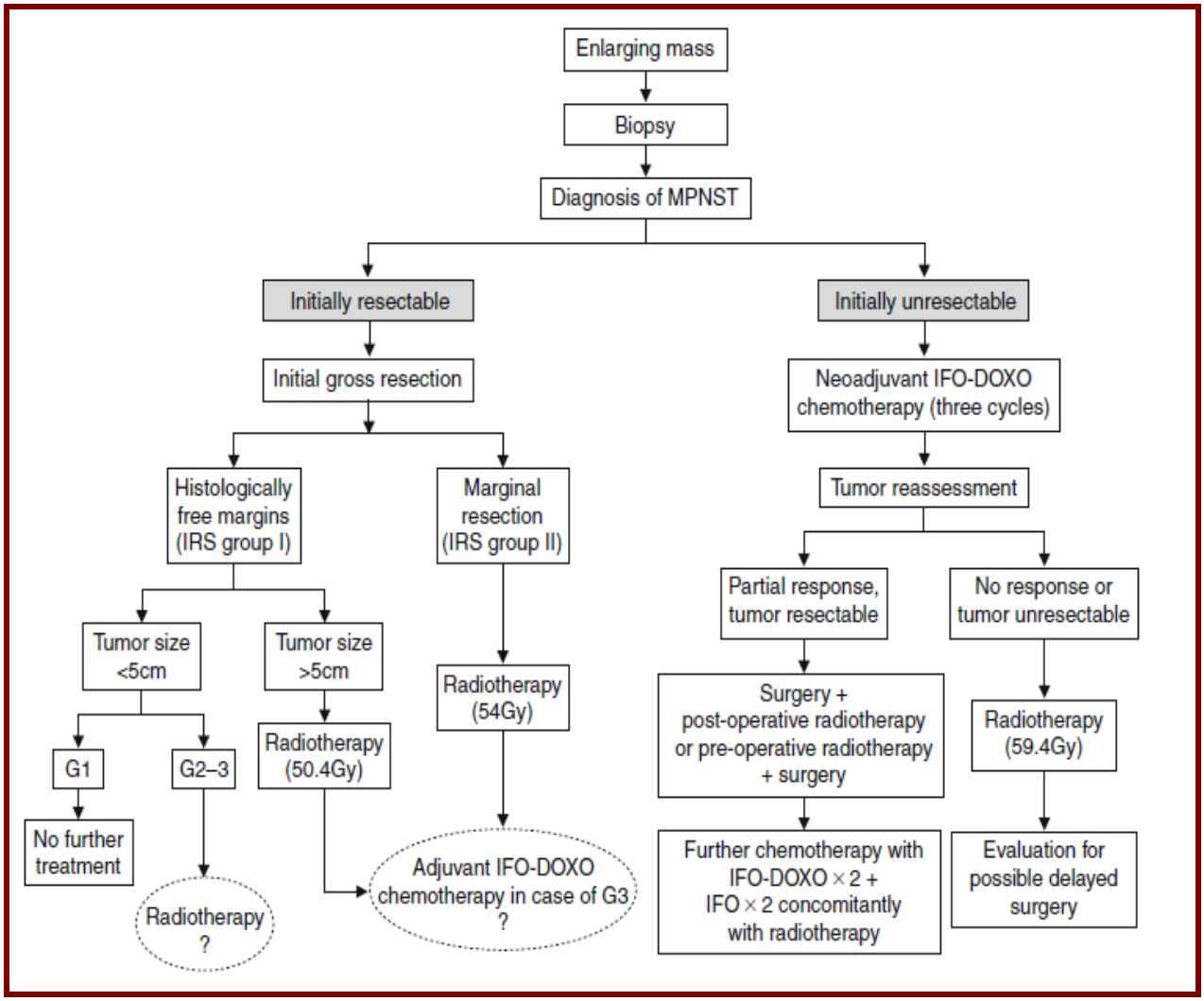
Les Oncologues pédiatres sont encore douteux sur la chimiothérapie systémique pour Les TMGNP, Certaines données assez que l'ifosfamide dose complète (soit 9 g / m2 / cycle) et la doxorubicine (75 mg / m2 / cycle) peuvent avoir un impact positif plus important qu'on le croit généralement, lorsqu'il est administré chez les patients jeunes [31].

b- Radiothérapie [31] :

La radiothérapie a un rôle bien défini dans le traitement des sarcomes des tissus mous, mais l'âge du patient doit toujours être gardé à l'esprit lors de la planification de radiothérapie pour les enfants afin de garder ses séquelles au minimum. Elle est néanmoins capable d'améliorer le contrôle local et la survie globale chez les patients atteints de TMGNP. La radiothérapie externe doit être recommandée absolument après résection marginale initiale, après une large résection de tumeurs de grande taille, même lorsque la tumeur est inférieur à 5 cm, étant donné le risque élevé de récidive locale. Pour les patients atteints de tumeurs jugées non résécables au moment du diagnostic, la possibilité de la chirurgie et la radiothérapie retardée doit être discutée et ces modalités combinées pour fournir le meilleur traitement local pour chaque patient. Les doses de radiothérapie doivent être définies en fonction de la différence de risque de défaillance locale (à savoir 50GY après résection complète, 54Gy après résection marginale, 60Gy dans le cas de tumeurs inopérables).

La radiothérapie postopératoire chez l'adulte est recommandée par le Consensus Oncology Group [156] dans le cadre d'une politique de traitement uniforme pour les TMGNP, tout comme d'autres sarcomes des tissus mous de haut grade, même si les marges chirurgicales saines sont obtenues. La

radiothérapie adjuvante doit être administrée chaque fois que possible pour moyenne activité à des lésions de haut grade et pour les tumeurs de bas grade après une excision marginale. Le moment de l'irradiation (avant ou après la chirurgie) est à discuter [157].



Schémas montrant la gestion pratique des TMGNP, tel que défini le groupe d'étude européen des sarcomes des tissus mous en pédiatrie [31].

IRS = Intergroupe étude rhabdomyosarcome

IFO-Doxo = ifosfamide doxorubicine

G = grade

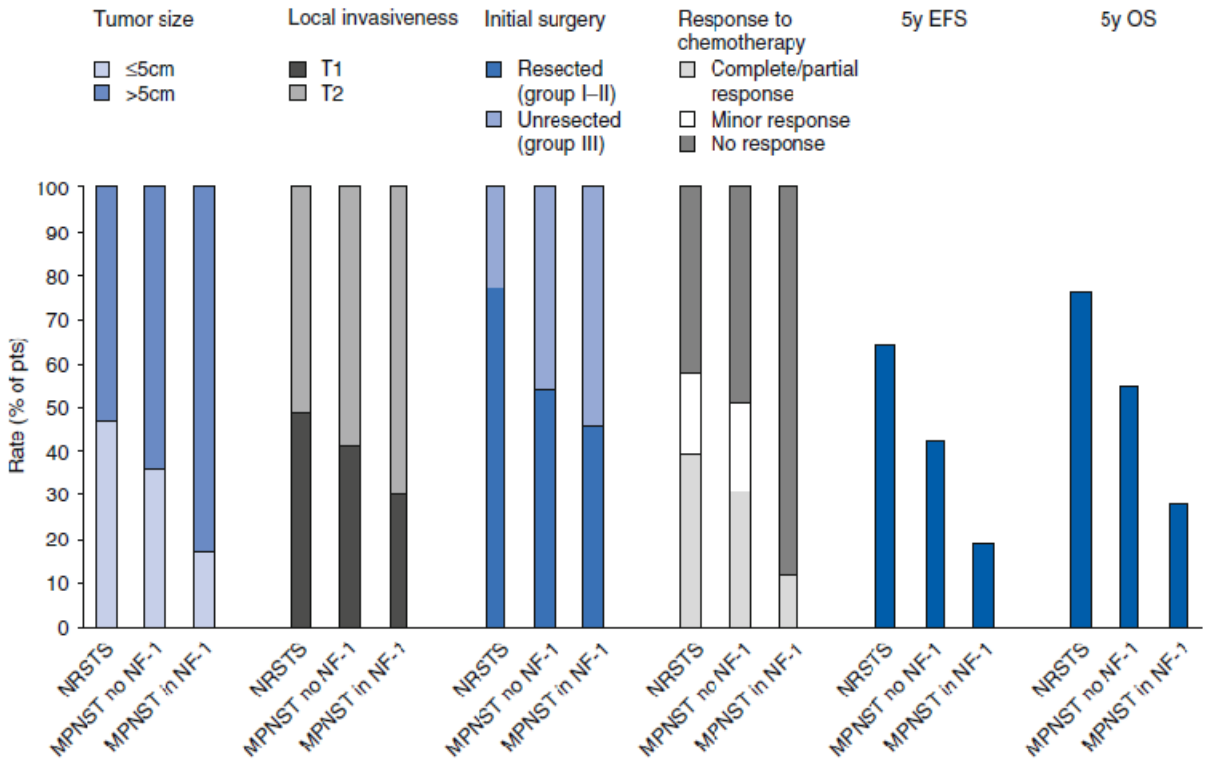


Figure.43 [31] : Comparaison des groupes de patients (NRSTS) et des patients avec (MPNST) avec et sans neurofibromatose de type 1 (NF-1). Les différences dans le taux des résultats cliniques (taille de la tumeur, envahissant locale), la qualité de la chirurgie initiale, les réponses à la chimiothérapie, et les résultats finaux après 5 ans.

NRSTS =Sarcomes des tissus mous non-rhabdomyosarcome

EFS = survie sans événement; OS = survie globale; pts = patients.

Le principe d'un traitement néoadjuvant doit être discuté au cas par cas en RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire) pour les tumeurs superficielles de haut grade > 5cm, les tumeurs profondes de haut grade et < 5cm ou profondes de bas grade >5cm. Bien qu'elle ne rattrape pas une chirurgie inadaptée, en présence d'une maladie non résécable d'emblée, ou d'exérèse nécessitant une chirurgie mutilante.

Le profil risques-avantages du rayonnement adjuvant chez les patients atteints NF1 doit être soigneusement discuté avec tous les patients en vue du risque accru de sarcomes radio-induits.

La radiothérapie postopératoire est indiquée dans les TMGNP de haut grade ou lorsque les limites d'exérèse sont envahies [119].

Pour KAR et al [88], les tumeurs de grande taille ou profondes constituent également une indication à la radiothérapie adjuvante. La chimiothérapie reste encore un sujet de controverse, elle peut être utile dans le traitement des métastases ou en préopératoire lorsque la tumeur est de grande taille et jugée au début non résécable.

LONGHI et al [43] ont rapporté que la radiothérapie adjuvante était bénéfique chez certains patients, par contre les patients ayant reçu une chimiothérapie ont eu des résultats défavorables. D'autres études dans la littérature ont mentionné des résultats similaires. WONG et al [41] ont rapporté que les patients ayant ont reçu une radiothérapie adjuvante avaient un taux de survie plus élevé pour ceux qui ne l'ont eu pas. Dans son étude, l'utilisation de la curiethérapie plus la radiothérapie externe avaient amélioré le contrôle local de la maladie et avaient augmenté le taux de survie.

Dans l'étude de DUCTMAN et al de 120 cas [5], les auteurs ont rapporté que la chimiothérapie à base doxorubicine a produit jusqu'à 15% de réponse chez certains patients. Cependant, la chimiothérapie adjuvante n'a pas modifié de façon significative la survie globale des patients atteints de TMGNP.

WANEBO et al [50] ont rapporté un cas traité avec la polythérapie à base de doxorubicine, après deux échecs de traitement chirurgical, le taux de survie sans rechute à 10 ans a pu être obtenu.

HASAN et al [54] ont rapporté le cas d'une fille âgée de 08 ans traitée par chirurgie large suivie de chimiothérapie à base d'antinomycine D, vincristine et le cyclophosphamide. Ce protocole a été utilisé en 4 cycles et complété par la vincristine à 3 intervalles d'une semaine durant 1 an. L'enfant n'a pas présenté aucune rechute pendant 02 ans.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 19 enfants parmi 24 ont reçu de la chimiothérapie qui se composait de cycles mensuels alternés de la doxorubicine ainsi que de vincristine, cyclophosphamide, et dactinomycine. Les trois premiers patients n'ont pas reçu la dactinomycine. La réponse n'a pas été satisfaisante (27%) avec une rémission complète histologique chez un seul patient. Les cinq patients qui restent n'ayant pas reçu de chimiothérapie, deux étaient en vie, et trois sont décédé de leur maladie après avoir eu une récidive locale.

CARLI et al [158] ont rapporté que 19 enfants ont subi une chimiothérapie adjuvante avec VAIA (vincristine, dactinomycine, l'ifosfamide et la doxorubicine) mais le taux de réponse était à 30% seulement.

DUCTMAN et al (16 cas pédiatriques) [46] ont rapporté que le traitement chirurgical agressif avec chimio adjuvante peut se révéler plus efficace, mais leur série exclut des données précises pour la chimiothérapie.

Le cas d'une nourrisson âgée de 7 mois a été rapporté par THOMAS et al [55], la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie à base de vincristine, dactinomycine et cyclophosphamide (ACC) pendant 2 ans sans rechute.

DECOU et al [32] ont rapporté que la chimiothérapie adjuvante n'affecte pas significativement la survie dans leur étude. Mais l'utilisation de la curiethérapie suivie de la radiothérapie externe chez 3 patients ayant subi une chirurgie non carcinologique a donné des résultats encourageants.

2-2-Tumeurs métastatiques ou non résécables :

a. Chimiothérapie conventionnelle [159] :

Le traitement de référence des STM métastatiques est la doxorubicine, qui permet d'obtenir un taux de réponse objective entre 15 et 20% [160, 161], avec une survie globale médiane, pour les patients métastatiques, autour de 12 mois. L'adjonction d'une seconde drogue (ifosfamide, dacarbazine), ne permet pas d'améliorer la survie globale par rapport à la doxorubicine seule, mais permet d'améliorer le taux de réponse objective (avec des réponses entre 26 et 32% [139, 140].

Les données concernant l'efficacité de la chimiothérapie spécifiquement sur les TMGNP sont peu nombreuses.

Une étude rétrospective a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne à base d'anthracyclines et / ou d'ifosfamide [162] chez les patients porteurs de TMGNP (175 patients) à ceux porteurs d'autres types de STM (2500 patients). Ce travail a colligé les données de 12 études conduites par l'EORTC (randomisées ou non). Cette étude n'a pas permis d'objectiver de différence entre les 2 groupes en terme de réponse objective (respectivement 21% et 22 %), de survie sans progression (17 et 16 semaines), ou de survie globale (48 et 51 semaines). En revanche, le traitement par l'association doxorubicine et ifosfamide a permis d'obtenir un taux de réponse plus élevé (mais non précisé dans l'article) que celui obtenu avec la doxorubicine seule, mais sans amélioration de la survie globale Une seule étude prospective s'est spécifiquement intéressée à l'efficacité de la chimiothérapie sur la seule population de patients porteurs de TMGNP métastatiques.

Dans une de phase II [163], la chimiothérapie consistait en deux cycles d'une association par adriamycine / ifosfamide, suivis de deux cycles d'une association par étoposide / ifosfamide. Quarante huit patients (33 MPNST sur NF1 et 15 sporadiques) ont été inclus. Ce traitement a permis d'objectiver un taux de réponse de 17,2% pour les patients atteints de NF1 et de 33,3% pour les sporadiques. Outre ce fait, cette étude permet de souligner le rôle potentiel de l'étoposide dans le traitement des MPNST (drogue marginale dans les STM). Ce constat semblerait être supporté par un travail qui a retrouvé, sur 52 tumeurs, une surexpression de la topoisomérase 2 (la cible de l'étoposide) chez 62% des cas [164], et des données cliniques de « case report » rapportant deux cas de réponses prolongées chez deux patients traités par l'association de carboplatine et d'étoposide [165].

Enfin, une étude rétrospective a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne entre patients NF1 et sporadiques dans des populations pédiatriques. Ce travail a colligé les données de 167 patients, exclusivement pédiatriques (âge médian 11 ans) inclus dans 8 études comparatives menées par les groupes sarcome allemands (CWS) et italiens (ICG) [157].

Les traitements de première ligne utilisés dans ces études étaient des poly-chimiothérapies variées, ne comportant pas systématiquement une anthracycline. Ce travail témoigne de la moindre chimosensibilité des TMGNP sur NF1 par rapport aux sporadiques, avec des taux de réponse objective de 17,6% versus 55% pour les sporadiques.

b. Thérapies ciblées [159]:

Les résultats décevants des chimiothérapies conventionnelles et l'identification d'anomalies moléculaires dans les TMGNP, ont conduit à évaluer l'apport de thérapies ciblées dans un petit nombre d'essais.

Ainsi, le constat d'une forte expression, ou de la surexpression de l'EGFR par certaines MPNST ont conduit à évaluer l'efficacité de l'Erlotinib, inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR dans une étude de phase II [166] chez 24 patients, dont 15 avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie. Toutefois, les résultats sont décevants, puisqu'aucune réponse objective n'a été observée, et la survie sans progression médiane est de 2 mois.

Aucune réponse objective parmi les patients porteurs de MPNST (douze patients inclus) n'a été observée dans une étude de phase 2 évaluant le Sorafenib (un inhibiteur de nombreuse tyrosine kinases, dont le VEGFR) chez des patients porteurs de STM métastatiques prétraités [167].

Il convient de souligner l'efficacité du Pazopanib (inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de nombreux récepteurs transmembranaires, dont les VEGFR 1, 2 et 3, et les PDGFRα et β) validé par l'essai PALETTE [168]. Il s'agissait d'une étude de phase 3, randomisée contre placebo, ayant inclus 373 patients atteint de STM progressifs après un traitement de référence par anthracyclines. Les résultats ce cette étude, avec une amélioration de la survie sans progression médiane par le pazopanib (4,6 mois) comparé au placebo (1,6 mois), a permis l'obtention d'AMM du Pazopanib dans le traitement des STM (à l'exception des liposarcomes) métastatiques en échec des anthracyclines. On notera que dans cette étude, le nombre de patients porteurs de TMGNP (classés dans le groupe « autres types », non leiomyosarcome, non liposarcome et non synovialosarcome) n'est toutefois pas précisé.

Enfin, des cas de réponses spectaculaires et prolongées ont été rapportés dans la littérature sous traitement par Vémurafenib [169] chez des patients dont la tumeur était porteuse de la mutation V600E de BRAF.

XII- Résultats du traitement et pronostic :

Les TMGNP sont des sarcomes agressifs, de mauvais pronostic, la survie globale des patients varie de 23 à 69% à 5 ans en fonction des séries [5, 41, 42, 47, 50,170] (Tableau XIV).

Ces tumeurs, tout comme les autres sarcomes des tissus mous, présentent une diffusion métastatique par voie hématogène atteignant en premier lieu le poumon, suivi par l'os, la plèvre, le foie, le cerveau. Une atteinte ganglionnaire est exceptionnelle (sauf dans les MPNST épithélioïdes) [2, 171].

Les données de la littérature, basées sur des séries rétrospectives, (dont les plus volumineuses comportent entre 120 et 205 patients), souvent monocentriques, s'accordent pour dire que les TMGNP sont des maladies agressives à haut risque d'extension métastatique, et de pronostic péjoratif.

Tableau XIV: Montre le taux de survie et de mortalité à 5ans dans différentes séries.

	5 ans de survie %		
	Récidive locale	**Métastase à distance**	**Mortalité**
Ducatman et al [5]	42%	28%	34%
Hurban et al [48]	40%	65%	39%
Wong et al [41]	49%	49%	52%
Anghileli et al [42]	27,3%	26,2%	39,9%
Longhi et al [43]	33%	41%	NR
Casanova et al [47]	21%	33%	21%
Decou et al [32]	25%	14%	64%

Les facteurs pronostiques sont [41, 50, 159] :

a-La taille tumorale, avec un seuil néanmoins variable en fonction des études (entre 5 et 15cm). C'est le seul facteur pronostique identifié dans la quasi-totalité des études publiées [38]. HRUBAN et al [36] ont constaté que des patients atteints de tumeurs de moins de 10 cm avaient une meilleure survie que ceux qui ont des tumeurs de plus de 10 cm. DUCATMAN et al [5] ont rapporté que les patients atteints de tumeurs de moins de 5 cm avaient 54% de survie à 5 ans.

Par contre chez l'enfant, le nombre réduit des cas de TMGNP, ne permet pas de déterminer avec précision le poids du facteur taille tumorale.

b-La localisation axiale de la tumeur a également été désignée pour être un facteur important pour la survie [50], cela pourrait être lié à la différence de taille de la tumeur et la possibilité de réaliser une résection chirurgicale complète à des sites différents. Les patients atteints de tumeurs dans l'abdomen, du bassin, ou de la poitrine auraient pu rester asymptomatique jusqu'à ce que la lésion atteigne une grande taille. D'autre part, les tumeurs localisées au niveau des extrémités, la tête et du cou, ces régions sont plus visibles et les tumeurs pourraient être diagnostiquées plutôt. SORDILLO et al [170] ont signalé que le taux de survie est significativement meilleur chez les patients ayant une atteinte au niveau des extrémités.

c-Le grade de la tumeur et le stade de la maladie sont significativement corrélées à la survie. Le grade tumoral a été en partie déterminé par le taux mitotique et la présence de la nécrose [50]. HRUBAN et al [48] ont constaté que les patients atteints de tumeurs contenant plus de 20 mitoses / 10 HPF avaient un

taux de survie inférieur à ceux avec moins de mitoses. Ce qui concorde aussi avec l'étude de RANEY et al [171]. Une autre étude avait rapporté que la présence de nécrose tumorale supérieure à 25% de la superficie de la tumeur était un facteur pronostique défavorable [50]. En revanche, l'étude DUCATMAN et al [5], n'ont trouvé aucune corrélation significative entre la survie et la teneur ou taux mitotique. Leur étude a révélé d'autres facteurs pronostiques défavorables, tels que la taille de la tumeur, la présence de NF1, pour remplacer l'effet de grade histologique.

d-L'impact pronostique du statut NF1 reste encore débattu. Il est essentiellement retrouvé dans les séries les plus anciennes [5, 41, 170].

Une méta analyse sur des données publiées, parue en 2012, a analysé l'effet pronostique du statut NF1 sur plus de 1800 patients atteints de MPNST (inclus dans 48 études rétrospectives, auxquels s'ajoutaient les données d'une nouvelle série de 179 patients, traités dans 3 institutions) [172]. Celle-ci a montré qu'en analysant les publications les plus anciennes (antérieures aux années 2000), le pronostic des patients atteints de NF1 était significativement plus péjoratif [5, 50, 170] .Ces données sont en accord avec celles d'une étude observationnelle britannique [173], qui témoigne que la survie des patients NF1 atteints d'une MPNST s'est améliorée au cours des dernières années. L'ensemble de ces résultats suggère que la prise en compte de la problématique spécifique de la surveillance des patients porteurs de neurofibromes plexiformes, la meilleure connaissance des facteurs de risque et le développement des moyens d'imagerie (IRM, PET-TDM) ont permis ces dernières années de diagnostiquer plus précocement la survenue d'une MPNST et de gommer ainsi la différence pronostique imputable à la NF1.

e-La qualité de résection chirurgicale est le temps essentiel pour la prise en charge des TMGNP, la réalisation d'une Chirurgie large avec des marges d'exérèse saines (R0) augmente le taux de survie par rapport à une exérèse locale ou subtotale [47]. Ceci est essentiellement retrouvé dans la littérature [5,44, 46, 50] et concorde aussi avec notre étude.

Dans la littérature, seule la série d'ANGHILERI [42] a identifié l'absence de traitement par radiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante, non précisée) comme de mauvais pronostic.

Conclusion

Les TMGNP sont des tumeurs rares dans la population pédiatrique, elles surviennent souvent dans le contexte d'une neurofibromatose type 1, rarement radio-induites.

En raison de la rareté de cette entité de tumeur peu d'informations sont disponibles sur la gestion clinique en particulier dans le groupe d'âge pédiatrique. L'IRM est l'examen de choix pour faire la distinction entre les tumeurs malignes et les autres diagnostics différentiels. Le diagnostic définitif est établi par l'histologie. La qualité de la première résection chirurgicale représente le pilier du traitement et constitue un facteur pronostique déterminant. Le rôle du traitement adjuvant n'est pas encore clair. Ces tumeurs sont habituellement considérées comme ayant une chimio-sensibilité incertaine mais le pronostic reste péjoratif.

Pour l'avenir, nos espoirs résident dans le développement des nouvelles thérapies dirigé spécifiquement contre les cellules néoplasiques particulièrement la thérapie cible.

A la lumière de nos résultats et de la littérature un certain nombre de recommandations peuvent être proposé :

- A la découverte d'une lésion évoquant une masse d'allure tumorale, une biopsie avec étude anatomopathologique est obligatoire pour poser le diagnostic.
- Le traitement de choix de la TMGNP est la résection chirurgicale complète, la tumeur étant classiquement chimio et radio résistante. Seule une résection totale de la lésion pourrait prétendre prévenir la récidive locale et les métastases à distance.
- Une tumeur de taille <5 cm n'exclut pas une malignité d'une petite masse. Cette notion est d'autant plus vraie qu'il s'agisse d'un enfant.



Résumé

RESUME

Titre : Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques chez l'enfant. A propos de 3 observations originales.

Auteur : M^{lle} Jihane BELAMALEM

Mots clés : Tumeur maligne des gaines nerveuses, schwanome malin, neurofibromatose type 1, nerf, enfant.

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques sont des tumeurs malignes très agressives extrêmement rares chez l'enfant, survenant souvent dans un contexte de neurofibromatose type 1.

Nous avons réalisée au sein du service de traumato-orthopédie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat une étude rétrospective étalée sur une période de 25 ans (entre 1990-2015).

Nous avons colligé 3 cas de tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques. L'âge moyen était de 7,5 ans. Le motif principal de consultation était une masse des parties molles associée à une douleur. Les localisations concernaient la branche motrice du nerf radial, le plexus brachial et le nerf crural. Aucune neurofibromatose n'a été notée. Le traitement chirurgical était l'unique traitement. L'évolution était bonne dans un cas, mauvaise dans un cas et problématique pour le 3ème patient.

Ces tumeurs sont difficiles à diagnostiquer. La prise en charge thérapeutique est commune avec celle des autres sarcomes des parties molles mais présente quelques spécificités.

ABSTRACT

Title: Malignant peripheral nerve sheath tumors in children. About 3 original observations

Auther: M^{lle} Jihane BELAMALEM

Keys words:Malignant nerve sheath, malignant schwannoma, neurofibromatosis type 1, nerve, child.

Malignant peripheral nerve sheath tumors are highly aggressive malignancies extremely rare in children, often occurring in a context of neurofibromatosis type 1.

We performed in the pediatric traumatology-orthopedic department of the children's hospital in Rabat spread a retrospective study over a period of 25 years (between 1990-2015).

We collected 3 cases of malignant peripheral nerve sheath. The average age was 7,5 years old. The main reason for consultation was a soft tissue mass associated with pain. The locations involved the motor branch of the radial nerve, brachial plexus and femoral nerve. No neurofibromatosis was noted. Surgery was the only treatment. The evolution was good in one case, in a case bad and problematic for the third patient.

These tumors are difficult to diagnose. The therapeutic management is shared with that of other soft tissue sarcoma but has some specific features.

ملخص

العنوان: الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب لدى الأطفال. حول ثلاث ملاحظات أصلية

من طرف : الانسة جهان بلمعلم

الكلمات الأساسية: غمد الخبيث العصبية، شفاني الخبيث، نوع الورم العصبي الليفي 1، الأعصاب، الأطفال.

الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب هي أورام خبيثة جد عدوانية، نادرة للغاية لدى الأطفال، وغالبا تأتي في سياق نوع الورم الليفي 1.

أجرينا دراسة استرجاعية في قسم جراحة العظام والكسور في مستشفى الأطفال بالرباط مدة 25 سنة (مابين 1990ـــــ2015).

لقد قدمنا تقرير 3 حالات يعانون من المرض الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب، وكان متوسط سن لدينا 5, 7 سنوات، و كان السبب الرئيسي للاستشارة الطبية هي كتلة الأنسجة اللينة المرافقة بالألم. وكان مكان الإصابة هو العصب الكعبري، الضفيرة العضدية والعصب الفخذي. يلاحظ عدم وجود أي أعراض الورم العصبي الليفي 1. و كانت نتائج العلاج الجراحي جيدة في حالة واحدة، سيئة في حالة و معقدة بالنسبة للحالة الثالثة.

هذا النوع من الاورام يصعب تشخيصه ولديه نفس خصائص العلاج ساركوما آلأنسجة الرخوة. إلا أن لديه بعض الخصائص المحددة.

Bibliographie

[1] **Weiss SW, Goldblum JR**. Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors. Elsevier Health Sciences, 6th Edith. ISBN 978-0-323-04628-2. 2013 Chapitre 28: 855-879.

[2] **Soualhi M, Elouazani H, Chaibainou A, Bouchantouf R**. Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques type épithélioide. Rev Pneumol Clin. 2004;60:50-54.

[3] **Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F**, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. Cancer 2012;118(21): 5339–5348.

[4] **Porter DE, Prasad V, Foster L, Dall GF** et al. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumors: a comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumors. Sarcoma. 2009;756395.

[5] **Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. Cancer. 1986; 5(10):2006-2021.

[6] **Coulon A, Milin S, Laban E, Debiais C, Jamet C, Goujon JM.** Aspect histologique des principales tumeurs des nerfs périphériques. Neurochirurgie. 2009;55:454–8.

[7] **Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder J.-F, Chaix Y, Rodriguez D, Sanson M** et al. Recommandations pour la prise en charge de la NF-1. J Fr Ophtalmol. 2002;2:423-33.

[8] **Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ**, **Tsilout ET** et al. Neurofibromatosis type 2. The Lancet. 2009; 373 (9679):1974-1986.

[9] **Hans VHS, Surov A, Kornhuber M, Behrmann C**. Schwannomatosis. Neurology. 2009; 72 (13) :1188-1189.

[10] **Lapierre F, Rigoard P, Wager M.** Tumeurs des nerfs périphériques. Neurochirurgie, 2009 ; 55 (4) : 413-420.

[11] **Wolkenstein P, Zeller J, Ismaïli N**. Neurofibromatosis. EMC-Pediatr, 2002; 37(4) :1-10.

[12] **Wolkenstein P**. La neurofibromatose 1. Médecine/Science. 2001; 11(17): 1158-67.

[13] **Verocay J**. Zur kenntnis der " Neurofibrome". Beiter Pathol Anat Allg Pathol. 1910; 48:1-68.

[14] **Antoni NRE**. Uber Ruckenmarkstumoren und Neurofibrome. München; Wiesbaden : J.F. Bergmann, 1920, Part 2 ; 03205: 45120354.

[15] **Mason ML**. Presentation of cases. Proceedings of the American Society of Surgery of the Hand. J Bone Joint Surg Am. 1953; 35 (1): 273-275.

[16] **Stout AP.** The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor (neurilemoma). The Am J Cancer. 1935; 24 (4): 751-780.

[17] **Crowe FW, Schull WJ**. Diagnostic importance of café-au-lait spot in neurofibromatosis. Arch intern Med. 1953; 91 (6): 758-766.

[18] **Pietrantoni L, Leonardelli GB**. I Neurilemmomi solitari extracranici dell'estremo cefalico. Tumori, 1958; 44: 1-36.

[19] **Friedman JM, Birch P, Greene C**. National neurofibromatosis foundation international database. Am J Med Genet, 1993; 45(1): 88-91.

[20] **Tchernin D, Aubert S, Lesage A, Cohen M, Maynou C, Cotten A**, et al. Tumeurs des tissus mous. Imagerie Musculo-squelettique : Pathologies Générales (2ème Edition Elsevier Masson. Paris). ISBN: 9782294719240. 2013 ; chapitre 17:529-597.

[21] **Ross MH, Pawlina W**. Histology. Lippincott Williams & Wilkins. Florida. Fifth Edition. ISBN : 0-7817-6790-3 ; 2006; 888 p.

[22] **Stevens A, James L**. Histologie humaine. DeBoeck & Larcier, Bruxelles. Second Edition ISBN : 0-7234-2485-3 ; 1997; 397 p.

[23] **Goujon JM, Bataille B, Menet E** et al. Neurinomas-neurofibromas. Neuro-Chirurgie. 1997; 43 (1): 35-38.

[24] **Woodruff JM**. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. Am J Med Genet.1999; 89 (1):23-30.

[25] **Le Guellec S**. Les tumeurs des gaines des nerfs périphériques. Ann Pathol. Elsevier Masson. 2015: 54-70.

[26] **Ng VY, Scharschmidt TJ, Mayerson JL** et al, Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions. Anticancer Res. 2013; 33(6): 2597-604.

[27] **Grobmyer SR.** et al, Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: molecular pathogenesis and current management considerations. J Surg Oncol. 2008; 97(4): 340-9.

[28] **Sommelet D, Lacour B, Clavel J.** Epidemiologie des cancers de l'enfant. Bull Acad Natl Med. 2003; 187(4): 711-742.

[29] **Kransdorf M J**. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. A. J.R. 1995; 164 (1):129-134.

[30] **Serban O, Poanta L I, Mihaileanu F** et al. Schwannoma of the Lower Leg with Malignant Transformation. A Case Report. Eur J Case Report intern Med. 2015; 2 (5).

[31] **Ferrari A, Bisogno G, Carli M.** Management of childhood malignant peripheral nerve sheath tumor. Pediatric Drugs. 2007; 9 (4): 239-248.

[32] **DeCou JM, Rao BN, Parham DM** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Ann surg oncol. 1995; 2 (6): 524-529.

[33] **Ellison DA, Parham DM, Jackson RJ**. Malignant triton tumor presenting as a rectal mass in an 11 month old. Pediatr Dev Pathol. 2005; 8: 235-9.

[34] **McCaughan JA, Holloway SM, Davidson R, Lam WW**. Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumor from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1. J Med Genet. 2007; 44: 463-6.

[35] **Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A**. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2002; 39(5):311-4.

[36] **Zou C, Smith KD, Liu J**, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. Ann Surg. 2009; 249(6):1014–1022.

[37] **Gladdy RA, Qin LX, Moraco N**, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas. J Clin Oncol, 2010; 28 (12): 2064-2069.

[38] **Italiano A, Delva F, Mathoulin-pelissier S,** et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. Ann Oncol. 2010; 21(12): 2436-2441.

[39] **Vraa S, Keller J, Nielsen OS**, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. Euro J Cancer. 1998; 34(12):1876-1882.

[40] **Coffin CM, Dehner LP**, et al. Peripheral neurogenic tumors of the soft tissues in children and adolescents: a clinicopathologic study of 139 cases. Pediatr Pathol, 1989; 9 (4): 387-407.

[41] **Wong WW, Hirose T, Scheithauser BW**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1998; 42(2): p. 351-60.

[42] **Anghileri M, Miceli R, Fiore M, Mariani L**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: pronosic factors and survival a series of patients treated at a single institution. Cancer 2006; 107(5):1065-1074.

[43] **Longhi A, Errani C, Magagnoli G**, et al., High grade malignant peripheral nerve sheath tumors: outcome of 62 patients with localized disease and review of the literature. J Chemother. 2010; 22(6): 413-8.

[44] **Lafemina J, QIN LX, Moraco NH**, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. Ann surg oncol, 2013; 20 (1): 66-72.

[45] **Friedrich RE, Korf B, Fünsterer C**, et al. Growth type of plexiform neurofibromas in NF1 determined on magnetic resonance images. Anticancer res, 2002; 23 (2): 949-952.

[46] **Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in childhood. J neur oncol, 1984; 2 (3): 241-248.

[47] **Casanova M, Ferrari A, Spreafico F**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in children: a single-institution twenty-year experience. J pediatr hemato oncol, 1999; 21 (6):509-513.

[48] **Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, Woodruff JM.** Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. Cancer 1990; 66(6):1253-1265.

[49] **Jo VY, Fletcher CD**. Epithelioid Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: Clinicopathologic Analysis of 63 Cases. Am J surg pathol 2015; 39(5): 673-682.

[50] **Wanebo JE, Malik JM, Vandenberg SR, Wanebo HJ, Driesen N, Persing JA.** Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 28 cases. Cancer 1993; 71(4): 1247-1253.

[51] **Cashen DV, Parisien RC, Raskin K, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ.** Survival data for patients with malignant schwannoma. Clin orthop relate research 2004; 426: 69-73.

[52] **Beer TC**. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST): An overview with emphasis on pathology, imaging and management strategies. 2012.

[53] **Lechqar M, Elbiache I, Atarraf K**, et al. Le schwannome malin du nerf grand sciatique chez l'enfant. Pan African Med J, 2012; 12.

[54] **Hasan NU, Kazi T**. Malignant schwannoma of facial nerve. J of pediatr surg, 1986; 21 (11): 926-928.

[55] **Thomas W J., Bevan HE, Hooper DG**, et al. Malignant schwannoma of the clitoris in a 1-year-old child. Cancer, 1989; 63 (11): 2216-2219.

[56] **Bees NR, Ng CS, DICKS-MIREAUX C**, et al. Gastric malignant schwannoma in a child. Br J Radiol, 1997; 70, (837): 952-955.

[57] **De Cambourg G, Messer L, Musacchio M, et al**. Une cruralgie symptomatique révélatrice d'une neurofibromatose. Lett rhumato, 2011; 374: 30-32.

[58] **Stark AM, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM.** Malignant peripheral nerve sheath tumours–report of 8 cases and review of the literature. Acta neurochirurgica 2001; 143(4): 357-364.

[59] **Kim JG, Sung WJ, Kim DH**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis type I: unusual presentation of intraabdominal or, intrathoracic mass. Kore J int med, 2005; 20(1):100-104.

[60] **Nagao T, Shigenobu M, Teramoto S**, et al. [A case of malignant schwannoma of the mesentery in a patient with von Recklinghausen's disease]. Gan no rinsho. Japan j of cancer clin. 1984; 30 (8): 968-974.

[61] **Sukkarieh F, Van Meerhaeghe A, Delree P, Brasseur P**. Tumeur maligne de la gaine d'un nerf périphérique: une lésion rare du médiastin postérieur. Rev Pneumol Clin. 2006 ; 62(3), 175-178.

[62] **Manger T, Pross M, Haeckel C,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the esophagus. Dig surg. 2001; 17 (6): 627-631.

[63] **Sanchez A, Mariangel P, Carrasco C**, et al. Malignant nerve sheath tumor of the esophagus (malignant esophageal schwannoma). Gastroenterol hepatol. 2004; 27 (8): 467-469.

[64] **Carter JM, O'hara C, Dundas G**, et al. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a schwannoma, in a patient with "neuroblastoma-like" schwannomatosis and a novel germline SMARCB1 mutation. Am J surg pathol. 2012; 36 (1): 154.

[65] **Brems H**, et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. Lancet Oncol. 2009; 10(5): 508-15.

[66] **Carroll SL**, Molecular mechanisms promoting the pathogenesis of Schwann cell neoplasms. Acta Neuropathol. 2012; 123(3): 321-48.

[67] **Beert E**, et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. Genes Chromosomes Cancer, 2011; 50(12):1021-32.

[68] **Zheng H**, et al. Induction of abnormal proliferation by non myelinating Schwann cells triggers neurofibroma formation. Cancer Cell, 2008; 13(2):117-28.

[69] **Knudson AG**. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971; 68(4): 820-3.

[70] **Perry A,** et al. Differential NF1, p16, and EGFR patterns by interphase cytogenetics (FISH) in malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) and morphologically similar spindle cell neoplasms. J Neuropathol Exp Neurol. 2002; 61(8): 702-9.

[71] **Upadhyaya M**, et al. Germline and somatic NF1 gene mutation spectrum in NF1- associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs). Hum Mutat. 2008; 29(1): 74-82

[72] **Pasmant E**, et al. Different sized somatic NF1 locus rearrangements in neurofibromatosis 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. J Neuro oncol, 2011; 102(3): 341-6.

[73] **Johannessen CM,** et al. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(24): 8573-8.

[74] **Guha A**, et al. Ras-GTP levels are elevated in human NF1 peripheral nerve tumors. Oncogene. 1996; 12(3): 507-13.

[75] **Sherman LS**, et al. Single cell Ras-GTP analysis reveals altered Ras activity in a Sub population of neurofibroma Schwann cells but not fibroblasts. J Biol Chem. 2000; 275(39): 30740-5.

[76] **Holtkamp N**, et al. MMP-13 and p53 in the progression of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neoplasia, 2007; 9(8): 671-7.

[77] **Verdijk R.M**, et al.TP53 mutation analysis of malignant peripheral nerve sheath tumors. J Neuropathol Exp Neurol. 2010; 69 (1): 16-26.

[78] **Bradtmöller M**, et al. Impaired Pten expression in human malignant peripheral nerve sheath tumours. PLoS One.2012; 7 (11): 47595.

[79] **Perrone F, Dariva L, Orsenigo M**, et al. PDGFRA, PDGFRB, EGFR, and downstream signaling activation in malignant peripheral nerve sheath tumor. Neuro-oncol.2009; 11 (6): 725-736.

[80] **Mawrin C,** et al. Critical role of PTEN for development and progression of nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. Future Oncol. 2010; 6 (4): 499-501.

[81] **Perrone F, Tabano S, Colombo F**, et al. p15INK4b, p14ARF, and p16INK4a inactivation in sporadic and neurofibromatosis type 1-related malignant peripheral nerve sheath tumors. Clin Cancer Res.2003; 9 (11): 4132-4138.

[82] **Declue JE,** et al.Epidermal growth factor receptor expression in neurofibromatosis type1 related tumors and NF1 animal models. J Clin Invest.2000; 105(9): 1233-41

[83] **Bottillo I**, et al. Germline and somatic NF1 mutations in sporadic and NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumours. J Pathol. 2009; 217(5): 693-701.

[84] **Keng VW**, et al., PTEN and NF1 Inactivation in Schwann Cells Produces a Severe Phenotype in the Peripheral Nervous System That Promotes the Development and Malignant Progression of Peripheral Nerve Sheath Tumors. Cancer Res. 2012; 72(13): 3405-13

[85] **Serrano C,** et al, BRAF V600E and KRAS G12S mutations in peripheral nerve sheath tumours. Histopathol. 2013; 62(3): 499-504.

[86] **Kaplan HG**. Vemurafenib treatment of BRAF V600E-mutated malignant peripheral nerve sheath tumor. J Natl Compr Canc Netw.2013; 11(12):1466-70.

[87] **Beer TC.** Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST): An overview with emphasis on pathology, imaging and management strategies. Department of Neurosurgery Faculty Papers 2012:18.

[88] **KAR M**, et al. "Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. World J Surg Oncol.2006; 4(55): 1-8.

[89] **Jeong YH, Choi EJ, Nahm FS.** Concurrence of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor at the Site of Complex Regional Pain Syndrome Type 1-A Case Report. Kor J pain. 2013; 26(2): 160-163.

[90] **Pinson S, Wolkenstein P.**"La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen."Rev Med Int. 2005 ; 26(3): 196-215.

[91] **Charfeddine I, Mnejja M, Hammami B, Hasnaoui M, Hadj KA, Frikha I** et al. Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques révélant une neurofibromatose type 1. Rev Laryngol Otol Rhinol(Bord).2009; 130: 327-30.

[92] **Ferner RE**. Neurofibromatosis1. Eur J Hum Genet.2007; 15(2): 131-8.

[93] **Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM**. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet.2001; 68(5): 1110-8.

[94] **Lewis RA,** et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis II. Incidence of optic gliomata. J Ophthalmol.1984; 91(8): 929-35.

[95] **Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M**. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/ lymphoma: a population-based UKCCSG study. Br J Cancer. 1994; 70(5): 969-72.

[96] **Mcgaughran JM**, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. J Med Genet,1999; 36(3): 197-203.

[97] **Doorn PF**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with and without neurofibromatosis. Eur J Surg Oncol. 1995; 21(1):78-82.

[98] **Kumar K,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from plexiform neurofibroma of the mesentery in a patient with neurofibromatosis 1. Oncol Gastroenterol Hepatol Rep. 2015; 4(1):58

[99] **Wu CC, Peng HL, Su CT, Lu TN, Lee CC, Chen LK**. Mesenteric and retroperitoneal malignant peripheral nerve sheath tumors in a patient with neurofibromatosis type 1. Chin J Radiol 2003; 28:193-8.

[100] **Riad S**, et al. The clinical and functional outcome for patients with radiation induced soft tissue sarcoma. Cancer, 2012; 118(10):2682-92.

[101] **Puataweepong P**, et al. Radiation-induced peripheral malignant nerve sheath tumor arising from vestibular schwanoma after linac-based stereotactic radiation therapy: a case report and review of literatures. Case Report Med, 2012; 648191.

[102] **Ricci A, Parham DM, Woodruff JM,** et al.Malignant peripheral nerve sheath tumors arising from ganglioneuromas. Am j surg pathol. 1984; 8(1):19-30.

[103] **Navarro O, Nunez-santos E, Daneman A,** et al. Malignant peripheral nerve-sheath tumor arising in a previously irradiated neuroblastoma: report of 2 cases and a review of the literature. Pediatr radiol, 2000; 30(3): 176-180.

[104] **Combemale P,** et al. Utility of 18F-FDG PET with a semi-quantitative index in the detection of sarcomatous transformation in patients with neurofibromatosis type 1. PLoS One, 2014; 9(2): 85954.

[105] **Dendane MA**, et al. "Le schwanome malin des membres: à propos d'un cas. Rev magh pediatr. 2004; 14 (1): 37-40.

[106] **Abreu E, Aubert S, Wavreille G,** et al. Peripheral tumor and tumor like neurogenic lesions. Eur J Radiol. 2013; 82: 38–50.

[107] **Reynolds DL, Jacobson JA, Inampudi P**, et al. Sonographic characteristics of peripheral nerve sheath tumors. Am J Roentgenol. 2004; 182:741-4.

[108] **Martinoli C, Bianchi S, Cohen M**, et al. Échographie des nerfs périphériques. J radiol, 2005; 86 (12) : 1869-1877.

[109] **Ben Maitigue M, Osman W, Mtaoumi M**, et al. Tumeurs primitives des gaines des nerfs périphériques. À propos de 20 cas et revue de la littérature. Tun Orthop 2009; 2 (2) :156.

[110] **Bianchi S**. Échographie des nerfs périphériques. Rev Rhum. 2008; 75(10): 911-7.

[111] **Chhabra A**, et al., The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of malignant peripheral nerve sheath tumors. Ind J Cancer.2011; 48(3): 328-34.

[112] **Wasa J,** et al. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. Am J Roentgenol.2010; 194 (6): 1568-74

[113] **Bhargava R, Parham DM, Lasater OE**, et al. MR imaging differentiation of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors: use of the target sign. Pediatr radiol. 1997 ; 27 (2) : 124-129.

[114] **Aubert J, Debiais F, Irani J,** et al. Schwannome et appareil urinaire. A propos d'une tumeur du nerf obturateur. Prog Urol.1999; 9:528-533.

[115] **Kao SCS, Parham, DM, Fuller C**. Malignant Tumors of Peripheral Nerves.In : Pediatric Malignancies: Pathol Imag.2015:399-414.

[116] **Ferner RE**, et al. [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs): a long-term clinical study. Ann Oncol.2008; 19(2):390-4.

[117] **Pohlig F, Kirchhoff, C, Lenze,** U, et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study. Eur J Med Res. 2012; 17(29):7.

[118] **Collin F, Gelly-marty M, Binh M**, et al. Sarcomes des tissus mous: données anatomopathologiques actuelles. Cancer/Radiothérapie, 2006 ; 10(1) :7-14.

[119] **Bonvalot S, Vanel D, Terrier P,** et al. Principes du traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte. EMC-Rhum Orthop.2004; 1(6): 521-541**,** 100- 58.

[120] **Mcgee RS, Ward W G, Kilpatrick SE**. Malignant peripheral nerve sheath tumor: A fine-needle aspiration biopsy study. Diagn cytopathol.1997; 17(4): 298-305.

[121] **Garrett KM, Fuller CE, Santana VM,** et al.Percutaneous biopsy of pediatric solid tumors. Cancer, 2005; 104 (3): 644-652.

[122] **Loeb DM, Thornton K, Shokek Ori**. Pediatric soft tissue sarcomas. Surg Clin North Am, 2008;88 (3): 615-627.

[123] **Balachandran VP, Karpeh MS.** Malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromatosis 1. Clinical observations, 2008.

[124] **Tucker T**, et al, Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology, 2005; 65(2):205-11.

[125] **Nambisan RN, Rao U, Moore R, Karakousis CP.** Malignant soft tissue tumors of nerve sheath origin. J Surg Oncol. 1984; 25:268-72

[126] **Mahdi Y, Zouaidia F, Jahida A**, et al. Une énorme tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques révélant la maladie de von Recklinghausen. J Afr Cancer. 2015; 7(2): 122-125.

[127] **Cunha KSG, Caruso AC, Defaria PAS**, et al.Malignant peripheral nerve sheath tumors: clinicopathological aspects, expression of p53 and survival. Clin, 2012; 67 (8): 963-968.

[128] **Shete S, Bolde S, Pandit G**, et al. Unusual histological variant of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation. World J Clin Cases.2015; 3 (4): 389.

[129] **Stasik CJ, Tawfik O**.Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyo sarcomatous differentiation (malignant triton tumor). Arch Pathol Lab Med. 2006; 130 (12): 1878.

[130] **Woodruff JM, Perino G**.Non–germ-cell or teratomatous malignant tumors showing additional rhabdomyoblastic differentiation, with emphasis on the malignant triton tumor. Semin Diagn Pathol.1994; 11: 69–81.

[131] Woodruff JM, Chernik NL, Smith MC, Millett WB, Foote FW.Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (Malignant ‘‘triton’’ tumors).Cancer. 1973; 32: 426–439.

[132] Christensen WN, Strong EW, Bains MS, Woodruff JM.Neuroendocrine differenciation in the glandular peripheral nerve sheath tumors : pathologic distinction with the biphasic synovial sarcoma with glands. Am J surg pathol.1988; 12: 417-26.

[133] Woodruff JM, Christensen WN, Glandular peripheral nerve sheath tumors.Cancer 1993; 72: 3618-28.

[134] Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma.Mod pathol.2006; 19(5): 659-668.

[135] Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics og bone and soft tissue. Synovial sarcoma. Cancer Genet cytogenet. 2002; 133: 1-23.

[136] Thway K, Hamarneh W, Miah AB, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor With Rhabdomyosarcomatous and Glandular Elements. Inter J surg pathol, 2015.

[137] **Hirose T, Scheithauer BW, Sano T**. Perineurial malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of seven cases. Am J Surg Pathol. 1998; 22:1368–78.

[138] **Mitchell A, Scheithauer BW, Doyon J,** et al. Malignant perineurioma (malignant peripheral nerve sheath tumor with perineural differentiation).Clin Neuro pathol. 2012; 31: 424–9.

[139] **Hirose T, Tani T, Shimada T,** et al.Immunohistochemical demonstration of EMA/Glut1-positive perineurial cells and CD34-positive fibroblastic cells in peripheral nerve sheath tumors. Mod Pathol.2003; 16:293–8.

[140] **Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F**. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2013.

[141] **Torres-mora J, Dry S, Li X, Binder S, Amin M, Folpe AL**. Malignant melanotic schwannian tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling study of 40 cases,with a proposal for the reclassification of ‘‘melanotic schwannoma’’. Am J Surg Pathol.2014; 38: 94-105.

[142] **Stasik CJ, Tawfi KO**.Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyo sarcomatous differentiation (malignant triton tumor). Arch Pathol Lab Med.2006; 130: 1878–81.

[143] Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 404-6.

[144] Millar WG. A malignant melanocytic tumour of ganglion cells arising from a thoracic sympathetic ganglion. J Pathol.1932; 35: 351-7.

[145] Bergeron C, Claude L, Ranchère-vince D. Sarcome des tissus mous chez l'enfant et l'adolescent. Oncologie, 2006 ; 8(6) : 563-567.

[146] Papillard-maréchal S, Brisse HJ, Pannier S, et al. Masses des tissus mous d'allure tumorale de l'enfant et de l'adolescent. Arch Pediatr, 2015; 22(1) : 14-23.

[147] Stoeckle E. Nouvelles techniques chirurgicales des sarcomes des tissus mous. Cancer/Radiother. 1997; 1(5): 453-456.

[148] Stoeckle E. Chirurgie des sarcomes des tissus mous des membres et de la paroi du tronc. Cancer/Radiother, 2006 ; 10(1) :34-40.

[149] Oncologik.Fr: Sarcome des tissus mous (STM) des membres. Groupe interregion.2014.

[150] Dunn GP, Spiliopoulos K, Plotkin SR, et al.Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1. J Neurosurg.2013; 118: 142–8.

[151] **Moretti VM, Crawford EA, Staddon AP**, et al.Early outcomes for malignant peripheral nerve sheath tumor treated with chemotherapy. Am J Clin Oncol. 2011; 34: 417–21.

[152] **Gachiani J,** Kim D, Nelson A, et al. Surgical management of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neuro surg Focus. 2007; 22: E13.

[153] **Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M**. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. Clin Oncol. 1987; 5:601-12

[154] **Bolton JS, Vauthey JN, Farrgh, Sauter EI**. Is limb-sparing surgery applicable to neurogenic sarcomas of the extremities. Arch Surg. 1989; 124:188-21.

[155] **Zelek L**. La chimiothérapie des sarcomes des tissus mous.Cancer/Radiother. 2006; 10 (1): 68-71.

[156] **Ferner RE, Gutmann H**. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1.Cancer Res. 2002; 62(5): 1573-1577.

157] **Gupta G, Maniker A**. Malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurosurg Focus. 2007; 22 (6):1-8.

[158] **Carli M,** et al., Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. J Clin Oncol. 2005 ; 23 (33): 8422-30.

[159] **VALENTIN T**. Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques: étude rétrospective d'une cohorte de patients traités dans les centres du Groupe Sarcome Français et du Groupe d'Étude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO). Toulouse-Paris. Thèse de doctorat.2014.

[160] **Antman K**, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol.1993; 11(7): 1276-85.

[161] **Judson I**, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(4): 415-23.

[162] **Kroep JR**, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. Ann Oncol. 2011; 22(1): 207-14.

[163] **Widemann B**, **Reinke D, Helman L**, et al. SARC006: Phase II trial of chemotherapy in sporadic and neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors. J Clin Oncol (Suppl: Abstr10522) 2013.

[164] **Skotheim RI**, et al. Topoisomerase-II alpha is upregulated in malignant peripheral nerve sheath tumors and associated with clinical outcome. J Clin Oncol. 2003; 21(24):4586-91.

[165] **Steins MB**, et al. Carboplatin/etoposide induces remission of metastasized malignant peripheral nerve tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy. Oncol Rep. 2002; 9(3): 627-30.

[166] **Albritton KH, Rankin C, Coffin M, Ratner N**, et al. Phase II study of erlotinib in metastatic or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol. 2006; 24(18):9518.

[167] **Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML,** et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. J Clin Oncol, 2009; 27(19): 3133-40.

[168] **Van der graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG,** et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet.2012; 379(9829): 1879-86.

[169] **Kaplan HG**, **Henry G.** Vemurafenib treatment of BRAF V600E-mutated malignant peripheral nerve sheath tumor. J Natl Compr Canc Netw.2013; 11(12):1466-70.

[170] **Sordillo PP, Helson L,Hajdu SI,** et al.Malignant schwannoma-clinical characteristics, survival, and response to therapy. Cancer, 1981; 47(10) 2503-9.

[171] **Raney B, Schnaufer L, Ziegler M,** et al.Treatment of children with neurogenic sarcoma. Cancer.1987; 59: 1–5.

[172] **Kolberg M**, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. Neuro Oncol, 2013; 15(2): 135-47.

[173 **Ingham S,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1: improved survival in women and in recent years. Eur J Cancer. 2011 ; 47(18): 2723-8.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dés la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـة : 2016 أطروحة رقم: 79

الخبيثة الطرفية غمد الأعصاب لدى الأطفال

حول ثلاث ملاحظات أصلية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: جهان بلمعلم
المزدادة في 29 يناير 1989 بالقنيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: غمد الخبيث العصبية – شفاني الخبيث – نوع الورم العصبي الليفي 1 – الأعصاب – الأطفال.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: مصطفى محفوظ أستاذ في جراحة العظام والمفاصل	رئيس
السيد: محمد أنور دندان أستاذ في جراحة العظام والمفاصل عند الأطفال	مشرف
السيدة: نجاة لمعلمي أستاذة في علم التشريح الدقيق	أعضاء
السيد: عبد الواحد عمراني أستاذ في جراحة العظام والمفاصل عند الأطفال	
السيد: محمد بنشقرون أستاذ في جراحة العظام والمفاصل	

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016 *THESE N°: 79*

LES TUMEURS MALIGNES DES GAINES NERVEUSES PERIPHERIQUES CHEZ L'ENFANT

A PROPOS DE 3 OBSERVATIONS ORIGINALES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Jihane BELAMALEM

Née le 29 Janvier 1989 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeur maligne des gaines nerveuses – Schwanome malin – Neurofibromatose type 1 – Nerf – Enfant.

JURY

Mr. M. MAHFOUD Professeur de Traumatologie Orthopédie	**PRESIDENT**
Mr. M. A. DENDANE Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique	**RAPPORTEUR**
Mme. N. LAMALMI Professeur d'Anatomie Pathologie	**JUGES**
Mr. A. AMRANI Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique	
Mr. M. BENCHAKROUN Professeur de Traumatologie Orthopédie	

بسم الله الرحمن الرحيم

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صدق الله العظيم

UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne –***Doyen de la FMPR***
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation –***Doyen de la FMPO***
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – ***Dir. du Centre National PV***
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale- ***Directeur CHIS***
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie ***Inspecteur du SS***
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation – ***Dir. HMIM***

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie - ***Directeur ERSM***
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – ***Doyen Abulcassis***
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie

Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed	Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie

Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

Enseignants Militaires

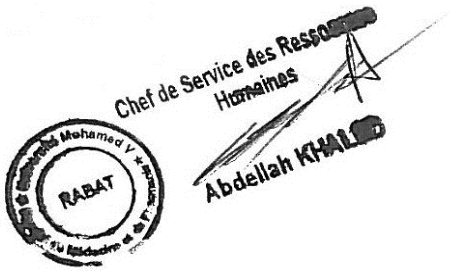
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

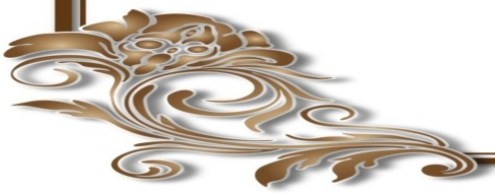
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces





A mes chers et adorables parents

Vous m'avez toujours soutenu et cru en moi, vous êtes toujours présents dans les bons et les mauvais moments.

C'est grâce à vous que j'ai pu poursuivre mes études sans difficultés.

Je suis fière d'être votre fille

J'espère être un jour à la hauteur de vos espérances.

Que dieu le tout puissant vous protège, vous procure une longue vie, la santé et le bonheur.





A mes soeures et frères

Vous avez toujours été là pour me soutenir et c'est ensemble on réussira à s'en sortir. Votre bienveillance et vos conseils m'ont toujours guidée. Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon profond amour. Je vous remercie pour cela et je vous souhaite le meilleur dans la vie et tout le bonheur du monde.

A ma grande mère

Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance. Tu es toujours été d'un grand soutien pour nous vos petits enfants…

Puisse Dieu te laisser à nous pour plusieurs années encore.





A mes nièces Sabrine, Youssef et Malak

Nulle dédicace ne saurait exprimer l'amour, et l'affection que j'ai pour vous. Que Dieu vous garde pour moi et vous protège.

A mes chers oncles et tantes

Avec tout l'amour que je vous porte, en témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservée, que vous trouvez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Je vous dédie ce travail.





A tous ceux qui on y contribué de prés ou de loin à la réalisation de ce travail, et que je n'ai pas cités

Sachez que vous n'en valez moins. On ne voit qu'avec le cœur ; l'essentiel est invisible pour les yeux.

A toutes mes amies

Votre soutien et votre présence m'ont toujours marquée. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon respect.



Remerciements





A mon maitre le professeur Mutapha Mahfoud

Je vous remercie infiniment, cher maitre, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et présider le jury de cette thèse et pour le grand intérêt que vous avez porté pour ce travail. L'amabilité et l'humilité dont vous fait preuve en recevant cette thèse me marqueront à jamais.





A mon cher maitre ; Mr le professeur Mohamed Anouar Dendane

Pour vous qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, pour la grandeur de votre âme, la clairvoyance et la sécurité de votre esprit qu'aucun mot ne saurait exprimer.

Mon respect, mon admiration, ma reconnaissance pour vous sont immenses.

C'est un honneur pour moi de m'avoir guidé dans l'élaboration de ce travail. Je vous remercie infiniment. Vous êtes et vous restez pour moi l'exemple à suivre.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect.



A mon maitre Mme le professeur Najat Lamalmi

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury, et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma grande estime et mon profond respect.



A mon maitre Mr le professeur Abdelouahed Amrani

J'ai le grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon profonde reconnaissance et mon grand respect.





A mon maitre Mr le Professeur Mohamed Benchakroun

J'ai été extrêmement honoré que vous acceptiez de faire partie de ce jury de thèse, je vous remercie cher maitre pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Trouvez ici le témoignage de mon estime et de ma profonde considération.



Abréviations

AKT : Protéine kinase B

BRAF : V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CDKN2A : Cyclin Dependant Kinase inhibitors 2A

EFS : Event-free survival

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FDG : La fluorodeoxyglucose positron emission tomography

HPF : high-power fields

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma virus

MAP : Mitogen Associated Proteins

MDM2 : Murine double minute 2

ME : Microscope électronique.

MPNST : Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors

mTOR : mammalian target of Rapamycin

NF1 : Neurofibromatose type 1

NR : Non reporté

NRSTS : non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas

OS **:** Overall survival

PI3K / AKT / mTOR: est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire.

PI3K **:** Phosphatidylinositol 3-OH kinase

PTEN **:** Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten

RAS **:** Rat Sarcoma

RCP **:** Réunion de concertation pluridisciplinaire

SMARCB1 **:** Related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1

STM **:** Sarcome des Tissus Mous

TDM **:** La tomodensitométrie

TMGNP **:** Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques

V600E **:** Correspond à un changement d'acide aminé en position 600 dans BRAF, avec une valine (V) remplacée par un acide glutamique (E).

Sommaire

Introduction..... 1

Matériel et Méthodes 4

Résultats..... 6

1ère Observation 7

2 ème Observation 11

3ème Observation 16

Discussion 24

I-Définition 26

II- Historique 29

III-Bases Histologiques 32

1-Rappel anatomique 32

2-Rappel Histologique 34

3-Classification 36

IV-Profil épidémiologique des TMGNP 38

1-Fréquence, incidence 38

2-Le sexe 41

3-l'Age 42

4- Localisation 43

V-Pathogénie 47

Pathogénie des TMGNP sur NF1 47

Pathogénie des TMGNP sporadiques 49

VI-Profil clinique ..... 50_Toc445922398

1-Les TMGNP sporadiques 50

2-Les TMGNP sur une NF1 54

3-Les TMGNP en territoire irradié 61

VII-Apport de l'imagerie 62

1-Radiographie standard 63

2-Echographie 63

3-La Tomodensitométrie 64

4-L'imagerie par résonance magnétique 65

5-Artériographie 70

6- Place du PET-TDM au 18 FDG 70

VIII- Profil histologique 73

1-La biopsie 73

2- Aspects macroscopiques 77

3-Aspects microscopiques 78

4- L'immunohistochimie..... 81

5-Les variantes des TMGNP 82

a-TMGNP type épithélioïde 82

b-Tumeur maligne Triton 85

c-TMGNP à différenciation glandulaire 87

d-Périneurinome malin 88

6-Tumeurs des gaines des nerfs périphériques à malignité intermédiaire : . 89

7- Diagnostic différentiel 94

a-D'un Schwannome..... 94

b-D'un neurofibrome 95

c-D'un neurofibrome atypique 96

d-D'un mélanome 97

e-D'un synovialosarcome 97

f-D'un léiomyosarcome 97

g-D'un liposarcome dédifférencié 98

h-D'un périneuriome bénin 98

i-D'un neurome 98

8-Problématique du diagnostic anatomopathologique : 99

IX-Bilan d'extension..... 100

X- Stratégie diagnostic 103

XI-Profil thérapeutique 105

1-Les principes 105

2-Les moyens 106

2-1 Tumeur résécable 106

2-1-1-Traitement chirurgical 106

a-Traitement conservateur 106

b-Traitement radical 108

c- Règles générales de l'exérèse chirurgicale 109

2-1-2- Traitements adjuvants et néoadjuvants : chimiothérapie / radiothérapie 113

a-Chimiothérapie 113

b- Radiothérapie 115

2-2-Tumeurs métastatiques ou non résécables 120

a. Chimiothérapie conventionnelle 120

b. Thérapies ciblées 122

XII- Résultats du traitement et pronostic ..... 124_Toc445922455

Conclusion 128

Résumé..... 130

Bibliographie 134

Introduction

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ou Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST) sont un sous type anatomopathologique rare de Sarcome des Tissus Mous (STM). Le terme TMGNP remplace un certain nombre de noms utilisés antérieurement, y compris schwannome malin, neurofibrosarcome, neurinome malin et le sarcome neurogène [1].

Il existe trois contextes cliniques associés à la survenue de TMGNP : les TMGNP survenant chez des patients atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1), celles survenant en territoire irradié (sarcome radio-induits), et les formes sporadiques de TMGNP. Chacun de ces contextes présente des caractéristiques différentes : épidémiologiques ; diagnostiques ; pathogéniques et cliniques. L'IRM est l'examen d'imagerie de choix pour faire la distinction entre les lésions malignes et bénignes. Le diagnostic définitif est établi par l'histologie.

Les modalités de prise en charge thérapeutique des TMGNP sont communes aux standards de recommandations définis pour l'ensemble des STM [5], avec comme étapes « pivots » : une biopsie diagnostique avant tout geste thérapeutique et une prise en charge chirurgicale consistant en une exérèse complète, avec des berges microscopiquement saines (dite exérèse R0). Le pronostic dépend essentiellement du diagnostic précoce et de la qualité de la résection chirurgicale.

Les traitements complémentaires (radiothérapie ou chimiothérapie) restent un débat ouvert entre les différentes équipes. Le pronostic est habituellement péjoratif surtout chez les patients atteints de NF1, d'où la nécessité d'une surveillance étroite chez ses patients. Du fait de leur rareté ces tumeurs posent à la fois des problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Chez l'enfant, ces tumeurs sont beaucoup plus rares et posant un véritable défi diagnostique notamment en absence d'un contexte évocateur.

La méconnaissance de ce type histologique est une source de difficulté de prise en charge correcte des petits patients présentant une masse des parties molles.

Notre objectif est de rapporter 3 observations pédiatriques originales de TMGNP, d'exposer nos difficultés face à ces tumeurs rarissimes et de faire une revue de la littérature dans ce sujet.

Matériel et Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service de traumato-orthopédie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat et étalée sur une période de 25ans (1990-2015).

A partir des registres des archives du service, nous avons répertorié les dossiers de patients pris en charge pour une tumeur mésenchymateuse maligne. Après avoir sélectionné ces dossiers, nous avons recherché les mots clé suivants : tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques, schwanome malin des membres, schwanosarcome.

Nous avons retenus les critères de sélection suivants :

- Les patients âgés moins de 16 ans au moment de début de prise en charge.
- Un diagnostic histologique de certitude.
- Une prise en charge réalisée en partie ou en totalité par le service de traumato-orthopédie et le service hospitalier d'oncologie pédiatrique (SHOP).

Trois dossiers de TMGNP pédiatriques ont été retenus.



Résultats

1ère Observation :

Enfant S.M, âgée de 13 ans, sans antécédent pathologique notable, était admise au service en 1999 pour une tumeur des parties molles de la cuisse gauche évoluant depuis 05 mois dans un contexte de douleur de la cuisse.

L'examen clinique a permis de mettre en évidence une masse étendue longitudinalement depuis la racine de la cuisse jusqu'à la mi-cuisse, les limites étaient imprécises et adhéraient au plan profond, sans signes inflammatoires en regard. Les articulations sus et sous jacentes étaient libres. La palpation de la masse déclenchait une douleur vive, douleur identique à ce que ressentait spontanément la patiente. Par ailleurs les aires ganglionnaires étaient libres et il n'y avait pas de signes de compression vasculaire. Les examens orthopédique, neurologique et cutané étaient sans particularités.

L'examen radiologique standard a révélé une ostéolyse en regard du petit trochanter (Fig.1). La radiographie pulmonaire était normale. L'IRM de la cuise gauche a montré un processus tumoral du tiers supérieur de la cuisse aux dépens du muscle vaste interne. Ce processus était responsable d'une rupture corticale et d'une extension intra médullaire (Fig.2a, 2b, 2c ,2d).

L'étude histologique et immuno histochimique de la biopsie a mis en évidence un schwanome malin n'entrant pas dans le cadre d'une neurofibromatose de type 1.

Un traitement chirurgical a été décidé, et a objectivé l'origine du schwanome, il s'agissait du nerf crural, une résection tumorale emportant le nerf a été effectuée.

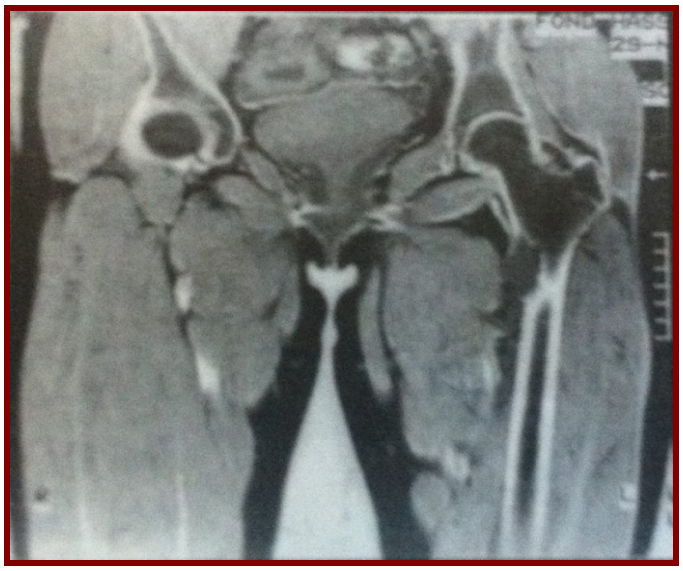
L'examen anatomopathologie de la pièce opératoire avait confirmé le diagnostic de schwanome malin en montrant des limites saines de résection.

Les suites opératoires ont été simples.

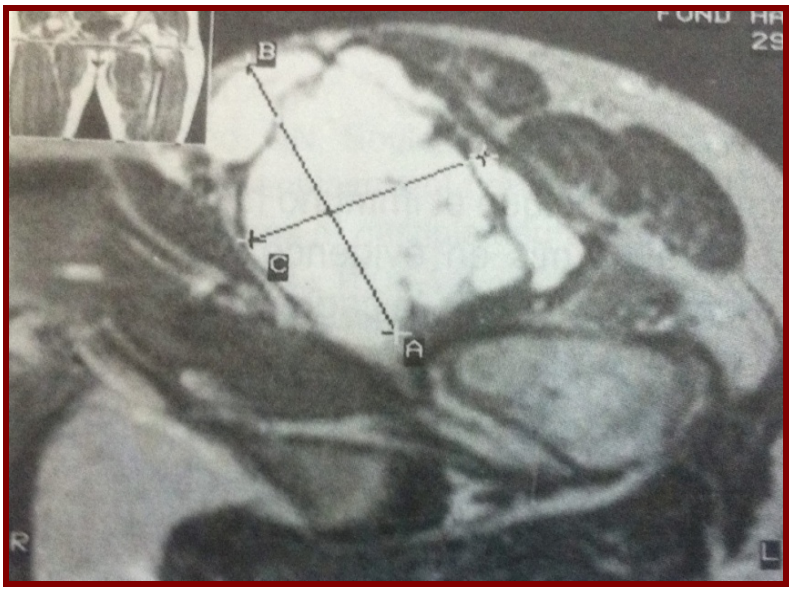
Après recul de 5 ans, la patiente n'a présenté aucun signe de récidive local ou à distance.



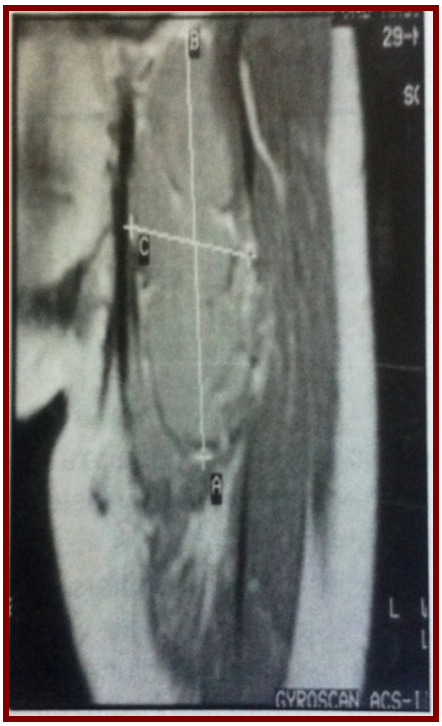
<u>Figure .1:</u> Radiographie du tiers supérieur du fémur montrant une ostéolyse en regard du petit trochanter (empreinte osseuse de la tumeur).



<u>Figure.2a</u>: IRM en coupe frontale de la cuisse gauche montrant l'envahissement intra médullaire du tiers supérieur du fémur, le pédicule fémoral est indemne



<u>Figure.2b</u> : IRM en coupe transerversale montrant les rapports du pole supérieur de la tumeur occupant la loge antéro-interne de la cuisse. La masse prend naissance aux dépens de muscle vaste interne dont il ne persiste qu'une languette externe.



<u>Figure.2c</u>: IRM en coupe frontale la masse refoule le muscle couturier et droit fémoral en dehors et en avant.



<u>Figure.2d</u> : IRM en coupe sagittale montrant les rapports postérieurs de la masse, celle-ci arrive au contact du tendon du muscle psoas iliaque le séparant du col fémoral.

2 ème Observation :

L'enfant Abdeslam B, âgé de 08 ans sans antécédent pathologique notables était admis au service en 2007 pour une masse indolore du creux axillaire droit évoluant depuis 06 semaines.

L'examen clinique local a retrouvé une tuméfaction indolore, peu mobile par rapport aux deux plans superficiels et profonds, mesurant 3 sur 4 cm de taille, sans signes cutanés en regards (Fig.3), les articulations sus et sous jacentes étaient libres, sans signes de compression vasculaire. Le reste de l'examen orthopédique, neurologique et général étaient sans particularités.

Les radiographies standards de l'épaule et du poumon étaient strictement normales, ainsi que le bilan biologique (CRP, VS).

L'IRM de la région axillaire avait montré :

- Un processus lésionnel sous axillaire en hypo signal T1, hyper signal T2, renfermant des septas et siège de nécrose.
- Cette lésion mesurant 4/5cm englobait le plexus brachial et le muscle sous scapulaire et s'étendait du muscle deltoïde en dehors aux muscles intercostaux en dedans (Fig.4)

Une exploration chirurgicale a été effectuée par abords axillaire (Fig.5 et 6) et a découvert une tumeur de consistance ferme pesant environ 625 grammes, la résection était macroscopiquement complète. L'étude histologique de la pièce a montré une prolifération sarcomateuse faite de cellules à noyaux fusiformes avec une activité mitotique accrue. Les cellules étaient agencées dans un fond lâche d'allure myxoïde (Fig.7). L'immuno histochimie à la recherche de

l'expression de la protéine S100 était positive. Le diagnostic d'une TMGNP a été retenu, le bilan d'extension locorégionale et générale n'a pas de trouvé de localisation secondaire.

L'évolution a été marquée par une récidive locale agressive 18 mois après l'intervention initiale avec extension tumorale vers le bras dans un contexte de douleur radiculaire manifeste, une amputation du membre supérieur a été réalisée. L'enfant a présenté une deuxième récidive en regard du moignon de l'épaule, ce qui a nécessité une désarticulation du moignon restant avec ligature des racines du plexus brachial au niveau des troncs secondaires.

Douze mois après, l'enfant a présenté une nouvelle récidive, puis décédé suite à une métastase pulmonaire quelques mois après.



Figure.3 : Tuméfaction siégeant au niveau du creux axillaire

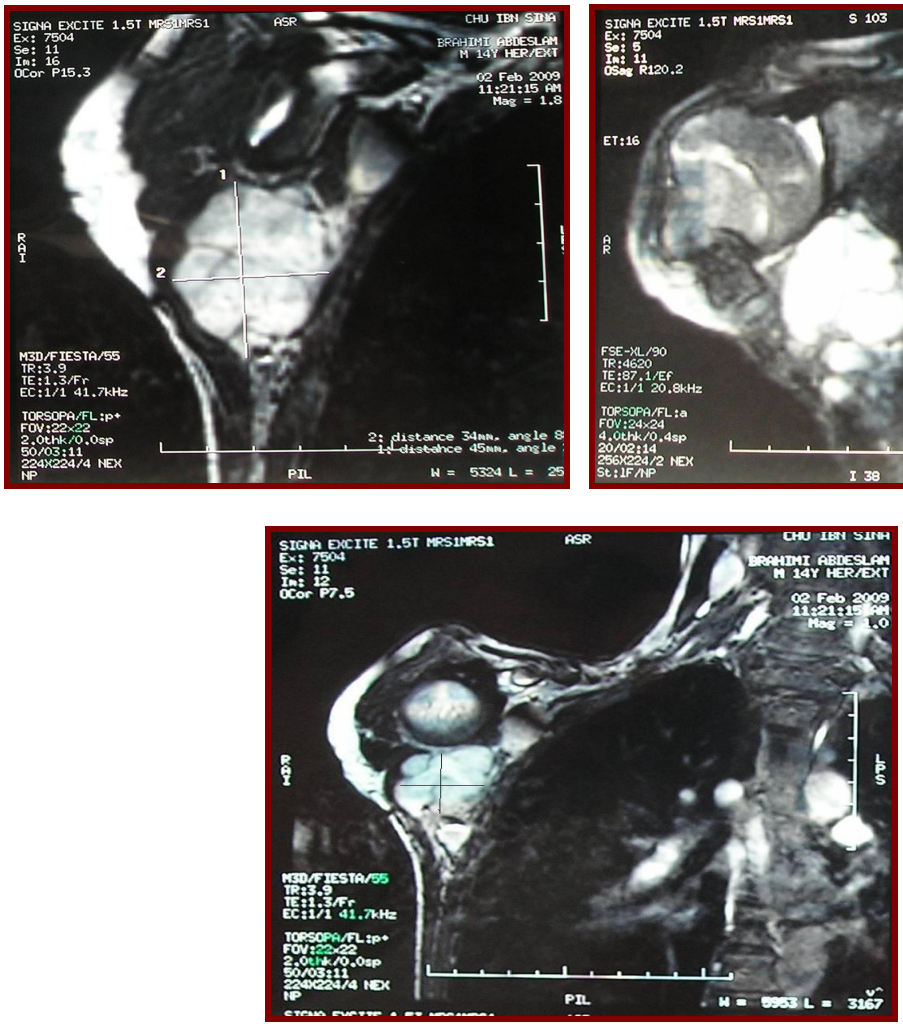


Figure.4: IRM de l'épaule en coupe frontale et axiale montrant un processus tumoral sous axillaire mesurant 4sur 5cm.



Figure.5: Vue per-opératoire du creux axillaire montrant la tumeur

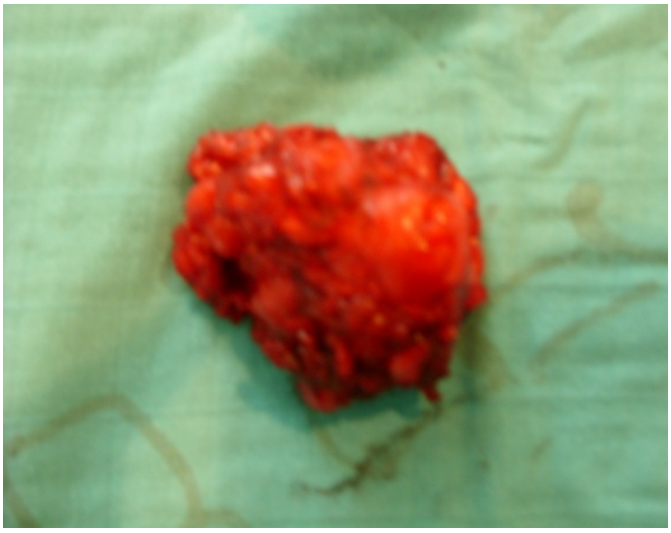
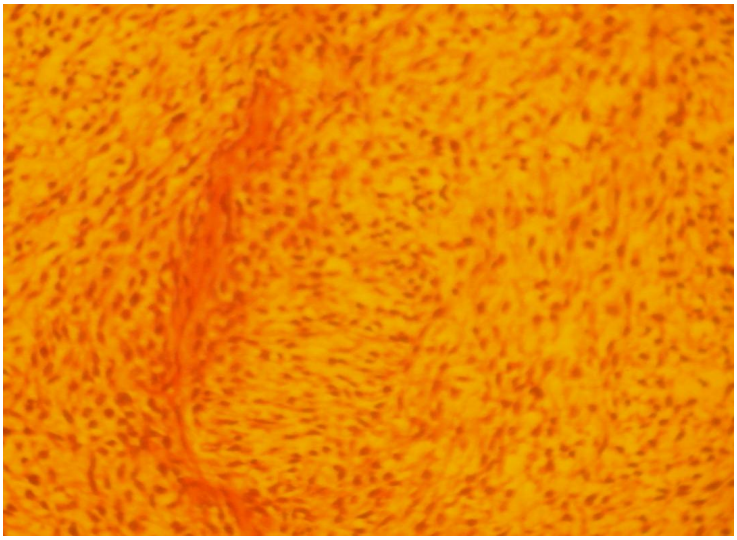


Figure.6: Aspect macroscopique de la pièce opératoire après exérèse chirurgicale, mesurant 625 grammes.



<u>Figure.7:</u> Aspect microscopique de la tumeur montrant une prolifération tumorale faite de faisceaux entrecroisés bordés de cellules fusiformes, au sein d'un stroma myxoïde. (Photo du laboratoire d'anatomie pathologie HER)

3ème Observation :

La nourrisson Nour elhouda, âgée de 2ans, sans antécédent pathologique notable et habitant Tanger a présenté une masse indolore au niveau du pli du coude gauche mesurant 2 sur 1cm, découverte par les parents en juin 2013.L'examen radiologique initial a révélé un épaississement des parties molles (Fig.8) et une formation tissulaire oblongue bilobée circonscrite, hétérogène mesurant 35mm x 17mm sur l'échographie (Fig.9).

Une résection (biopsie-exérèse) a été faite par un chirurgien viscéraliste en novembre 2013 à Tanger. L'examen anatomopathologie de la pièce d'exérèse a mis en évidence un myoépithéliome bénin des tissus mous.

L'évolution a été marquée par une récidive locale constatée 02mois après. La nourrisson était admise au service en janvier 2014. L'examen clinique a retrouvé une masse siégeant au niveau du pli du coude gauche indolore de consistance dure mesurant 3cm sur 2cm, adhérente au plan profond, mobile par rapport au plan superficiel (Fig.10). Le reste de l'examen clinique n'avait pas retrouvé d'autres localisations

Une TDM avant et après injection du produit de contraste a montré une formation tissulaire à contours irréguliers, mesurant 3x1cm (Fig.11). Une relecture des lames a été réalisée au service d'anatomie pathologie de l'HER et a mis en évidence une prolifération peu différenciée d'aspect épithéloïde pouvant évoquer les diagnostics suivants : Rhabdomyosarcome alvéolaire, myo épithéliome malin, neuro épithéliome Sarcome à cellules claires des parties molles, synovialosarcome, tumeur nerveuse maligne de type MPNST.

Une première immuno histochimie (Actine, desmine, myogenine, EMA, AML, PS100) avait limité les diagnostics possibles à trois entités :

Neuroépithéliome

Tumeur nerveuse maligne de type MPNST

Sarcome à cellules claires des parties molles

Un deuxième complément immun histochimique (CD99, HMB45), a été proposé mais devant l'épuisement des lames, le staff d'oncologie pédiatrique a décidé d'une résection de toute la masse récidivante pour un diagnostic final.

Une IRM préopératoire du coude a été réalisée pour apprécier l'extension locale de la tumeur. Elle avait montré un Processus tissulaire intéressant le muscle Fléchisseur superficiel des doigts, le Petit palmaire et rond pronateur, mesurant 5,5 x 3 cm (Fig.12).

Une exploration chirurgicale a été effectuée, et a objectivé une tumeur qui se développait aux dépens du nerf radial (branche motrice). La résection était macroscopiquement complète emportant cette branche du nerf.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire avait conclu à une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques de grade intermédiaire, avec limites de résection pathologiques (Fig.13, 14).

Après nouvelle discussion au staff d'oncologie. Il a été décidé de proposer aux parents une amputation haute du bras. Le refus catégorique des parents a été suivi d'un protocole thérapeutique palliatif de chimiothérapie avec surveillance régulière par imagerie.

Après 02 ans de recul, nous avons noté l'apparition de nodules pathologiques sur l'IRM puis la patiente a été perdue de vue.

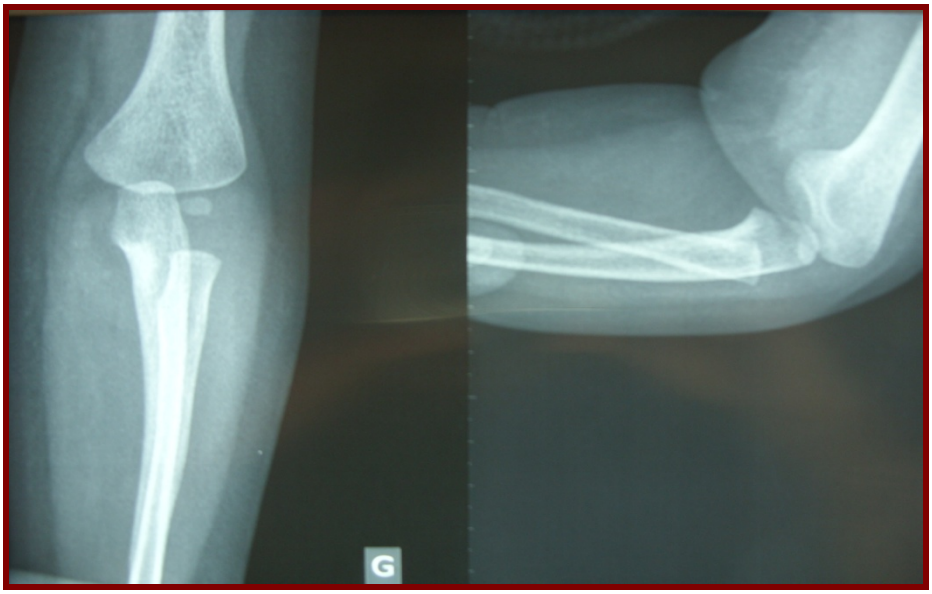


Figure.8 : Radiographie du coude face et profil montrant un épaississement des parties molles.

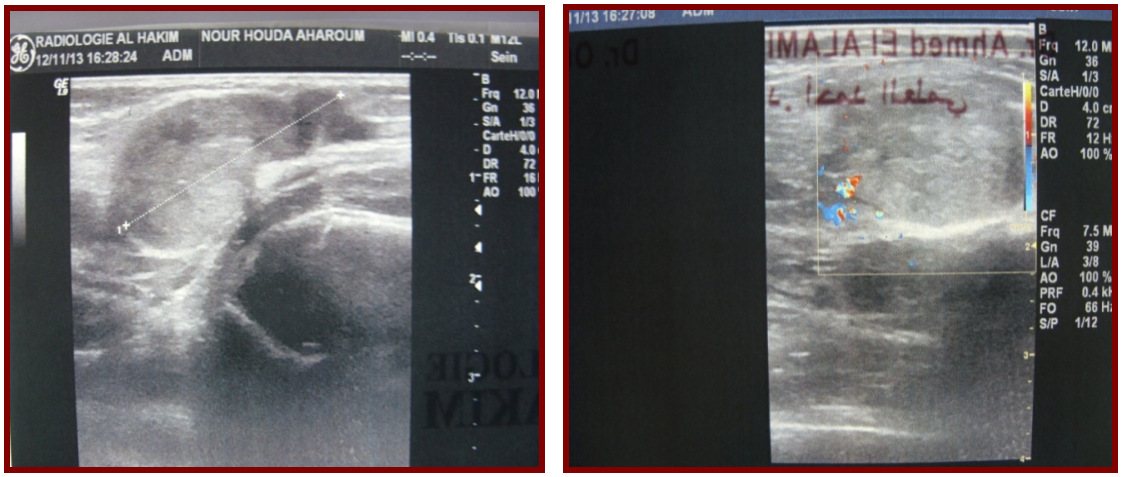
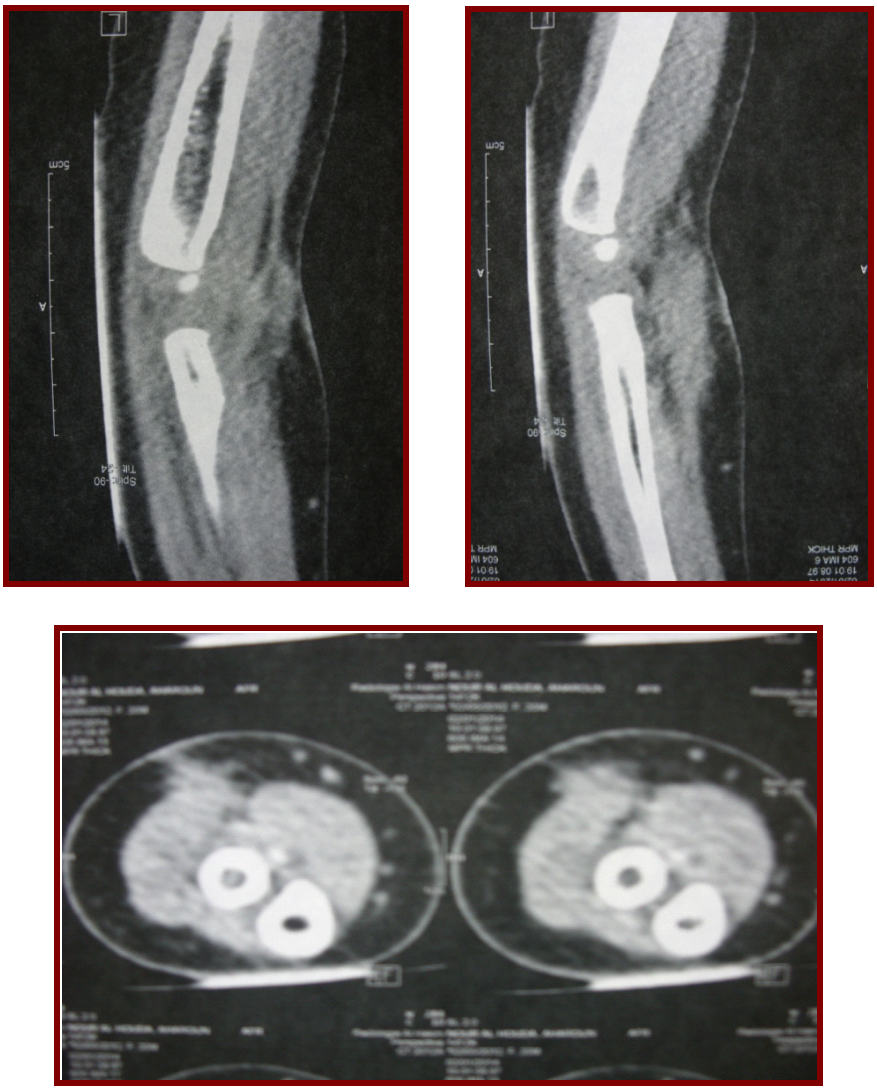


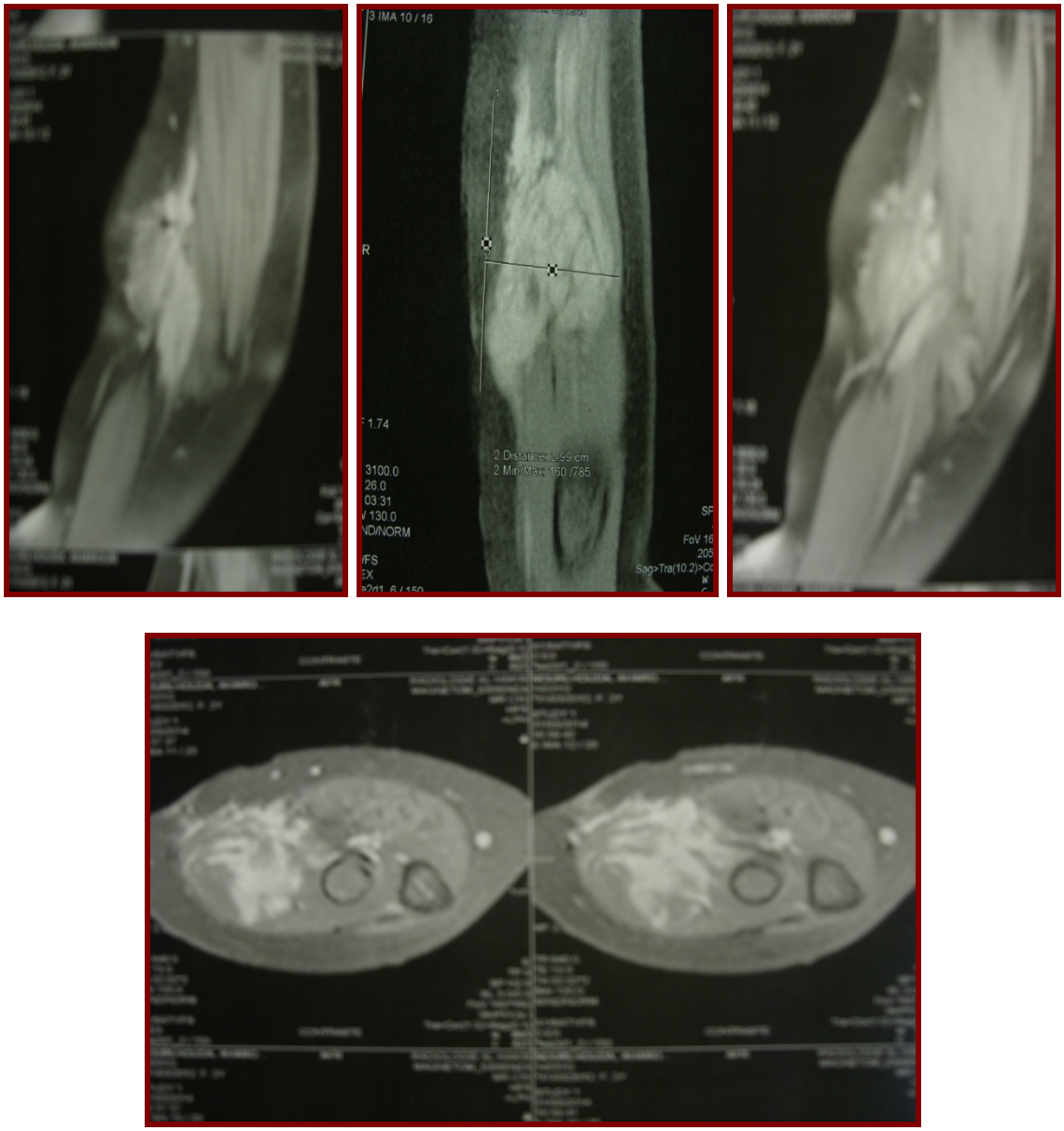
Figure.9 : Echographie du coude montrant une formation tissulaire oblongue bilobée circonscrite, hétérogène mesurant 35mm x 17mm



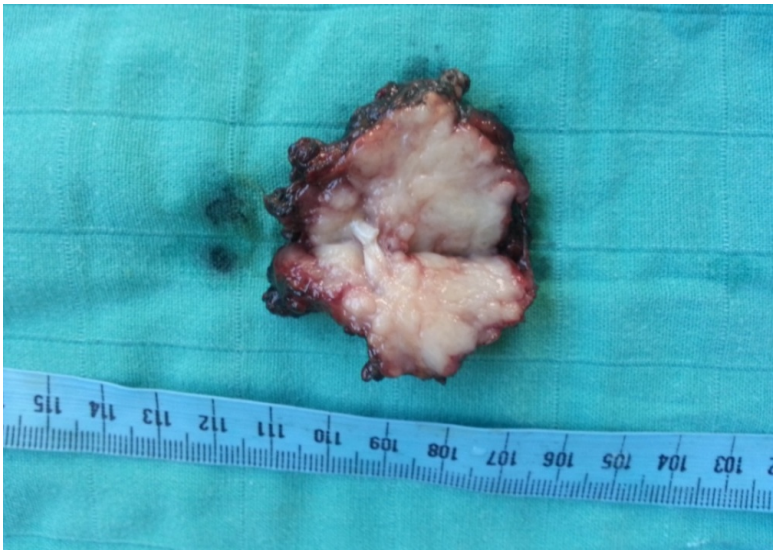
<u>Figure.10</u> : Tuméfaction siégeant au niveau du pli du coude, avec la présence de la cicatrice de l'intervention initiale (Aspect clinique de la récidive).



<u>Figure.11</u> : TDM du coude en coupe transversale et frontale montrant une formation tissulaire à contours irréguliers, mesurant 3x1cm, densité musculaire, Pc+.



<u>Figure.12</u> : IRM du coude en coupe axiale, frontale et sagittale montrant un processus tissulaire des muscles Fléchisseur superficiel des doigts, Petit palmaire et rond pronateur, mesurant 5,5 x 3 cm, PC+.



<u>Figure.13</u> : Aspect macroscopique de la pièce opératoire mesurant environ 4cm de grand axe.

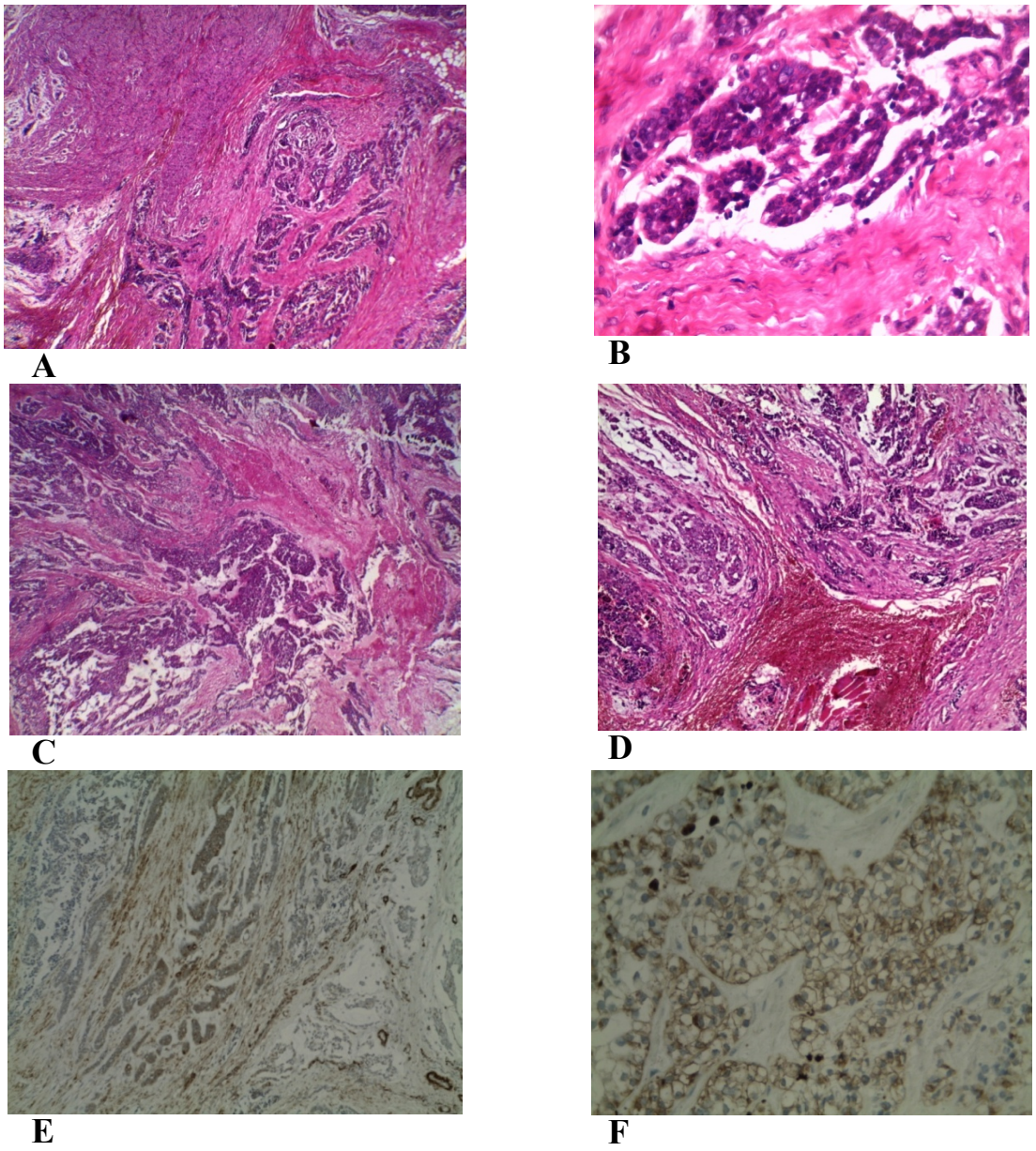


Figure.14: Aspect microscopique de la tumeur montrant : (Photos du prof LAMALMI.N).

A : Au faible grossissement (GX4): la tumeur est faite de nids et de travées de cellules infiltrant en haut et à gauche le grand filet nerveux et à droite le tissu graisseux

B : Au fort grossissement (GX40): aspect pseudo-glandulaire

C : La tumeur est nécrosée au centre à 20%

D : Infiltration du tissu musculaire strié

E+F : La tumeur exprime la PS100 (marqueur des cellules nerveuses) ainsi que la cytokératine **(**marqueur des cellules épithéliales)

E : Immun histochimie: PS100+

F : Immun histochimie: Cytokératine +


Discussion

Nous avons rapporté 03 observations originales de TMGNP colligés en 25ans. L'âge moyen était de 7, 5 ans et les différentes phases de l'enfance ont été représentées (2, 8 et 13ans).Deux des trois patients étaient de sexe féminin. Nous n'avons pas noté de TMGNP sur neurofibromatose. Cependant, un terrain de tumeur nerveuse bénigne ne peut être formellement éliminé. Le motif principal de consultation étaient la masse des parties molles et les localisations étaient variables mais représentatives du tableau clinique : gros tronc nerveux (crural), branche nerveuse (radial) et plexus brachial.

Le caractère rétrospectif de l'étude explique en partie l'insuffisance d'une prise en charge standardisée et le diagnostic n'était pas toujours obtenu selon les règles de gestion d'une tumeur mésenchymateuse maligne. Certes, la rareté de cette entité tumorale explique ces constatations.

L'évolution était variable, bonne pour le premier cas mais mauvaise au moins pour le 2ème patient et probablement problématique pour le 3ème.

Nous avons essayé à travers le rapport de ces observations, de mettre à jour nos connaissances sur les TMGNP et étaler notre gestion de ces entités tumorales à la lumière d'une revue de la littérature.

I-Définitions :

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGNP) sont des sarcomes qui proviennent de nerfs périphériques ou de cellules associées à la gaine des nerfs, comme les cellules de Schwann, les cellules périnerveuses, ou les fibroblastes [1].

Les TMGNP sont des tumeurs rares, ubiquitaires, souvent douloureuses, typiquement mais inconstamment développées sur le trajet d'un nerf et leur pronostic est sombre. Elles sont de diagnostic difficile, car elles ont une grande hétérogénéité anatomopathologique et peuvent prendre des différenciations variées [2].

Les TMGNP représentent entre 2 et 5% des sarcomes des tissus mous [3], 50 % des cas surviennent dans un contexte de neurofibromatose de type 1 (NF1) [4,5] ; moins de 10% sont développés sur les tissus irradiés et plus de 40% sont sporadiques (sans prédisposition génétique identifiée). Elles se manifestent, alors par une augmentation rapide du volume ou une récidive rapide après exérèse d'un neurofibrome, rarement sur phéochromocytome, schwannome, ou ganglioneurome. Tous les territoires nerveux peuvent être concernés [1].

Le Schwannome malin est une tumeur rare développée aux dépens des cellules de Schwann des gaines nerveuses. Il doit être différencié du Schwannome bénin, encore appelé neurilemmome. Son étiologie reste inconnue, mais son incidence est plus élevée chez les patients ayant subi une irradiation [6].

Ces lésions sont assez facilement distinguables par leur architecture histologique, leur composition cellulaire, voir leurs anomalies cytogénétiques et leur contexte clinique. Ces tumeurs peuvent être isolées ou multiples [6]. La multiplicité des tumeurs doit faire systématiquement rechercher une neurofibromatose ; affection génétique familiale.

Les neurofibromatoses comprennent trois entités la neurofibromatose de type 1, la neurofibromatose de type 2 et la Schwannomatose.

La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen est une affection autosomale dominante de phénotype, C'est une anomalie congénitale du développement embryonnaire du tissu neuro-ectodermique, à l'origine de malformations tumorales particulièrement cutanées et neurologiques.

La NF1 est caractérisée par une très grande variabilité de son expression clinique que l'on retrouve également au sein d'une même famille. Dans la majorité des cas, un examen clinique effectué par un médecin connaissant bien la maladie permet de poser le diagnostic.

Elle se caractérise cliniquement par de nombreuses macules « café-au-lait », de multiples neurofibromes cutanés et sous-cutanés, des neurofibromes plexiformes, des gliomes du nerf optique, des nodules de Lisch et une dysplasie osseuse [7], elle doit être différenciée :

- **D'une neurofibromatose de type 2**, dite centrale, est une affection autosomale dominante résultant de mutations de gène suppresseur de tumeurs NF2, situé sur le chromosome 22q. Elle concerne environ une naissance pour 25000. Les manifestations cliniques comprennent une grande variété de tumeur

du système nerveux central, comme le neurinome bilatéral du nerf acoustique, le méningiome, les épendymomes intra médullaires, les neuropathies périphériques, les atteintes oculaires (opacité du cristallin) et cutanées [8].

- **D'une Schwanomatose** qui est secondaire à une mutation du gène suppresseur SMARCB1, localisé sur le chromosome 22q11 et se manifeste par de multiples schwanomes intradermiques [9].

II- Historique:

On retrouve des descriptions de tumeurs de nerf périphérique dès le XIVème siècle. En 1741, Chedelsen décrit une tumeur centro-nerveuse, (*Anatomy of The human body)* et Woods en la disséquant démontre qu'elle peut être séparée des fascicules normaux ce qui constitue la première description de Schwanome. La redécouverte de ce type de tumeur a été le fait de Home, qui énucléa une tumeur de mémé aspect, mais le patient ne survécut pas [10]. Le terme neurofibrome fut introduit pour la première fois, en 1803, par Odier dans son « Manuel de médecine pratique » publiée à Genève [11,12]. En 1829, William Wood, membre du « Royal College of Surgeons » relata les caractéristiques anatomocliniques des neurofibromes chez 24 patients. Et c'est en 1849 que Robert Smith, professeur de chirurgie à la « Dublin Medical School », décrivit deux cas de « neurofibromes multiples » [11]. De son côté, Rudolph Virchow fut le premier à proposer en 1863, une classification histologique de ces tumeurs. Son élève Friedrich Von Recklinghausen (1833-1910) décrivit en 1882, un syndrome de tumeurs cutanées et sous-cutanées dérivées de la crête neurale qu'il baptisa « neurofibromatose » [11]. Depuis, la neurofibromatose fut plus connue sous le nom de maladie de Recklinghausen.

En 1910, Jose juan Verocay décrit le premier cas des tumeurs des gaines nerveuses, il a inventé le terme «neurinome »et les décrit comme des tumeurs neurogènes distinctes du neurofibrome et lui donne le nom de « organisme verocay » connu aussi dans certains temps « neurinome de verocay » [13].

En 1920, Nils Ragnar Eugene Antoni a décrit deux modèles distincts de l'architecture cellulaire du Schwannome, ces modèles de tissus ont été par la suite désignés comme Antoni Zones A et B [14]. En 1932, Masson a montré que telles tumeurs proviennent des cellules de Schwann formant la gaine qui entoure les fibres nerveuses proposant ainsi, le nom de Schwanomes [15]. En 1935, Stout suggère d'adopter le terme de neurilemna qui est accepté par la plupart des auteurs [16].

En 1953, Schull et Neel précisant l'importance diagnostique des troubles pigmentaires dans ce que l'on pense toujours n'être qu'une seule affection nommée maladie de Von Recklinghausen et qui regroupe en fait au mois deux maladies, la NF1 et la NF2. Waardenbourg puis Lisch signalent la fréquence des nodules iriens [17].

En 1958, Pietrantoni et Leonardelli ont proposé une définition des schwannomes: « Tumeurs spécifiques des troncs nerveux, nosographiquement autonomes des autres tumeurs. Souvent encapsulées, dérivant de la prolifération et de la déviation tumorale des éléments de la gaine de schwann, sans cylindraxe ni myéline et sans participation de l'endonèvre » [18].

Le caractère héréditaire à transmission autosomique dominante fut démontré en 1918, par Preiser et Davenport [12]. En 1981, Riccardi évoqua l'existence de deux entités distinctes : la maladie de Recklinghausen ou NF périphérique (NF1) et la NF acoustique ou centrale (NF2) [12]. En 1987, Le gène de la NF1 fut localisé sur le chromosome 17 par Barker et al [12] et en 1990, il fut localisé sur le locus 17q11.2 alors que le gène de la NF2 fut identifié

sur le chromosome 22 en 1993 [12]. Ceci a mis fin à des années de confusion nosologique entre les deux principales formes de neurofibromatose.

En 1993, une base de données internationale fut inaugurée ayant pour but de collecter les caractéristiques cliniques des patients atteints de NF1 et d'organiser une prise en charge multidisciplinaire. Celle-ci est toujours utilisée à ce jour [19].

III-Bases Histologiques :

1-Rappel anatomique : [20]

Le système nerveux périphérique est composé de nerfs et de ganglions nerveux.

- **Nerfs périphériques**

Les nerfs périphériques sont constitués de fibres nerveuses myélinisées et amyélinisées. Ces fibres correspondent à l'ensemble axone(s) plus une succession de cellules de Schwann, qui sont des cellules de soutien. Si la fibre est amyélinique, elle est constituée par un faisceau d'axones logés dans la succession de cellules de Schwann le long du nerf. Si elle est myélinisée, elle est constituée d'un seul axone entouré de sa gaine de myéline, logé dans la succession de cellules de Schwann. Entre les fibres nerveuses se trouve l'endonèvre, tissu conjonctif lâche qui contient de nombreux capillaires (Fig.15, et 16). Les fibres nerveuses sont regroupées en fascicules. Chaque fascicule est limité par son périnèvre, l'ensemble des fascicules étant maintenu par un tissu conjonctif dense, l'épinèvre. Les vaisseaux voyagent dans l'épinèvre et donnent des branches pour le périnèvre (Fig.16) [21,22]

- **Ganglions nerveux :**

Les corps cellulaires neuronaux d'où partent les axones des fibres nerveuses sont regroupés : dans la moelle épinière et le tronc cérébral pour les nerfs moteurs et dans les ganglions nerveux pour les nerfs sensitifs, sympathiques ou parasympathiques. Ces ganglions contiennent également un stroma conjonctif.

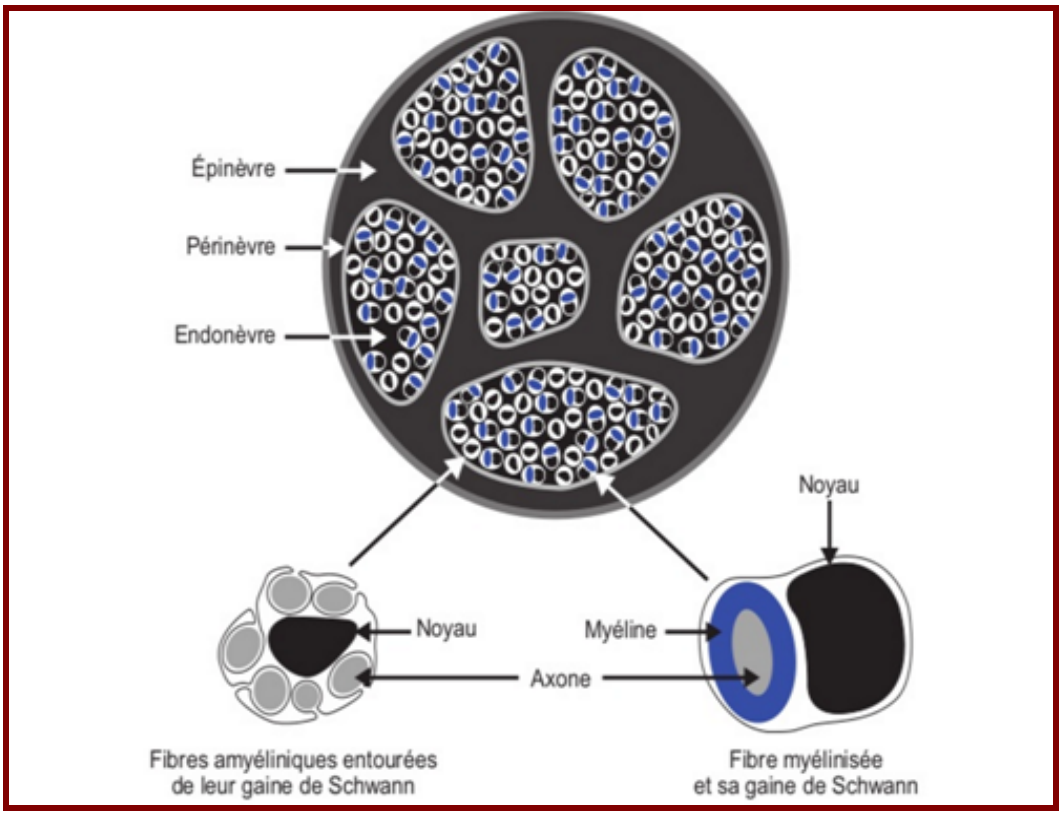


Figure.15 [20] : Schémas d'une section de nerf périphérique (constitué de fibres nerveuses myélinisées et amyélinisées.

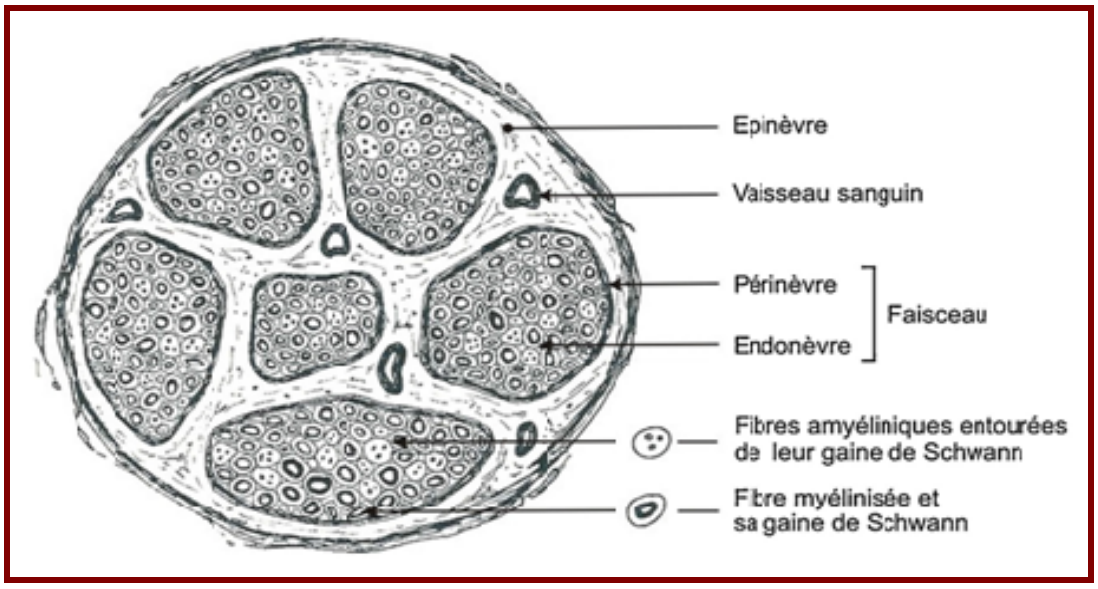


Figure.16 [6] : Anatomie du nerf périphérique

2-Rappel Histologique [6] :

Tous les axones des nerfs périphériques sont entourés par des cellules fusiformes spécialisées, dérivées de la crête neurale: les cellules de Schwann [23]. Ces cellules fusiformes bipolaires ont un rôle structural et métabolique vis-à-vis de l'axone. Celui-ci s'étend depuis le corps neuronal, souvent sur de longues distances, jusqu'au corps cellulaire d'autres neurones, auxquels il transmet un signal par l'intermédiaire de connexions très spécialisées : les synapses. Les axones de petits calibres (système nerveux autonome ou nociception par exemple) sont situés dans plusieurs invaginations cytoplasmiques des cellules de Schwann, formant des fibres amyéliniques. À l'inverse, les fibres de grand diamètre sont enveloppées de couches concentriques de cellules de Schwann, formant la gaine de myéline (Fig.17A).

La myéline est colorée par des substances ayant une affinité pour les lipides complexes. Le processus de myélinisation commence par l'invagination d'un axone à l'intérieur d'une cellule de soutien. Les extrémités de sa membrane plasmique sont soudées afin de former un feuillet de membrane interne, le mésaxone. La ligne de fusion intra-périodique, visible en microscopie électronique est formée de protéines situées sur la face externe de la membrane cellulaire. La surface interne de la membrane plasmique schwannienne forme par fusion la ligne dense majeure. La myélinisation se continue par l'enroulement du mésaxone et de nombreuses spires autour de l'axone (Fig.17B). Les petits espaces d'axones non myélinisés situés entre les gaines de myéline successives constituent les noeuds de Ranvier. Les fibres myélinisées sont séparées par un tissu conjonctif lâche, dit endoneural, formé de cellules périneurales, de fibroblastes agencés en courts faisceaux entrecroisés et de

capillaires à paroi fine. L'endonèvre se condense en périphérie en une couche de tissu conjonctif plus dense, appelé périnèvre. Les fascicules réunis en faisceaux sont entourés d'un tissu conjonctif lâche contenant les vaisseaux nourriciers, l'épinèvre. En périphérie l'épinèvre épaissi forme une gaine conjonctive stable.

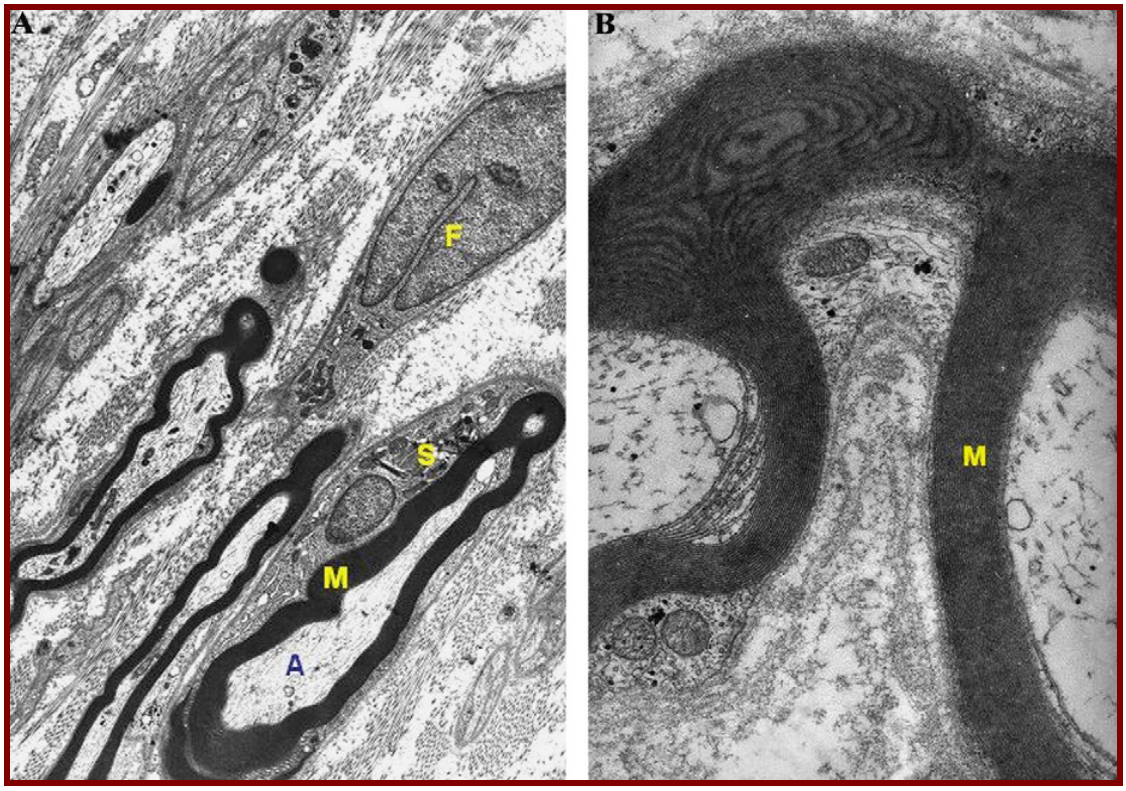


Figure.17 [6]: Histologie d'un nerf périphérique myélinisé. Microscopie électronique en transmission.

A×3000 : nerf myélinisé (A : axone; M: myéline; S : cellule de Schwann ; F : fibroblaste).

B×20 000 : gaine de myéline (M) : nombreuses spires concentriques.

3-Classification [25] :

Les TMGNP représentent l'ensemble des néoplasies développées aux dépends des cellules situées dans les gaines des nerfs périphériques (principalement les cellules de Schwann) [23], à l'exclusion des cellules conjonctives et vasculaires présentes à ce niveau. Les TMGNP regroupent les pathologies anciennement nommées neurinome malin, Schwannome malin, neurosarcome, neurofibrosarcome.

Selon la dernière classification, le diagnostic de TMGNP peut schématiquement être porté dans 3 circonstances :

- ✓ Soit à partir d'un nerf périphérique
- ✓ Soit d'une tumeur bénigne des gaines des nerfs (généralement un neurofibrome)
- ✓ Chez un patient présentant une neurofibromatose de type 1(NF1).

En dehors de ces trois situations, le diagnostic est fondé sur une association de données histologiques, phénotypiques et ultra-structurales montrant une différenciation Schwannienne.

La dernière classification OMS des Tumeurs de Tissus Mous et de l'OMS (WHO Classification of Tumors of Soft Tissue andBone) parue en 2013 intègre plusieurs nouveaux chapitres dont un sur les « Tumeurs des gaines des nerfs » (Tableau I)

Tableau I [25] : « Tumeurs des gaines des nerfs » selon la classification OMS des tumeurs de tissus mous et de l'os 2013. ''Nerve sheath tumors'' according the WHO classification of tumors of soft tissue and bone 2013.

Classification	CIM-10
1-Tumeur bénigne	
-Schwannome (avec variants)	
-Neurofibrome (avec variants)	9560/0
-Neurofibrome plexiforme	9540/0
-Périneurinome	9550/0
-Tumeur hybride des gaines des nerfs	9571/0
-Tumeur à cellules granuleuses	9563 /0
-Myxome dermique des gaines des nerfs	9580/0
-Neurome circonscrit solitaire	9562/0
-Méningiome ectopique	9570/0
-Hétérotopie gliale nasale	9543/0
-Tumeur de triton bénigne	
2-Tumeur à malignité intermédiaire (rarement métastasiante)	
-Schwanome mélanotique	9560 /1
3-Tumeur maligne	
-Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques (MPNST).	9540/0
-Tumeur malignes des gaines des nerfs périphériques, forme épithélioïde	9542/0
-Tumeur maligne de triton maligne	9561/0
-Périneuriome malin	9571/0
-Tumeur à cellules granuleuses maligne	9580/0
-Ectomesenchyme	8921/0

CIM-10 : Classification internationale des maladies

IV-Profil épidémiologique des TMGNP :

1-Fréquence, incidence :

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs malignes des tissus extra-squelettiques et non épithéliaux, englobant les muscles, les tissus fibreux, la graisse, les vaisseaux et le système nerveux périphérique. Ils forment un groupe hétérogène de tumeurs mésenchymateuses. Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ou (TMGNP) sont un sous type anatomopathologique rare de sarcome des tissus mous (STM), lesquels correspondent à environ 2% des cancers, soit une incidence évaluée entre 4 et 5 cas / 100 000 [26]. A l'opposé des séries les plus anciennes surévaluant vraisemblablement leur incidence [5], les sarcomes des tissus mous représentent 8% de tous les cancers pédiatriques [28].

Malgré leur rareté dans la population générale, Les TMGNP représentent environ 5 à 10 % de tous les sarcomes des tissus mous (Tableau II) [29,30].

La population pédiatrique représente environ 5 à 8% de toutes les tumeurs malignes, plus de la moitié d'entre eux sont des rhabdomyosarcomes. Le reste forme un groupe hétérogène soi-disant "non rhabdomyosarcome", dans lequel les TMGNP sont un sous-type très rare chez l'enfant. La fréquence de TMGNP chez l'enfant est estimée à 5% selon la série de DECOU et al [32], estimée à 3% dans la série de LECHQAR et al [53].

Tableau II: Montrant la fréquence des TMGNP dans les sarcomes des tissus mous.

Séries	Nombre de cas des sarcomes de tissu mou	Le nombre de cas avec TMGNP
Kransdorf et al (1980-1989) [29]	12370	775 (6,3%)
Gladdy et al (1982-2007) [37]	3255	108(3%)
Italiano et al (1980-1999) [38]	1513	75 (5%)
Vraa et al (1979-1993) [39]	316	22 (7%)
Coffin et al (1960-1984) [40]	149	16 (11%)

Les TMGNP sont dans plus de la moitié des cas, associées à une NF1.Ceci démontre la tendance de ces tumeurs à se constituer à partir d'un neurofibrome préexistant.

Les TMGNP sont des tumeurs surtout de l'adulte ne représentent que 15 % des cas environ chez l'enfant, cette lésion reste exceptionnelle avant l'âge de 5 ans [33].

Dans la littérature, les TMGNP représentent entre 23 et 43% des cas chez les patients atteints de NF1, entre 57 à 77% des cas selon un mode sporadique [5, 34,35], et les TMGNP en territoire irradié 10 à 15% des cas après un délai moyen de 15 ans [5, 34, 35,36] (Tableau III).

L'incidence annuelle de survenue d'une TMGNP chez un patient porteur d'une NF1 est estimée entre 1,6 à 1,8/1000 patients [34,35], ce qui représente un risque cumulatif de 6 à 13 % au cours de la vie d'un patient. Cette incidence est d'environ 1000 fois supérieure à celle (estimée) dans la population globale [5].

Tableau III: Montrant le mode et le taux de survenue des TMGNP dans différentes séries

Auteur	TMGNP sur une NF1	TMGNP sporadique	TMGNP radio-induite
Ductman et al (120 cas) 1986 [5]	57 cas (47%)	50 (42%)	13 cas (11%)
Wong et al (134 cas) 1998 [41]	22cas (18%)	82 cas (62%)	30 cas (10%)
Anghileli et al (205 cas) 2005 [42]	46cas (23%)	159cas (77%)	NR
Longhi et al (62 cas) 2010 [44]	22 cas (35%)	40 cas (55%)	6 cas (10%)
Stucky et al (175cas) 2012 [43]	57 cas (32%)	114 cas (65%)	4 cas 10%
Lafemina et al (105 cas) 2013 [44]	42 cas (39%)	49 cas (48%)	14 cas (13%)

Dans des séries pédiatriques, FREIDRICH et al [45] avaient rapporté dans son étude que tous les patients (08 cas) étaient associés à une NF1. DUCTMAN et al [46] avaient rapporté que 10 patients parmi 16 ont été diagnostiqués avec NF1. Une étude italienne décrite par CASANOVA et al [47] avait rapporté que 07 patients parmi 24 étaient associés à une NF1. DECOU et al [32] ont indiqués que 11 patients parmi 28 étaient associés à une NF1.

2-Le sexe :

Il n'y a pas de prédominance de sexe dans la littérature [2]. Des séries d'études avaient rapporté une prédominance féminine. Par contre cette notion n'a pas été retrouvée dans d'autres séries (Tableau IV). Dans notre étude, nous avons trouvé une prédominance féminine.

Tableau IV: Montrant la répartition du sexe selon différentes séries

Série	Sexe féminin	Sexe masculin
Ductman et al (120cas) [5]	57%	43%
Hurban et al (43cas) [48]	51%	49%
Vickie et al (63 cas) [49]	48%	52%
Longhi et al (62 cas) [43]	37%	63%
Wanebo et al (28cas) [50]	57%	43%
Stucky et al (175 cas) [42]	51%	49%
Casanova et al (24 cas) [47]	54%	46%
Decou et al (28cas) [32]	46%	54%

La prédominance féminine est nette dans les séries de DUCTMAN et al [5] et WANEBO et al [50]. Seul LONGHI et al [43] ont rapporté une prédominance masculine nette. Dans les autres séries, la prédominance féminine est légère. Cette prédominance du sexe féminin est inexpliquée.

3-l'Age :

Les TMGNP sont des maladies très rares et mal élucidées, elles peuvent concerner aussi bien l'adulte que l'enfant. Les patients de notre étude ayant un âge au moment du diagnostic entre 2, 8 et 13 ans. Selon les différentes séries rapportées dans la littérature, les TMGNP surviennent chez l'adulte jeune en cas de neurofibromatose associée entre (28 et 36 ans), En dehors de ce contexte, l'âge moyen est entre (40 et 44 ans), ces séries comportent des âges différents associant enfants, adultes et personnes âgées (Tableau V). Dans les séries pédiatriques l'âge moyen était entre 12 et 14 ans (Tableau VI).

Tableau V: Montrant les tranches d'âge moyen dans différentes séries (Ces séries sont mixtes associant adultes, enfants et personnes âgées).

Série	Nombre de cas	Extrêmes (ans)	Age moyen au diagnostic	
			Avec NF-1	Sans NF-1
Ductman et al (1986) [5]	120	7-75	28,7 ans	39,7 ans
Hurban et al (1990) [48]	43	11-64	36 ans	44ans
Wanebo et al (1992) [50]	28	9-84	29,4ans	46,5ans
Cachen et al (2004) [51]	80	1-75	31ans	37ans
Anghileli et al (2005)[41]	205	16-57	27ans	40 ans
Longhi et al (2010) [43]	62	16-81	34ans	42ans

Tableau VI : Montrant l'Age de survenu des TMGNP dans les séries pédiatriques.

Série	Nombre de cas	Age moyen (ans)	Extrêmes (ans)
Casanova et al [47]	24	12	03-16
Decou et al [34]	28	14	3-16
Freidrich et al [45]	08	12	1-17
Ductman et al [46]	16	13	7-16

Notre 3ème malade, âgé de 2ans constitue probablement l'un des patients les plus jeunes de la littérature.

4- Localisation :

Ces tumeurs peuvent toucher n'importe quel nerf périphérique (Fig.18), mais on les retrouve avec une plus grande fréquence dans la partie haute des membres, dans le plexus brachial, le plexus sacré et dans le rétropéritoine, le nerf le plus souvent touché est le nerf sciatique [5] estimé à 37% dans l'étude de HRUBAN [48], plus rarement au niveau de la tête et du cou [52].

La majorité des séries avaient rapporté des localisations différentes avec une prédominance au niveau des extrémités, et du tronc, associées à une NF1 ou en dehors de ce contexte [2].

Dans notre étude, on a trouvé des localisations différentes le plexus brachial, le nerf crural et la branche motrice du nerf radial.

Dans des séries pédiatriques, DUCTMAN et al [46] ont rapporté des localisations variables, 07 tumeurs parmi 16 étaient situées dans l'extrémité inférieure (Nerf poplité, nerf sciatique poplité externe, nerf fémoral, nerf obturateur), 02 tumeurs étaient localisées au niveau du plexus brachial, et une localisation au niveau du nerf fémoral, le nerf facial et le nerf radial.

Dans la série de DECOU et al de 28 cas [34], les auteurs ont rapporté que 45% de ces tumeurs sont localisées au niveau des extrémités, 34 % au niveau du tronc et 21% au niveau du cou. Par contre, dans la série de CASANOVA et al de 24 cas [47], les auteurs ont rapporté que 42% ont une localisation au niveau du tronc, 33% au niveau des extrémités et 25% au niveau du cou. Ces deux dernières séries n'ont pas indiqué le nerf d'origine de ces localisations.

Un cas d'un enfant âgé de 14 ans a été rapporté par LECHQAR et al [53] qui ont mentionné une localisation au niveau du nerf sciatique. Un autre cas a été rapporté par HASAN et al [54] chez une fille âgée de 08 ans dont la localisation était le nerf facial.

Un cas a été rapporté dont la localisation était située au niveau du clitoris chez un nourrisson de 1 an [55]. Une localisation gastrique a été rapportée par un auteur Britannique chez une fille âgée de 10 ans [56].

Une localisation au niveau du nerf crural a été rapportée dans la littérature chez un jeune homme âgé de 27 ans avec une NF1 associée [57].

Les grandes séries décrites dans la littérature ont rapporté différentes localisations de façon générale, sans préciser le nerf d'origine de ces tumeurs [4, 5, 35, 40, 42].

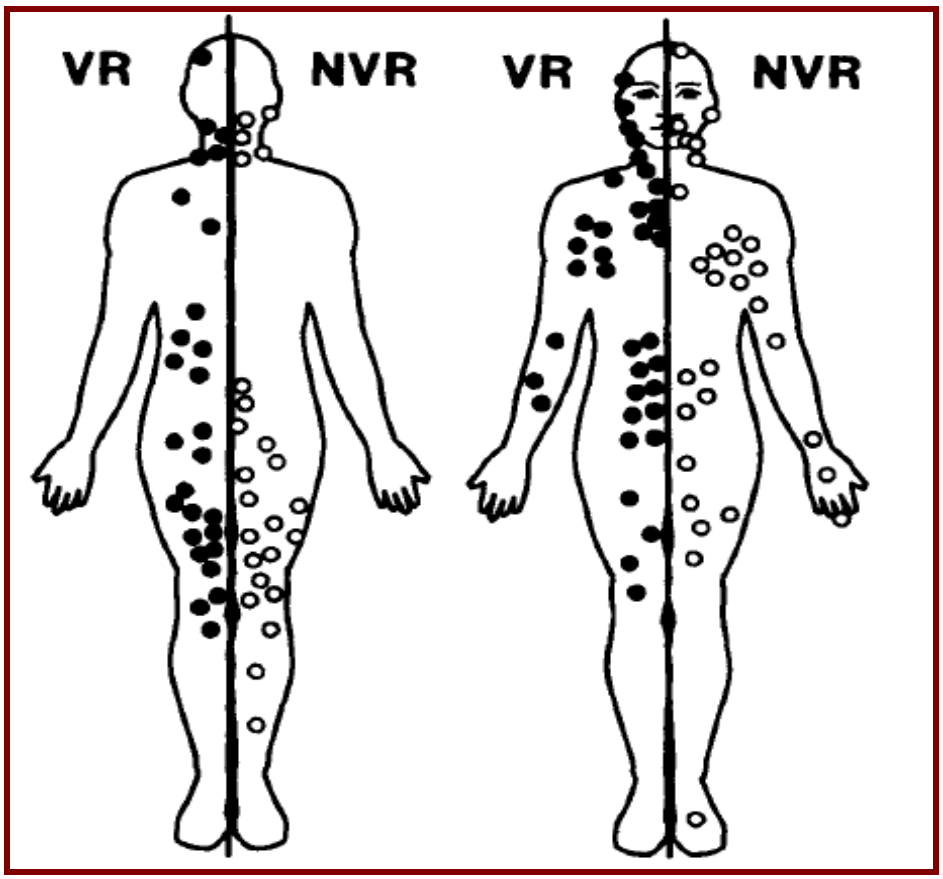
Dans la série d'ANGHILELI et al [41], les tumeurs ont été situées dans le tronc dans 50,7% des cas, dans les extrémités dans 45% des cas et dans la tête et le cou chez 4,4% des patients.

STARK [58] a rapporté que 50% des tumeurs étaient localisées au niveau du cou, 37,5% au niveau des extrémités et 12,5% au niveau du tronc.

Les TMGNP découlant du mésentère sont très rares avec seulement six cas ayant été rapportés dans la littérature [59, 60], 4 cas sont associés à une NF1 [59], cette localisation est estimée à 8% pour VICKEN [49].

CARTER et al [64] ont rapporté une localisation multiple de TMGNP chez une femme âgée de 31 ans provenant de la branche superficielle du nerf sciatique poplité externe, du nerf cubital droit avec plusieurs petites masses au niveau de la jambe gauche.

Des localisations rares thoraciques [2, 61] et œsophagiennes [62,63] ont été rapportées dans la littérature.



<u>Figure.18 [5]</u> : Montrant les sites de localisation chez des patients atteints (NF1) et sans (NF1), Neurofibromatose ou la maladie de Von Recklinghausen (VR).

V-Pathogénie :

Pathogénie des TMGNP sur NF1 :

Les mécanismes de carcinogénèse des TMGNP, bien qu'encore imparfaitement connus ont été particulièrement étudiés dans le contexte de la NF1 [65,66]. Il semble actuellement établi que la transformation maligne est le fait de la succession d'anomalies génétiques, entrainant le passage du neurofibrome à un neurofibrome atypique (lésion précancéreuse), puis à une TMGNP [67].

La perte de NF1 : le premier événement génétique

Suite à l'identification de la neurofibromine (protéine codée par le gène NF1) et de ses fonctions, des modèles murins présentant une inactivation conditionnelle embryonnaire de NF1 dans les cellules de Schwann ont été établis, permettant de montrer que l'inactivation de NF1 est un événement nécessaire et suffisant à la formation de neurofibromes bénins [68].

En accord avec ces données et avec la théorie « multi–hit » de KNUDSON [69] selon laquelle les néoplasies seraient causées par l'accumulation d'évènements mutationnels successifs, on retrouve dans 15 à 25% des neurofibromes, 70% des neurofibromes plexiformes et plus de 90 % des TMGNP humains une perte d'hétérozygotie de NF1 [70,71]. Le second allèle étant donc inactivé de façon somatique [71,72], entrainant une extinction de l'expression de la neurofibromine. Cela entraine une suractivation de l'oncogène RAS et des voies cellulaires sous jacentes, telles que la voie des Mitogen Associated Proteins (MAP) kinases et la voie PI3K / AKT / mTOR [73], responsable d'une augmentation de la prolifération et de la survie cellulaire. En

accord avec ces hypothèses, on retrouve une hyperactivation de RAS dans les neurofibromes et les TMGNP [75, 75].

On retrouve également, parmi les anomalies les plus documentées, des mutations hétérozygotes de p53 [76, 77], présentes dans 11 à 24% des MPNST (non retrouvées dans les neurofibromes), entrainant potentiellement une résistance à l'apoptose des cellules en voie de transformation maligne ; et la perte de PTEN (protéine inhibitrice de la voie mTOR, hyperactivée dans les MPNST), fréquemment retrouvée dans les MPNST [78, 79]. Sur des modèles murins transgéniques, l'haploinsuffisance de PTEN combinée à l'activation de KRAS dans les cellules schwanniennes induit la formation de neurofibromes, puis secondairement de MPNST [80]. Dans une étude portant sur 26 MPNST [81], les auteurs ont retrouvé une monosomie de PTEN dans 50% des cas de MPNST développés sur NF1, et l'absence d'anomalie dans les cas sporadiques. La perte de PTEN, conjuguée à l'hyperactivation constitutive de RAS, pourrait expliquer l'activation importante de mtor (mesurée par le niveau de phosphorylation de mTOR) retrouvée dans les MPNST [73].

En plus de ces altérations géniques, il existe dans les MPNST une signalisation intracellulaire anormale induite par l'expression de certains récepteurs membranaires. Ainsi, l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, responsable de l'activation de nombreuses voies cellulaires) est exprimé par les cellules des neurofibromes et des MPNST, alors qu'il n'est jamais exprimé dans les cellules schwanniennes normales [82].

La recherche des processus pathogéniques des MPNST sur NF1 est plus avancée que pour les MPNST des autres contextes pathologiques. De nombreuses anomalies génétiques ont été retrouvées, mais certaines d'entre elles semblent préférentiellement impliquées dans le phénomène de transformation maligne (perte de CDKN2A, p53).

Pathogénie des TMGNP sporadiques

La biologie des TMGNP sporadiques a été très peu étudiée de façon spécifique et les données existantes doivent être considérées avec précaution du fait des difficultés de diagnostic anatomopathologique. Les mutations de NF1 ne sont retrouvées que dans 40% des tumeurs sporadiques (9 cas / 22) dans la seule étude disponible [83]. En revanche, il a été objectivé dans 10 à 20% des cas une mutation activatrice de *RAS* qui pourrait mimer fonctionnellement les conséquences de la perte de *NF1* [79, 80]. Les mécanismes précis de la transformation restent flous, même si certains modèles murins permettent de modéliser la formation de TMGNP sporadiques, en surexprimant *l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique)* et en délétant *PTEN (protéine inhibitrice de la voie mTOR, hyperactivée dans les TMGNP)* dans les cellules schwanniennes [84]. Ce modèle reste imparfait, puisque seule une partie des tumeurs humaines expriment l'EGFR, et qu'il semble que la perte de PTEN soit plus spécifique des tumeurs développées sur NF1 [79]. Enfin, 3 à 7,7% des TMGNP sporadiques présenteraient une mutation V600E de *BRAF* [83, 85], ouvrant potentiellement la voie à des traitements ciblés [86].

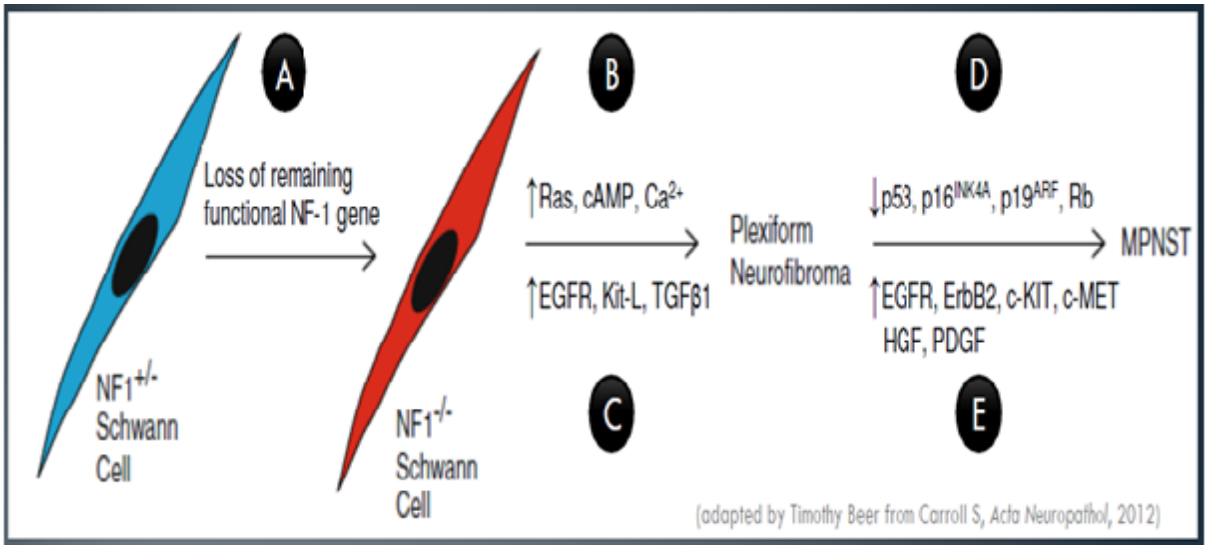


Figure.19 [87] : Modèle pour la pathogenèse des TMGNP et subséquente transformation maligne d'un neurofibrome plexiforme.

VI-Profil clinique :

Circonstance de survenue :

Il existe trois contextes cliniques différents associés à la survenue des TMGNP : les TMGNP survenant chez des patients atteints de NF1, les TMGNP survenant dans un territoire précédemment irradié (« sarcome radio-induit »), et les maladies sporadiques (sans facteur de risque connu).

1-Les TMGNP sporadiques :

a-Le motif de consultation :

Les modes de découverte et les motifs de consultation sont variables et très nombreux et sont fréquemment la cause du retard de diagnostic en raison du manque de spécificité des signes cliniques et devant la rareté de cette maladie. Ainsi, il est rare que le diagnostic de TMGNP soit d'emblée évoqué.

Les circonstances diagnostiques des TMGNP sporadiques sont similaires à celles des autres sarcomes des tissus mous, le symptôme principal est une tuméfaction des parties molles augmentant progressivement de volume accompagné de douleur, de déficit neurologique et où des paresthésies. La découverte fortuite par un examen clinique pour une autre cause est possible. La symptomatologie clinique est très variable en fonction du siège et de la taille de la tumeur, la localisation du nerf atteint et de la durée d'évolution.

b-L'examen clinique :

À l'examen clinique, on peut trouver une masse palpable plus ou moins douloureuse qui est dure, mal limitée, de quelques centimètres et adhérente. Une taille supérieure à 5 cm est habituellement considérée comme un caractère malin. L'existence d'un déficit moteur ou sensitif dans le territoire du tronc nerveux concerné est possible. Globalement plus le déficit moteur est important, plus la tumeur en cause est invasive ou agressive [5, 48, 50]. Les tumeurs développées dans un espace clos (canal carpien par exemple) donnent lieu à une symptomatologie bruyante, mais l'étiologie tumorale n'est décelée qu'à l'exploration chirurgicale. Les tumeurs profondes ont une traduction clinique tardive. L'existence de troubles de la sensibilité, en particulier de douleur électrique, devrait permettre d'évoquer le diagnostic, comme le cas de la 1er observation.

La clinique permet d'évoquer le diagnostic de tumeur nerveuse devant l'existence d'une tuméfaction douloureuse située sur le trajet d'un trajet d'un nerf avec paresthésie vive déclenchée lors de la percussion [20].

<u>Tableau VII</u> : Montrant les éléments cliniques comparatifs entre tumeur bénigne et maligne des gaines nerveuses périphériques [20].

	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Douleur	Absente ou supportable	Fréquente et intense
Déficit neurologique	Rare	Fréquent
Localisation	Profonde ou superficielle	Surtout profonde (gros troncs nerveux)
Taille	<5cm (souvent)	>5cm (souvent)
Evolution	Très lente	Rapide

Chez l'enfant, la limite de 5cm est à prendre avec réserve à notre avis. Comme l'illustre notre 3ème observation, une tumeur mésenchymateuse maligne, en l'occurrence la TMGNP peut avoir une taille de 1ou 2cm seulement. La sémiologie de l'adulte, loin d'être spécifique, l'est encore moins chez l'enfant.

Dans notre étude, le motif de consultation du 1er cas était une masse des parties molles de la cuisse gauche douloureuse évoluant depuis 05mois, le 2ème cas était une masse indolore du creux axillaire évoluant depuis 3 semaines. Alors que le 3ème cas était une découverte fortuite d'une masse indolore. Nous avons noté l'absence de signe clinique en faveur d'une neurofibromatose type 1 associée.

Des séries pédiatriques avaient rapporté que le motif de consultation le plus fréquent chez l'enfant était une masse associée le plus souvent à une douleur. Cela est retrouvé aussi dans la série de DECOU et al [32], ainsi que LECHQAR

et al [53] qui ont rapporté un cas d'une fille âgée de 14ans, qui avait consulté pour une masse douloureuse, gênant la marche au niveau de la cuisse gauche.

DUCTMAN et al [46] ont rapporté que 15 patients parmi 16 ont consulté pour une masse ou pour une douleur ou bien les deux symptômes, seul un cas avait présenté des hyperesthésies. HASAN et al [54] ont rapporté un cas d'une fille âgée de 08 ans qui a consulté pour un gonflement au niveau du visage gauche.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 70% des patients ont consulté pour une masse des parties molles.

Dans la série d'HURBAN et al [48], la symptomatologie la plus fréquente était une masse associée à une variété de symptômes neurologiques, parfois des paresthésies, une faiblesse musculaire, la perte de la sensation locale et abolition des réflexes tendineux.

WANEBO [50] avait rapporté que 78% des cas ont consulté pour une masse parmi lesquels 63% ont présenté des douleurs avec des signes neurologiques.

Dans l'étude de KAR et al [88], la plus fréquente présentation clinique était une "masse" (96%), suivie par la douleur (71%), un seul patient avait présenté un déficit neurologique.

LAPIERRE a rapporté [10] que la douleur reste le symptôme révélateur le plus constant, retrouvée dans 98% des cas, le déficit moteur a été retrouvé dans 50% des cas et les troubles sensitifs sont plus rares estimés à 20%.

STARK [58] avait rapporté que 37,5% des patients ont consulté pour un gonflement local et un dysfonctionnement des nerfs crâniens et 25 % des patients ont présenté une paralysie faciale, une ataxie et une sensation de déficit.

Un cas a été rapporté par YEONG HO JEONG [89] chez une patiente âgée de 53 ans qui avait consulté pour des douleurs intenses au niveau de la jambe gauche s'accompagne d'engourdissements et des difficultés à la marche.

2-Les TMGNP sur une NF1 :

La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est connue depuis plus d'un siècle grâce à l'observation princeps de Von Recklinghausen (1882) qui lui donna son nom. La NF1est une affection autosomique dominante et sa pénétrance est quasi complète à l'âge de huit ans. Le gène NF1 responsable de la maladie, est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2 [90].

Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur de grande taille (350 kb–60 exons) qui code une protéine cytoplasmique : la neurofibromine. Les mutations germinales délétères sont réparties sur l'ensemble du gène et généralement spécifiques de chaque famille. La fréquence des néomutations est particulièrement élevée et près de la moitié des patients NF1 sont des cas sporadiques. [90]

- **<u>La symptomatologie clinique :</u>**

Elle est caractérisée par une extrême variabilité de son expression clinique que l'on retrouve également au sein d'une même famille. Le tableau clinique associe, le plus souvent de multiples taches cutanées café au lait, des lentigines

axillaires et inguinales, des neurofibromes cutanés et des nodules iriens de Lisch (Fig.20, 21, 22,23) [90].

Le diagnostic de NF1 est clinique, et repose sur la présence d'au moins deux critères NIH sur sept (National Institute of Health, définis en 1988) (Tableau VIII, Tableau IX).

Tableau VIII [90] : Critères diagnostiques de la neurofibromatose (*Diagnostic criteria for neurofibromatosis (NF1*).

(Conférence de consensus de l'Institut national de la santé de Bethesda 1988*)*

1-Un apparenté du premier degré atteint (parent, fratrie ou enfant).

2-Au moins 6 taches café au lait (TCLs) > 1,5 cm après la puberté
> 0,5 cm avant la puberté

3-Lentigines axillaires ou inguinales

4-Ou Au moins deux neurofibromes quel que soit le type
Au moins un neurofibrome plexiforme

5-Gliome du nerf optique

6-Au moins 2 nodules de Lisch (hamartome irien)

7-Une lésion osseuse caractéristique: Pseudarthrose
Dysplasie du sphénoïde
Amincissement du cortex des os Longs

Tableau IX [90] : Fréquence des différents critères diagnostiques de NF1 en fonction de l'âge moyen d'apparition.

	Fréquence (en %)	Age
Peau		
Taches café au lait	99 à 100	< 5 ans
Lentigines	50 à 80	< 6 ans
Neurofibromes cutanés	100	< 30 ans
Neurofibromes nodulaires	15 à 24	Enfance, adulte
Neurofibromes plexiformes	30 à 40	< 5 ans
OEil		
Nodules de Lisch	67 à 82	> 6 ans
Gliome optique	15	Petite enfance
Gliomes symptomatiques	2 à 4	
Squelette		
Dysplasie sphénoïde	3 à 4	Enfance
Pseudarthrose	3 à 4	Enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	Enfance, adolescence

Ce diagnostic est parfois difficile dans les formes frustres (d'autant plus chez les patients porteurs de mutations sporadiques), qui doivent alors faire rechercher une anomalie du gène NF1.

La NF1 est une maladie générale, touchant de nombreux organes. Elle peut être responsable de nombreux types de complications, d'aggravation progressive au cours de la vie selon FERNER [91]. Les plus fréquentes sont les complications neurologiques (déclin cognitif multifactoriel), cardiovasculaires (causées par l'hypertension artérielle, les sténoses des artères rénales), orthopédiques (déformation osseuse). Les patients porteurs de NF1 ont une espérance de vie plus courte que la population générale (15 à 20 ans selon RASMUSSEN [92], bien que difficile à quantifier). Les principales causes de

mortalité chez ces patients sont liées aux complications cardiovasculaires, ainsi qu'à la survenue de néoplasies (en particulier de gliomes des voies optiques [93] et de leucémies aigues myéloïdes [94]). De plus, ces patients présentent également un risque augmenté de développer une TMGNP.

En revanche, les patients porteurs de neurofibromes cutanés ont un risque trois plus élevé d'être porteurs de neurofibromes plexiformes, à partir desquels se développent les TMGNP dans 90% des cas. Ces neurofibromes sont profonds, développés le long des nerfs et plexus de gros calibre, souvent congénitaux. La présence de neurofibromes plexiformes chez un individu multiplie environ par 20 le risque de développer une TMGNP [95], puisqu'un neurofibrome plexiforme présente un risque de transformation en TMGNP d'environ 10 % selon l'étude MC GAUGHRAN [96]. Ce risque élevé de transformation pose le problème des modalités et du rythme de surveillance de ces neurofibromes.

La transformation maligne doit être évoquée systématiquement devant : l'augmentation de taille d'un neurofibrome plexiforme ou l'apparition de symptômes (douleur ou phénomènes compressifs, et ce en fonction de la localisation tumorale), tout en sachant que ces symptômes ne sont pas spécifiques d'une transformation maligne. Pour le diagnostic de transformation, l'apport de l'imagerie est parfois marginal et seule la biopsie va permettre le diagnostic de certitude.



Figure.20 [90] : Montrant des tâches café au lait



Figure.21 [90]: Lentigines axillaires



Figure.22 [90]: Neurofibrome plexiforme

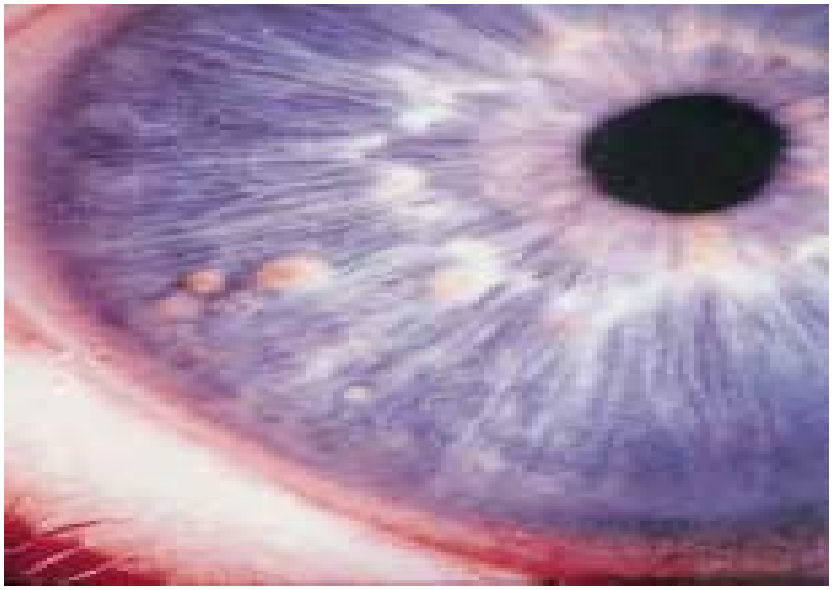


Figure.23 [90] : Hamartomes iriens ou nodules de Lisch

Dans une série d'études de 120 cas, DUCTAMAN et al [5] ont constaté que 81% des cas avaient des antécédents de neurofibrome.

Dans la série de DOORN et al (22 cas) [97], les TMGNP ont été diagnostiqués avec NF1chez 50% des patients.

HRUBAN et al (43 cas) ont rapporté [48] que 47% des patients avait une NF1 associée avec 14% de ces patients ayant une histoire familiale de neurofibromatose.

PORTER a rapporté (80 cas) [4] que les patients atteints de NF1 ont été identifiés par la présence de certains traits caractéristiques sur la base des critères de diagnostic pour NF1, telles que taches au café de lait, nodules de Lish, neurofibrome multiple et une positive histoire de famille de NF1.

Dans notre étude, il n'y avait aucun signe de NF1. FREIDRICH et al [45] à propos de 8 cas pédiatriques ont rapporté que le motif de consultation principal était une douleur et toutes ces tumeurs sont nées d'un neurofibrome plexiforme.

CHARAFEDINE et al ont rapporté [91] un cas d'un enfant tunisien âgé de 6 ans ayant une NF1, qui a consulté pour une tuméfaction douloureuse au niveau du creux sus sternal (Tableau X).

Tableau X : Montrant des rares cas de TMGNP à localisation abdominale associés à une NF1.

Série	Age /sexe	Symptômes	Localisation	Hispathologie
Nagao et al [60]	23/M	Douleur abdominale	Mésentère	TMGNP avec NF1 plexiforme
Wu et al [99]	56/M	Douleur abdominale plus engourdissement de la jambe gauche	Mésentère et rétropéritoine	TMGNP
Kim et al [59]	31/F	Masse et douleur abdominal	Mésentère	TMGNP
Kumar et al [98]	34/F	Douleur abdominal	Mésentère	TMGNP avec NF1 plexiforme

3-Les TMGNP en territoire irradié :

La radiothérapie externe (RTE) est un facteur de risque classique de survenue de sarcome de tissus mou. On estime que le risque global de survenue d'un STM en territoire irradié est d'environ 2%, dans un délai médian de 10 ans. Des survenues précoces dès la première année ont été rapportées par GLADDY [37]. Parmi l'ensemble des STM « radio-induits », les TMGNP représentent entre 5 et 10% des cas selon les séries de GLADDY [37] et RIAD [100].

Une quinzaine de « case reports » de transformation maligne de Schwannomes vestibulaires (tumeurs bénignes) en TMGNP, après une irradiation stéréotaxique ou une radiochirurgie ont été également rapportés dans la littérature par PUATAWEEPONG [101]. L'âge médian au diagnostic des TMGNP radio-induits semble plus élevé que chez les autres groupes (49 ans en

médiane [44]), peut être expliqué par le contexte thérapeutique antérieur et le délai de survenue.

Dix pour cent des TMGNP sont radio-induites et surviennent, après un délai moyen de 15 ans, dans un territoire irradié chez des patients ayant subi une radiothérapie [5,40, 41, 42,43] (Tableau XI)

Tableau XI: Montrant des cas d'âge pédiatriques radio-induites

Auteurs	Année	Sexe	Age diagnostic TMGNP	Localisation	NF1	Age de rayonnement
Ricci et al [102]	1984	M	10	Rétropéritonéal	Oui	21 mois (ganglioneurome)
Navaro et al [103]	2000	F	13	Thoracique	NR	19 mois (neuroblastome)
Navaro et al [103]	2000	F	12	Rétropéritonéal	NR	6mois (neuroblastome)

VII-Apport de l'imagerie :

Aucune méthode d'imagerie ne permet de différencier avec certitude les lésions bénignes des lésions malignes, bien que l'imagerie par résonance magnétique ait néanmoins considérablement amélioré les performances.

Le rôle de l'imagerie est de suggérer une possible lésion maligne, de déterminer l'extension locale et à distance afin d'adapter la démarche thérapeutique et l'étendue du geste chirurgical, d'évaluer la réponse au traitement, et de détecter les récidives [104].

1-Radiographie standard :

Les radiographies sont peu utiles au diagnostic car généralement normales [105]. Elles permettent de faire le diagnostic de « débrouillage » (élimination de tumeurs osseuses, fractures….), de visualiser une opacité dans les parties molles avec parfois une déformation au niveau de la corticale osseuse. Les seuls éléments évocateurs mais très rarement observés sont la visibilité d'une masse fusiforme délimitée par la graisse et des anomalies osseuses en cas de neurofibromatose de type 1.

Chez l'une de nos patients, la radiographie standard a montré l'empreinte osseuse de la masse des parties molles.

2-Echographie :

L'échographie permet d'orienter le diagnostic vers une masse des parties molles non spécifique, qui nécessite la poursuite des explorations (scanner, IRM), et de réaliser des actes interventionnels (biopsies….)

L'échographie montre des masses hypoéchogènes homogènes qui peuvent avoir des zones d'hémorragie, de nécrose et de calcifications [106]. Un signe cible échographique n'est pas toujours présent [107].

Intérêt :

De faire la distinction entre schwannome et neurofibrome, les tumeurs malignes de la gaine des nerfs périphériques sont rares et habituellement secondaires à la dégénérescence maligne d'un neurofibrome. Certains critères peuvent orienter le diagnostic vers un schwannome ou un neurofibrome. Typiquement, les schwannomes sont hypoéchogènes, homogènes, à bords nets

et réguliers. Un renforcement postérieur peut se voir dans 50% des cas, avec réfraction sur les bords. Pour le neurofibrome, l'aspect échographique est superposable à celui du schwannome mais il est individualisé par l'absence de renforcement postérieur, en arrière de la lésion, et l'irrégularité des contours lors des neurofibromes plexiformes. Les tumeurs malignes sont très souvent, nettement hypoéchogènes, mal limitées et hétérogènes [108].

Une étude tunisienne en 2009 [109] avait rapporté que les tumeurs malignes sont très souvent, nettement hypoéchogènes, mal limitées et hétérogènes sur l'échographie.

Une étude française en 2005[110] avait montré que L'échographie permet d'orienter le diagnostic vers une masse des parties molles non spécifique, qui nécessite la poursuite des explorations

3-La Tomodensitométrie : [110]

Elle permet de localiser la tumeur, de préciser sa taille, son extension, ses rapports avec les structures anatomiques avoisinantes, en particulier l'os et les pédicules vasculo-nerveux, de confirmer une hypothèse diagnostique échographique, de rechercher d'autres localisations surtout en cas de neurofibrome plexiforme.

En effet, elle apparaît comme d'une densité homogène ou légèrement inhomogène avec rehaussement de la périphérie et de la portion centrale. En raison de sa faible résolution dans les paries molles, elle a été supplantée par l'IRM.

Le scanner n'est pas l'examen de choix dans l'étude de ces tumeurs devant un aspect variable indépendamment de la localisation.

4-L'imagerie par résonance magnétique [111, 112]

L'IRM constitue l'examen de choix pour étudier l'extension locorégionale de la TMGNP et préparer le geste chirurgical d'exérèse. Les 4 caractéristiques qui orientent vers une TMGNP plutôt que vers un neurofibrome sont :

- Une taille ≥ 5 cm.
- Un rehaussement périphérique;
- Des zones œdémateuses péri-lésionnelles et
- Des zones kystiques intra-tumorales (hémorragies ou nécrose).

Si 2 à 4 des critères ci-dessus sont présents, il existe une probabilité élevée de malignité (spécificité 90%, sensitivité 61%). Pour les patients porteurs d'une NF1, une hétérogénéité en T1 est également en faveur d'une lésion maligne.

Devant une suspicion clinique de TMGNP, la réalisation d'une IRM est systématique, et ce avant toute biopsie ou tout acte thérapeutique.

Elle apporte des informations :

➢ Anatomiques, en repérant les limites de la tumeur, sa localisation sur le trajet d'un nerf, avec la visualisation du nerf afférent et efférent.

➢ Sur la nature, en faveur de la bénignité (neurofibrome ou schwannome), aspect fasciculé avec la présence de signes comme le « split fat sign » (lésion entourée d'une collerette graisseuse), ou le signe de la cible (périphérie tumorale d'aspect myxoïde en hypersignal T2 et centre de la lésion, tissu fibro-collagénique, en hyposignal T2). (Fig. 24, 25, 26)

➢ Sur la nature, en faveur de la malignité : la taille supérieure à 5cm, la présence d'œdème péritumoral, de prise de contraste périphérique tumoral, la présence de nécrose intratumorale, et l'invasion de structures adjacentes. Dans les études rétrospectives, ces signes ont tous des sensibilités de l'ordre de 60%, et des spécificités entre 80 et 90% pour la distinction neurofibrome /TMGNP. Toutefois, aucun signe radiologique n'est parfaitement sensible ou spécifique pour le diagnostic de la transformation en MPNST. Cependant tous les auteurs s'accordent à dire que ni le scanner ni l'IRM ne permettent un diagnostic de certitude (Tableau XII).

Tableau XII [20]: les éléments radiologiques (IRM) différentiels entre tumeurs bénigne et maligne des gaines des nerfs périphériques.

	Tumeur bénigne	**Tumeur maligne**
Bords	Bien limités	Mal limités
Œdème des tissus mous adjacents	Absent	Présent
Remaniements internes	Surtout dans les vieux schwa nome	Fréquents
Rehaussement	Variable	Annulaire (nécrose centrale) / hétérogène
Aspect fasciculé	Fréquent	Rare
Signe de la cible	Fréquent	Rare et alors focal
« Split fat sign »	Fréquent	Rare

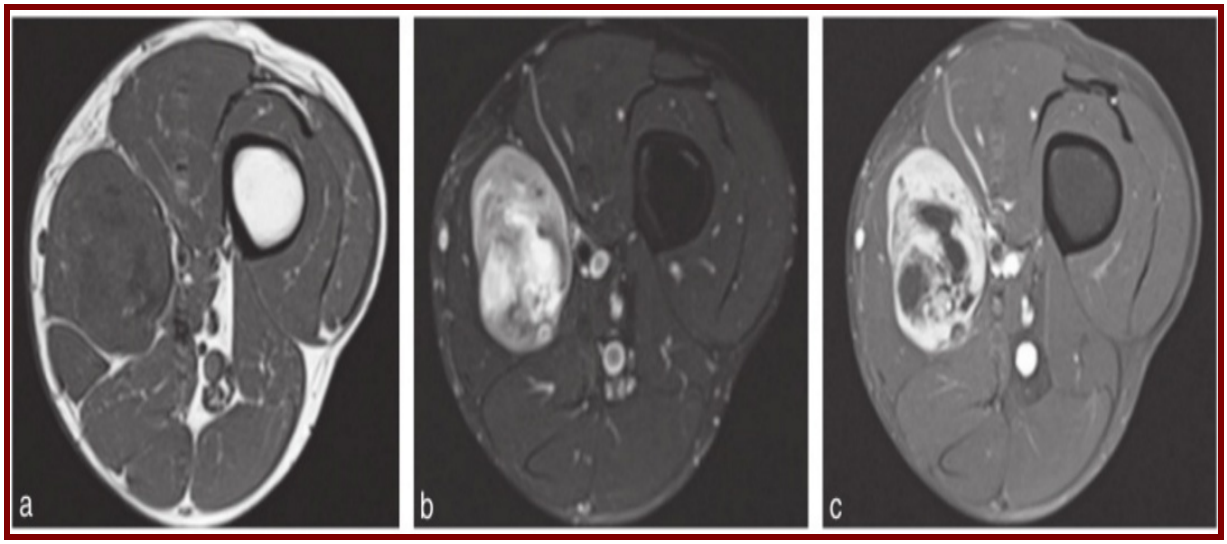


Figure.24 [20]: Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques. Notez l'hypersignal T1 spontané (hémorragie) (a) et nécrose hyperintense en T2 (b) et bien visible après contraste (c).

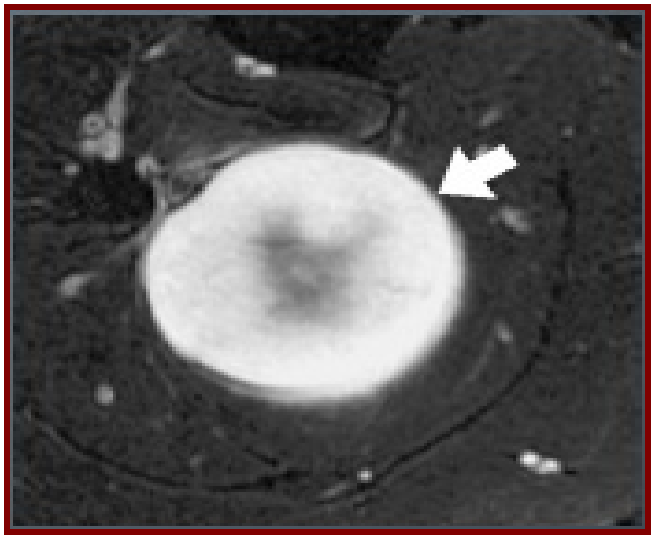


Figure.25 [87] (T2-IRM) : Montrant Un centre hypo avec une périphérie hyperintenses « Signe cible » dans un neurofibrome plexiforme bénigne du nerf tibial.

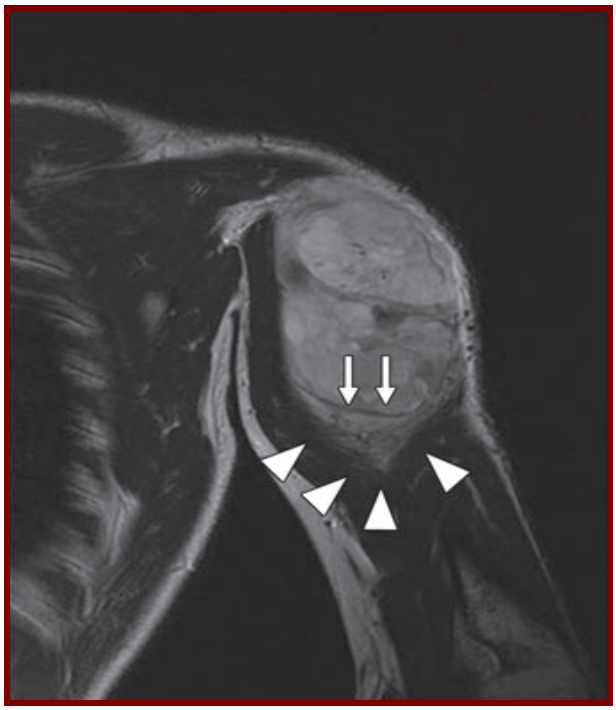


Figure.26 [112] : IRM (T2) du bras gauche montrant la présence d'un œdème péri-lésionnel comme zone (pointes de flèches) hors de la zone de faible intensité du signal (flèches).

Une série tunisienne [110] avait rapporté que les TMGNP présentent le plus souvent des bords irréguliers d'aspect infiltrant et le signal est variable en T1 et en hyper T2 avec une hétérogénéité marquée. Cependant dans notre étude, la tumeur était mal limitée à bords irréguliers dans tous les cas.

Une série américaine [112] avait rapporté que les caractéristiques de malignité sur l'IRM étaient la taille de la tumeur plus de 5 cm avec des marges mal limitées, l'hétérogénéité intra-tumorale, la présence des zones kystiques, l'œdème péri-tumoral, le rehaussement périphérique et l'absence d'aspect fasciculé ou signe de cible, ceci concorde aussi avec la série de WASA et al [112].

STARK et al [58] ainsi que HURBAN et al [48] ont rapporté dans leurs études que l'imagerie de TMGNP (Scanner, IRM) correspond à celle des sarcomes des tissus mous, l'IRM est un déterminant plus précis des TMGNP que le scanner. Le scanner est utile pour évaluer l'infiltration des structures osseuses.

FREIDRICH et al [45] ont mentionné l'importance de l'IRM dans son étude, surtout devant la transformation maligne d'un neurofibrome plexiforme.

Les autres séries [5,41, 42, 43] ont rapporté que L'IRM est l'examen d'imagerie de choix pour faire la distinction entre les TMGNP et les autres diagnostics différentiels. Mais ses séries n'ont pas décrit leurs résultats. Très peu d'études se sont intéressées à l'apport de l'IRM dans les tumeurs des gaines des nerfs périphériques.

Dans le cas pédiatrique rapporté par LECHQAR et al [53], l'IRM était en faveur d'une masse tumorale hémorragique des parties molles postérieures de la cuisse, englobant le muscle biceps crural, le nerf grand sciatique et respectant les autres muscles, le fémur et le pédicule vasculaire.

DE CAMBOURG et al [57] ont rapporté le cas d'un jeune adulte âgé de 27 ans, chez lequel l'IRM lombaire, avait montré une volumineuse masse tumorale hétérogène de 7 cm développée dans l'épaisseur du muscle psoas droit, avec des petites formations tumorales fusiformes dans les muscles grands fessiers droits et psoas gauche, évoquant des tumeurs développées le long des nerfs somatiques.

5-Artériographie : [114]

Elle n'est actuellement plus pratiquée, mais une vascularisation anarchique, avec présence de shunts artérioveineux était un critère en faveur de la malignité de la lésion. Elle Peut montrer une vascularisation anarchique très variable. Elle continue à être utile dans le bilan pré opératoire quand on prévoit des difficultés d'exérèse.

6- Place du PET-TDM au 18 FDG (La fluorodeoxyglucose positron emission tomography) : [115, 116]

Le principe repose sur la quantification du glucose dans la cellule tumorale, c'est une technique non invasive utile dans la surveillance périodique des malades atteints de NF1. Elle permet de détecter une transformation maligne d'un neurofibrome [91].

Une littérature assez récente témoigne de l'apport de l'imagerie fonctionnelle par le PET-TDM au 18-FDG pour le diagnostic différentiel entre un neurofibrome et une MPNST. Dans la première large évaluation publiée par FERNER en 2008 (116 lésions [116]), la sensibilité du PET-TDM au 18 FDG était de 89% et sa spécificité de 95% pour la détection des lésions malignes développées sur NF1, mais le principal problème posé par cette technique est la non reproductibilité de l'unité de mesure (la captation de glucose marqué, ou SUV max), qui est variable d'une machine à l'autre, et rend donc impossible la définition d'un seuil de SUV qui orienterait vers la malignité. Récemment, une étude rapportée par COMBEMALE [104] a mentionné des résultats intéressants en utilisant, sur 145 lésions, un paramètre semi quantitatif, le rapport T/L (SUV max tumorale/ SUV moyenne du foie), paramètre reproductible, qui a objectivé une valeur prédictive négative de malignité de 98,8% pour un rapport <1,5 (Fig.27, 28, 29).



Figure.27 [87] :-PET-FDG Légère absorption FDG dans plusieurs neurofibromes bénins (flèches noires), mais l'absorption intense dans un MPNST le long du nerf sciatique droite (flèche blanche)



Figure.28 [87] :-PET-FDG. Augmentation de l'absorption du FDG (SUV = 4,2) dans un MPNST au sein du psoas gauche muscle (flèche).

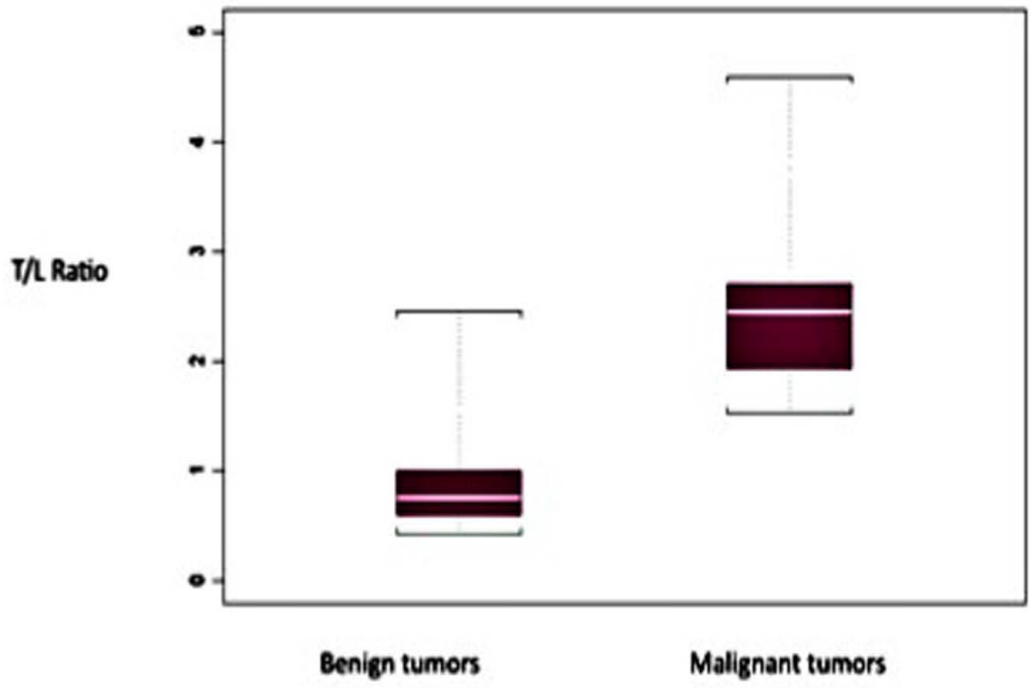


Figure.29 [104] : Rapport T/L dans les lésions bénignes et malignes en moyenne.

En pratique, le PET-TDM au 18-FDG, en complément de l'IRM, semble apporter des arguments supplémentaires permettant d'évoquer le diagnostic de transformation maligne d'un neurofibrome préexistant, mais il n'existe pas actuellement de recommandations sur son utilisation dans la surveillance systématique des patients atteints de NF1 [91].

VIII- Profil histologique :

L'étude anatomopathologique est indispensable pour le diagnostic positif, les TMGNP ont été parmi les plus difficiles diagnostics de tumeurs des tissus mous à faire en raison de l'absence de critères morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires entièrement spécifiques pour ces tumeurs.

Le diagnostic de certitude de malignité ne peut être porté que par une biopsie de la lésion suspecte. Cette technique a largement montré son efficacité dans le diagnostic des STM [117,118], mais nécessite une lecture par un pathologiste entrainé.

Il s'agit de lésions morphologiquement polymorphes pouvant rappeler l'aspect des différentes cellules constitutives du nerf

1-La biopsie : [119]

La biopsie est l'étape primordiale dans le diagnostic des TMGNP car une biopsie mal faite peut avoir d'énormes conséquences.

Le but ultime de toute biopsie est de mettre le pathologiste ; à qui revient la responsabilité finale du diagnostic ; dans les meilleurs délais pour y parvenir. Il est important de réaliser une biopsie parce qu'aucune stratégie thérapeutique ne saurait être entreprise sans diagnostic de certitude, donc sans preuve histologique.

La biopsie est une étape déterminante dans la démarche diagnostique et la prise en charge des TMGNP. Elle consiste à prélever une quantité suffisante de tissus tumoraux afin de confirmer le caractère bénin ou malin de la tumeur,

d'établir son origine nerveuse, de définir le type de chirurgie à envisager, de discuter d'un traitement néo adjuvant (préopératoire).

C'est un acte «spécialisé » qui doit, de préférence, être réalisé par le chirurgien en charge de l'intervention future, en étroite collaboration avec un radiologue et un anatomopathologiste expérimentés dans ce domaine de tumeurs.

Elle peut être réalisée :

- ✓ Soit par voie **percutanée** (ponction) sous scanner ou échographie,
- ✓ Soit de manière **chirurgicale** (Incisionelle ou exérèse).

a- La biopsie par voie percutanée sous scanner ou échographie :

La biopsie percutanée sous scanner ou sous échographie (lorsque la lésion est profonde) peut être préconisée en première intention. Réalisée sous anesthésie locale, cette technique permet de prélever le matériel tumoral à l'aide d'un trocart, évitant ainsi les complications locorégionales rencontrées dans le cadre d'une biopsie chirurgicale.

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

b- La biopsie chirurgicale :

Longtemps considérée comme un standard dans la démarche diagnostique des sarcomes, la biopsie chirurgicale trouve son indication que lorsque la biopsie percutanée ne permet pas de prélever suffisamment de matériel tumoral.

Réalisée sous anesthésie générale, la biopsie chirurgicale permet le prélèvement d'une quantité suffisante de tissus tumoraux et autorise la définition du degré d'agressivité (le grade) de la tumeur. Cependant, l'abord chirurgical présente parfois un risque d'hématome, de surinfection et de dissémination tumorale au niveau de la cicatrice cutanée.

La biopsie chirurgicale peut être de deux formes :

- "**Incisionnelle**" : C'est la technique la plus courante, l'intervention consiste en une petite incision permettant de prélever un petit fragment de la lésion suspecte.

- **"Excisionnelle"** ou **"exérèse"** : Uniquement réservée aux tumeurs mesurant moins de 3 cm. L'intervention consiste en une incision autorisant le prélèvement intégral de la lésion suspecte. Elle est peu recommandée.

En pratique, nous pensons que même pour des tumeurs de moins de 3cm, il est raisonnable de ne pas pratiquer d'exérèse- biopsie. Le risque de surprise histologique de malignité d'une petite masse anodine n'est plus exceptionnel.

Chez l'enfant, les choses seraient plus difficiles comme le montre le 3ème cas où une petite masse du coude a été malheureusement réséquée en première intention par un chirurgien non entrainé à ce type de pathologie.

Une série américaine de GARETT en 2005[121] a rapporté que la biopsie percutanée, est une technique par laquelle plusieurs échantillons de tissus peuvent être obtenus, moins invasive par rapport à la biopsie ouverte, la biopsie reste un moyen utile dans le diagnostique des tumeurs pédiatriques. Dans de nombreux cas, elle peut remplacer une biopsie chirurgicale car le tissu obtenu par biopsie percutanée est généralement suffisante pour toutes les procédures de

diagnostic, qui comprit celles effectuées pour l'analyse de l'histopathologie, l'immunohistochimie et la pathologie moléculaire (RT-PCR). Les complications de cette procédure sont rares. Elle a une valeur limitée pour l'obtention de diagnostique des lésions bénignes, parce que la bénignité ne peut être exclue sur la base de l'imagerie seule. La biopsie percutanée peut aider à décider si la résection est justifiée.

Une étude australienne pédiatrique à propos de sarcome de tissu mou (en dehors du rhabdomyosarcome) dont les TMGNP font partie [122], avait rapporté que dans la plupart des cas une biopsie à l'aiguille est suffisante pour obtenir des tissus de diagnostic, et la précision de biopsie à l'aiguille est excellente, avec une grande sensibilité et spécificité. Le site de biopsie doit être choisi de telle sorte que la piste se situe dans le domaine de la future résection. Si une biopsie à l'aiguille ne constitue pas un diagnostic, une biopsie chirurgicale est nécessaire.

BALACHANDRAN et al [123] ont rapporté que la biopsie peut être effectuée seulement après l'évaluation par l'IRM pour assurer une bonne visualisation des structures vitales au niveau du site de biopsie. Les modalités de biopsie comprennent l'aspiration à l'aiguille fine (FNA), la biopsie d'incision, et la biopsie d'exérèse. La biopsie à l'aiguille fine a été jugée insuffisante pour obtenir un diagnostic pathologique, elle peut être recommandée si ce geste est assuré par une équipe multidisciplinaire. Selon son étude la biopsie d'incision à plus d'avantages, elle permet un échantillonnage plus large de la tumeur, de prélever une quantité suffisante de tissus tumoraux, d'évaluer le degré d'agressivité de la tumeur et parfois préciser le nerf d'origine.

Dans la littérature, peu d'informations sont disponibles sur la gestion et la technique utilisée de la biopsie dans ce type de tumeur.

2- Aspects macroscopiques : [98, 115,124]

L'aspect macroscopique de TMGNP est très variable, peut se présente similaire à d'autres sarcomes des tissus mous. Ces tumeurs sont morphologiquement polymorphes pouvant rappeler l'aspect des différentes cellules constitutives du nerf. Il s'agit de tumeurs fusiformes ou globuleuses, souvent très fermes, pseudo-encapsulées, beiges ou grisâtres à la coupe, les remaniements nécrotico-hémorragiques sont fréquents. Ce sont des tumeurs d'assez grande taille de 6-10 cm en moyenne dépassant souvent 5 cm de grand axe. Ces lésions peuvent envahir les parties molles avoisinantes (Fig.30).

Lorsque le nerf n'est pas identifié, l'aspect tumoral devient celui d'un sarcome du tissu mou non spécifique.

L'identification du nerf d'origine n'est pas toujours possible. En effet, HRUBAN [48] n'a pas identifié le nerf porteur de ces tumeurs dans 10% des cas et NAMBISAN [125] dans 39% des cas.



Figure.30 [126] : Aspect macroscopique d'une TMGNP

a- la première masse avait un aspect kystique et gélatineux, avec des remaniements nécrotico-hémorragiques

b- la seconde masse était surmontée d'un lambeau cutané pigmenté, avec à l'ouverture un aspect blanchâtre élastique**.**

3-Aspects microscopiques : [6, 20, 115]

Ces tumeurs rappellent les aspects observés dans les fibrosarcomes, l'aspect histologique est très hétérogène car les cellules présentent des degrés variables de différenciation schwannienne, fibroblastique ou périneuriale.

Il s'agit d'une prolifération fasciculée (dite « en arrête de poisson ») constituée de cellules fusiformes, les aspects architecturaux classiques (mais non pathognomoniques) comprennent :

- ✓ Une densité cellulaire variable sous la forme d'une alternance de faisceaux densément cellulaires et hypo-cellulaires, voir myxoïdes

- ✓ Une organisation cellulaire variable : nodulaire, en boucles ou avec des enroulements rappelant une différenciation tactile élémentaire
- ✓ Une disposition palissadique des noyaux, classique mais souvent focale et retrouvée dans moins de 10 % des cas
- ✓ Une prolifération cellulaire concentrique autour des vaisseaux
- ✓ Une extension péri et intra-neurale.

Typiquement les cellules fusiformes ont des contours irréguliers, un noyau asymétrique courbé, ondulé ou en virgule et présentent un cytoplasme peu coloré, à limites mal visibles (Fig.31, 32). Le degré d'anisocytose et d'anisocaryose est variable, tout comme le nombre de mitoses (mais en général > 4/10 HPF). Dans 75% des cas on retrouve des plages de nécrose, ainsi que des figures mitotiques. La cellularité peut être variable au sein d'une même tumeur. En cas de NF1 associé le diagnostic de malignité repose sur la cellularité et l'activité mitotique.

Dans environ 15 % des cas, des éléments hétérotopiques sont présents (rencontrés le plus souvent dans un contexte de NF1 : fibres musculaires striées (dénommée « Tumeur de Triton maligne », des îlots de cartilage ou d'os mature ou plus exceptionnellement des glandes mucosécrétantes (MPNST glandulaire), de rares cas de MPNST présentent une différenciation périneurale. Par ailleurs, Les TMGNP type épithélioïdes sont une variante rare < 5 % (non associée à la neurofibromatose de type 1). La présence d'une composante hétérotopique dans les TMGNP n'a pas été étudiée en tant que facteur pronostic.

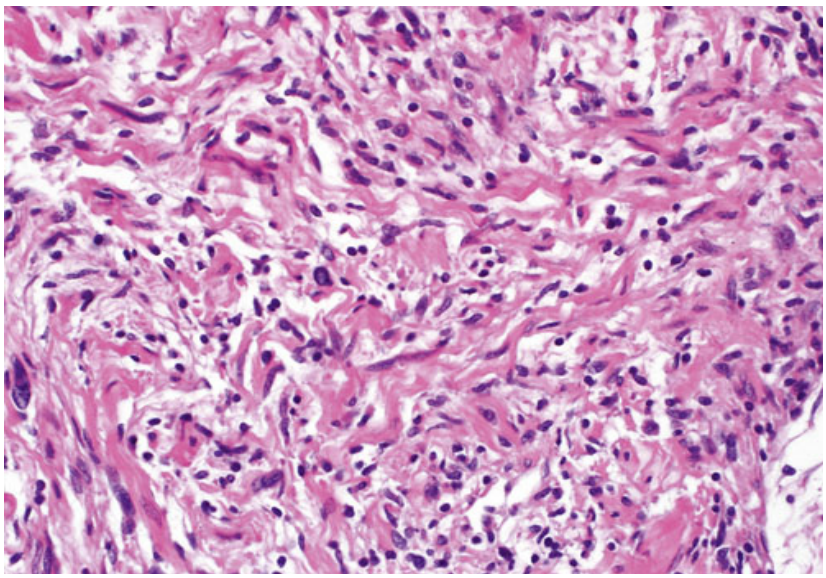


Figure.31 [115] : aspect microscopique de TMGNP, contenant des cellules de broche disposés dans l'entrelacement faisceaux et les cellules tumorales contenant avec hyperchromatique, agrandies noyaux et les contours ondulés, X400

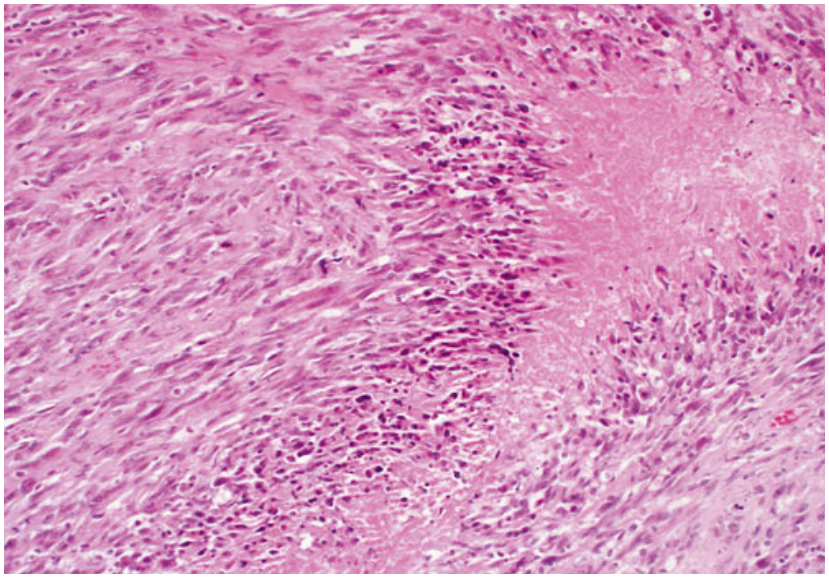


Figure.32 [115] : MPNST avec des zones de nécrose géographique, X200

4- L'immunohistochimie :

IL n'y a pas de marqueurs spécifiques de TMGNP. Cependant plusieurs marqueurs sont souvent utilisés afin de différencier ces tumeurs des autres diagnostics différentiels (mélanome, fibrosarcome, synovialosarcome monophasique, léiomyosarcome ou plus rarement neurofibrome et schwanome cellulaire) [20].

Les marqueurs les plus souvent utilisés sont la protéine S100 qui est positive dans environ 50 à 60% des TMGNP conventionnelles. Cette positivité est en règle focale intéressant un petit nombre de cellules (excepté pour les TMGNP épithélioïdes) **(**Fig.33). Les autres marqueurs comme la protéine basique de myéline (MBP), la Leu7 sont positives dans 50% des cas, alors que le marqueur HMB45 et le cytokératine sont négatifs [6]. Une variété de protéines de régulation du cycle cellulaire peut également être détectée par l'immunohistochimie, faisant la différence entre des tumeurs de haut et de bas grade. La p16 et p27 ont tendance à être positives en bas grade de TMGNP, alors que l'expression de p53 nucléaire surtout en haut grade de ces tumeurs [115].

Par ailleurs, les éléments hétérotopiques présentent des marquages spécifiques : la tumeur de Triton maligne exprime la desmine et la myogénine. Les éléments épithéliaux dans une TMGNP glandulaire expriment les pankératines et l'EMA (Epithelial Membrane Antigen). La classification histo-pronostique repose sur l'évaluation de la différenciation tumorale, de l'index mitotique et de la nécrose tumorale (système de *grading* des tumeurs des tissus

mous de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer [FNCLCC]) [6,41, 115].

Une analyse multivariée récente a montré que la survie à cinq ans des patients ayant une MPSNT dépendait de la taille tumorale et du niveau d'expression de la P53 en immunohistochimie [127].

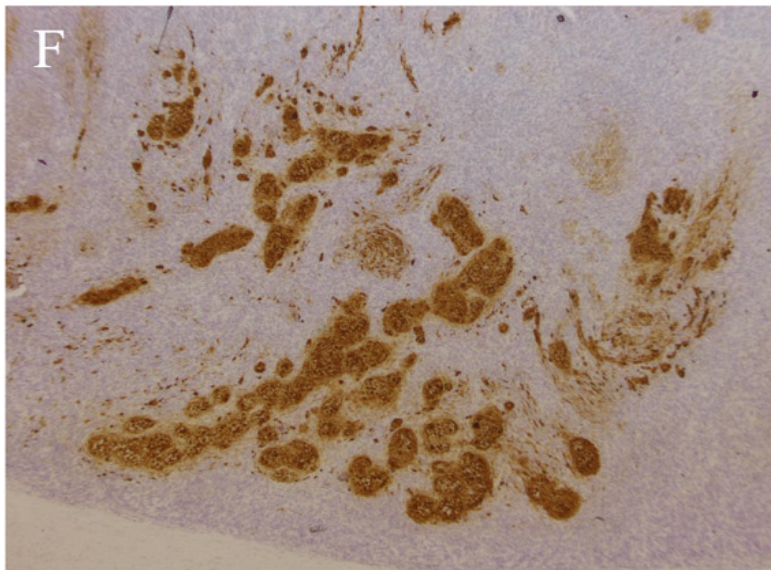


Figure.33 [6] : Expression immunohistochimique focale de la protéine S100

5-Les variantes des TMGNP

a-TMGNP type épithélioïde [2, 6, 49 ,115]

Les TMGNP épithélioïdes sont une variante très rare (< 5 % des TMGNP), non associée à la neurofibromatose de type 1 ou à une tumeur bénigne des gaines des nerfs, de localisation sous-cutanée dans 2/3 des cas (bien limitée) et profonde dans 1/3 de cas (moins bien limitée) et de taille variant de 1

à 14 cm (moyenne : 5 cm), touchant surtout les gros troncs nerveux (nerf sciatique et plexus brachial).

Histologiquement, il s'agit d'une prolifération uninodulaire (forme superficielle), ou multinodulaire mal limitée (forme profonde) constituée de grandes cellules épithélioïdes agencées en cordon sou nids cohésifs, séparés par un stroma fibromyxoïde. Les cellules ont un cytoplasme abondant éosinophile ou amphophile, un gros noyau vésiculaire avec un nucléole net, pouvant prendre un aspect pseudomélanocytaire (Fig.34).

L'immunohistochimie montre une expression diffuse de la PS100 (Fig. 35) et NSE (Neuron specific enolase), mais sans expression des autres marqueurs mélaniques. À noter, une expression focale possible des cytokératines dans cette forme épithélioïde et une perte d'expression de la protéine INI-1 (SMARCB1) dans 50 % des cas.

Dans ces formes épithélioïdes, les problèmes de diagnostic différentiel se font avec :

- ✓ Un mélanome : Il faut rechercher une lésion de mélanome in situ (si superficiel) et d'antécédent de mélanome cutané ou muqueux et La positivité des marqueurs mélaniques (HMB45, Melan A, PNL2)
- ✓ Un carcinome : Il faut rechercher les antécédents carcinomateux et la positivité des marqueurs épithéliaux.
- ✓ Un sarcome à cellules claires : La présence d'un transcrit de fusion *EWSR1-ATF1* ou *EWSR1-CREB*, lié à une translocation spécifique t (12 ; 22) ;

- ✓ Un sarcome épithélioïde : La positivité diffuse des marqueurs épithéliaux et perte d'expression de la protéine INI-1(SMARCB1).

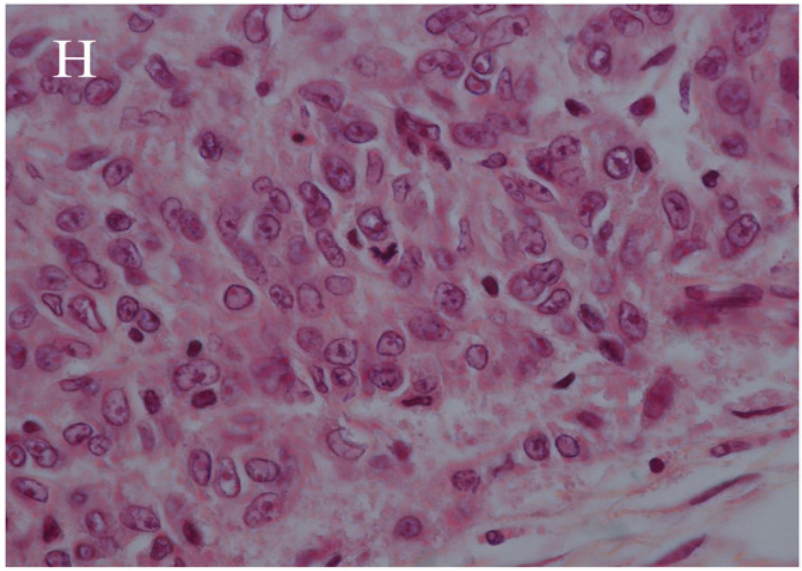


Figure.34 [6] : Les cellules tumorales sont épithélioïdes et présentent un cytoplasme éosinophile avec un noyau comportant un nucléole volumineux. De nombreuses mitoses sont présentes



Figure.35 [6] : Expression immunohistochimique intense et diffuse de la protéine S100

b-Tumeur maligne Triton [128, 129] :

C'est une variante avec différenciation rhabdomyoblastique appelée tumeur « triton », de haut degré de malignité, récidivante, métastasiante et de mauvais pronostic. Elle peut être sporadique mais surtout associée à une NF1 [115]. WOODRUFF et al [130, 131] ont proposé la classification tumeur maligne à triton, en établissant trois critères :

- Tumeur avec atteinte du nerf périphérique chez un patient NF1.
- La majorité des cellules de la tumeur sont les cellules de Schwann.
- la présence de rhabdomyoblastes.

Les tumeurs malignes triton sont composées d'un stroma typique de MPNST, avec la caractéristique ajoutée de rhabdomyoblastes, qui apparaissent généralement rondes avec un cytoplasme éosinophile, les cellules sont allongées avec des stries transversales, les sarcomères peuvent être démontrées ultrastructuralement (ME).

Les éléments rhabdomyoblastiques sont généralement positifs, tels que la desmine, la myoglobine ou de l'actine de muscle (Fig.36, 37)

L'immunohistochimies montre une positivité pour les marqueurs desmine, MYOD1, musculaire spécifique actine (MSA), et myogénine, la protéine S100 est positive dans 50% à 90%.

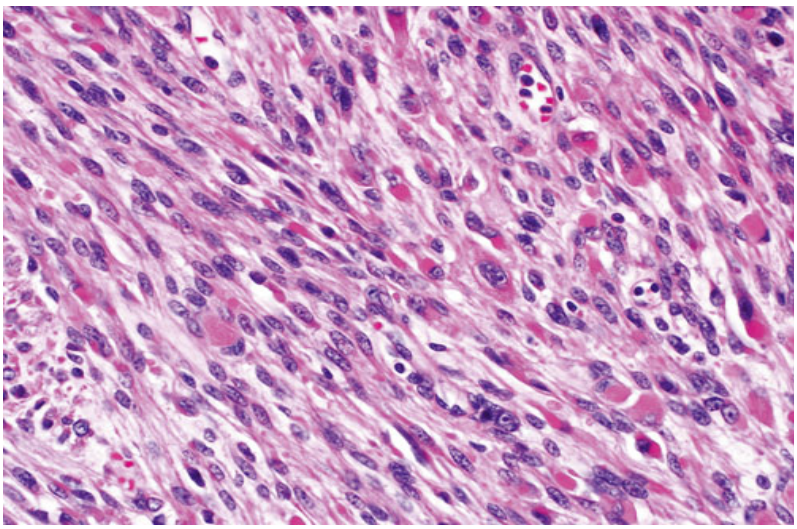


Figure.36 [6] : Tumeur maligne de triton. La lésion se compose de deux éléments abondants neuronaux et myogéniques, cytoplasme éosinophile et contours arrondis, X400

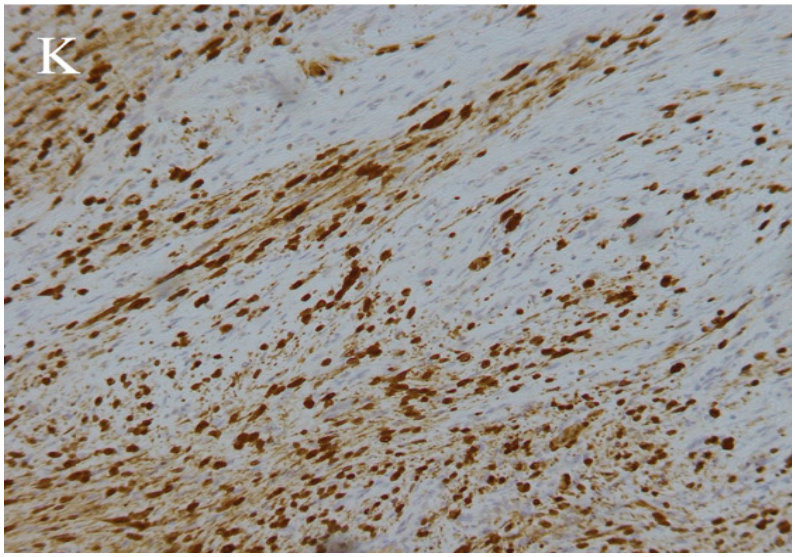


Figure .37 [6] : Expression immunohistochimique de la desmine. Les cellules rhabdomyoblastiques présentent une positivité cytoplasmique intense avec la desmine

c-TMGNP à différenciation glandulaire [115, 134,136]:

La présence de composante glandulaire dans une tumeur des nerfs périphériques, même si elles sont bien différenciées doit faire suspecter sa malignité. Un certain nombre des tumeurs de la gaine des nerfs périphériques surviennent dans le cadre d'une NF1 comme le cas de Schwannome malin glandulaire rapporté par GARRE en 1892 [132, 133]. Il s'agit d'une forme très rare dont moins d'une trentaine de cas ont été rapportés dans la littérature.

Les inflexions glandulaires sont plus fréquentes dans les formes malignes que dans les formes bénignes de tumeurs nerveuses. Le secteur glandulaire est souvent réduit. Les glandes sont revêtues d'un épithélium le plus souvent cylindrique, mais parfois cubique ou à cellules claires (Fig.38). Ces cellules épithéliales n'ont pas de critères cytologiques de malignité. Elles peuvent comporter une différenciation neuroendocrine nette avec l'expression de la chromogranine, de la sérotonine, somatostatine et parfois NSE (neuro specific enolase) les marqueurs neuro-endocrinens. Ces glandes n'ont pas d'assise de cellules myoépithéliales, à la différence des inclusions glandulaires bénignes. Les parois glandulaires, parfois kystisées mais ne sont pas revêtues par des cellules nerveuses à la différence des pseudokystes présents dans les schwannome bénin. Le principal diagnostic différentiel est le synovialosarcome biphasique [132,134]. La mise en évidence d'un transcrit de fusion spécifique des synovialosarcomes peut s'avérer nécessaire pour différencier les deux tumeurs [135].

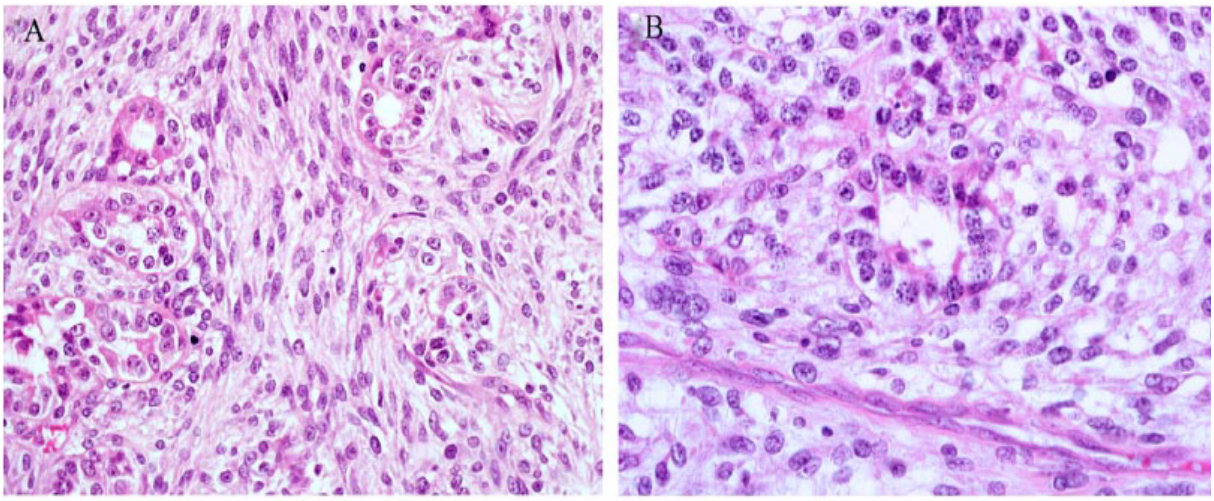


Figure.38 [136]: La composante glandulaire comprend des couches simples de cellules épithéliales cubiques avec des noyaux vésiculaires ovoïdes montrant atypie minime et des quantités modérées de cytoplasme amphiphile ou clair, et sans activité mitotique, la stratification cellulaire ou formations papillaires. Les glandes sont en grande partie bien formées, bien que plus focalement, ils aient un aspect plus primitif criblé.

d-Périneurinome malin [115, 137, 138, 139]

Les tumeurs malignes de la gaine des nerfs d'origine perineurial sont extrêmement rares (moins de 5%). Ces tumeurs ne sont pas associées à la NF1 [115,137]. Ils ont une tendance de se présenter comme de grosses tumeurs ressemblant à des sarcomes des tissus mous.

L'architecture est semblable à un périneurinome bénin, à une TMGNP type épithioidale. Les coupes histologiques montrent une tumeur partiellement circonscrite de cellules fusiformes atypiques disposées en faisceaux de balayage noyées dans une matrice mucoïde avec des verticilles focal et pléomorphisme nucléaire (moyenne index mitotique de 7/10 champs de forte puissance). Le

profil immunohistochimique et positif pour la vimentine et l'antigène de membrane épithéliale (EMA), GLUT-1 et la Claudine-1 tandis que la PS-100 est négative. [115,137, 138, 139].

Le pronostic est comparativement plus favorable que celui de la classique MPNST, les récidives et les métastases distantes ne sont pas rares [115,137].

6-Tumeurs des gaines des nerfs périphériques à malignité intermédiaire :

➢ Schwannomes mélanotiques [6, 141, 142, 143, 144] :

Se sont des tumeurs des gaines nerveuses, rarement métastasiantes, constituées exclusivement de cellules de Schwann produisant de manière variable de la mélanine [140] Malgré sa dénomination, elle est actuellement considérée comme une entité à part et non comme une variante d'un schwannome conventionnel. Certains auteurs [141] ont proposé de modifier son nom en « Tumeur maligne schwannienne mélanotique » (malignant melanotic schwannian tumor) ou en « Tumeur maligne neurectodermique mélanotique » (malignant melanotic neural crest tumor).

Génétique : une amplification ou une délétion du bras court du chromosome 2 (2p16) a été rapporté dans plus de 80 % des cas (patients présentant un complexe de Carney comme chez les cas sporadiques) dans une des plus larges séries publiées (46 patients) [142].Dans la dernière série de 40 cas publié récemment, ces tumeurs présentent un profil d'expression différent par rapport aux Schwannomes conventionnels et aux mélanomes [141].

Etiologie : La moitié des patients sont atteints par le complexe de Carney, caractérisé par une pigmentation tachetée de la peau, une suractivité endocrinienne et des myxomes. Le complexe de Carney, de transmission autosomique dominante, est lié dans la moitié des cas à des mutations germinales inactivatrices du gène suppresseur de tumeur *PRKAR1A* (17q22-24). Le second locus responsable est situé sur le bras court du chromosome 2 (2p16) mais le gène d'intérêt (probablement un oncogène) n'est pour l'heure pas identifié [142, 143].

Épidémiologie : Décrite initialement par Millar en 1932 comme « une tumeur mélanique maligne des cellules ganglionnaires sympathiques » [144], elle est actuellement classée dans les tumeurs des gaines des nerfs du fait notamment qu'elle est constituée exclusivement de cellules de Schwann. Rare (environ 200 cas publiés), cette tumeur atteint le sujet adulte avec un pic d'incidence à la 4 décade avec une légère prédominance féminine.

Localisation : La moitié des cas atteignent les nerfs spinaux et les ganglions para spinaux (cervical et thoracique notamment) suivis par le tractus gastro-intestinal (nerfs du système nerveux autonome : sympathique et parasympathique) [6]

Macroscopie : De taille variant de 1 à 7 cm (médian : 3,2 cm), ces tumeurs présentent à la coupe, une coloration noire, brune, voire bleue, avec remaniements kystiques et hémorragiques [6,141]

Microscopie : Tumeur non encapsulée composée de cellules fusiformes et/ou épithélioïdes pigmentées organisées en nids ou faisceaux. La majorité des cellules sont de taille intermédiaire, avec un cytoplasme plus ou moins abondant

éosinophile ou amphophile. La cellularité quoique variable est souvent assez importante. Les noyaux, nucléolés à chromatine fine, bien que réguliers, peuvent être hyperchromatiques. La moitié des cas contiennent des psammomes/calcosphérites (schwannome mélanotiqueps ammomateux) et la moitié de ces patients présentent un complexe de Carney [6] (Fig.39).

Immunohistochimie: Les cellules tumorales sont diffusément positives avec la PS100, HMB45 et MelanA, le marqueur de prolifération Mib1 est le plus souvent < 5 % (90 %des cas).

Le schwannome mélanotique pose essentiellement un problème de diagnostic différentiel avec un mélanome conventionnel. Bien qu'il n'existe pas de caractéristiques clinico-pathologiques spécifiques pour distinguer un schwannome mélanotique d'un mélanome, la localisation para-vertébrale, la morphologie essentiellement fusiforme (plutôt que épithélioïde/plasmacytoïde), une mélanine épaisse, la présence de psammomes et un index mitotique relativement faible plaide pour le diagnostic de schwannome mélanotique. Il est par ailleurs essentiel de préconiser un examen clinique et dermatologique détaillé à la recherche de mélanome cutané ou muqueux [6].

TORRES-MORA [141] rapporte dans l'une des séries publiée (40 cas) un risque métastatique pour les tumeurs présentant un index mitotique > 2/10 HPF.

Toutefois, il s'agit d'une tumeur à potentiel métastatique (pulmonaire, hépatique) évalué entre 25 à 44 % [143] et ceux malgré leur apparence clinique bénigne.

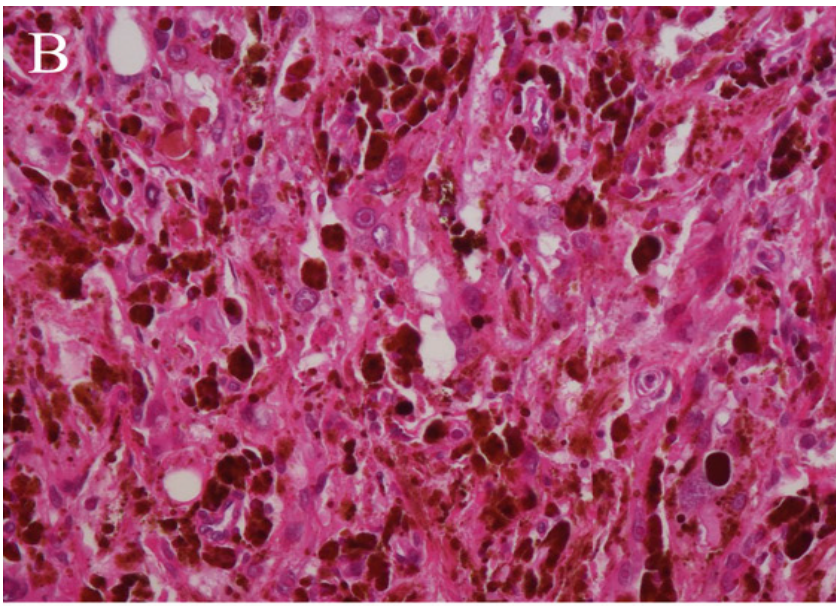


Figure.39 [6] Schwannome mélanotique : regroupement de cellules tumorales épithélioïdes ou fusiformes comportant au sein de leur cytoplasme un pigment brunâtre

Tableau XIII Comparatif montrant les différents aspects des TMGNP [87]

	Morphologie	Immunohistochimie
Forme épithélioïde	Une prolifération uninodulaire/ multinodulaire. Les cellules ont un cytoplasme abondant éosinophile ou amphophile un gros noyau vésiculaire avec un nucléole net	Espression diffuse PS100 NSE+ HMB45- Melan A-
Forme glandulaire	Les glandes sont revêtues d'un épithélium le plus souvent cylindrique, mais parfois cubique ou à cellules claires	PS100+ Chromogranine+ Sérotonine+ Somatostatine+ NSE+/-
Tumeur maligne à triton	Rhabdomyoblastes, qui apparaissent généralement rondes avec un cytoplasme éosinophile, les cellules sont allongées avec des stries transversales	Desmine+ MYOD1+ MSA+ Myogénine+ PS100 positive dans 50% à 90%.
Périneurinome malin	Cellules fusiformes atypiques disposées en faisceaux de balayage noyées dans une matrice mucoïde	PS100 (-) Vimentine + EMA+ Glaudine+ Glut-1+

7- Diagnostic différentiel : [6, 115]

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques doivent être distinguées des tumeurs bénignes des nerfs périphériques et des autres sarcomes malins. Mais malheureusement, il n'y a pas des caractéristiques histologiques spécifiques permettent la différenciation fiable de MPNST [6, 115, 142].

a-D'un Schwannome

Anciennement dénommée « neurilemomme » ou « neurinome » présente un aspect macroscopique assez typique, ce sont des lésions de taille le plus souvent inférieure à 5 cm, blanc-jaunâtre à la coupe. Elles sont pratiquement toujours encapsulées par l'épinèvre, elles refoulent, sans l'envahir, le nerf aux dépens duquel elles se sont développées.

Sur le plan histopathologique, elles présentent deux composantes architecturales caractéristiques, fréquemment intriquées, appelées types A et B d'Antoni :

- ✓ **Le type A d'Antoni** comprend une prolifération assez dense de cellules fusiformes, à noyaux allongés et contournés, aux cytoplasmes à limites indistinctes. Ces cellules sont agencées en courts faisceaux, pouvant former des palissades, des images d'enroulement ou des nodules de Verocay dans les formes les mieux différenciées, caractérisés par deux rangées compactes de noyaux régulièrement alignés séparés par des prolongements fibrillaires.

- ✓ **Le type B d'Antoni** est moins organisé et moins cellulaire. Les cellules sont disposées irrégulièrement dans un stroma lâche, microkystique, en « nid d'abeille », traversé de fibres collagènes et ponctué de cellules inflammatoires.

b-D'un neurofibrome :

On distingue 5 formes clinico-pathologiques basées sur 3 types architecturaux distincts [6]

- ✓ Localisé (cutané et intraneural) ;
- ✓ Diffus (cutané et massif des tissus mous) ;
- ✓ Plexiforme (Le neurofibrome plexiforme et le neurofibrome diffus massif des tissus mous se rencontrent quasi exclusivement dans un contexte de NF1).

-Le neurofibrome localisé cutané constitue la forme la plus fréquente, survenant le plus souvent de manière sporadique et ne présentant pas de risque significatif de transformation maligne. Microscopiquement, il est composé de faisceaux entrecroisés de cellules à différenciation schwannienne, fusiformes aux noyaux sombres et ondulés, non mitotique, mêlés à des bandes de collagène et à des plages de matériel mucoïde. Le stroma peut contenir quelques mastocytes et lymphocytes. À l'inverse, le neurofibrome localisé intraneural qui peut se développer à partir de tous les nerfs (crânien, spinal ou système autonome, distal ou proximal) prend un aspect d'élargissement fusiforme segmentaire macroscopique et constitue tout comme le neurofibrome plexiforme le précurseur possible d'une MPNST.

-Le neurofibrome plexiforme se définit par l'atteinte d'un plexus nerveux ou de différents faisceaux d'un nerf de calibre moyen ou gros (aspect typique en « sac devers »). D'un point de vue microscopique, l'aspect est celui d'un nerf « désorganisé ». Les faisceaux nerveux sont épaissis et présentent un aspect entrelacé tourbillonnant ; l'endonèvre est augmenté de volume constitué par un

stroma myxoïde contenant de petites cellules rondes et étroites, séparant les cordons de cellules de Schwann. Il s'y associe un épaississement diffus de l'épinèvre et du périnèvre.

-Le neurofibrome diffus massif des tissus mous, est une forme rare, pathognomonique de la NF1, qui se caractérise par une infiltration massive des tissus mous et du muscle strié, le plus souvent atteignant une large région anatomique (membre) et qui peut histologiquement présenter une composante plexiforme ; toutefois, la transformation maligne de cette forme est rare.

c-D'un neurofibrome atypique

(Bénin versus malin) : chez les patients porteur d'une NF1, la distinction entre un neurofibrome atypique et une TMGNP de bas grade est le plus souvent problématique, particulièrement sur micro-biopsie. Selon la dernière publication 2013 des « tumeurs du système nerveux périphériques » de l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology), la présence de quelques mitoses dans un neurofibrome plexiforme ne suffit pas à porter le diagnostic de malignité, il faut en plus une hypercellularité, une augmentation de taille des noyaux (> 3 × les noyaux d'un neurofibrome classique) et un hyperchromatisme nucléaire. La présence isolée d'un de ces critères est insuffisante au diagnostic de malignité. Certains auteurs incluent également un autre critère : l'apparition d'une architecture fasciculée (non présente dans les neurofibromes conventionnels). Certaines techniques complémentaires peuvent être d'une aide au diagnostic : en immunohistochimie une augmentation du marqueur de prolifération Mib1 (Ki-67), en biologie moléculaire (par technique FISH ou de CGH-array par la mise en évidence d'altérations moléculaires relativement spécifiques dans ce cadre

diagnostique des MPNST en particulier une délétion des gènes CDKN2A et CDKN2B.

d-D'un mélanome

A cellules fusiformes, il faut rechercher de lésion de mélanome in situ et d'antécédents de mélanome cutané ou muqueux, positivité diffuse de la PS100 (les autres marqueurs mélaniques HMB45 et Melan A sont la plupart du temps négatifs dans les mélanomes à cellules fusiformes). De plus, les MPNST (hors contexte de NF1) sont très rarement superficiels. En définitif, face à une tumeur maligne cutanée à cellules fusiformes PS100+ diffuse, le diagnostic de mélanome est à privilégier. Par ailleurs, la présence de métastase ganglionnaire plaide contre le diagnostic de MPNST.

e-D'un synovialosarcome (SS)

L'aspect morphologique d'une MPNST peut être identique à un SS dans sa forme monophasique avec une vascularisation hémangio-péricytaire. Le seul aspect morphologique permettant d'exclure un SS est la présence de cellules pléomorphes. En immunohistochimie, ces deux tumeurs peuvent présenter une positivité focale avec la PS100 mais le CD34 est en règle négatif dans les SS à la différence des MPNST. La mise en évidence d'un transcrit de fusion *SS18-SSX1* ou *SS18-SSX2*, lié à une translocation spécifique t(X, 18) permet de poser de manière formelle le diagnostic de SS.

f-D'un léiomyosarcome

Il se caractérise par de Longs faisceaux se coupant à angle droit, cellules au cytoplasme abondant éosinophile, positivité des marqueurs musculaires lisses (actine musculaire lisse, desmine et surtout H-caldesmone).

g-D'un liposarcome dédifférencié :

(Particulièrement en situation rétro-péritonéale). Une surexpression de MDM2 (Murine double minute 2) en immohistochimie se rencontre dans les TMGNP mais il n'existe pas d'amplification du gène MDM2 dans les TMGNP à l'inverse des liposarcomes dédifférenciés

h-D'un périneuriome bénin :

Cette entité est rare, correspond à une prolifération néoplasique intraneurale de cellules périneurales, cellules assurant habituellement un rôle de barrière en, périphérie des fascicules nerveux. Elle a longtemps été considérée comme une neuropathie hypertrophique.

Macroscopiquement, on observe un nerf d'aspect épaissi de façon segmentaire, pâle. Sur le plan microscopique les cellules périneurales prolifèrent tout au long de l'endonèvre, s'agençant de façon concentrique autour des fibres nerveuses pour donner un aspect en pseudobulbe d'oignon. Les éléments tumoraux expriment en immunohistochimie la vimentine (filament intermédiaire des cellules mésenchymateuses) et l'antigène épithélial de membrane (EMA). Elles n'expriment, revanche, ni la PS100, ni la GFA

i-D'un neurome :

Ces lésions sont secondaires à une régénération anarchique des éléments constitutifs des nerfs myélinisés, avec enchevêtrement irrégulier de faisceaux de cellules de Schwann hypertrophiques, de cellules endoneurales et d'axones plus ou moins hyalinisés. Elles sont consécutives à la section d'un nerf, avec des phénomènes de dégénérescence wallerienne et de régénération schwannienne et axonale. Les plus classiques sont le neurome traumatique (d'amputation), ou le

neurome de Morton, caractérisé par sa localisation au niveau de nerfs digitaux plantaires.

8-Problématique du diagnostic anatomopathologique :

En l'absence de contexte de NF1, le diagnostic anatomopathologique des MPNST sporadiques peut être très difficile. Les critères diagnostics positifs reconnus par l'OMS sont soit le développement à partir d'un nerf périphérique ou d'une tumeur bénigne préexistante, soit la mise en évidence d'une différenciation schwannienne qui est souvent difficile à affirmer.

L'aspect morphologique des cellules est rarement typique d'une différenciation schwannienne, ce qui, associé à l'absence de critère immunohistochimiques spécifique de TMGNP (la PS100 étant exprimée par les cellules de mélanome, et d'autres sous types histologique de STM, comme les synovialosarcome et le sarcome indifférenciés), rendent parfois ardu le diagnostic différentiel entre une TMGNP sporadique et une de ces tumeurs. Les progrès dans le diagnostic pathologique, avec les nouveaux outils immunohistochimiques et moléculaires (le marquage par l'HMB45 pour les mélanomes, la recherche du transcrit de fusion SYT-SSX spécifique du synovialosarcome) ont permis de mieux identifier ces diagnostics différentiels, facilitant ainsi indirectement le diagnostic des TMGNP. Dans les séries les plus anciennes, l'absence de ces outils a inévitablement conduit à des confusions diagnostiques et vraisemblablement conduit à surévaluer le diagnostic de TMGNP.

IX-Bilan d'extension [119]

Après l'évaluation radiologique de l'extension tumorale et la réalisation de la biopsie, l'étape du diagnostic est complétée par la gradation de la tumeur, dont le but est de détecter des métastases locales et à distance. L'identification des métastases pulmonaires, osseuses, cérébrales et abdominales nécessite respectivement la réalisation de l'imagerie. La tomographie par émission de positons (PET) n'est pas un examen standard.

Les métastases des TMGNP sont hématogènes et ou suivent le trajet des gaines nerveuses. Les métastases à distance sont localisées surtout aux poumons, au foie et aux os [2,5, 50]. Elles apparaissent dans un délai moyen de deux ans, délai d'autant plus court qu'il existe une neurofibromatose de type 1 [5,50].

-Extension loco-régionale :

L'examen clinique :

- ✓ Apprécié le volume, la mobilité par rapport aux tissus avoisinants (os).
- ✓ Recherche des nodules tumoraux satellites et des adénopathies régionales.

La radiographie à la recherche d'une réaction périostée ou un envahissement de l'os.

L'IRM précise au mieux l'extension loco-régionale de la tumeur.

-Extension générale :

Le bilan d'extension paraclinique comporte plusieurs examens complémentaires et vise à rechercher la présence ou l'absence de métastases de certains organes cibles. Il est demandé en fonction des signes d'appels.

-Radiographie du thorax /TDM pulmonaire.

-Scintigraphie osseuse à la recherche d'une atteinte à distance.

-Echographie abdominale /TDM abdominale

-TDM cérébrale.

-Echographie cervicale.

Dans la littérature la localisation secondaire la plus fréquente était les poumons. ANGHILERI et al [42] ont rapporté que 79 (38,5%) des patients parmi 205 avaient présenté un récidive locale, le délai médian de rechute était de 9 mois entre (2 et 159), 87 patients parmi 205 ont présenté des métastases à distance, les plus fréquentes étaient localisées au niveau du poumon (62 cas) et 23 cas aux niveaux extra-pulmonaires (12 os, 4 foie, 3 ganglions lymphatique, 1 cerveau, 1 tissus mous). Le délai médian pour ceux qui ont développé les métastases à distance était de 13 mois (1-177 mois).

HURBAN et al [48] ont rapporté que 17(40%) patients avaient une ou plusieurs récidives locales, et le risque de récidive locale est corrélée avec le type de chirurgie pratiqué et la présence des marges chirurgicales positives, le délai médian était de 12 mois. 28 patients (65%) avaient des métastases à distance, au niveau du poumon (22cas), os (9 cas), plèvre (6 cas), rétropéritoine (4cas), diaphragme (3cas) , ganglion lymphatique (2cas), foie (2cas), paroi

thoracique (2cas), tissu mous (2cas), hile pulmonaire, péricarde, glande thyroïde et glande surrénale (un cas chacune). Le délai moyen d'apparition de métastases chez les patients atteints de NF1 était de 18 mois, et de 14 mois en absence de NF1.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 9 enfants parmi 24 ont présenté une récidive locale dans un délai moyen de 6 mois. Les métastases à distance sont apparues chez 4 patients, deux au niveau du poumon, une au cerveau et une à la colonne vertébrale avec un délai moyen de 9 mois.

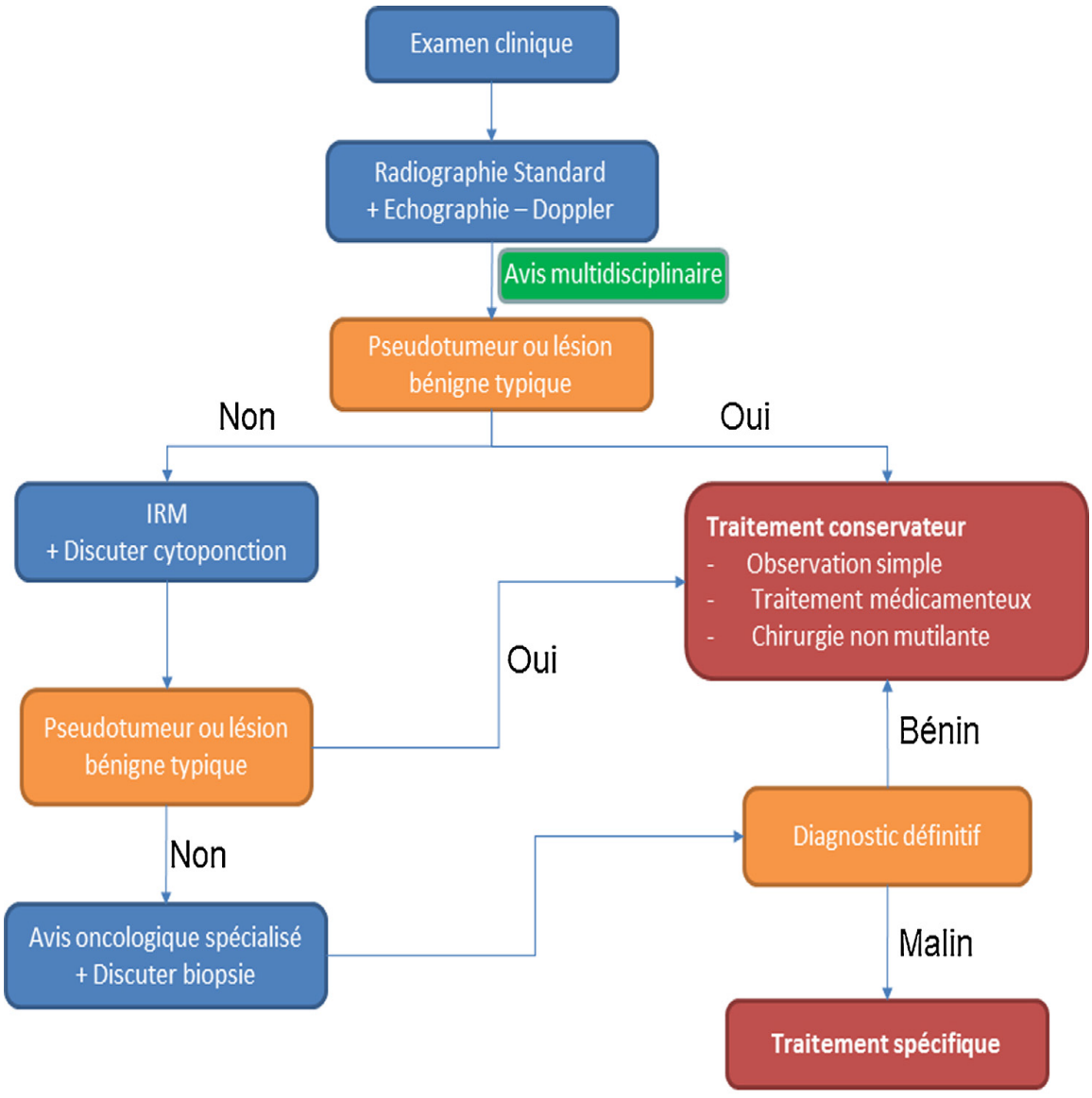
L'étude de DUCTMAN et al [46] (16 cas pédiatriques) a montré que 6 enfants ont présenté une récidive locale, deux de ces patients ont eu deux récidives. Cinq patients avaient des métastases, le site principal était le poumon (4 cas) et le squelette (1 cas). La durée moyenne de survie après le diagnostic était de 1,8 an entre (13 mois et 3 ans).

DECOU et al [32] ont rapporté que 11 enfants parmi 29 ont présenté une récidive après le diagnostic initial. Les récidives locales ont survenu chez 7 enfants, métastatiques chez 4. Les sites de métastases étaient le poumon chez (2cas), le cerveau et la colonne vertébrale lombaire (1 cas chacune). Le délai moyen de survenue de récidive était de 11mois (entre 3-104).

Dans notre étude un patient avait présenté deux récidives locales dans un délai de 18 mois, une nouvelle récidive avec métastase pulmonaire est survenue dans un délai de 12mois. L'autre patiente a présenté une récidive locale dans un délai de 2 ans.

X- Stratégie diagnostic : [146]

La rareté et la méconnaissance des masses tumorales malignes chez l'enfant, expliquent le retard diagnostique fréquent et la prise en charge initiale inadéquate en cas de chirurgie première sans examen exploratoire. La chirurgie première doit être réservée aux cas de lésions typiquement bénignes d'un point de vue clinique ou radiologique après un bilan radiologique fiable et un avis spécialisé. L'étude cytologique doit, chaque fois qu'elle est réalisable, être pratiquée avant l'intervention et au besoin par une équipe spécialisée, afin de conforter le diagnostic de bénignité et autoriser soit une surveillance simple, pour peu que le diagnostic soit confirmé et que la lésion soit peu gênante, soit une exérèse sans marge. L'exérèse chirurgicale ne doit en aucun cas être réalisée en première intention sans diagnostic préalable ou lorsqu'un doute, même fiable, sur la possibilité de malignité persiste. Une stratégie diagnostique en présence d'une masse des parties molles d'allure tumorale chez l'enfant est proposée :



Stratégie diagnostique en présence d'une masse des parties molles d'allure tumorale chez l'enfant [146].

XI-Profil thérapeutique :

Compte tenu de la rareté de cette pathologie, la stratégie thérapeutique des TMGNP n'est pas consensuelle. Comme pour les autres STM Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie.

1-Les principes :

✓ Une résection complète de la tumeur pour éviter les récidives et les complications évolutives

✓ Privilégier un traitement à visée conservatrice le plus possible de l'anatomie et de la fonction

✓ La radio-chimiothérapie est peu efficace sur ces tumeurs sarcomateuses, le traitement de référence est la chirurgie avec comme impératif une exérèse de la masse tumorale avec des marges de sécurité.

✓ Les TMGNP profonds ont une planification chirurgicale beaucoup plus complexe, une prise en charge chirurgicale multidisciplinaire doit être nécessaire. Des gestes de chirurgie plastique et/ou vasculaire voire ostéo-articulaires doivent pouvoir être réalisés. La présence dans l'équipe chirurgicale d'un chirurgien plasticien, vasculaire et orthopédique est fortement recommandée.

✓ Chaque cas s'étudie en fonction du type tumorale de son agressivité, de l'âge du patient et de l'espoir de l'efficacité d'un traitement adjuvant, de l'extension générale ou non de la maladie.

✓ Chez l'enfant, les structures de croissance devraient être respectées au maximum.

2-Les moyens :

2-1 Tumeur résécable :

2-1-1-Traitement chirurgical :

a-Traitement conservateur [119]:

La chirurgie doit cependant être impérativement carcinologique et répondre à des règles strictes afin d'éviter aux patients des exérèses itératives pouvant aboutir à des gestes mutilants qui auraient pu être évités.

Les facteurs de risque de récidive locale liés au traitement et au fait qu'il s'agit déjà d'une récidive sont des marges chirurgicales insuffisantes.

La chirurgie conservatrice poursuit deux objectifs contraires :

- ✓ Assurer le meilleur contrôle local par l'exérèse la plus large possible
- ✓ Garantir un résultat fonctionnel acceptable par une exérèse la moins agressive

Cette offre donne des meilleurs résultats en ce qui concerne à la fois la récidive locale et les métastases à distance.

Il existe plusieurs types de résections : (D'après ENNEKING et al (1983), et CAMPANACCI) [147, 148] (Fig.40) :

- **L'exérèse intra-lésionnelle (I) :** lésion "énucléée", "épluchée à l'intérieur de la pseudo-capsule". Un sarcome n'est jamais une tumeur réellement encapsulée.
- **L'exérèse large (L) :** (qui n'est pas carcinologique, elle emporte la tumeur avec une couche de tissu sain). Le caractère « large » de la chirurgie ne

dépend pas de ce qu'on enlève, mais de la qualité des marges chirurgicales définie par l'anatomopathologiste sur l'ensemble de la périphérie de la tumeur. Le risque de récidive locale est plus élevé entre (15 à 30%)

- **L'exérèse radicale (R) :** Comporte l'ablation de l'os entier et de toutes les loges anatomiques envahies même partiellement par la tumeur, des insertions musculaires hautes aux insertions musculaires les plus basses ; elle permet d'enlever, avec la tumeur visible, la totalité des nodules de perméation régionaux, assurant ainsi un contrôle tumoral efficace même en l'absence de traitements adjuvants.) Le risque de récidive est le plus bas (02 %).

- **L'exérèse marginale (M) :** C'est une exérèse complète avec un plan de dissection au contact de la capsule tumorale. Elle est nécessaire pour préserver les axes vasculo-nerveux importants. Le risque de récidive est de 40% à 60%.

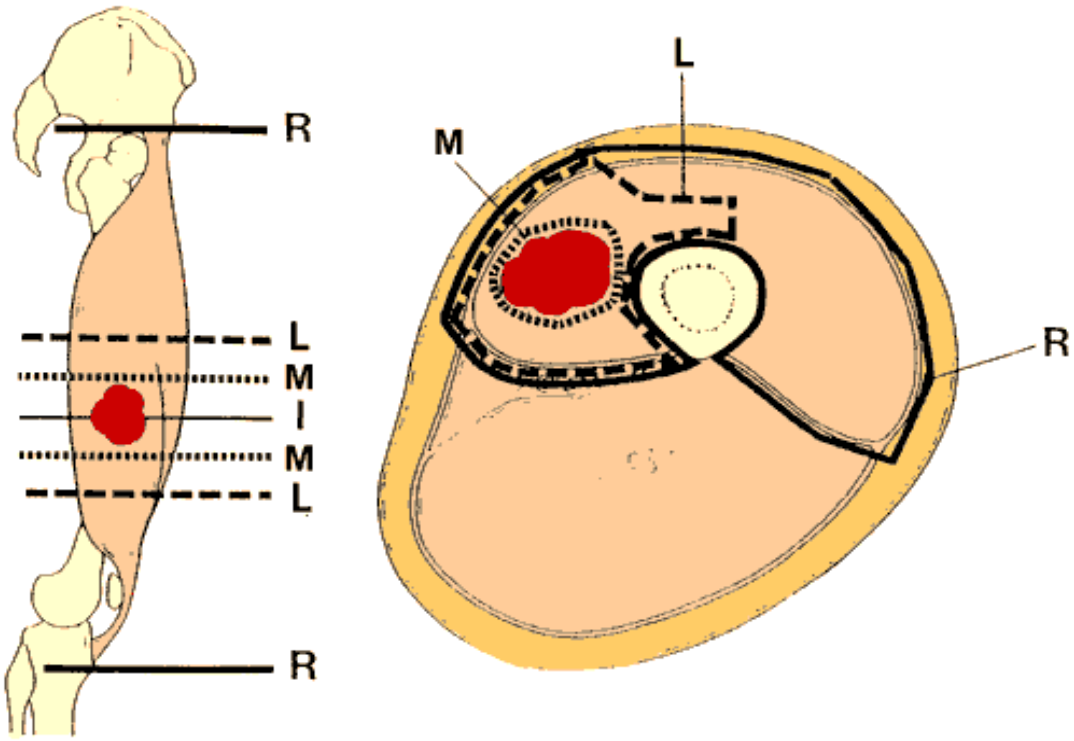


Figure.40 [149] : Montrant les différents types chirurgicaux en cas de STM

La résection du tronc nerveux : elle se fait en zone saine et doit être complétée, par une greffe, ou par un enfouissement scrupuleux de l'extrémité proximale (risque de névrome).

b-Traitement radical :

➢ **L'amputation** [119, 147, 148]

L'amputation ou la désarticulation consiste à sacrifier entièrement le membre atteint et parfois nécessaire en cas de tumeur volumineuse envahissant des structures nerveuses multiples dont l'exérèse, malgré les différents procédés de reconstruction, ne permettrait pas l'emploi du membre atteint. L'amputation

n'assure aucune sécurité carcinologique donc elle ne doit pas être opposée à la résection.

Les indications des amputations découlent donc des contre-indications des résections à savoir : Monstrueux envahissements des parties molles, interventions multiples, les formes étendues inaccessibles à une chirurgie complète et séquelles de radiothérapie

c- Règles générales de l'exérèse chirurgicale [119] :

La voie d'abord doit se faire dans l'axe des membres, de façon à pouvoir repérer en premier les structures éventuellement limitantes que sont les vaisseaux et les nerfs et à pouvoir sectionner le ou les muscles en amont et en aval de la tumeur.

La chirurgie doit être effectuée en un bloc, tumeur entourée de tissu sain d'emblée. Les zones de section étant bien définies sur l'imagerie préopératoire en fonction des contraintes anatomiques. Lors de l'intervention, des clips de repérage sont placés au niveau des sites où les marges sont minimales.

On effectue le moins de décollements cutanés possible afin de limiter les sites opératoires susceptibles de récidives. Dans les cas d'envahissement musculocutané important, il faut prévoir en préopératoire la mise en place d'un lambeau musculocutané de couverture.

Dans certains cas, il existe des envahissements vasculaires pouvant amener à la réalisation de pontages. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique. La cicatrice doit être axiale sauf dans les plis de flexion, de façon à pouvoir être reprise facilement en cas de récidive. Il faut donc proscrire les plasties types plasties en Z. Il est essentiel d'inclure le trajet biopsique dans la ligne d'incision

future et de ne jamais ouvrir les loges anatomiques contenant les éléments nobles du membre.

Le seul traitement à visée curative des TMGNP est basé sur l'exérèse chirurgicale complète, c'est à dire emportant une marge de tissu sain péri-tumoral, avec des limites d'exérèse microscopiquement saines (R0). Cette chirurgie doit être planifiée, une fois le diagnostic anatomopathologique fait, et réalisée par un chirurgien spécialiste dans la prise en charge des sarcomes. En cas de chirurgie inadaptée, microscopiquement (R1) ou macroscopiquement (R2) incomplète, le principe d'une reprise chirurgicale est à discuter, éventuellement après un traitement « néoadjuvant » [150, 151, 152]

COLIN et al [153] ont rapporté que MPNST a le taux le plus élevé de récidive locale des sarcomes, soulignant la nécessité des résections larges, de nombreux auteurs ont montré que les amputations offrent la meilleure chance de survie à long terme si la tumeur est localisée au niveau des extrémités [5, 48, 50]. Par ailleurs BOLTON et al [154] ont proposé une chirurgie épargne des TMGNP avec des marges de résection de 1cm. Dans les cas ou la marge de 1cm n'est pas réalisable, une amputation est préconisée.

L'étude de LONGHI et al en 2010 [35] montre que la survie globale sans rechute à 5ans est observée chez 26% des patients, traités chirurgicalement avec des marges d'exérèses négatives.

FREIDRICH et al [45] ont rapporté que l'ablation chirurgicale complète de la tumeur est le plier de traitement, mais la possibilité de résection chirurgicale est dépendue de la topographie et le siège de ces tumeurs.

DUCTMAN et al [46] ont mentionné que 8 enfants parmi 16 ont été traités par l'excision de la tumeur ce qui a nécessité l'amputation chez 4 patients. Selon son étude le traitement radical lorsqu'il est possible est le traitement de choix.

DECOU et al [32] montre que le facteur pronostique le plus important était la résécabilité tumorale. Jusqu'à 65% environ de survie à 5 ans pour les patients qui ont subi une chirurgie carcinologique. L'intervention chirurgicale était l'exérèse carcinologique dans 12 cas (43%), l'amputation dans 4 cas (14%), et une biopsie exérèse dans 12 cas (43%).

Une étude italienne de 24 cas [47] chez l'enfant a rapporté que 10 patients ont subi une chirurgie radicale avec des marges microscopiques saines, trois patients ont subi une résection résiduelle microscopique marginale, et huit ont subi une chirurgie intra-lésionnelle avec tumeur résiduelle macroscopique. Leur étude avait montré que la chirurgie radicale est le pilier du traitement: la survie à 10 ans était de 80% pour le sous-groupe de patients ayant subi une résection complète de la tumeur, mais seulement de 14% pour les patients ayant subi une chirurgie non radicale (avec tumeur résiduelle macroscopique ou microscopique après la chirurgie). Cette étude a rapporté que l'élimination complète de la tumeur est en corrélation stricte avec la taille et le siège de la tumeur. L'exérèse complète a été obtenue chez 35% des patients ayant une tumeur localisée au niveau des extrémités, et 31% chez les patients ayant une localisation au niveau du tronc ou de la région cervico-faciale (même si aucune corrélation significative entre le site et le résultat n'était évident).

Un cas d'un enfant âgée de 14 ans a été rapporté par LECHQAR et al en 2012 [53], la résection tumorale était complète avec des limites de résections saines. L'évolution à été marquée par la présence d'une récidive locale pour laquelle elle a malheureusement eu une désarticulation de la hanche.

Chez nos patients, la résection chez le 1er patient était large et conservatrice du membre. Chez le 2ème enfant, la localisation proximale n'a pas permis une résection carcinologique alors que chez la 3ème patient , la chirurgie initiale n'était pas carcinologique, la reprise ne l'était pas aussi à postériori ce qui explique l'apparition ultérieure de nodules sur le trajet du nerf radial.

Dans la littérature, tous les auteurs s'accordent sur le fait que le traitement est avant tout chirurgical .Il est, en effet, important de réaliser une exérèse de toute la lésion en gardant des marges saines afin d'éviter une récidive locale [5, 32, 47, 48].

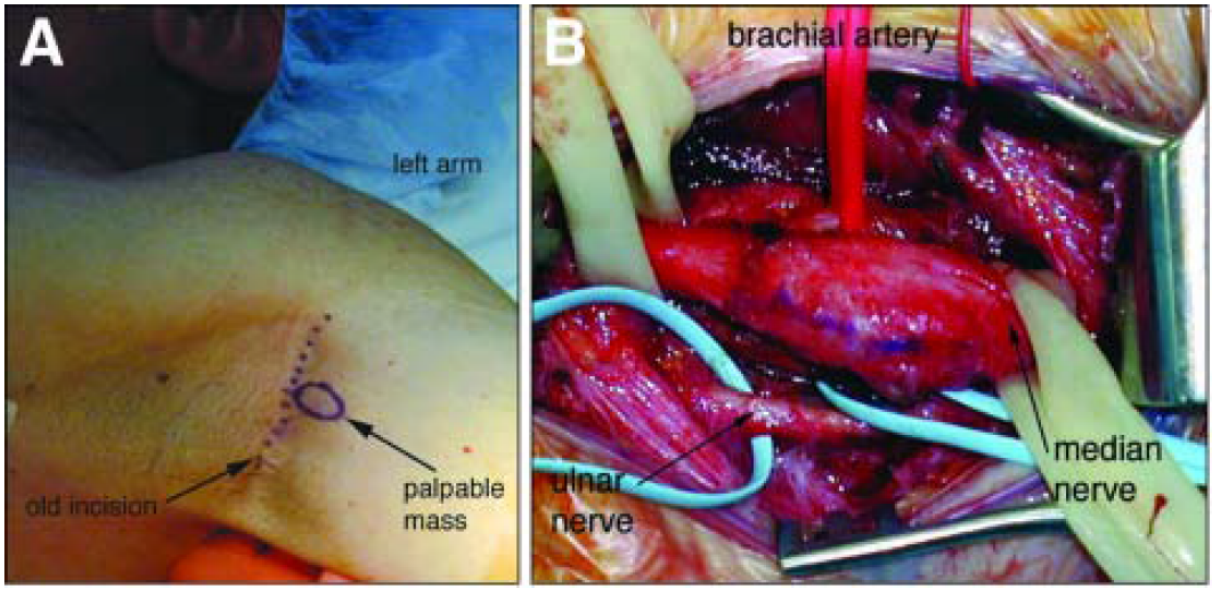


Figure.41 [87] : Vue préopératoire (A) et per-opératoire (B) d'un schwanome malin siégeant au niveau l'aisselle du bras gauche.

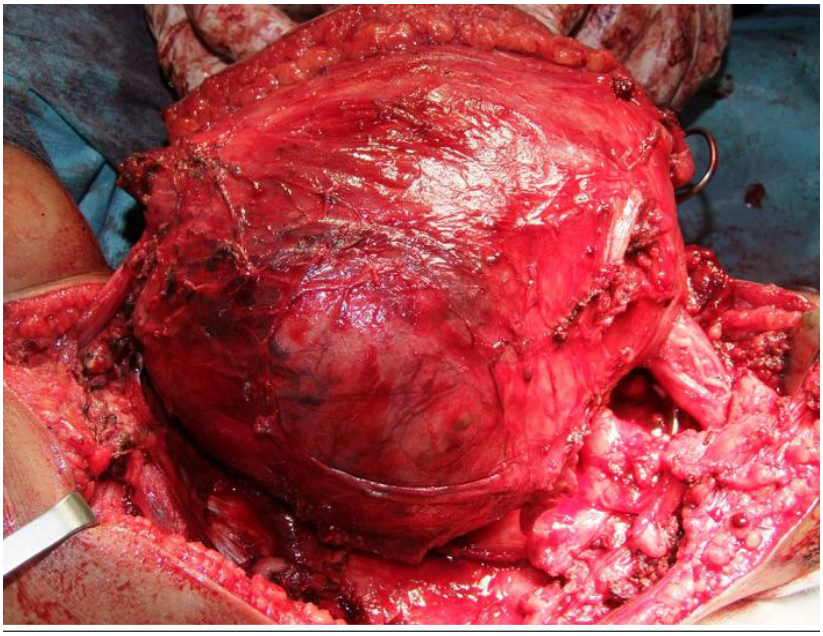


Figure.42 [53] : Aspect per-opératoire d'une tumeur siégeant au niveau de la cuisse gauche, englobant le nerf sciatique.

2-1-2- Traitements adjuvants et néoadjuvants : chimiothérapie / radiothérapie :

a-Chimiothérapie [31, 155] :

De nombreuses stratégies très différentes ont été développées au cours du temps pour les protocoles d'oncologie pédiatrique des sarcomes des tissus mous par rapport aux protocoles adultes. Puisque des taux de réponse à la chimiothérapie sont assez élevés chez les enfants dans la littérature. La chimiothérapie, pour sa part, agit très peu sur la TMGNP [31]. Cependant, quelques essais thérapeutiques limités ont été décrits chez l'enfant et ont rapporté des résultats encourageants [46].

Dans les TMGNP, la chimiothérapie est surtout utilisée en phase de la maladie métastatique et en situation dite "adjuvante", c'est à dire : après la chirurgie.

Peu de médicaments sont actifs dans les TMGNP. La **doxorubicine** semble la plus efficace L'addition d'**ifosfamide** semble intéressante, ils peuvent être administrés en monothérapie exclusivement ou en combinés avec d'autres traitements.Une chimiothérapie néoadjuvante peut être donnée dans certains cas, permettant de diminuer substantiellement la taille de la tumeur et permettre ainsi une chirurgie plus aisée [155].

Parmi les sarcomes des tissus mous pédiatriques, les TMGNP sont considéré comme les moins sensibles à la chimiothérapie, et sont très agressifs que les autres sarcomes.

Il est plus difficile de recommander une chimiothérapie adjuvante pour les patients ayant subi une intervention chirurgicale. Le protocole European Pediatric Soft Tissue Sarcoma (EpSSG NRSTS 2005) recommande le même traitement dans le groupe de type «adulte» et recommande comme traitement adjuvant ifosfamide-doxorubicine chez les patients ayant une tumeur de plus de 5cm [31].

Peu de médicaments ont été efficaces dans les TMGNP, la Prise de doxorubicine en monothérapie ou une combinaison de la doxorubicine et ifosfamide objective une réponse partielle de 20 à 25%. Dacarbazine a été noté plus tard pour avoir une activité contre ces tumeurs et a été combinée avec la doxorubicine.

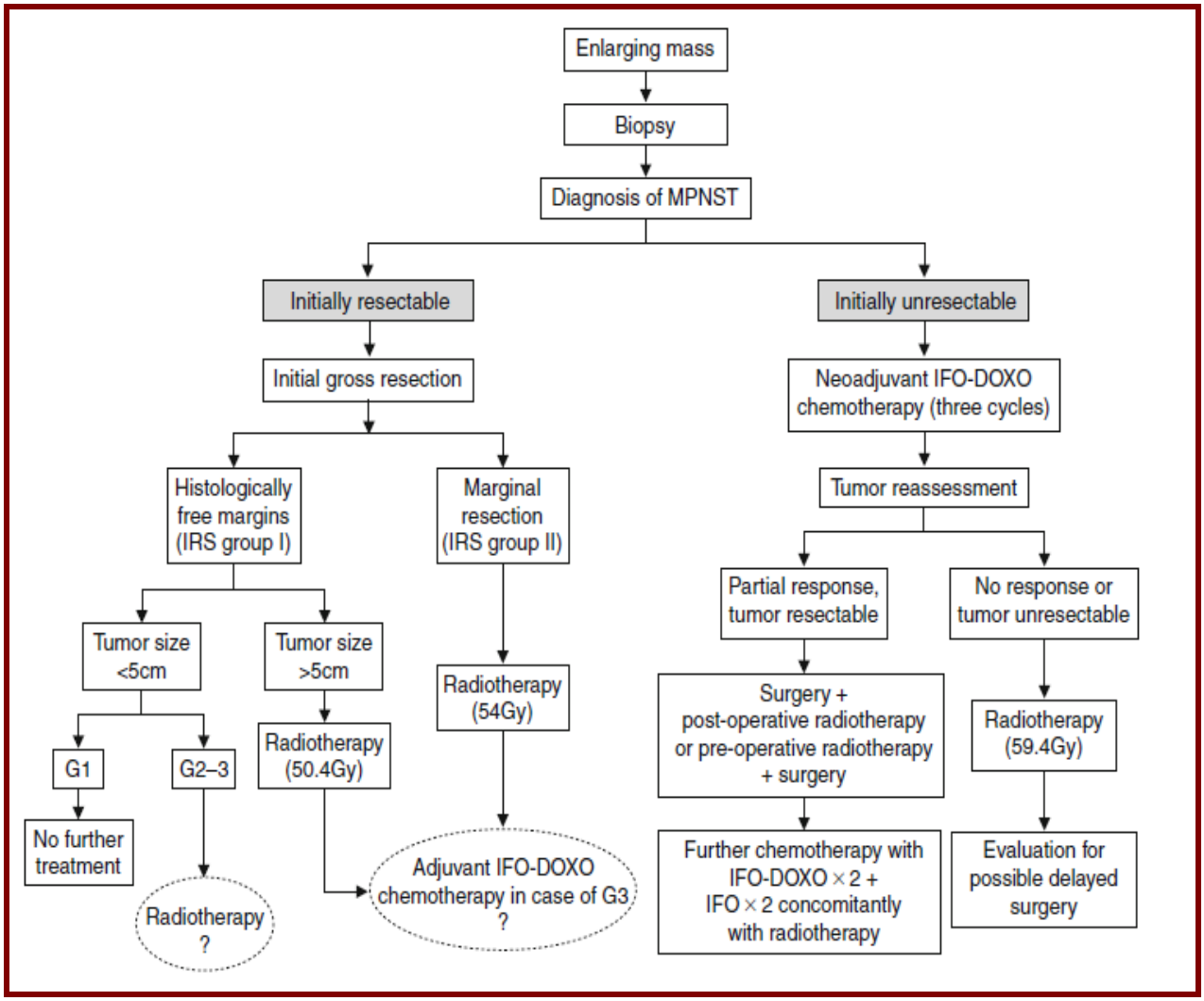
Les Oncologues pédiatres sont encore douteux sur la chimiothérapie systémique pour Les TMGNP, Certaines données assez que l'ifosfamide dose complète (soit 9 g / m2 / cycle) et la doxorubicine (75 mg / m2 / cycle) peuvent avoir un impact positif plus important qu'on le croit généralement, lorsqu'il est administré chez les patients jeunes [31].

b- Radiothérapie [31] :

La radiothérapie a un rôle bien défini dans le traitement des sarcomes des tissus mous, mais l'âge du patient doit toujours être gardé à l'esprit lors de la planification de radiothérapie pour les enfants afin de garder ses séquelles au minimum. Elle est néanmoins capable d'améliorer le contrôle local et la survie globale chez les patients atteints de TMGNP. La radiothérapie externe doit être recommandée absolument après résection marginale initiale, après une large résection de tumeurs de grande taille, même lorsque la tumeur est inférieur à 5 cm, étant donné le risque élevé de récidive locale. Pour les patients atteints de tumeurs jugées non résécables au moment du diagnostic, la possibilité de la chirurgie et la radiothérapie retardée doit être discutée et ces modalités combinées pour fournir le meilleur traitement local pour chaque patient. Les doses de radiothérapie doivent être définies en fonction de la différence de risque de défaillance locale (à savoir 50GY après résection complète, 54Gy après résection marginale, 60Gy dans le cas de tumeurs inopérables).

La radiothérapie postopératoire chez l'adulte est recommandée par le Consensus Oncology Group [156] dans le cadre d'une politique de traitement uniforme pour les TMGNP, tout comme d'autres sarcomes des tissus mous de haut grade, même si les marges chirurgicales saines sont obtenues. La

radiothérapie adjuvante doit être administrée chaque fois que possible pour moyenne activité à des lésions de haut grade et pour les tumeurs de bas grade après une excision marginale. Le moment de l'irradiation (avant ou après la chirurgie) est à discuter [157].



Schémas montrant la gestion pratique des TMGNP, tel que défini le groupe d'étude européen des sarcomes des tissus mous en pédiatrie [31].

IRS = Intergroupe étude rhabdomyosarcome

IFO-Doxo = ifosfamide doxorubicine

G = grade

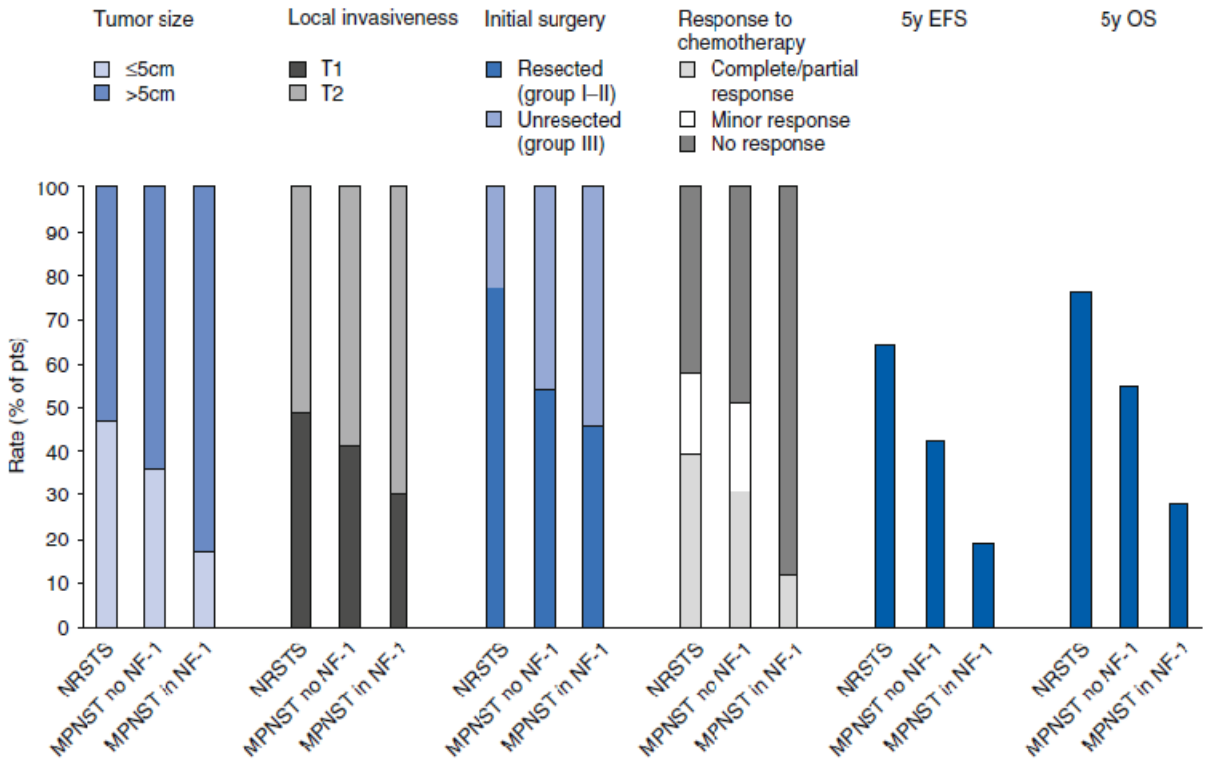


Figure.43 [31] : Comparaison des groupes de patients (NRSTS) et des patients avec (MPNST) avec et sans neurofibromatose de type 1 (NF-1). Les différences dans le taux des résultats cliniques (taille de la tumeur, envahissant locale), la qualité de la chirurgie initiale, les réponses à la chimiothérapie, et les résultats finaux après 5 ans.

NRSTS =Sarcomes des tissus mous non-rhabdomyosarcome

EFS = survie sans événement; OS = survie globale; pts = patients.

Le principe d'un traitement néoadjuvant doit être discuté au cas par cas en RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire) pour les tumeurs superficielles de haut grade > 5cm, les tumeurs profondes de haut grade et < 5cm ou profondes de bas grade >5cm. Bien qu'elle ne rattrape pas une chirurgie inadaptée, en présence d'une maladie non résécable d'emblée, ou d'exérèse nécessitant une chirurgie mutilante.

Le profil risques-avantages du rayonnement adjuvant chez les patients atteints NF1 doit être soigneusement discuté avec tous les patients en vue du risque accru de sarcomes radio-induits.

La radiothérapie postopératoire est indiquée dans les TMGNP de haut grade ou lorsque les limites d'exérèse sont envahies [119].

Pour KAR et al [88], les tumeurs de grande taille ou profondes constituent également une indication à la radiothérapie adjuvante. La chimiothérapie reste encore un sujet de controverse, elle peut être utile dans le traitement des métastases ou en préopératoire lorsque la tumeur est de grande taille et jugée au début non résécable.

LONGHI et al [43] ont rapporté que la radiothérapie adjuvante était bénéfique chez certains patients, par contre les patients ayant reçu une chimiothérapie ont eu des résultats défavorables. D'autres études dans la littérature ont mentionné des résultats similaires. WONG et al [41] ont rapporté que les patients ayant ont reçu une radiothérapie adjuvante avaient un taux de survie plus élevé pour ceux qui ne l'ont eu pas. Dans son étude, l'utilisation de la curiethérapie plus la radiothérapie externe avaient amélioré le contrôle local de la maladie et avaient augmenté le taux de survie.

Dans l'étude de DUCTMAN et al de 120 cas [5], les auteurs ont rapporté que la chimiothérapie à base doxorubicine a produit jusqu'à 15% de réponse chez certains patients. Cependant, la chimiothérapie adjuvante n'a pas modifié de façon significative la survie globale des patients atteints de TMGNP.

WANEBO et al [50] ont rapporté un cas traité avec la polythérapie à base de doxorubicine, après deux échecs de traitement chirurgical, le taux de survie sans rechute à 10 ans a pu être obtenu.

HASAN et al [54] ont rapporté le cas d'une fille âgée de 08 ans traitée par chirurgie large suivie de chimiothérapie à base d'antinomycine D, vincristine et le cyclophosphamide. Ce protocole a été utilisé en 4 cycles et complété par la vincristine à 3 intervalles d'une semaine durant 1 an. L'enfant n'a pas présenté aucune rechute pendant 02 ans.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 19 enfants parmi 24 ont reçu de la chimiothérapie qui se composait de cycles mensuels alternés de la doxorubicine ainsi que de vincristine, cyclophosphamide, et dactinomycine. Les trois premiers patients n'ont pas reçu la dactinomycine. La réponse n'a pas été satisfaisante (27%) avec une rémission complète histologique chez un seul patient. Les cinq patients qui restent n'ayant pas reçu de chimiothérapie, deux étaient en vie, et trois sont décédé de leur maladie après avoir eu une récidive locale.

CARLI et al [158] ont rapporté que 19 enfants ont subi une chimiothérapie adjuvante avec VAIA (vincristine, dactinomycine, l'ifosfamide et la doxorubicine) mais le taux de réponse était à 30% seulement.

DUCTMAN et al (16 cas pédiatriques) [46] ont rapporté que le traitement chirurgical agressif avec chimio adjuvante peut se révéler plus efficace, mais leur série exclut des données précises pour la chimiothérapie.

Le cas d'une nourrisson âgée de 7 mois a été rapporté par THOMAS et al [55], la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie à base de vincristine, dactinomycine et cyclophosphamide (ACC) pendant 2 ans sans rechute.

DECOU et al [32] ont rapporté que la chimiothérapie adjuvante n'affecte pas significativement la survie dans leur étude. Mais l'utilisation de la curiethérapie suivie de la radiothérapie externe chez 3 patients ayant subi une chirurgie non carcinologique a donné des résultats encourageants.

2-2-Tumeurs métastatiques ou non résécables :

a. Chimiothérapie conventionnelle [159] :

Le traitement de référence des STM métastatiques est la doxorubicine, qui permet d'obtenir un taux de réponse objective entre 15 et 20% [160, 161], avec une survie globale médiane, pour les patients métastatiques, autour de 12 mois. L'adjonction d'une seconde drogue (ifosfamide, dacarbazine), ne permet pas d'améliorer la survie globale par rapport à la doxorubicine seule, mais permet d'améliorer le taux de réponse objective (avec des réponses entre 26 et 32% [139, 140].

Les données concernant l'efficacité de la chimiothérapie spécifiquement sur les TMGNP sont peu nombreuses.

Une étude rétrospective a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne à base d'anthracyclines et / ou d'ifosfamide [162] chez les patients porteurs de TMGNP (175 patients) à ceux porteurs d'autres types de STM (2500 patients). Ce travail a colligé les données de 12 études conduites par l'EORTC (randomisées ou non). Cette étude n'a pas permis d'objectiver de différence entre les 2 groupes en terme de réponse objective (respectivement 21% et 22 %), de survie sans progression (17 et 16 semaines), ou de survie globale (48 et 51 semaines). En revanche, le traitement par l'association doxorubicine et ifosfamide a permis d'obtenir un taux de réponse plus élevé (mais non précisé dans l'article) que celui obtenu avec la doxorubicine seule, mais sans amélioration de la survie globale Une seule étude prospective s'est spécifiquement intéressée à l'efficacité de la chimiothérapie sur la seule population de patients porteurs de TMGNP métastatiques.

Dans une de phase II [163], la chimiothérapie consistait en deux cycles d'une association par adriamycine / ifosfamide, suivis de deux cycles d'une association par étoposide / ifosfamide. Quarante huit patients (33 MPNST sur NF1 et 15 sporadiques) ont été inclus. Ce traitement a permis d'objectiver un taux de réponse de 17,2% pour les patients atteints de NF1 et de 33,3% pour les sporadiques. Outre ce fait, cette étude permet de souligner le rôle potentiel de l'étoposide dans le traitement des MPNST (drogue marginale dans les STM). Ce constat semblerait être supporté par un travail qui a retrouvé, sur 52 tumeurs, une surexpression de la topoisomérase 2 (la cible de l'étoposide) chez 62% des cas [164], et des données cliniques de « case report » rapportant deux cas de réponses prolongées chez deux patients traités par l'association de carboplatine et d'étoposide [165].

Enfin, une étude rétrospective a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne entre patients NF1 et sporadiques dans des populations pédiatriques. Ce travail a colligé les données de 167 patients, exclusivement pédiatriques (âge médian 11 ans) inclus dans 8 études comparatives menées par les groupes sarcome allemands (CWS) et italiens (ICG) [157].

Les traitements de première ligne utilisés dans ces études étaient des poly-chimiothérapies variées, ne comportant pas systématiquement une anthracycline. Ce travail témoigne de la moindre chimosensibilité des TMGNP sur NF1 par rapport aux sporadiques, avec des taux de réponse objective de 17,6% versus 55% pour les sporadiques.

b. Thérapies ciblées [159]:

Les résultats décevants des chimiothérapies conventionnelles et l'identification d'anomalies moléculaires dans les TMGNP, ont conduit à évaluer l'apport de thérapies ciblées dans un petit nombre d'essais.

Ainsi, le constat d'une forte expression, ou de la surexpression de l'EGFR par certaines MPNST ont conduit à évaluer l'efficacité de l'Erlotinib, inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR dans une étude de phase II [166] chez 24 patients, dont 15 avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie. Toutefois, les résultats sont décevants, puisqu'aucune réponse objective n'a été observée, et la survie sans progression médiane est de 2 mois.

Aucune réponse objective parmi les patients porteurs de MPNST (douze patients inclus) n'a été observée dans une étude de phase 2 évaluant le Sorafenib (un inhibiteur de nombreuse tyrosine kinases, dont le VEGFR) chez des patients porteurs de STM métastatiques prétraités [167].

Il convient de souligner l'efficacité du Pazopanib (inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de nombreux récepteurs transmembranaires, dont les VEGFR 1, 2 et 3, et les PDGFRα et β) validé par l'essai PALETTE [168]. Il s'agissait d'une étude de phase 3, randomisée contre placebo, ayant inclus 373 patients atteint de STM progressifs après un traitement de référence par anthracyclines. Les résultats ce cette étude, avec une amélioration de la survie sans progression médiane par le pazopanib (4,6 mois) comparé au placebo (1,6 mois), a permis l'obtention d'AMM du Pazopanib dans le traitement des STM (à l'exception des liposarcomes) métastatiques en échec des anthracyclines. On notera que dans cette étude, le nombre de patients porteurs de TMGNP (classés dans le groupe « autres types », non leiomyosarcome, non liposarcome et non synovialosarcome) n'est toutefois pas précisé.

Enfin, des cas de réponses spectaculaires et prolongées ont été rapportés dans la littérature sous traitement par Vémurafenib [169] chez des patients dont la tumeur était porteuse de la mutation V600E de BRAF.

XII- Résultats du traitement et pronostic :

Les TMGNP sont des sarcomes agressifs, de mauvais pronostic, la survie globale des patients varie de 23 à 69% à 5 ans en fonction des séries [5, 41, 42, 47, 50,170] (Tableau XIV).

Ces tumeurs, tout comme les autres sarcomes des tissus mous, présentent une diffusion métastatique par voie hématogène atteignant en premier lieu le poumon, suivi par l'os, la plèvre, le foie, le cerveau. Une atteinte ganglionnaire est exceptionnelle (sauf dans les MPNST épithélioïdes) [2, 171].

Les données de la littérature, basées sur des séries rétrospectives, (dont les plus volumineuses comportent entre 120 et 205 patients), souvent monocentriques, s'accordent pour dire que les TMGNP sont des maladies agressives à haut risque d'extension métastatique, et de pronostic péjoratif.

Tableau XIV: Montre le taux de survie et de mortalité à 5ans dans différentes séries.

	5 ans de survie %		
	Récidive locale	**Métastase à distance**	**Mortalité**
Ducatman et al [5]	42%	28%	34%
Hurban et al [48]	40%	65%	39%
Wong et al [41]	49%	49%	52%
Anghileli et al [42]	27,3%	26,2%	39,9%
Longhi et al [43]	33%	41%	NR
Casanova et al [47]	21%	33%	21%
Decou et al [32]	25%	14%	64%

Les facteurs pronostiques sont [41, 50, 159] :

a-La taille tumorale, avec un seuil néanmoins variable en fonction des études (entre 5 et 15cm). C'est le seul facteur pronostique identifié dans la quasi-totalité des études publiées [38]. HRUBAN et al [36] ont constaté que des patients atteints de tumeurs de moins de 10 cm avaient une meilleure survie que ceux qui ont des tumeurs de plus de 10 cm. DUCATMAN et al [5] ont rapporté que les patients atteints de tumeurs de moins de 5 cm avaient 54% de survie à 5 ans.

Par contre chez l'enfant, le nombre réduit des cas de TMGNP, ne permet pas de déterminer avec précision le poids du facteur taille tumorale.

b-La localisation axiale de la tumeur a également été désignée pour être un facteur important pour la survie [50], cela pourrait être lié à la différence de taille de la tumeur et la possibilité de réaliser une résection chirurgicale complète à des sites différents. Les patients atteints de tumeurs dans l'abdomen, du bassin, ou de la poitrine auraient pu rester asymptomatique jusqu'à ce que la lésion atteigne une grande taille. D'autre part, les tumeurs localisées au niveau des extrémités, la tête et du cou, ces régions sont plus visibles et les tumeurs pourraient être diagnostiquées plutôt. SORDILLO et al [170] ont signalé que le taux de survie est significativement meilleur chez les patients ayant une atteinte au niveau des extrémités.

c-Le grade de la tumeur et le stade de la maladie sont significativement corrélées à la survie. Le grade tumoral a été en partie déterminé par le taux mitotique et la présence de la nécrose [50]. HRUBAN et al [48] ont constaté que les patients atteints de tumeurs contenant plus de 20 mitoses / 10 HPF avaient un

taux de survie inférieur à ceux avec moins de mitoses. Ce qui concorde aussi avec l'étude de RANEY et al [171]. Une autre étude avait rapporté que la présence de nécrose tumorale supérieure à 25% de la superficie de la tumeur était un facteur pronostique défavorable [50]. En revanche, l'étude DUCATMAN et al [5], n'ont trouvé aucune corrélation significative entre la survie et la teneur ou taux mitotique. Leur étude a révélé d'autres facteurs pronostiques défavorables, tels que la taille de la tumeur, la présence de NF1, pour remplacer l'effet de grade histologique.

d-L'impact pronostique du statut NF1 reste encore débattu. Il est essentiellement retrouvé dans les séries les plus anciennes [5, 41, 170].

Une méta analyse sur des données publiées, parue en 2012, a analysé l'effet pronostique du statut NF1 sur plus de 1800 patients atteints de MPNST (inclus dans 48 études rétrospectives, auxquels s'ajoutaient les données d'une nouvelle série de 179 patients, traités dans 3 institutions) [172]. Celle-ci a montré qu'en analysant les publications les plus anciennes (antérieures aux années 2000), le pronostic des patients atteints de NF1 était significativement plus péjoratif [5, 50, 170] .Ces données sont en accord avec celles d'une étude observationnelle britannique [173], qui témoigne que la survie des patients NF1 atteints d'une MPNST s'est améliorée au cours des dernières années. L'ensemble de ces résultats suggère que la prise en compte de la problématique spécifique de la surveillance des patients porteurs de neurofibromes plexiformes, la meilleure connaissance des facteurs de risque et le développement des moyens d'imagerie (IRM, PET-TDM) ont permis ces dernières années de diagnostiquer plus précocement la survenue d'une MPNST et de gommer ainsi la différence pronostique imputable à la NF1.

e-La qualité de résection chirurgicale est le temps essentiel pour la prise en charge des TMGNP, la réalisation d'une Chirurgie large avec des marges d'exérèse saines (R0) augmente le taux de survie par rapport à une exérèse locale ou subtotale [47]. Ceci est essentiellement retrouvé dans la littérature [5,44, 46, 50] et concorde aussi avec notre étude.

Dans la littérature, seule la série d'ANGHILERI [42] a identifié l'absence de traitement par radiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante, non précisée) comme de mauvais pronostic.

Conclusion

Les TMGNP sont des tumeurs rares dans la population pédiatrique, elles surviennent souvent dans le contexte d'une neurofibromatose type 1, rarement radio-induites.

En raison de la rareté de cette entité de tumeur peu d'informations sont disponibles sur la gestion clinique en particulier dans le groupe d'âge pédiatrique. L'IRM est l'examen de choix pour faire la distinction entre les tumeurs malignes et les autres diagnostics différentiels. Le diagnostic définitif est établi par l'histologie. La qualité de la première résection chirurgicale représente le pilier du traitement et constitue un facteur pronostique déterminant. Le rôle du traitement adjuvant n'est pas encore clair. Ces tumeurs sont habituellement considérées comme ayant une chimio-sensibilité incertaine mais le pronostic reste péjoratif.

Pour l'avenir, nos espoirs résident dans le développement des nouvelles thérapies dirigé spécifiquement contre les cellules néoplasiques particulièrement la thérapie cible.

A la lumière de nos résultats et de la littérature un certain nombre de recommandations peuvent être proposé :

- A la découverte d'une lésion évoquant une masse d'allure tumorale, une biopsie avec étude anatomopathologique est obligatoire pour poser le diagnostic.
- Le traitement de choix de la TMGNP est la résection chirurgicale complète, la tumeur étant classiquement chimio et radio résistante. Seule une résection totale de la lésion pourrait prétendre prévenir la récidive locale et les métastases à distance.
- Une tumeur de taille <5 cm n'exclut pas une malignité d'une petite masse. Cette notion est d'autant plus vraie qu'il s'agisse d'un enfant.



Résumé

RESUME

Titre : Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques chez l'enfant. A propos de 3 observations originales.

Auteur : M^{lle} Jihane BELAMALEM

Mots clés : Tumeur maligne des gaines nerveuses, schwanome malin, neurofibromatose type 1, nerf, enfant.

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques sont des tumeurs malignes très agressives extrêmement rares chez l'enfant, survenant souvent dans un contexte de neurofibromatose type 1.

Nous avons réalisée au sein du service de traumato-orthopédie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat une étude rétrospective étalée sur une période de 25 ans (entre 1990-2015).

Nous avons colligé 3 cas de tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques. L'âge moyen était de 7,5 ans. Le motif principal de consultation était une masse des parties molles associée à une douleur. Les localisations concernaient la branche motrice du nerf radial, le plexus brachial et le nerf crural. Aucune neurofibromatose n'a été notée. Le traitement chirurgical était l'unique traitement. L'évolution était bonne dans un cas, mauvaise dans un cas et problématique pour le 3ème patient.

Ces tumeurs sont difficiles à diagnostiquer. La prise en charge thérapeutique est commune avec celle des autres sarcomes des parties molles mais présente quelques spécificités.

ABSTRACT

Title: Malignant peripheral nerve sheath tumors in children. About 3 original observations

Auther: M^{lle} Jihane BELAMALEM

Keys words:Malignant nerve sheath, malignant schwannoma, neurofibromatosis type 1, nerve, child.

Malignant peripheral nerve sheath tumors are highly aggressive malignancies extremely rare in children, often occurring in a context of neurofibromatosis type 1.

We performed in the pediatric traumatology-orthopedic department of the children's hospital in Rabat spread a retrospective study over a period of 25 years (between 1990-2015).

We collected 3 cases of malignant peripheral nerve sheath. The average age was 7,5 years old. The main reason for consultation was a soft tissue mass associated with pain. The locations involved the motor branch of the radial nerve, brachial plexus and femoral nerve. No neurofibromatosis was noted. Surgery was the only treatment. The evolution was good in one case, in a case bad and problematic for the third patient.

These tumors are difficult to diagnose. The therapeutic management is shared with that of other soft tissue sarcoma but has some specific features.

ملخص

العنوان: الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب لدى الأطفال. حول ثلاث ملاحظات أصلية

من طرف : الانسة جهان بلمعلم

الكلمات الأساسية: غمد الخبيث العصبية، شفاني الخبيث، نوع الورم العصبي الليفي 1، الأعصاب، الأطفال.

الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب هي أورام خبيثة جد عدوانية، نادرة للغاية لدى الأطفال، وغالبا تأتي في سياق نوع الورم الليفي 1.

أجرينا دراسة استرجاعية في قسم جراحة العظام والكسور في مستشفى الأطفال بالرباط مدة 25 سنة (مابين 1990ـــــ2015).

لقد قدمنا تقرير 3 حالات يعانون من المرض الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب، وكان متوسط سن لدينا 5, 7 سنوات، و كان السبب الرئيسي للاستشارة الطبية هي كتلة الأنسجة اللينة المرافقة بالألم. وكان مكان الإصابة هو العصب الكعبري، الضفيرة العضدية والعصب الفخذي. يلاحظ عدم وجود أي أعراض الورم العصبي الليفي 1. و كانت نتائج العلاج الجراحي جيدة في حالة واحدة، سيئة في حالة و معقدة بالنسبة للحالة الثالثة.

هذا النوع من الاورام يصعب تشخيصه ولديه نفس خصائص العلاج ساركوما آلأنسجة الرخوة. إلا أن لديه بعض الخصائص المحددة.

Bibliographie

[1] **Weiss SW, Goldblum JR**. Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors. Elsevier Health Sciences, 6th Edith. ISBN 978-0-323-04628-2. 2013 Chapitre 28: 855-879.

[2] **Soualhi M, Elouazani H, Chaibainou A, Bouchantouf R**. Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques type épithélioide. Rev Pneumol Clin. 2004;60:50-54.

[3] **Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F**, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. Cancer 2012;118(21): 5339–5348.

[4] **Porter DE, Prasad V, Foster L, Dall GF** et al. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumors: a comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumors. Sarcoma. 2009;756395.

[5] **Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. Cancer. 1986; 5(10):2006-2021.

[6] **Coulon A, Milin S, Laban E, Debiais C, Jamet C, Goujon JM.** Aspect histologique des principales tumeurs des nerfs périphériques. Neurochirurgie. 2009;55:454–8.

[7] **Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder J.-F, Chaix Y, Rodriguez D, Sanson M** et al. Recommandations pour la prise en charge de la NF-1. J Fr Ophtalmol. 2002;2:423-33.

[8] **Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ**, **Tsilout ET** et al. Neurofibromatosis type 2. The Lancet. 2009; 373 (9679):1974-1986.

[9] **Hans VHS, Surov A, Kornhuber M, Behrmann C**. Schwannomatosis. Neurology. 2009; 72 (13) :1188-1189.

[10] **Lapierre F, Rigoard P, Wager M.** Tumeurs des nerfs périphériques. Neurochirurgie, 2009 ; 55 (4) : 413-420.

[11] **Wolkenstein P, Zeller J, Ismaïli N**. Neurofibromatosis. EMC-Pediatr, 2002; 37(4) :1-10.

[12] **Wolkenstein P**. La neurofibromatose 1. Médecine/Science. 2001; 11(17): 1158-67.

[13] **Verocay J**. Zur kenntnis der " Neurofibrome". Beiter Pathol Anat Allg Pathol. 1910; 48:1-68.

[14] **Antoni NRE**. Uber Ruckenmarkstumoren und Neurofibrome. München; Wiesbaden : J.F. Bergmann, 1920, Part 2 ; 03205: 45120354.

[15] **Mason ML**. Presentation of cases. Proceedings of the American Society of Surgery of the Hand. J Bone Joint Surg Am. 1953; 35 (1): 273-275.

[16] **Stout AP.** The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor (neurilemoma). The Am J Cancer. 1935; 24 (4): 751-780.

[17] **Crowe FW, Schull WJ**. Diagnostic importance of café-au-lait spot in neurofibromatosis. Arch intern Med. 1953; 91 (6): 758-766.

[18] **Pietrantoni L, Leonardelli GB**. I Neurilemmomi solitari extracranici dell'estremo cefalico. Tumori, 1958; 44: 1-36.

[19] **Friedman JM, Birch P, Greene C**. National neurofibromatosis foundation international database. Am J Med Genet, 1993; 45(1): 88-91.

[20] **Tchernin D, Aubert S, Lesage A, Cohen M, Maynou C, Cotten A**, et al. Tumeurs des tissus mous. Imagerie Musculo-squelettique : Pathologies Générales (2ème Edition Elsevier Masson. Paris). ISBN: 9782294719240. 2013 ; chapitre 17:529-597.

[21] **Ross MH, Pawlina W**. Histology. Lippincott Williams & Wilkins. Florida. Fifth Edition. ISBN : 0-7817-6790-3 ; 2006; 888 p.

[22] **Stevens A, James L**. Histologie humaine. DeBoeck & Larcier, Bruxelles. Second Edition ISBN : 0-7234-2485-3 ; 1997; 397 p.

[23] **Goujon JM, Bataille B, Menet E** et al. Neurinomas-neurofibromas. Neuro-Chirurgie. 1997; 43 (1): 35-38.

[24] **Woodruff JM**. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. Am J Med Genet.1999; 89 (1):23-30.

[25] **Le Guellec S**. Les tumeurs des gaines des nerfs périphériques. Ann Pathol. Elsevier Masson. 2015: 54-70.

[26] **Ng VY, Scharschmidt TJ, Mayerson JL** et al, Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions. Anticancer Res. 2013; 33(6): 2597-604.

[27] **Grobmyer SR.** et al, Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: molecular pathogenesis and current management considerations. J Surg Oncol. 2008; 97(4): 340-9.

[28] **Sommelet D, Lacour B, Clavel J.** Epidemiologie des cancers de l'enfant. Bull Acad Natl Med. 2003; 187(4): 711-742.

[29] **Kransdorf M J**. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. A. J.R. 1995; 164 (1):129-134.

[30] **Serban O, Poanta L I, Mihaileanu F** et al. Schwannoma of the Lower Leg with Malignant Transformation. A Case Report. Eur J Case Report intern Med. 2015; 2 (5).

[31] **Ferrari A, Bisogno G, Carli M.** Management of childhood malignant peripheral nerve sheath tumor. Pediatric Drugs. 2007; 9 (4): 239-248.

[32] **DeCou JM, Rao BN, Parham DM** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Ann surg oncol. 1995; 2 (6): 524-529.

[33] **Ellison DA, Parham DM, Jackson RJ**. Malignant triton tumor presenting as a rectal mass in an 11 month old. Pediatr Dev Pathol. 2005; 8: 235-9.

[34] **McCaughan JA, Holloway SM, Davidson R, Lam WW**. Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumor from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1. J Med Genet. 2007; 44: 463-6.

[35] **Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A**. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2002; 39(5):311-4.

[36] **Zou C, Smith KD, Liu J**, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. Ann Surg. 2009; 249(6):1014–1022.

[37] **Gladdy RA, Qin LX, Moraco N**, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas. J Clin Oncol, 2010; 28 (12): 2064-2069.

[38] **Italiano A, Delva F, Mathoulin-pelissier S,** et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. Ann Oncol. 2010; 21(12): 2436-2441.

[39] **Vraa S, Keller J, Nielsen OS**, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. Euro J Cancer. 1998; 34(12):1876-1882.

[40] **Coffin CM, Dehner LP**, et al. Peripheral neurogenic tumors of the soft tissues in children and adolescents: a clinicopathologic study of 139 cases. Pediatr Pathol, 1989; 9 (4): 387-407.

[41] **Wong WW, Hirose T, Scheithauser BW**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1998; 42(2): p. 351-60.

[42] **Anghileri M, Miceli R, Fiore M, Mariani L**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: pronosic factors and survival a series of patients treated at a single institution. Cancer 2006; 107(5):1065-1074.

[43] **Longhi A, Errani C, Magagnoli G**, et al., High grade malignant peripheral nerve sheath tumors: outcome of 62 patients with localized disease and review of the literature. J Chemother. 2010; 22(6): 413-8.

[44] **Lafemina J, QIN LX, Moraco NH**, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. Ann surg oncol, 2013; 20 (1): 66-72.

[45] **Friedrich RE, Korf B, Fünsterer C**, et al. Growth type of plexiform neurofibromas in NF1 determined on magnetic resonance images. Anticancer res, 2002; 23 (2): 949-952.

[46] **Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in childhood. J neur oncol, 1984; 2 (3): 241-248.

[47] **Casanova M, Ferrari A, Spreafico F**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in children: a single-institution twenty-year experience. J pediatr hemato oncol, 1999; 21 (6):509-513.

[48] **Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, Woodruff JM.** Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. Cancer 1990; 66(6):1253-1265.

[49] **Jo VY, Fletcher CD**. Epithelioid Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: Clinicopathologic Analysis of 63 Cases. Am J surg pathol 2015; 39(5): 673-682.

[50] **Wanebo JE, Malik JM, Vandenberg SR, Wanebo HJ, Driesen N, Persing JA.** Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 28 cases. Cancer 1993; 71(4): 1247-1253.

[51] **Cashen DV, Parisien RC, Raskin K, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ.** Survival data for patients with malignant schwannoma. Clin orthop relate research 2004; 426: 69-73.

[52] **Beer TC**. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST): An overview with emphasis on pathology, imaging and management strategies. 2012.

[53] **Lechqar M, Elbiache I, Atarraf K**, et al. Le schwannome malin du nerf grand sciatique chez l'enfant. Pan African Med J, 2012; 12.

[54] **Hasan NU, Kazi T**. Malignant schwannoma of facial nerve. J of pediatr surg, 1986; 21 (11): 926-928.

[55] **Thomas W J., Bevan HE, Hooper DG**, et al. Malignant schwannoma of the clitoris in a 1-year-old child. Cancer, 1989; 63 (11): 2216-2219.

[56] **Bees NR, Ng CS, DICKS-MIREAUX C**, et al. Gastric malignant schwannoma in a child. Br J Radiol, 1997; 70, (837): 952-955.

[57] **De Cambourg G, Messer L, Musacchio M, et al**. Une cruralgie symptomatique révélatrice d'une neurofibromatose. Lett rhumato, 2011; 374: 30-32.

[58] **Stark AM, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM.** Malignant peripheral nerve sheath tumours–report of 8 cases and review of the literature. Acta neurochirurgica 2001; 143(4): 357-364.

[59] **Kim JG, Sung WJ, Kim DH**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis type I: unusual presentation of intraabdominal or, intrathoracic mass. Kore J int med, 2005; 20(1):100-104.

[60] **Nagao T, Shigenobu M, Teramoto S**, et al. [A case of malignant schwannoma of the mesentery in a patient with von Recklinghausen's disease]. Gan no rinsho. Japan j of cancer clin. 1984; 30 (8): 968-974.

[61] **Sukkarieh F, Van Meerhaeghe A, Delree P, Brasseur P**. Tumeur maligne de la gaine d'un nerf périphérique: une lésion rare du médiastin postérieur. Rev Pneumol Clin. 2006 ; 62(3), 175-178.

[62] **Manger T, Pross M, Haeckel C,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the esophagus. Dig surg. 2001; 17 (6): 627-631.

[63] **Sanchez A, Mariangel P, Carrasco C**, et al. Malignant nerve sheath tumor of the esophagus (malignant esophageal schwannoma). Gastroenterol hepatol. 2004; 27 (8): 467-469.

[64] **Carter JM, O'hara C, Dundas G**, et al. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a schwannoma, in a patient with "neuroblastoma-like" schwannomatosis and a novel germline SMARCB1 mutation. Am J surg pathol. 2012; 36 (1): 154.

[65] **Brems H**, et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. Lancet Oncol. 2009; 10(5): 508-15.

[66] **Carroll SL**, Molecular mechanisms promoting the pathogenesis of Schwann cell neoplasms. Acta Neuropathol. 2012; 123(3): 321-48.

[67] **Beert E**, et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. Genes Chromosomes Cancer, 2011; 50(12):1021-32.

[68] **Zheng H**, et al. Induction of abnormal proliferation by non myelinating Schwann cells triggers neurofibroma formation. Cancer Cell, 2008; 13(2):117-28.

[69] **Knudson AG**. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971; 68(4): 820-3.

[70] **Perry A,** et al. Differential NF1, p16, and EGFR patterns by interphase cytogenetics (FISH) in malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) and morphologically similar spindle cell neoplasms. J Neuropathol Exp Neurol. 2002; 61(8): 702-9.

[71] **Upadhyaya M**, et al. Germline and somatic NF1 gene mutation spectrum in NF1- associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs). Hum Mutat. 2008; 29(1): 74-82

[72] **Pasmant E**, et al. Different sized somatic NF1 locus rearrangements in neurofibromatosis 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. J Neuro oncol, 2011; 102(3): 341-6.

[73] **Johannessen CM,** et al. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(24): 8573-8.

[74] **Guha A**, et al. Ras-GTP levels are elevated in human NF1 peripheral nerve tumors. Oncogene. 1996; 12(3): 507-13.

[75] **Sherman LS**, et al. Single cell Ras-GTP analysis reveals altered Ras activity in a Sub population of neurofibroma Schwann cells but not fibroblasts. J Biol Chem. 2000; 275(39): 30740-5.

[76] **Holtkamp N**, et al. MMP-13 and p53 in the progression of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neoplasia, 2007; 9(8): 671-7.

[77] **Verdijk R.M**, et al.TP53 mutation analysis of malignant peripheral nerve sheath tumors. J Neuropathol Exp Neurol. 2010; 69 (1): 16-26.

[78] **Bradtmöller M**, et al. Impaired Pten expression in human malignant peripheral nerve sheath tumours. PLoS One.2012; 7 (11): 47595.

[79] **Perrone F, Dariva L, Orsenigo M**, et al. PDGFRA, PDGFRB, EGFR, and downstream signaling activation in malignant peripheral nerve sheath tumor. Neuro-oncol.2009; 11 (6): 725-736.

[80] **Mawrin C,** et al. Critical role of PTEN for development and progression of nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. Future Oncol. 2010; 6 (4): 499-501.

[81] **Perrone F, Tabano S, Colombo F**, et al. p15INK4b, p14ARF, and p16INK4a inactivation in sporadic and neurofibromatosis type 1-related malignant peripheral nerve sheath tumors. Clin Cancer Res.2003; 9 (11): 4132-4138.

[82] **Declue JE,** et al.Epidermal growth factor receptor expression in neurofibromatosis type1 related tumors and NF1 animal models. J Clin Invest.2000; 105(9): 1233-41

[83] **Bottillo I**, et al. Germline and somatic NF1 mutations in sporadic and NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumours. J Pathol. 2009; 217(5): 693-701.

[84] **Keng VW**, et al., PTEN and NF1 Inactivation in Schwann Cells Produces a Severe Phenotype in the Peripheral Nervous System That Promotes the Development and Malignant Progression of Peripheral Nerve Sheath Tumors. Cancer Res. 2012; 72(13): 3405-13

[85] **Serrano C,** et al, BRAF V600E and KRAS G12S mutations in peripheral nerve sheath tumours. Histopathol. 2013; 62(3): 499-504.

[86] **Kaplan HG**. Vemurafenib treatment of BRAF V600E-mutated malignant peripheral nerve sheath tumor. J Natl Compr Canc Netw.2013; 11(12):1466-70.

[87] **Beer TC.** Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST): An overview with emphasis on pathology, imaging and management strategies. Department of Neurosurgery Faculty Papers 2012:18.

[88] **KAR M**, et al. "Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. World J Surg Oncol.2006; 4(55): 1-8.

[89] **Jeong YH, Choi EJ, Nahm FS.** Concurrence of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor at the Site of Complex Regional Pain Syndrome Type 1-A Case Report. Kor J pain. 2013; 26(2): 160-163.

[90] **Pinson S, Wolkenstein P.**"La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen."Rev Med Int. 2005 ; 26(3): 196-215.

[91] **Charfeddine I, Mnejja M, Hammami B, Hasnaoui M, Hadj KA, Frikha I** et al. Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques révélant une neurofibromatose type 1. Rev Laryngol Otol Rhinol(Bord).2009; 130: 327-30.

[92] **Ferner RE**. Neurofibromatosis1. Eur J Hum Genet.2007; 15(2): 131-8.

[93] **Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM**. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet.2001; 68(5): 1110-8.

[94] **Lewis RA,** et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis II. Incidence of optic gliomata. J Ophthalmol.1984; 91(8): 929-35.

[95] **Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M**. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/ lymphoma: a population-based UKCCSG study. Br J Cancer. 1994; 70(5): 969-72.

[96] **Mcgaughran JM**, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. J Med Genet,1999; 36(3): 197-203.

[97] **Doorn PF**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with and without neurofibromatosis. Eur J Surg Oncol. 1995; 21(1):78-82.

[98] **Kumar K,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from plexiform neurofibroma of the mesentery in a patient with neurofibromatosis 1. Oncol Gastroenterol Hepatol Rep. 2015; 4(1):58

[99] **Wu CC, Peng HL, Su CT, Lu TN, Lee CC, Chen LK**. Mesenteric and retroperitoneal malignant peripheral nerve sheath tumors in a patient with neurofibromatosis type 1. Chin J Radiol 2003; 28:193-8.

[100] **Riad S**, et al. The clinical and functional outcome for patients with radiation induced soft tissue sarcoma. Cancer, 2012; 118(10):2682-92.

[101] **Puataweepong P**, et al. Radiation-induced peripheral malignant nerve sheath tumor arising from vestibular schwanoma after linac-based stereotactic radiation therapy: a case report and review of literatures. Case Report Med, 2012; 648191.

[102] **Ricci A, Parham DM, Woodruff JM,** et al.Malignant peripheral nerve sheath tumors arising from ganglioneuromas. Am j surg pathol. 1984; 8(1):19-30.

[103] **Navarro O, Nunez-santos E, Daneman A,** et al. Malignant peripheral nerve-sheath tumor arising in a previously irradiated neuroblastoma: report of 2 cases and a review of the literature. Pediatr radiol, 2000; 30(3): 176-180.

[104] **Combemale P,** et al. Utility of 18F-FDG PET with a semi-quantitative index in the detection of sarcomatous transformation in patients with neurofibromatosis type 1. PLoS One, 2014; 9(2): 85954.

[105] **Dendane MA**, et al. "Le schwanome malin des membres: à propos d'un cas. Rev magh pediatr. 2004; 14 (1): 37-40.

[106] **Abreu E, Aubert S, Wavreille G,** et al. Peripheral tumor and tumor like neurogenic lesions. Eur J Radiol. 2013; 82: 38–50.

[107] **Reynolds DL, Jacobson JA, Inampudi P**, et al. Sonographic characteristics of peripheral nerve sheath tumors. Am J Roentgenol. 2004; 182:741-4.

[108] **Martinoli C, Bianchi S, Cohen M**, et al. Échographie des nerfs périphériques. J radiol, 2005; 86 (12) : 1869-1877.

[109] **Ben Maitigue M, Osman W, Mtaoumi M**, et al. Tumeurs primitives des gaines des nerfs périphériques. À propos de 20 cas et revue de la littérature. Tun Orthop 2009; 2 (2) :156.

[110] **Bianchi S**. Échographie des nerfs périphériques. Rev Rhum. 2008; 75(10): 911-7.

[111] **Chhabra A**, et al., The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of malignant peripheral nerve sheath tumors. Ind J Cancer.2011; 48(3): 328-34.

[112] **Wasa J,** et al. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. Am J Roentgenol.2010; 194 (6): 1568-74

[113] **Bhargava R, Parham DM, Lasater OE**, et al. MR imaging differentiation of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors: use of the target sign. Pediatr radiol. 1997 ; 27 (2) : 124-129.

[114] **Aubert J, Debiais F, Irani J,** et al. Schwannome et appareil urinaire. A propos d'une tumeur du nerf obturateur. Prog Urol.1999; 9:528-533.

[115] **Kao SCS, Parham, DM, Fuller C**. Malignant Tumors of Peripheral Nerves.In : Pediatric Malignancies: Pathol Imag.2015:399-414.

[116] **Ferner RE**, et al. [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs): a long-term clinical study. Ann Oncol.2008; 19(2):390-4.

[117] **Pohlig F, Kirchhoff, C, Lenze,** U, et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study. Eur J Med Res. 2012; 17(29):7.

[118] **Collin F, Gelly-marty M, Binh M**, et al. Sarcomes des tissus mous: données anatomopathologiques actuelles. Cancer/Radiothérapie, 2006 ; 10(1) :7-14.

[119] **Bonvalot S, Vanel D, Terrier P,** et al. Principes du traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte. EMC-Rhum Orthop.2004; 1(6): 521-541**,** 100- 58.

[120] **Mcgee RS, Ward W G, Kilpatrick SE**. Malignant peripheral nerve sheath tumor: A fine-needle aspiration biopsy study. Diagn cytopathol.1997; 17(4): 298-305.

[121] **Garrett KM, Fuller CE, Santana VM,** et al.Percutaneous biopsy of pediatric solid tumors. Cancer, 2005; 104 (3): 644-652.

[122] **Loeb DM, Thornton K, Shokek Ori**. Pediatric soft tissue sarcomas. Surg Clin North Am, 2008;88 (3): 615-627.

[123] **Balachandran VP, Karpeh MS.** Malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromatosis 1. Clinical observations, 2008.

[124] **Tucker T**, et al, Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology, 2005; 65(2):205-11.

[125] **Nambisan RN, Rao U, Moore R, Karakousis CP.** Malignant soft tissue tumors of nerve sheath origin. J Surg Oncol. 1984; 25:268-72

[126] **Mahdi Y, Zouaidia F, Jahida A**, et al. Une énorme tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques révélant la maladie de von Recklinghausen. J Afr Cancer. 2015; 7(2): 122-125.

[127] **Cunha KSG, Caruso AC, Defaria PAS**, et al.Malignant peripheral nerve sheath tumors: clinicopathological aspects, expression of p53 and survival. Clin, 2012; 67 (8): 963-968.

[128] **Shete S, Bolde S, Pandit G**, et al. Unusual histological variant of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation. World J Clin Cases.2015; 3 (4): 389.

[129] **Stasik CJ, Tawfik O**.Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyo sarcomatous differentiation (malignant triton tumor). Arch Pathol Lab Med. 2006; 130 (12): 1878.

[130] **Woodruff JM, Perino G**.Non–germ-cell or teratomatous malignant tumors showing additional rhabdomyoblastic differentiation, with emphasis on the malignant triton tumor. Semin Diagn Pathol.1994; 11: 69–81.

[131] Woodruff JM, Chernik NL, Smith MC, Millett WB, Foote FW.Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (Malignant ‘‘triton’’ tumors).Cancer. 1973; 32: 426–439.

[132] Christensen WN, Strong EW, Bains MS, Woodruff JM.Neuroendocrine differenciation in the glandular peripheral nerve sheath tumors : pathologic distinction with the biphasic synovial sarcoma with glands. Am J surg pathol.1988; 12: 417-26.

[133] Woodruff JM, Christensen WN, Glandular peripheral nerve sheath tumors.Cancer 1993; 72: 3618-28.

[134] Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma.Mod pathol.2006; 19(5): 659-668.

[135] Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics og bone and soft tissue. Synovial sarcoma. Cancer Genet cytogenet. 2002; 133: 1-23.

[136] Thway K, Hamarneh W, Miah AB, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor With Rhabdomyosarcomatous and Glandular Elements. Inter J surg pathol, 2015.

[137] **Hirose T, Scheithauer BW, Sano T**. Perineurial malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of seven cases. Am J Surg Pathol. 1998; 22:1368–78.

[138] **Mitchell A, Scheithauer BW, Doyon J,** et al. Malignant perineurioma (malignant peripheral nerve sheath tumor with perineural differentiation).Clin Neuro pathol. 2012; 31: 424–9.

[139] **Hirose T, Tani T, Shimada T,** et al.Immunohistochemical demonstration of EMA/Glut1-positive perineurial cells and CD34-positive fibroblastic cells in peripheral nerve sheath tumors. Mod Pathol.2003; 16:293–8.

[140] **Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F**. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2013.

[141] **Torres-mora J, Dry S, Li X, Binder S, Amin M, Folpe AL**. Malignant melanotic schwannian tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling study of 40 cases,with a proposal for the reclassification of ‘‘melanotic schwannoma’’. Am J Surg Pathol.2014; 38: 94-105.

[142] **Stasik CJ, Tawfi KO**.Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyo sarcomatous differentiation (malignant triton tumor). Arch Pathol Lab Med.2006; 130: 1878–81.

[143] Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 404-6.

[144] Millar WG. A malignant melanocytic tumour of ganglion cells arising from a thoracic sympathetic ganglion. J Pathol.1932; 35: 351-7.

[145] Bergeron C, Claude L, Ranchère-vince D. Sarcome des tissus mous chez l'enfant et l'adolescent. Oncologie, 2006 ; 8(6) : 563-567.

[146] Papillard-maréchal S, Brisse HJ, Pannier S, et al. Masses des tissus mous d'allure tumorale de l'enfant et de l'adolescent. Arch Pediatr, 2015; 22(1) : 14-23.

[147] Stoeckle E. Nouvelles techniques chirurgicales des sarcomes des tissus mous. Cancer/Radiother. 1997; 1(5): 453-456.

[148] Stoeckle E. Chirurgie des sarcomes des tissus mous des membres et de la paroi du tronc. Cancer/Radiother, 2006 ; 10(1) :34-40.

[149] Oncologik.Fr: Sarcome des tissus mous (STM) des membres. Groupe interregion.2014.

[150] Dunn GP, Spiliopoulos K, Plotkin SR, et al.Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1. J Neurosurg.2013; 118: 142–8.

[151] **Moretti VM, Crawford EA, Staddon AP**, et al.Early outcomes for malignant peripheral nerve sheath tumor treated with chemotherapy. Am J Clin Oncol. 2011; 34: 417–21.

[152] **Gachiani J,** Kim D, Nelson A, et al. Surgical management of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neuro surg Focus. 2007; 22: E13.

[153] **Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M**. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. Clin Oncol. 1987; 5:601-12

[154] **Bolton JS, Vauthey JN, Farrgh, Sauter EI**. Is limb-sparing surgery applicable to neurogenic sarcomas of the extremities. Arch Surg. 1989; 124:188-21.

[155] **Zelek L**. La chimiothérapie des sarcomes des tissus mous.Cancer/Radiother. 2006; 10 (1): 68-71.

[156] **Ferner RE, Gutmann H**. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1.Cancer Res. 2002; 62(5): 1573-1577.

157] **Gupta G, Maniker A**. Malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurosurg Focus. 2007; 22 (6):1-8.

[158] **Carli M,** et al., Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. J Clin Oncol. 2005 ; 23 (33): 8422-30.

[159] **VALENTIN T**. Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques: étude rétrospective d'une cohorte de patients traités dans les centres du Groupe Sarcome Français et du Groupe d'Étude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO). Toulouse-Paris. Thèse de doctorat.2014.

[160] **Antman K**, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol.1993; 11(7): 1276-85.

[161] **Judson I**, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(4): 415-23.

[162] **Kroep JR**, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. Ann Oncol. 2011; 22(1): 207-14.

[163] **Widemann B**, **Reinke D, Helman L**, et al. SARC006: Phase II trial of chemotherapy in sporadic and neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors. J Clin Oncol (Suppl: Abstr10522) 2013.

[164] **Skotheim RI**, et al. Topoisomerase-II alpha is upregulated in malignant peripheral nerve sheath tumors and associated with clinical outcome. J Clin Oncol. 2003; 21(24):4586-91.

[165] **Steins MB**, et al. Carboplatin/etoposide induces remission of metastasized malignant peripheral nerve tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy. Oncol Rep. 2002; 9(3): 627-30.

[166] **Albritton KH, Rankin C, Coffin M, Ratner N**, et al. Phase II study of erlotinib in metastatic or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol. 2006; 24(18):9518.

[167] **Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML,** et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. J Clin Oncol, 2009; 27(19): 3133-40.

[168] **Van der graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG,** et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet.2012; 379(9829): 1879-86.

[169] **Kaplan HG**, **Henry G.** Vemurafenib treatment of BRAF V600E-mutated malignant peripheral nerve sheath tumor. J Natl Compr Canc Netw.2013; 11(12):1466-70.

[170] **Sordillo PP, Helson L,Hajdu SI,** et al.Malignant schwannoma-clinical characteristics, survival, and response to therapy. Cancer, 1981; 47(10) 2503-9.

[171] **Raney B, Schnaufer L, Ziegler M,** et al.Treatment of children with neurogenic sarcoma. Cancer.1987; 59: 1–5.

[172] **Kolberg M**, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. Neuro Oncol, 2013; 15(2): 135-47.

[173 **Ingham S,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1: improved survival in women and in recent years. Eur J Cancer. 2011 ; 47(18): 2723-8.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dés la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـة : 2016 أطروحة رقم: 79

الخبيثة الطرفية غمد الأعصاب لدى الأطفال

حول ثلاث ملاحظات أصلية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: جهان بلمعلم
المزدادة في 29 يناير 1989 بالقنيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: غمد الخبيث العصبية – شفاني الخبيث – نوع الورم العصبي الليفي 1 – الأعصاب – الأطفال.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: مصطفى محفوظ أستاذ في جراحة العظام والمفاصل	رئيس
السيد: محمد أنور دندان أستاذ في جراحة العظام والمفاصل عند الأطفال	مشرف
السيدة: نجاة لمعلمي أستاذة في علم التشريح الدقيق	أعضاء
السيد: عبد الواحد عمراني أستاذ في جراحة العظام والمفاصل عند الأطفال	
السيد: محمد بنشقرون أستاذ في جراحة العظام والمفاصل	

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016 *THESE N°: 79*

LES TUMEURS MALIGNES DES GAINES NERVEUSES PERIPHERIQUES CHEZ L'ENFANT

A PROPOS DE 3 OBSERVATIONS ORIGINALES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Jihane BELAMALEM

Née le 29 Janvier 1989 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeur maligne des gaines nerveuses – Schwanome malin – Neurofibromatose type 1 – Nerf – Enfant.

JURY

Mr. M. MAHFOUD Professeur de Traumatologie Orthopédie	**PRESIDENT**
Mr. M. A. DENDANE Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique	**RAPPORTEUR**
Mme. N. LAMALMI Professeur d'Anatomie Pathologie	**JUGES**
Mr. A. AMRANI Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique	
Mr. M. BENCHAKROUN Professeur de Traumatologie Orthopédie	

بسم الله الرحمن الرحيم

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صدق الله العظيم

UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne –***Doyen de la FMPR***
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation –***Doyen de la FMPO***
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – ***Dir. du Centre National PV***
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale- ***Directeur CHIS***
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie ***Inspecteur du SS***
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation – ***Dir. HMIM***

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie - ***Directeur ERSM***
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – ***Doyen Abulcassis***
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie

Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed	Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie

Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

Enseignants Militaires

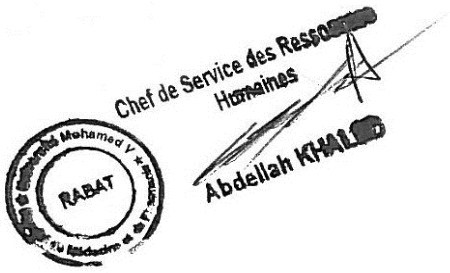
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

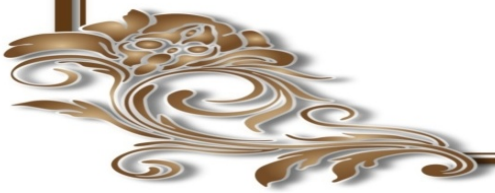
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces





A mes chers et adorables parents

Vous m'avez toujours soutenu et cru en moi, vous êtes toujours présents dans les bons et les mauvais moments.

C'est grâce à vous que j'ai pu poursuivre mes études sans difficultés.

Je suis fière d'être votre fille

J'espère être un jour à la hauteur de vos espérances.

Que dieu le tout puissant vous protège, vous procure une longue vie, la santé et le bonheur.





A mes soeures et frères

Vous avez toujours été là pour me soutenir et c'est ensemble on réussira à s'en sortir. Votre bienveillance et vos conseils m'ont toujours guidée. Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon profond amour. Je vous remercie pour cela et je vous souhaite le meilleur dans la vie et tout le bonheur du monde.

A ma grande mère

Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance. Tu es toujours été d'un grand soutien pour nous vos petits enfants…

Puisse Dieu te laisser à nous pour plusieurs années encore.





A mes nièces Sabrine, Youssef et Malak

Nulle dédicace ne saurait exprimer l'amour, et l'affection que j'ai pour vous. Que Dieu vous garde pour moi et vous protège.

A mes chers oncles et tantes

Avec tout l'amour que je vous porte, en témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservée, que vous trouvez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Je vous dédie ce travail.





A tous ceux qui on y contribué de prés ou de loin à la réalisation de ce travail, et que je n'ai pas cités

Sachez que vous n'en valez moins. On ne voit qu'avec le cœur ; l'essentiel est invisible pour les yeux.

A toutes mes amies

Votre soutien et votre présence m'ont toujours marquée. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon respect.



Remerciements





A mon maitre le professeur Mutapha Mahfoud

Je vous remercie infiniment, cher maitre, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et présider le jury de cette thèse et pour le grand intérêt que vous avez porté pour ce travail. L'amabilité et l'humilité dont vous fait preuve en recevant cette thèse me marqueront à jamais.





A mon cher maitre ; Mr le professeur Mohamed Anouar Dendane

Pour vous qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, pour la grandeur de votre âme, la clairvoyance et la sécurité de votre esprit qu'aucun mot ne saurait exprimer.

Mon respect, mon admiration, ma reconnaissance pour vous sont immenses.

C'est un honneur pour moi de m'avoir guidé dans l'élaboration de ce travail. Je vous remercie infiniment. Vous êtes et vous restez pour moi l'exemple à suivre.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect.



A mon maitre Mme le professeur Najat Lamalmi

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury, et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma grande estime et mon profond respect.



A mon maitre Mr le professeur Abdelouahed Amrani

J'ai le grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon profonde reconnaissance et mon grand respect.





A mon maitre Mr le Professeur Mohamed Benchakroun

J'ai été extrêmement honoré que vous acceptiez de faire partie de ce jury de thèse, je vous remercie cher maitre pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Trouvez ici le témoignage de mon estime et de ma profonde considération.



Abréviations

AKT : Protéine kinase B

BRAF : V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CDKN2A : Cyclin Dependant Kinase inhibitors 2A

EFS : Event-free survival

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FDG : La fluorodeoxyglucose positron emission tomography

HPF : high-power fields

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma virus

MAP : Mitogen Associated Proteins

MDM2 : Murine double minute 2

ME : Microscope électronique.

MPNST : Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors

mTOR : mammalian target of Rapamycin

NF1 : Neurofibromatose type 1

NR : Non reporté

NRSTS : non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas

OS **:** Overall survival

PI3K / AKT / mTOR: est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire.

PI3K **:** Phosphatidylinositol 3-OH kinase

PTEN **:** Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten

RAS **:** Rat Sarcoma

RCP **:** Réunion de concertation pluridisciplinaire

SMARCB1 **:** Related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1

STM **:** Sarcome des Tissus Mous

TDM **:** La tomodensitométrie

TMGNP **:** Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques

V600E **:** Correspond à un changement d'acide aminé en position 600 dans BRAF, avec une valine (V) remplacée par un acide glutamique (E).

Sommaire

Introduction..... 1

Matériel et Méthodes 4

Résultats..... 6

1ère Observation 7

2 ème Observation 11

3ème Observation 16

Discussion 24

I-Définition 26

II- Historique 29

III-Bases Histologiques 32

1-Rappel anatomique 32

2-Rappel Histologique 34

3-Classification 36

IV-Profil épidémiologique des TMGNP 38

1-Fréquence, incidence 38

2-Le sexe 41

3-l'Age 42

4- Localisation 43

V-Pathogénie 47

Pathogénie des TMGNP sur NF1 47

Pathogénie des TMGNP sporadiques 49

VI-Profil clinique ..... 50_Toc445922398

1-Les TMGNP sporadiques 50

2-Les TMGNP sur une NF1 54

3-Les TMGNP en territoire irradié 61

VII-Apport de l'imagerie 62

1-Radiographie standard 63

2-Echographie 63

3-La Tomodensitométrie 64

4-L'imagerie par résonance magnétique 65

5-Artériographie 70

6- Place du PET-TDM au 18 FDG 70

VIII- Profil histologique 73

1-La biopsie 73

2- Aspects macroscopiques 77

3-Aspects microscopiques 78

4- L'immunohistochimie..... 81

5-Les variantes des TMGNP 82

a-TMGNP type épithélioïde 82

b-Tumeur maligne Triton 85

c-TMGNP à différenciation glandulaire 87

d-Périneurinome malin 88

6-Tumeurs des gaines des nerfs périphériques à malignité intermédiaire : . 89

7- Diagnostic différentiel 94

a-D'un Schwannome..... 94

b-D'un neurofibrome 95

c-D'un neurofibrome atypique 96

d-D'un mélanome 97

e-D'un synovialosarcome 97

f-D'un léiomyosarcome 97

g-D'un liposarcome dédifférencié 98

h-D'un périneuriome bénin 98

i-D'un neurome 98

8-Problématique du diagnostic anatomopathologique : 99

IX-Bilan d'extension..... 100

X- Stratégie diagnostic 103

XI-Profil thérapeutique 105

1-Les principes 105

2-Les moyens 106

2-1 Tumeur résécable 106

2-1-1-Traitement chirurgical 106

a-Traitement conservateur 106

b-Traitement radical 108

c- Règles générales de l'exérèse chirurgicale 109

2-1-2- Traitements adjuvants et néoadjuvants : chimiothérapie / radiothérapie 113

a-Chimiothérapie 113

b- Radiothérapie 115

2-2-Tumeurs métastatiques ou non résécables 120

a. Chimiothérapie conventionnelle 120

b. Thérapies ciblées 122

XII- Résultats du traitement et pronostic ..... 124_Toc445922455

Conclusion 128

Résumé..... 130

Bibliographie 134

Introduction

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ou Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST) sont un sous type anatomopathologique rare de Sarcome des Tissus Mous (STM). Le terme TMGNP remplace un certain nombre de noms utilisés antérieurement, y compris schwannome malin, neurofibrosarcome, neurinome malin et le sarcome neurogène [1].

Il existe trois contextes cliniques associés à la survenue de TMGNP : les TMGNP survenant chez des patients atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1), celles survenant en territoire irradié (sarcome radio-induits), et les formes sporadiques de TMGNP. Chacun de ces contextes présente des caractéristiques différentes : épidémiologiques ; diagnostiques ; pathogéniques et cliniques. L'IRM est l'examen d'imagerie de choix pour faire la distinction entre les lésions malignes et bénignes. Le diagnostic définitif est établi par l'histologie.

Les modalités de prise en charge thérapeutique des TMGNP sont communes aux standards de recommandations définis pour l'ensemble des STM [5], avec comme étapes « pivots » : une biopsie diagnostique avant tout geste thérapeutique et une prise en charge chirurgicale consistant en une exérèse complète, avec des berges microscopiquement saines (dite exérèse R0). Le pronostic dépend essentiellement du diagnostic précoce et de la qualité de la résection chirurgicale.

Les traitements complémentaires (radiothérapie ou chimiothérapie) restent un débat ouvert entre les différentes équipes. Le pronostic est habituellement péjoratif surtout chez les patients atteints de NF1, d'où la nécessité d'une surveillance étroite chez ses patients. Du fait de leur rareté ces tumeurs posent à la fois des problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Chez l'enfant, ces tumeurs sont beaucoup plus rares et posant un véritable défi diagnostique notamment en absence d'un contexte évocateur.

La méconnaissance de ce type histologique est une source de difficulté de prise en charge correcte des petits patients présentant une masse des parties molles.

Notre objectif est de rapporter 3 observations pédiatriques originales de TMGNP, d'exposer nos difficultés face à ces tumeurs rarissimes et de faire une revue de la littérature dans ce sujet.

Matériel et Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service de traumato-orthopédie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat et étalée sur une période de 25ans (1990-2015).

A partir des registres des archives du service, nous avons répertorié les dossiers de patients pris en charge pour une tumeur mésenchymateuse maligne. Après avoir sélectionné ces dossiers, nous avons recherché les mots clé suivants : tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques, schwanome malin des membres, schwanosarcome.

Nous avons retenus les critères de sélection suivants :

- Les patients âgés moins de 16 ans au moment de début de prise en charge.
- Un diagnostic histologique de certitude.
- Une prise en charge réalisée en partie ou en totalité par le service de traumato-orthopédie et le service hospitalier d'oncologie pédiatrique (SHOP).

Trois dossiers de TMGNP pédiatriques ont été retenus.



Résultats

1ère Observation :

Enfant S.M, âgée de 13 ans, sans antécédent pathologique notable, était admise au service en 1999 pour une tumeur des parties molles de la cuisse gauche évoluant depuis 05 mois dans un contexte de douleur de la cuisse.

L'examen clinique a permis de mettre en évidence une masse étendue longitudinalement depuis la racine de la cuisse jusqu'à la mi-cuisse, les limites étaient imprécises et adhéraient au plan profond, sans signes inflammatoires en regard. Les articulations sus et sous jacentes étaient libres. La palpation de la masse déclenchait une douleur vive, douleur identique à ce que ressentait spontanément la patiente. Par ailleurs les aires ganglionnaires étaient libres et il n'y avait pas de signes de compression vasculaire. Les examens orthopédique, neurologique et cutané étaient sans particularités.

L'examen radiologique standard a révélé une ostéolyse en regard du petit trochanter (Fig.1). La radiographie pulmonaire était normale. L'IRM de la cuise gauche a montré un processus tumoral du tiers supérieur de la cuisse aux dépens du muscle vaste interne. Ce processus était responsable d'une rupture corticale et d'une extension intra médullaire (Fig.2a, 2b, 2c ,2d).

L'étude histologique et immuno histochimique de la biopsie a mis en évidence un schwanome malin n'entrant pas dans le cadre d'une neurofibromatose de type 1.

Un traitement chirurgical a été décidé, et a objectivé l'origine du schwanome, il s'agissait du nerf crural, une résection tumorale emportant le nerf a été effectuée.

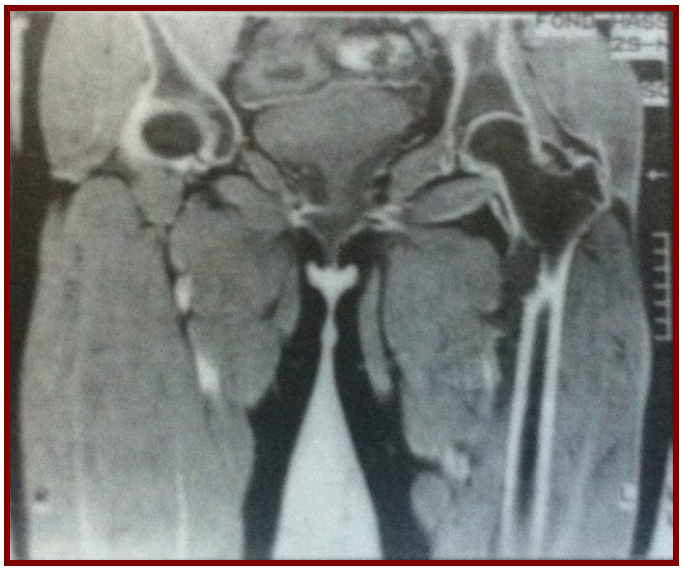
L'examen anatomopathologie de la pièce opératoire avait confirmé le diagnostic de schwanome malin en montrant des limites saines de résection.

Les suites opératoires ont été simples.

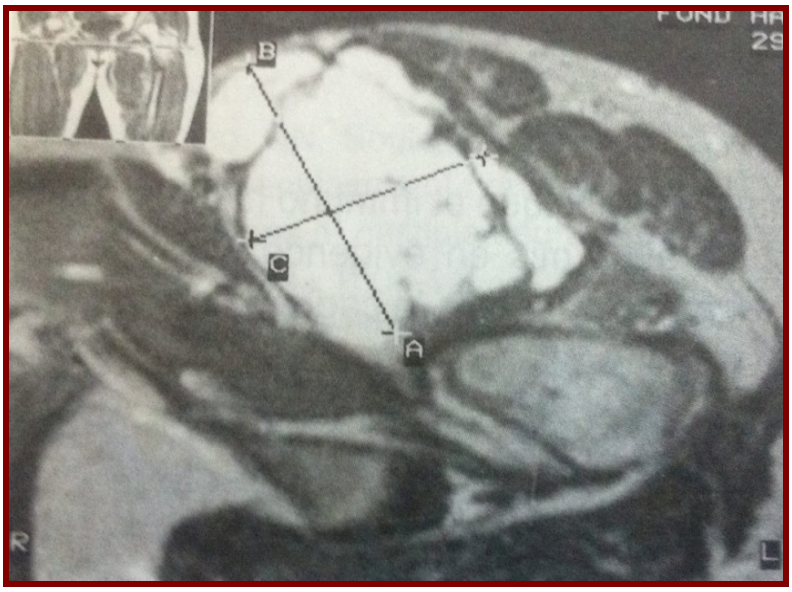
Après recul de 5 ans, la patiente n'a présenté aucun signe de récidive local ou à distance.



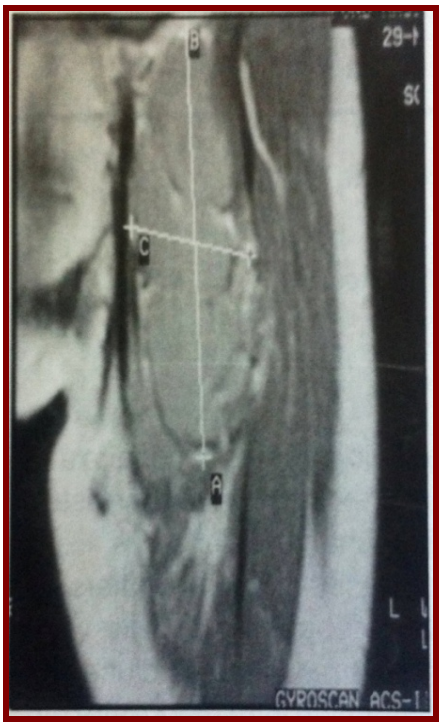
<u>Figure .1:</u> Radiographie du tiers supérieur du fémur montrant une ostéolyse en regard du petit trochanter (empreinte osseuse de la tumeur).



<u>Figure.2a</u>: IRM en coupe frontale de la cuisse gauche montrant l'envahissement intra médullaire du tiers supérieur du fémur, le pédicule fémoral est indemne



<u>Figure.2b</u> : IRM en coupe transerversale montrant les rapports du pole supérieur de la tumeur occupant la loge antéro-interne de la cuisse. La masse prend naissance aux dépens de muscle vaste interne dont il ne persiste qu'une languette externe.



<u>Figure.2c</u>: IRM en coupe frontale la masse refoule le muscle couturier et droit fémoral en dehors et en avant.



<u>Figure.2d</u> : IRM en coupe sagittale montrant les rapports postérieurs de la masse, celle-ci arrive au contact du tendon du muscle psoas iliaque le séparant du col fémoral.

2 ème Observation :

L'enfant Abdeslam B, âgé de 08 ans sans antécédent pathologique notables était admis au service en 2007 pour une masse indolore du creux axillaire droit évoluant depuis 06 semaines.

L'examen clinique local a retrouvé une tuméfaction indolore, peu mobile par rapport aux deux plans superficiels et profonds, mesurant 3 sur 4 cm de taille, sans signes cutanés en regards (Fig.3), les articulations sus et sous jacentes étaient libres, sans signes de compression vasculaire. Le reste de l'examen orthopédique, neurologique et général étaient sans particularités.

Les radiographies standards de l'épaule et du poumon étaient strictement normales, ainsi que le bilan biologique (CRP, VS).

L'IRM de la région axillaire avait montré :

- Un processus lésionnel sous axillaire en hypo signal T1, hyper signal T2, renfermant des septas et siège de nécrose.
- Cette lésion mesurant 4/5cm englobait le plexus brachial et le muscle sous scapulaire et s'étendait du muscle deltoïde en dehors aux muscles intercostaux en dedans (Fig.4)

Une exploration chirurgicale a été effectuée par abords axillaire (Fig.5 et 6) et a découvert une tumeur de consistance ferme pesant environ 625 grammes, la résection était macroscopiquement complète. L'étude histologique de la pièce a montré une prolifération sarcomateuse faite de cellules à noyaux fusiformes avec une activité mitotique accrue. Les cellules étaient agencées dans un fond lâche d'allure myxoïde (Fig.7). L'immuno histochimie à la recherche de

l'expression de la protéine S100 était positive. Le diagnostic d'une TMGNP a été retenu, le bilan d'extension locorégionale et générale n'a pas de trouvé de localisation secondaire.

L'évolution a été marquée par une récidive locale agressive 18 mois après l'intervention initiale avec extension tumorale vers le bras dans un contexte de douleur radiculaire manifeste, une amputation du membre supérieur a été réalisée. L'enfant a présenté une deuxième récidive en regard du moignon de l'épaule, ce qui a nécessité une désarticulation du moignon restant avec ligature des racines du plexus brachial au niveau des troncs secondaires.

Douze mois après, l'enfant a présenté une nouvelle récidive, puis décédé suite à une métastase pulmonaire quelques mois après.



Figure.3 : Tuméfaction siégeant au niveau du creux axillaire

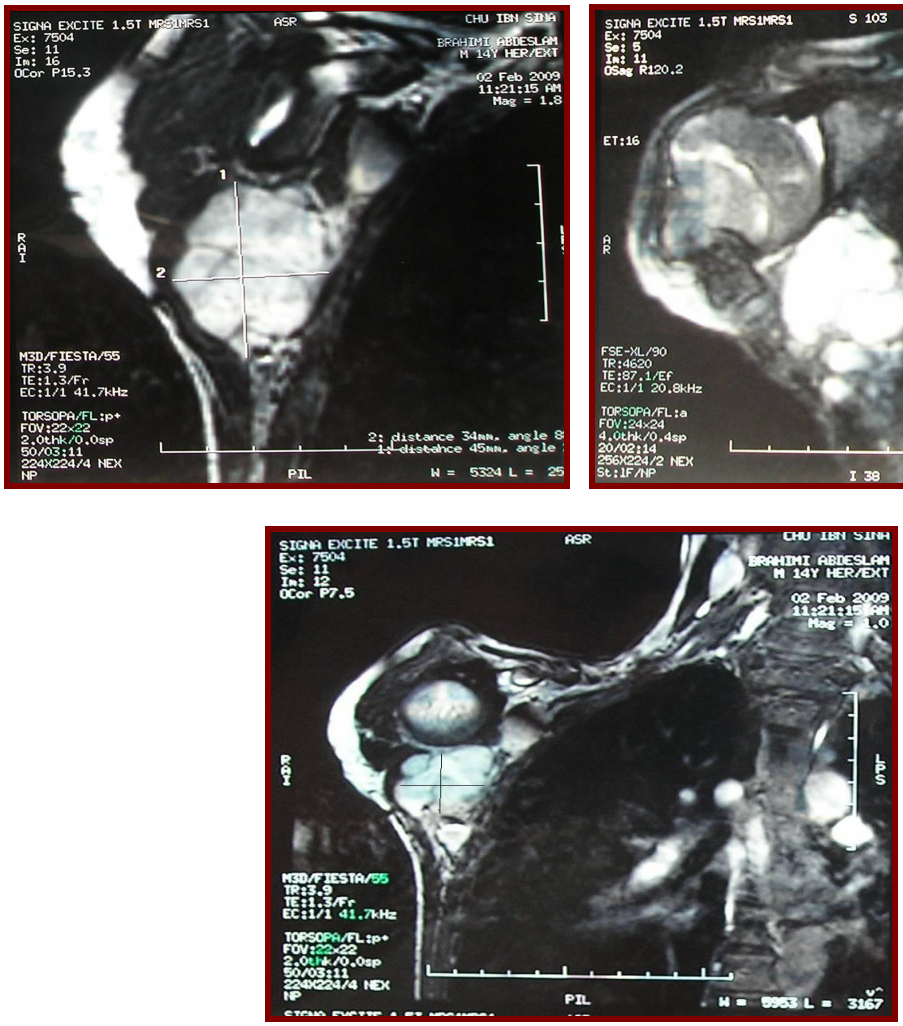


Figure.4: IRM de l'épaule en coupe frontale et axiale montrant un processus tumoral sous axillaire mesurant 4sur 5cm.



Figure.5: Vue per-opératoire du creux axillaire montrant la tumeur

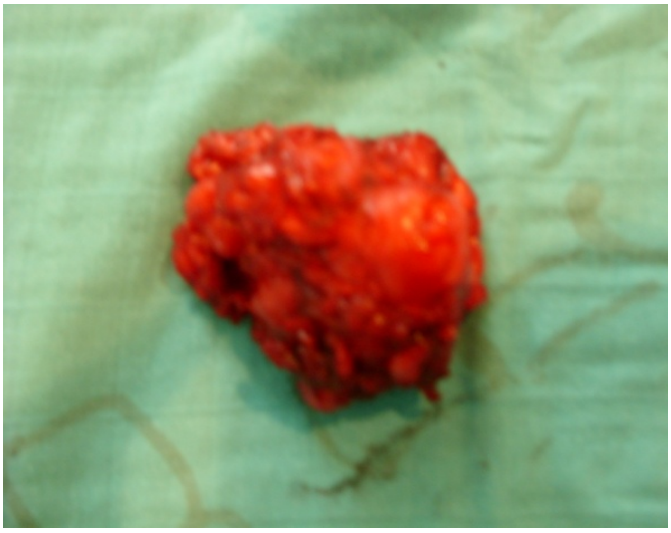
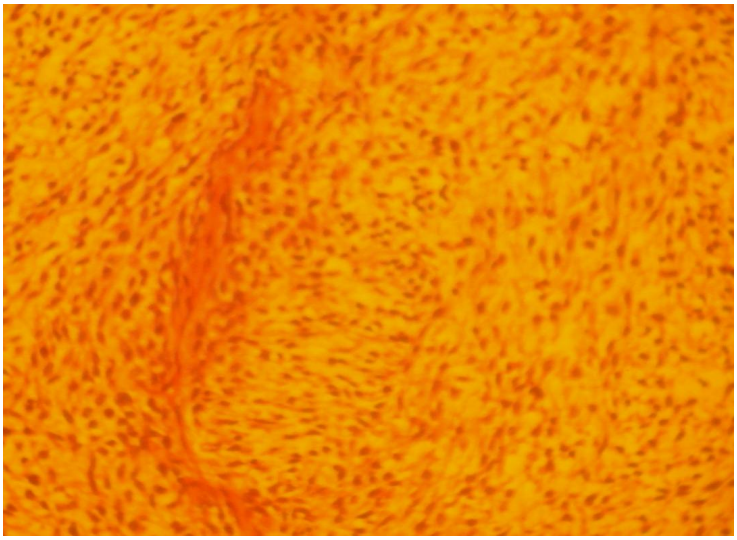


Figure.6: Aspect macroscopique de la pièce opératoire après exérèse chirurgicale, mesurant 625 grammes.



<u>Figure.7:</u> Aspect microscopique de la tumeur montrant une prolifération tumorale faite de faisceaux entrecroisés bordés de cellules fusiformes, au sein d'un stroma myxoïde. (Photo du laboratoire d'anatomie pathologie HER)

3ème Observation :

La nourrisson Nour elhouda, âgée de 2ans, sans antécédent pathologique notable et habitant Tanger a présenté une masse indolore au niveau du pli du coude gauche mesurant 2 sur 1cm, découverte par les parents en juin 2013.L'examen radiologique initial a révélé un épaississement des parties molles (Fig.8) et une formation tissulaire oblongue bilobée circonscrite, hétérogène mesurant 35mm x 17mm sur l'échographie (Fig.9).

Une résection (biopsie-exérèse) a été faite par un chirurgien viscéraliste en novembre 2013 à Tanger. L'examen anatomopathologie de la pièce d'exérèse a mis en évidence un myoépithéliome bénin des tissus mous.

L'évolution a été marquée par une récidive locale constatée 02mois après. La nourrisson était admise au service en janvier 2014. L'examen clinique a retrouvé une masse siégeant au niveau du pli du coude gauche indolore de consistance dure mesurant 3cm sur 2cm, adhérente au plan profond, mobile par rapport au plan superficiel (Fig.10). Le reste de l'examen clinique n'avait pas retrouvé d'autres localisations

Une TDM avant et après injection du produit de contraste a montré une formation tissulaire à contours irréguliers, mesurant 3x1cm (Fig.11). Une relecture des lames a été réalisée au service d'anatomie pathologie de l'HER et a mis en évidence une prolifération peu différenciée d'aspect épithéloïde pouvant évoquer les diagnostics suivants : Rhabdomyosarcome alvéolaire, myo épithéliome malin, neuro épithéliome Sarcome à cellules claires des parties molles, synovialosarcome, tumeur nerveuse maligne de type MPNST.

Une première immuno histochimie (Actine, desmine, myogenine, EMA, AML, PS100) avait limité les diagnostics possibles à trois entités :

Neuroépithéliome

Tumeur nerveuse maligne de type MPNST

Sarcome à cellules claires des parties molles

Un deuxième complément immun histochimique (CD99, HMB45), a été proposé mais devant l'épuisement des lames, le staff d'oncologie pédiatrique a décidé d'une résection de toute la masse récidivante pour un diagnostic final.

Une IRM préopératoire du coude a été réalisée pour apprécier l'extension locale de la tumeur. Elle avait montré un Processus tissulaire intéressant le muscle Fléchisseur superficiel des doigts, le Petit palmaire et rond pronateur, mesurant 5,5 x 3 cm (Fig.12).

Une exploration chirurgicale a été effectuée, et a objectivé une tumeur qui se développait aux dépens du nerf radial (branche motrice). La résection était macroscopiquement complète emportant cette branche du nerf.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire avait conclu à une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques de grade intermédiaire, avec limites de résection pathologiques (Fig.13, 14).

Après nouvelle discussion au staff d'oncologie. Il a été décidé de proposer aux parents une amputation haute du bras. Le refus catégorique des parents a été suivi d'un protocole thérapeutique palliatif de chimiothérapie avec surveillance régulière par imagerie.

Après 02 ans de recul, nous avons noté l'apparition de nodules pathologiques sur l'IRM puis la patiente a été perdue de vue.

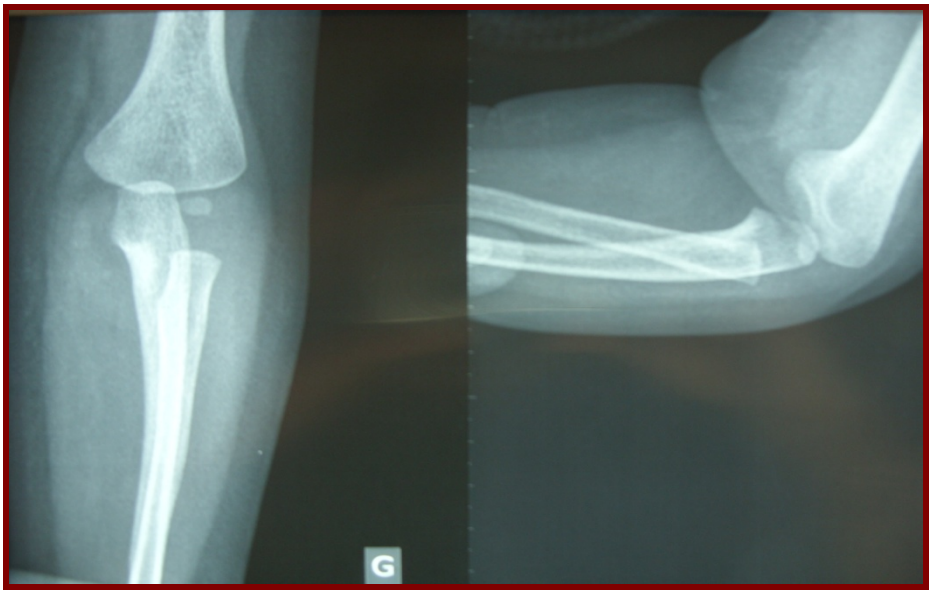


Figure.8 : Radiographie du coude face et profil montrant un épaississement des parties molles.

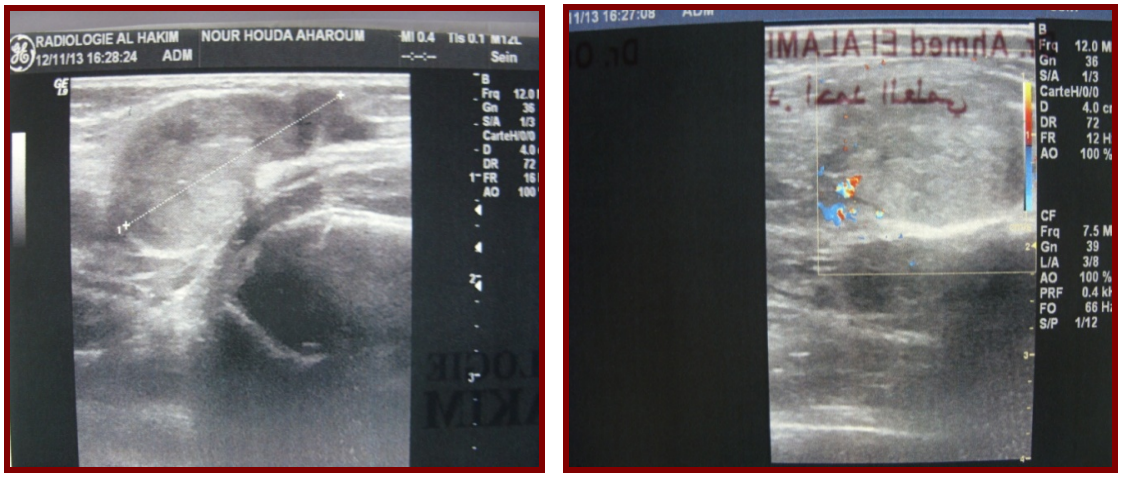
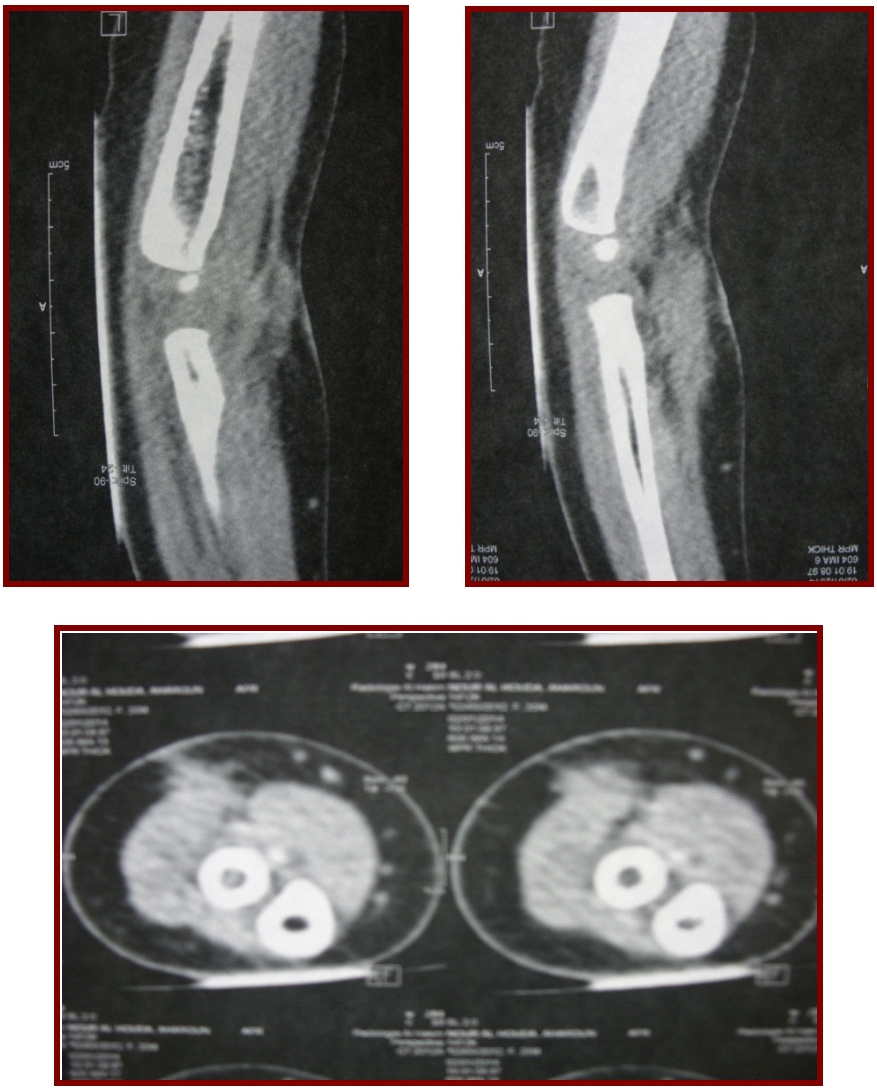


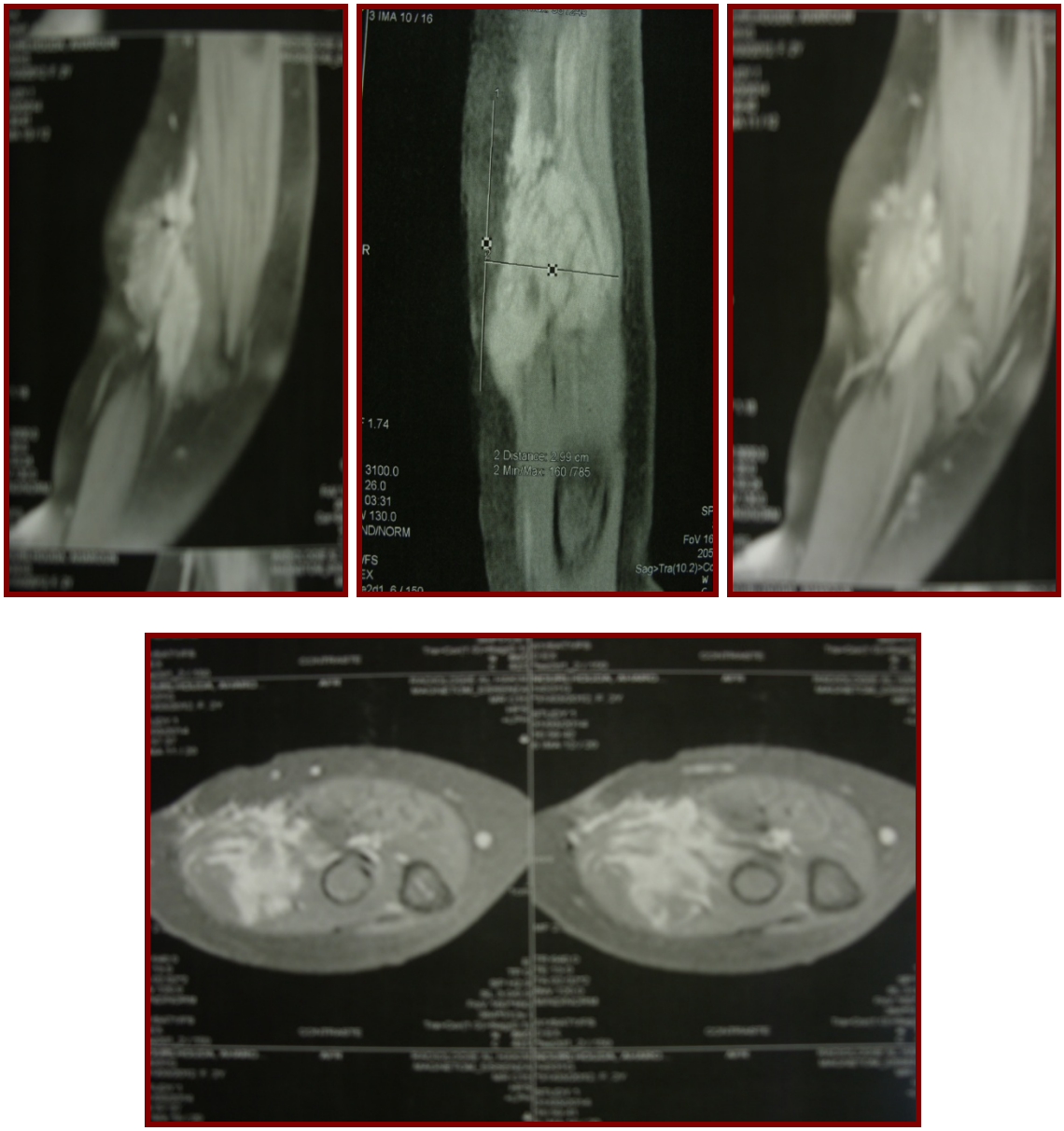
Figure.9 : Echographie du coude montrant une formation tissulaire oblongue bilobée circonscrite, hétérogène mesurant 35mm x 17mm



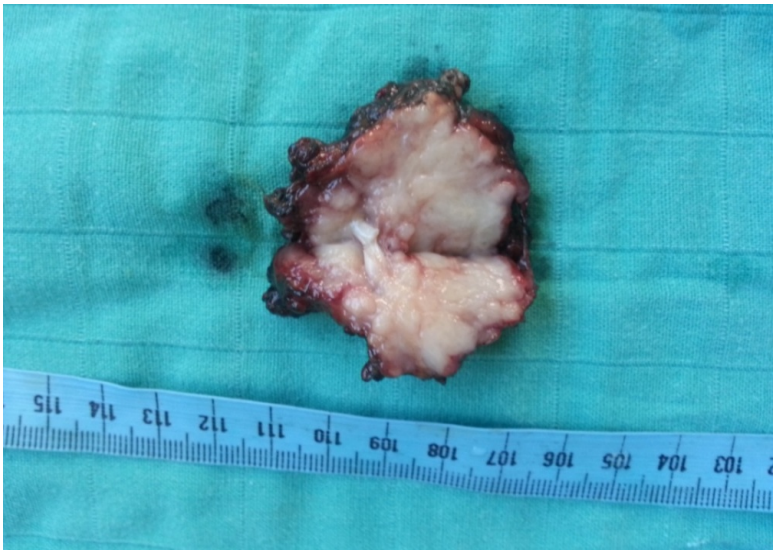
<u>Figure.10</u> : Tuméfaction siégeant au niveau du pli du coude, avec la présence de la cicatrice de l'intervention initiale (Aspect clinique de la récidive).



<u>Figure.11</u> : TDM du coude en coupe transversale et frontale montrant une formation tissulaire à contours irréguliers, mesurant 3x1cm, densité musculaire, Pc+.



<u>Figure.12</u> : IRM du coude en coupe axiale, frontale et sagittale montrant un processus tissulaire des muscles Fléchisseur superficiel des doigts, Petit palmaire et rond pronateur, mesurant 5,5 x 3 cm, PC+.



<u>Figure.13</u> : Aspect macroscopique de la pièce opératoire mesurant environ 4cm de grand axe.

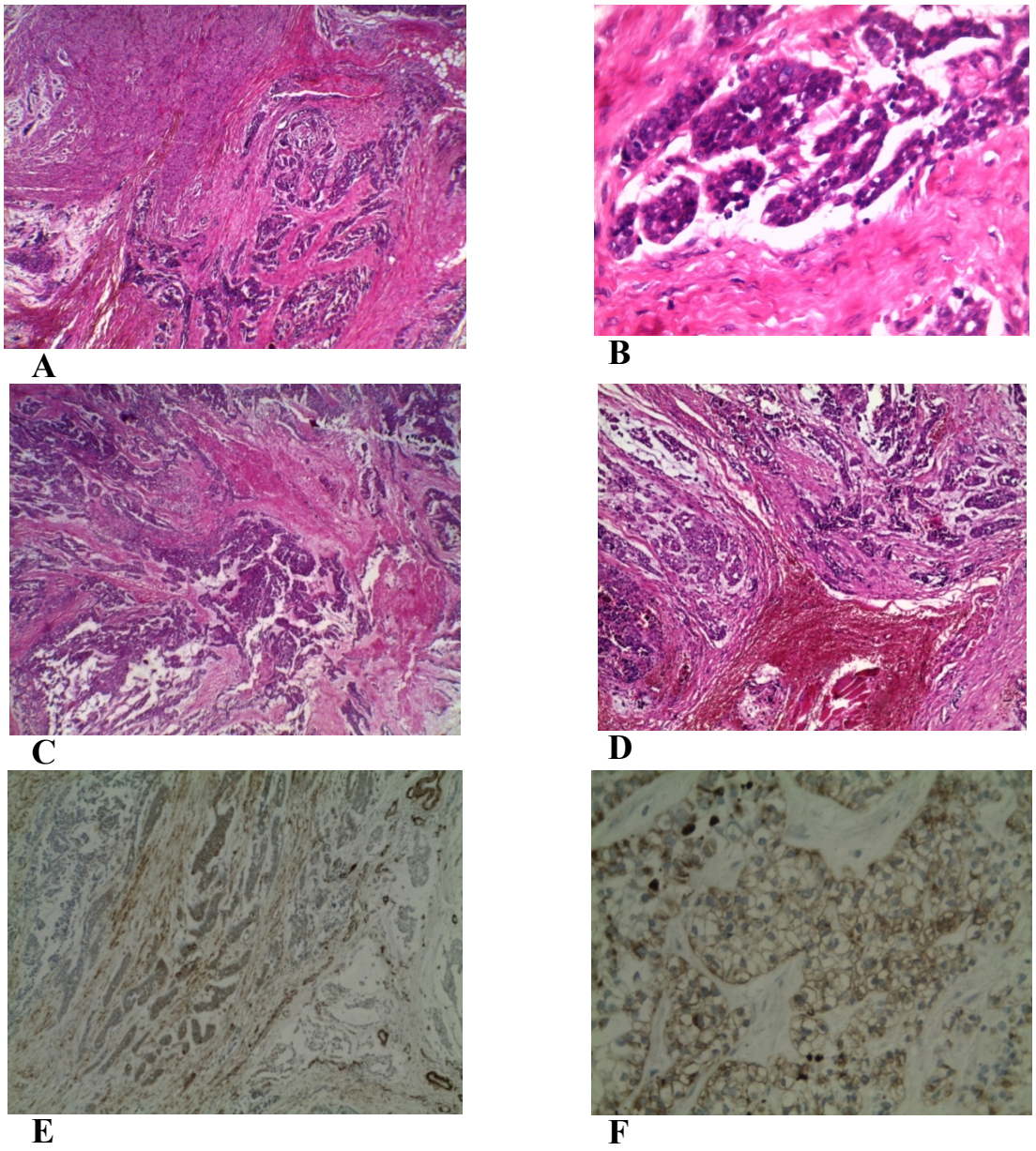


Figure.14: Aspect microscopique de la tumeur montrant : (Photos du prof LAMALMI.N).

A : Au faible grossissement (GX4): la tumeur est faite de nids et de travées de cellules infiltrant en haut et à gauche le grand filet nerveux et à droite le tissu graisseux

B : Au fort grossissement (GX40): aspect pseudo-glandulaire

C : La tumeur est nécrosée au centre à 20%

D : Infiltration du tissu musculaire strié

E+F : La tumeur exprime la PS100 (marqueur des cellules nerveuses) ainsi que la cytokératine **(**marqueur des cellules épithéliales)

E : Immun histochimie: PS100+

F : Immun histochimie: Cytokératine +


Discussion

Nous avons rapporté 03 observations originales de TMGNP colligés en 25ans. L'âge moyen était de 7, 5 ans et les différentes phases de l'enfance ont été représentées (2, 8 et 13ans).Deux des trois patients étaient de sexe féminin. Nous n'avons pas noté de TMGNP sur neurofibromatose. Cependant, un terrain de tumeur nerveuse bénigne ne peut être formellement éliminé. Le motif principal de consultation étaient la masse des parties molles et les localisations étaient variables mais représentatives du tableau clinique : gros tronc nerveux (crural), branche nerveuse (radial) et plexus brachial.

Le caractère rétrospectif de l'étude explique en partie l'insuffisance d'une prise en charge standardisée et le diagnostic n'était pas toujours obtenu selon les règles de gestion d'une tumeur mésenchymateuse maligne. Certes, la rareté de cette entité tumorale explique ces constatations.

L'évolution était variable, bonne pour le premier cas mais mauvaise au moins pour le 2ème patient et probablement problématique pour le 3ème.

Nous avons essayé à travers le rapport de ces observations, de mettre à jour nos connaissances sur les TMGNP et étaler notre gestion de ces entités tumorales à la lumière d'une revue de la littérature.

I-Définitions :

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGNP) sont des sarcomes qui proviennent de nerfs périphériques ou de cellules associées à la gaine des nerfs, comme les cellules de Schwann, les cellules périnerveuses, ou les fibroblastes [1].

Les TMGNP sont des tumeurs rares, ubiquitaires, souvent douloureuses, typiquement mais inconstamment développées sur le trajet d'un nerf et leur pronostic est sombre. Elles sont de diagnostic difficile, car elles ont une grande hétérogénéité anatomopathologique et peuvent prendre des différenciations variées [2].

Les TMGNP représentent entre 2 et 5% des sarcomes des tissus mous [3], 50 % des cas surviennent dans un contexte de neurofibromatose de type 1 (NF1) [4,5] ; moins de 10% sont développés sur les tissus irradiés et plus de 40% sont sporadiques (sans prédisposition génétique identifiée). Elles se manifestent, alors par une augmentation rapide du volume ou une récidive rapide après exérèse d'un neurofibrome, rarement sur phéochromocytome, schwannome, ou ganglioneurome. Tous les territoires nerveux peuvent être concernés [1].

Le Schwannome malin est une tumeur rare développée aux dépens des cellules de Schwann des gaines nerveuses. Il doit être différencié du Schwannome bénin, encore appelé neurilemmome. Son étiologie reste inconnue, mais son incidence est plus élevée chez les patients ayant subi une irradiation [6].

Ces lésions sont assez facilement distinguables par leur architecture histologique, leur composition cellulaire, voir leurs anomalies cytogénétiques et leur contexte clinique. Ces tumeurs peuvent être isolées ou multiples [6]. La multiplicité des tumeurs doit faire systématiquement rechercher une neurofibromatose ; affection génétique familiale.

Les neurofibromatoses comprennent trois entités la neurofibromatose de type 1, la neurofibromatose de type 2 et la Schwannomatose.

La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen est une affection autosomale dominante de phénotype, C'est une anomalie congénitale du développement embryonnaire du tissu neuro-ectodermique, à l'origine de malformations tumorales particulièrement cutanées et neurologiques.

La NF1 est caractérisée par une très grande variabilité de son expression clinique que l'on retrouve également au sein d'une même famille. Dans la majorité des cas, un examen clinique effectué par un médecin connaissant bien la maladie permet de poser le diagnostic.

Elle se caractérise cliniquement par de nombreuses macules « café-au-lait », de multiples neurofibromes cutanés et sous-cutanés, des neurofibromes plexiformes, des gliomes du nerf optique, des nodules de Lisch et une dysplasie osseuse [7], elle doit être différenciée :

- **D'une neurofibromatose de type 2**, dite centrale, est une affection autosomale dominante résultant de mutations de gène suppresseur de tumeurs NF2, situé sur le chromosome 22q. Elle concerne environ une naissance pour 25000. Les manifestations cliniques comprennent une grande variété de tumeur

du système nerveux central, comme le neurinome bilatéral du nerf acoustique, le méningiome, les épendymomes intra médullaires, les neuropathies périphériques, les atteintes oculaires (opacité du cristallin) et cutanées [8].

- **D'une Schwanomatose** qui est secondaire à une mutation du gène suppresseur SMARCB1, localisé sur le chromosome 22q11 et se manifeste par de multiples schwanomes intradermiques [9].

II- Historique:

On retrouve des descriptions de tumeurs de nerf périphérique dès le XIVème siècle. En 1741, Chedelsen décrit une tumeur centro-nerveuse, (*Anatomy of The human body)* et Woods en la disséquant démontre qu'elle peut être séparée des fascicules normaux ce qui constitue la première description de Schwanome. La redécouverte de ce type de tumeur a été le fait de Home, qui énucléa une tumeur de mémé aspect, mais le patient ne survécut pas [10]. Le terme neurofibrome fut introduit pour la première fois, en 1803, par Odier dans son « Manuel de médecine pratique » publiée à Genève [11,12]. En 1829, William Wood, membre du « Royal College of Surgeons » relata les caractéristiques anatomocliniques des neurofibromes chez 24 patients. Et c'est en 1849 que Robert Smith, professeur de chirurgie à la « Dublin Medical School », décrivit deux cas de « neurofibromes multiples » [11]. De son côté, Rudolph Virchow fut le premier à proposer en 1863, une classification histologique de ces tumeurs. Son élève Friedrich Von Recklinghausen (1833-1910) décrivit en 1882, un syndrome de tumeurs cutanées et sous-cutanées dérivées de la crête neurale qu'il baptisa « neurofibromatose » [11]. Depuis, la neurofibromatose fut plus connue sous le nom de maladie de Recklinghausen.

En 1910, Jose juan Verocay décrit le premier cas des tumeurs des gaines nerveuses, il a inventé le terme «neurinome »et les décrit comme des tumeurs neurogènes distinctes du neurofibrome et lui donne le nom de « organisme verocay » connu aussi dans certains temps « neurinome de verocay » [13].

En 1920, Nils Ragnar Eugene Antoni a décrit deux modèles distincts de l'architecture cellulaire du Schwannome, ces modèles de tissus ont été par la suite désignés comme Antoni Zones A et B [14]. En 1932, Masson a montré que telles tumeurs proviennent des cellules de Schwann formant la gaine qui entoure les fibres nerveuses proposant ainsi, le nom de Schwanomes [15]. En 1935, Stout suggère d'adopter le terme de neurilemna qui est accepté par la plupart des auteurs [16].

En 1953, Schull et Neel précisant l'importance diagnostique des troubles pigmentaires dans ce que l'on pense toujours n'être qu'une seule affection nommée maladie de Von Recklinghausen et qui regroupe en fait au mois deux maladies, la NF1 et la NF2. Waardenbourg puis Lisch signalent la fréquence des nodules iriens [17].

En 1958, Pietrantoni et Leonardelli ont proposé une définition des schwannomes: « Tumeurs spécifiques des troncs nerveux, nosographiquement autonomes des autres tumeurs. Souvent encapsulées, dérivant de la prolifération et de la déviation tumorale des éléments de la gaine de schwann, sans cylindraxe ni myéline et sans participation de l'endonèvre » [18].

Le caractère héréditaire à transmission autosomique dominante fut démontré en 1918, par Preiser et Davenport [12]. En 1981, Riccardi évoqua l'existence de deux entités distinctes : la maladie de Recklinghausen ou NF périphérique (NF1) et la NF acoustique ou centrale (NF2) [12]. En 1987, Le gène de la NF1 fut localisé sur le chromosome 17 par Barker et al [12] et en 1990, il fut localisé sur le locus 17q11.2 alors que le gène de la NF2 fut identifié

sur le chromosome 22 en 1993 [12]. Ceci a mis fin à des années de confusion nosologique entre les deux principales formes de neurofibromatose.

En 1993, une base de données internationale fut inaugurée ayant pour but de collecter les caractéristiques cliniques des patients atteints de NF1 et d'organiser une prise en charge multidisciplinaire. Celle-ci est toujours utilisée à ce jour [19].

III-Bases Histologiques :

1-Rappel anatomique : [20]

Le système nerveux périphérique est composé de nerfs et de ganglions nerveux.

- **Nerfs périphériques**

Les nerfs périphériques sont constitués de fibres nerveuses myélinisées et amyélinisées. Ces fibres correspondent à l'ensemble axone(s) plus une succession de cellules de Schwann, qui sont des cellules de soutien. Si la fibre est amyélinique, elle est constituée par un faisceau d'axones logés dans la succession de cellules de Schwann le long du nerf. Si elle est myélinisée, elle est constituée d'un seul axone entouré de sa gaine de myéline, logé dans la succession de cellules de Schwann. Entre les fibres nerveuses se trouve l'endonèvre, tissu conjonctif lâche qui contient de nombreux capillaires (Fig.15, et 16). Les fibres nerveuses sont regroupées en fascicules. Chaque fascicule est limité par son périnèvre, l'ensemble des fascicules étant maintenu par un tissu conjonctif dense, l'épinèvre. Les vaisseaux voyagent dans l'épinèvre et donnent des branches pour le périnèvre (Fig.16) [21,22]

- **Ganglions nerveux :**

Les corps cellulaires neuronaux d'où partent les axones des fibres nerveuses sont regroupés : dans la moelle épinière et le tronc cérébral pour les nerfs moteurs et dans les ganglions nerveux pour les nerfs sensitifs, sympathiques ou parasympathiques. Ces ganglions contiennent également un stroma conjonctif.

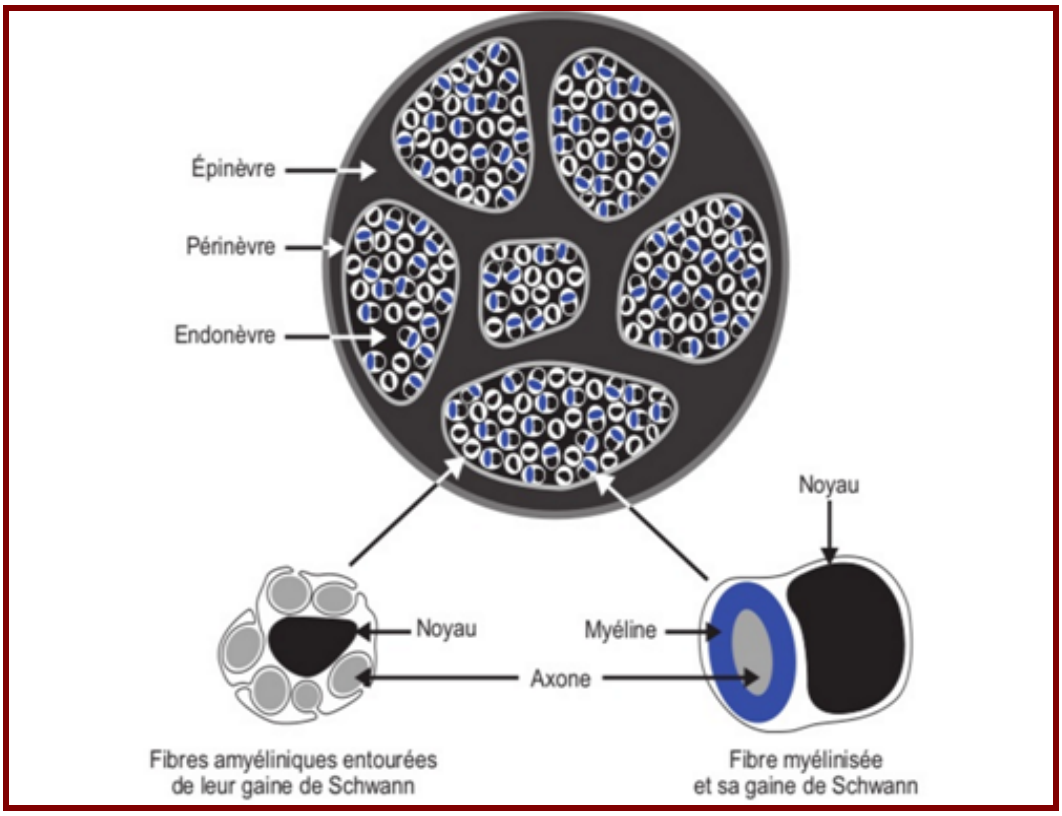


Figure.15 [20] : Schémas d'une section de nerf périphérique (constitué de fibres nerveuses myélinisées et amyélinisées.

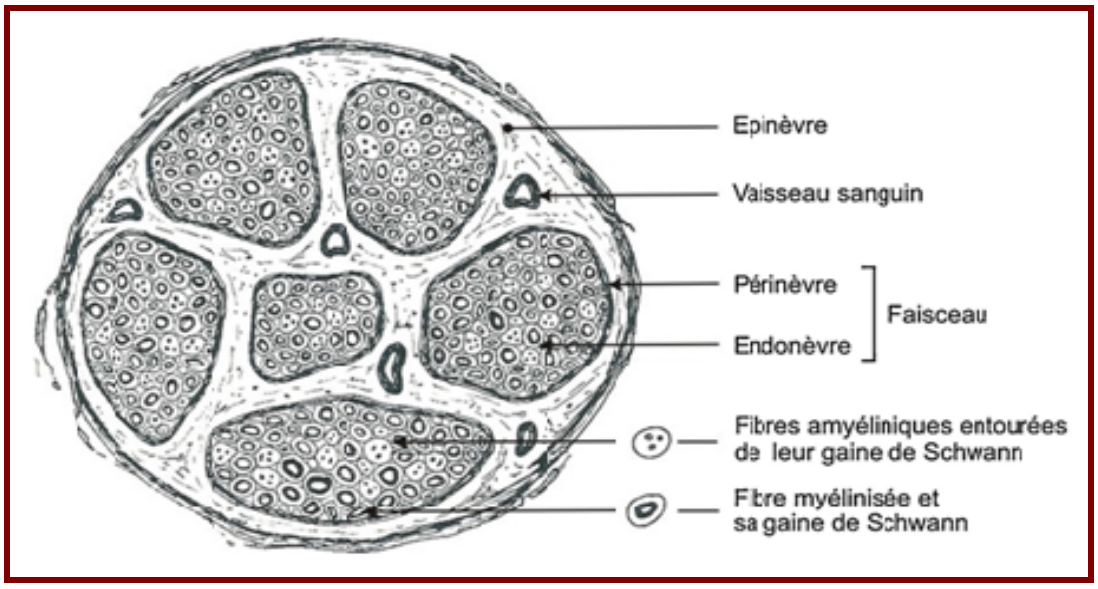


Figure.16 [6] : Anatomie du nerf périphérique

2-Rappel Histologique [6] :

Tous les axones des nerfs périphériques sont entourés par des cellules fusiformes spécialisées, dérivées de la crête neurale: les cellules de Schwann [23]. Ces cellules fusiformes bipolaires ont un rôle structural et métabolique vis-à-vis de l'axone. Celui-ci s'étend depuis le corps neuronal, souvent sur de longues distances, jusqu'au corps cellulaire d'autres neurones, auxquels il transmet un signal par l'intermédiaire de connexions très spécialisées : les synapses. Les axones de petits calibres (système nerveux autonome ou nociception par exemple) sont situés dans plusieurs invaginations cytoplasmiques des cellules de Schwann, formant des fibres amyéliniques. À l'inverse, les fibres de grand diamètre sont enveloppées de couches concentriques de cellules de Schwann, formant la gaine de myéline (Fig.17A).

La myéline est colorée par des substances ayant une affinité pour les lipides complexes. Le processus de myélinisation commence par l'invagination d'un axone à l'intérieur d'une cellule de soutien. Les extrémités de sa membrane plasmique sont soudées afin de former un feuillet de membrane interne, le mésaxone. La ligne de fusion intra-périodique, visible en microscopie électronique est formée de protéines situées sur la face externe de la membrane cellulaire. La surface interne de la membrane plasmique schwannienne forme par fusion la ligne dense majeure. La myélinisation se continue par l'enroulement du mésaxone et de nombreuses spires autour de l'axone (Fig.17B). Les petits espaces d'axones non myélinisés situés entre les gaines de myéline successives constituent les noeuds de Ranvier. Les fibres myélinisées sont séparées par un tissu conjonctif lâche, dit endoneural, formé de cellules périneurales, de fibroblastes agencés en courts faisceaux entrecroisés et de

capillaires à paroi fine. L'endonèvre se condense en périphérie en une couche de tissu conjonctif plus dense, appelé périnèvre. Les fascicules réunis en faisceaux sont entourés d'un tissu conjonctif lâche contenant les vaisseaux nourriciers, l'épinèvre. En périphérie l'épinèvre épaissi forme une gaine conjonctive stable.

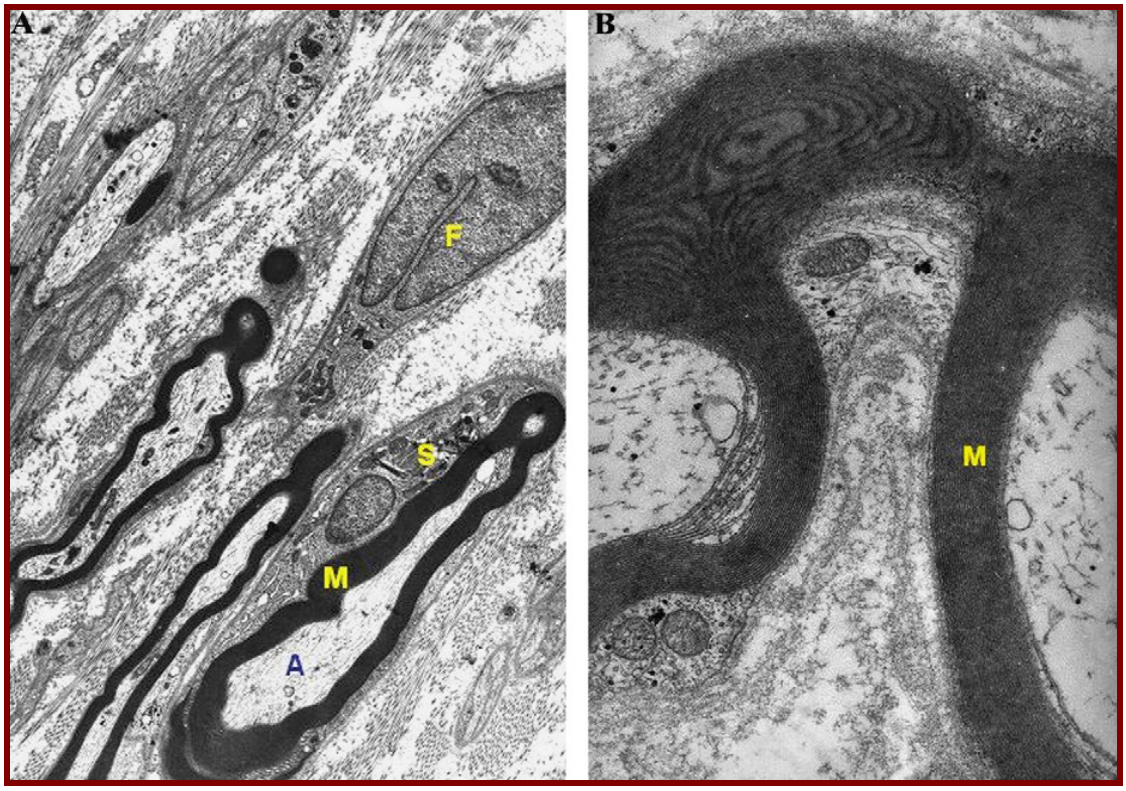


Figure.17 [6]: Histologie d'un nerf périphérique myélinisé. Microscopie électronique en transmission.

A×3000 : nerf myélinisé (A : axone; M: myéline; S : cellule de Schwann ; F : fibroblaste).

B×20 000 : gaine de myéline (M) : nombreuses spires concentriques.

3-Classification [25] :

Les TMGNP représentent l'ensemble des néoplasies développées aux dépends des cellules situées dans les gaines des nerfs périphériques (principalement les cellules de Schwann) [23], à l'exclusion des cellules conjonctives et vasculaires présentes à ce niveau. Les TMGNP regroupent les pathologies anciennement nommées neurinome malin, Schwannome malin, neurosarcome, neurofibrosarcome.

Selon la dernière classification, le diagnostic de TMGNP peut schématiquement être porté dans 3 circonstances :

- ✓ Soit à partir d'un nerf périphérique
- ✓ Soit d'une tumeur bénigne des gaines des nerfs (généralement un neurofibrome)
- ✓ Chez un patient présentant une neurofibromatose de type 1(NF1).

En dehors de ces trois situations, le diagnostic est fondé sur une association de données histologiques, phénotypiques et ultra-structurales montrant une différenciation Schwannienne.

La dernière classification OMS des Tumeurs de Tissus Mous et de l'OMS (WHO Classification of Tumors of Soft Tissue andBone) parue en 2013 intègre plusieurs nouveaux chapitres dont un sur les « Tumeurs des gaines des nerfs » (Tableau I)

Tableau I [25] : « Tumeurs des gaines des nerfs » selon la classification OMS des tumeurs de tissus mous et de l'os 2013. ''Nerve sheath tumors'' according the WHO classification of tumors of soft tissue and bone 2013.

Classification	CIM-10
1-Tumeur bénigne	
-Schwannome (avec variants)	
-Neurofibrome (avec variants)	9560/0
-Neurofibrome plexiforme	9540/0
-Périneurinome	9550/0
-Tumeur hybride des gaines des nerfs	9571/0
-Tumeur à cellules granuleuses	9563 /0
-Myxome dermique des gaines des nerfs	9580/0
-Neurome circonscrit solitaire	9562/0
-Méningiome ectopique	9570/0
-Hétérotopie gliale nasale	9543/0
-Tumeur de triton bénigne	
2-Tumeur à malignité intermédiaire (rarement métastasiante)	
-Schwanome mélanotique	9560 /1
3-Tumeur maligne	
-Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques (MPNST).	9540/0
-Tumeur malignes des gaines des nerfs périphériques, forme épithélioïde	9542/0
-Tumeur maligne de triton maligne	9561/0
-Périneuriome malin	9571/0
-Tumeur à cellules granuleuses maligne	9580/0
-Ectomesenchyme	8921/0

CIM-10 : Classification internationale des maladies

IV-Profil épidémiologique des TMGNP :

1-Fréquence, incidence :

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs malignes des tissus extra-squelettiques et non épithéliaux, englobant les muscles, les tissus fibreux, la graisse, les vaisseaux et le système nerveux périphérique. Ils forment un groupe hétérogène de tumeurs mésenchymateuses. Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ou (TMGNP) sont un sous type anatomopathologique rare de sarcome des tissus mous (STM), lesquels correspondent à environ 2% des cancers, soit une incidence évaluée entre 4 et 5 cas / 100 000 [26]. A l'opposé des séries les plus anciennes surévaluant vraisemblablement leur incidence [5], les sarcomes des tissus mous représentent 8% de tous les cancers pédiatriques [28].

Malgré leur rareté dans la population générale, Les TMGNP représentent environ 5 à 10 % de tous les sarcomes des tissus mous (Tableau II) [29,30].

La population pédiatrique représente environ 5 à 8% de toutes les tumeurs malignes, plus de la moitié d'entre eux sont des rhabdomyosarcomes. Le reste forme un groupe hétérogène soi-disant "non rhabdomyosarcome", dans lequel les TMGNP sont un sous-type très rare chez l'enfant. La fréquence de TMGNP chez l'enfant est estimée à 5% selon la série de DECOU et al [32], estimée à 3% dans la série de LECHQAR et al [53].

Tableau II: Montrant la fréquence des TMGNP dans les sarcomes des tissus mous.

Séries	Nombre de cas des sarcomes de tissu mou	Le nombre de cas avec TMGNP
Kransdorf et al (1980-1989) [29]	12370	775 (6,3%)
Gladdy et al (1982-2007) [37]	3255	108(3%)
Italiano et al (1980-1999) [38]	1513	75 (5%)
Vraa et al (1979-1993) [39]	316	22 (7%)
Coffin et al (1960-1984) [40]	149	16 (11%)

Les TMGNP sont dans plus de la moitié des cas, associées à une NF1.Ceci démontre la tendance de ces tumeurs à se constituer à partir d'un neurofibrome préexistant.

Les TMGNP sont des tumeurs surtout de l'adulte ne représentent que 15 % des cas environ chez l'enfant, cette lésion reste exceptionnelle avant l'âge de 5 ans [33].

Dans la littérature, les TMGNP représentent entre 23 et 43% des cas chez les patients atteints de NF1, entre 57 à 77% des cas selon un mode sporadique [5, 34,35], et les TMGNP en territoire irradié 10 à 15% des cas après un délai moyen de 15 ans [5, 34, 35,36] (Tableau III).

L'incidence annuelle de survenue d'une TMGNP chez un patient porteur d'une NF1 est estimée entre 1,6 à 1,8/1000 patients [34,35], ce qui représente un risque cumulatif de 6 à 13 % au cours de la vie d'un patient. Cette incidence est d'environ 1000 fois supérieure à celle (estimée) dans la population globale [5].

Tableau III: Montrant le mode et le taux de survenue des TMGNP dans différentes séries

Auteur	TMGNP sur une NF1	TMGNP sporadique	TMGNP radio-induite
Ductman et al (120 cas) 1986 [5]	57 cas (47%)	50 (42%)	13 cas (11%)
Wong et al (134 cas) 1998 [41]	22cas (18%)	82 cas (62%)	30 cas (10%)
Anghileli et al (205 cas) 2005 [42]	46cas (23%)	159cas (77%)	NR
Longhi et al (62 cas) 2010 [44]	22 cas (35%)	40 cas (55%)	6 cas (10%)
Stucky et al (175cas) 2012 [43]	57 cas (32%)	114 cas (65%)	4 cas 10%
Lafemina et al (105 cas) 2013 [44]	42 cas (39%)	49 cas (48%)	14 cas (13%)

Dans des séries pédiatriques, FREIDRICH et al [45] avaient rapporté dans son étude que tous les patients (08 cas) étaient associés à une NF1. DUCTMAN et al [46] avaient rapporté que 10 patients parmi 16 ont été diagnostiqués avec NF1. Une étude italienne décrite par CASANOVA et al [47] avait rapporté que 07 patients parmi 24 étaient associés à une NF1. DECOU et al [32] ont indiqués que 11 patients parmi 28 étaient associés à une NF1.

2-Le sexe :

Il n'y a pas de prédominance de sexe dans la littérature [2]. Des séries d'études avaient rapporté une prédominance féminine. Par contre cette notion n'a pas été retrouvée dans d'autres séries (Tableau IV). Dans notre étude, nous avons trouvé une prédominance féminine.

Tableau IV: Montrant la répartition du sexe selon différentes séries

Série	Sexe féminin	Sexe masculin
Ductman et al (120cas) [5]	57%	43%
Hurban et al (43cas) [48]	51%	49%
Vickie et al (63 cas) [49]	48%	52%
Longhi et al (62 cas) [43]	37%	63%
Wanebo et al (28cas) [50]	57%	43%
Stucky et al (175 cas) [42]	51%	49%
Casanova et al (24 cas) [47]	54%	46%
Decou et al (28cas) [32]	46%	54%

La prédominance féminine est nette dans les séries de DUCTMAN et al [5] et WANEBO et al [50]. Seul LONGHI et al [43] ont rapporté une prédominance masculine nette. Dans les autres séries, la prédominance féminine est légère. Cette prédominance du sexe féminin est inexpliquée.

3-l'Age :

Les TMGNP sont des maladies très rares et mal élucidées, elles peuvent concerner aussi bien l'adulte que l'enfant. Les patients de notre étude ayant un âge au moment du diagnostic entre 2, 8 et 13 ans. Selon les différentes séries rapportées dans la littérature, les TMGNP surviennent chez l'adulte jeune en cas de neurofibromatose associée entre (28 et 36 ans), En dehors de ce contexte, l'âge moyen est entre (40 et 44 ans), ces séries comportent des âges différents associant enfants, adultes et personnes âgées (Tableau V). Dans les séries pédiatriques l'âge moyen était entre 12 et 14 ans (Tableau VI).

Tableau V: Montrant les tranches d'âge moyen dans différentes séries (Ces séries sont mixtes associant adultes, enfants et personnes âgées).

Série	Nombre de cas	Extrêmes (ans)	Age moyen au diagnostic	
			Avec NF-1	Sans NF-1
Ductman et al (1986) [5]	120	7-75	28,7 ans	39,7 ans
Hurban et al (1990) [48]	43	11-64	36 ans	44ans
Wanebo et al (1992) [50]	28	9-84	29,4ans	46,5ans
Cachen et al (2004) [51]	80	1-75	31ans	37ans
Anghileli et al (2005)[41]	205	16-57	27ans	40 ans
Longhi et al (2010) [43]	62	16-81	34ans	42ans

Tableau VI : Montrant l'Age de survenu des TMGNP dans les séries pédiatriques.

Série	Nombre de cas	Age moyen (ans)	Extrêmes (ans)
Casanova et al [47]	24	12	03-16
Decou et al [34]	28	14	3-16
Freidrich et al [45]	08	12	1-17
Ductman et al [46]	16	13	7-16

Notre 3ème malade, âgé de 2ans constitue probablement l'un des patients les plus jeunes de la littérature.

4- Localisation :

Ces tumeurs peuvent toucher n'importe quel nerf périphérique (Fig.18), mais on les retrouve avec une plus grande fréquence dans la partie haute des membres, dans le plexus brachial, le plexus sacré et dans le rétropéritoine, le nerf le plus souvent touché est le nerf sciatique [5] estimé à 37% dans l'étude de HRUBAN [48], plus rarement au niveau de la tête et du cou [52].

La majorité des séries avaient rapporté des localisations différentes avec une prédominance au niveau des extrémités, et du tronc, associées à une NF1 ou en dehors de ce contexte [2].

Dans notre étude, on a trouvé des localisations différentes le plexus brachial, le nerf crural et la branche motrice du nerf radial.

Dans des séries pédiatriques, DUCTMAN et al [46] ont rapporté des localisations variables, 07 tumeurs parmi 16 étaient situées dans l'extrémité inférieure (Nerf poplité, nerf sciatique poplité externe, nerf fémoral, nerf obturateur), 02 tumeurs étaient localisées au niveau du plexus brachial, et une localisation au niveau du nerf fémoral, le nerf facial et le nerf radial.

Dans la série de DECOU et al de 28 cas [34], les auteurs ont rapporté que 45% de ces tumeurs sont localisées au niveau des extrémités, 34 % au niveau du tronc et 21% au niveau du cou. Par contre, dans la série de CASANOVA et al de 24 cas [47], les auteurs ont rapporté que 42% ont une localisation au niveau du tronc, 33% au niveau des extrémités et 25% au niveau du cou. Ces deux dernières séries n'ont pas indiqué le nerf d'origine de ces localisations.

Un cas d'un enfant âgé de 14 ans a été rapporté par LECHQAR et al [53] qui ont mentionné une localisation au niveau du nerf sciatique. Un autre cas a été rapporté par HASAN et al [54] chez une fille âgée de 08 ans dont la localisation était le nerf facial.

Un cas a été rapporté dont la localisation était située au niveau du clitoris chez un nourrisson de 1 an [55]. Une localisation gastrique a été rapportée par un auteur Britannique chez une fille âgée de 10 ans [56].

Une localisation au niveau du nerf crural a été rapportée dans la littérature chez un jeune homme âgé de 27 ans avec une NF1 associée [57].

Les grandes séries décrites dans la littérature ont rapporté différentes localisations de façon générale, sans préciser le nerf d'origine de ces tumeurs [4, 5, 35, 40, 42].

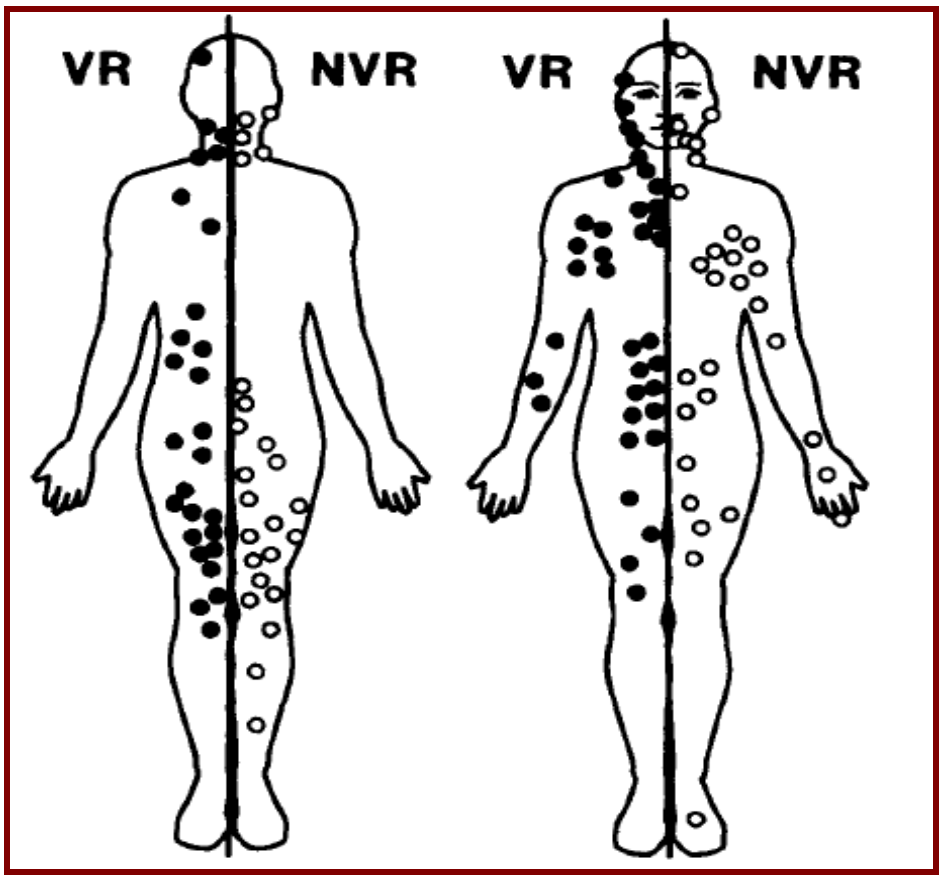
Dans la série d'ANGHILELI et al [41], les tumeurs ont été situées dans le tronc dans 50,7% des cas, dans les extrémités dans 45% des cas et dans la tête et le cou chez 4,4% des patients.

STARK [58] a rapporté que 50% des tumeurs étaient localisées au niveau du cou, 37,5% au niveau des extrémités et 12,5% au niveau du tronc.

Les TMGNP découlant du mésentère sont très rares avec seulement six cas ayant été rapportés dans la littérature [59, 60], 4 cas sont associés à une NF1 [59], cette localisation est estimée à 8% pour VICKEN [49].

CARTER et al [64] ont rapporté une localisation multiple de TMGNP chez une femme âgée de 31 ans provenant de la branche superficielle du nerf sciatique poplité externe, du nerf cubital droit avec plusieurs petites masses au niveau de la jambe gauche.

Des localisations rares thoraciques [2, 61] et œsophagiennes [62,63] ont été rapportées dans la littérature.



<u>Figure.18 [5]</u> : Montrant les sites de localisation chez des patients atteints (NF1) et sans (NF1), Neurofibromatose ou la maladie de Von Recklinghausen (VR).

V-Pathogénie :

Pathogénie des TMGNP sur NF1 :

Les mécanismes de carcinogénèse des TMGNP, bien qu'encore imparfaitement connus ont été particulièrement étudiés dans le contexte de la NF1 [65,66]. Il semble actuellement établi que la transformation maligne est le fait de la succession d'anomalies génétiques, entrainant le passage du neurofibrome à un neurofibrome atypique (lésion précancéreuse), puis à une TMGNP [67].

La perte de NF1 : le premier événement génétique

Suite à l'identification de la neurofibromine (protéine codée par le gène NF1) et de ses fonctions, des modèles murins présentant une inactivation conditionnelle embryonnaire de NF1 dans les cellules de Schwann ont été établis, permettant de montrer que l'inactivation de NF1 est un événement nécessaire et suffisant à la formation de neurofibromes bénins [68].

En accord avec ces données et avec la théorie « multi–hit » de KNUDSON [69] selon laquelle les néoplasies seraient causées par l'accumulation d'évènements mutationnels successifs, on retrouve dans 15 à 25% des neurofibromes, 70% des neurofibromes plexiformes et plus de 90 % des TMGNP humains une perte d'hétérozygotie de NF1 [70,71]. Le second allèle étant donc inactivé de façon somatique [71,72], entrainant une extinction de l'expression de la neurofibromine. Cela entraine une suractivation de l'oncogène RAS et des voies cellulaires sous jacentes, telles que la voie des Mitogen Associated Proteins (MAP) kinases et la voie PI3K / AKT / mTOR [73], responsable d'une augmentation de la prolifération et de la survie cellulaire. En

accord avec ces hypothèses, on retrouve une hyperactivation de RAS dans les neurofibromes et les TMGNP [75, 75].

On retrouve également, parmi les anomalies les plus documentées, des mutations hétérozygotes de p53 [76, 77], présentes dans 11 à 24% des MPNST (non retrouvées dans les neurofibromes), entrainant potentiellement une résistance à l'apoptose des cellules en voie de transformation maligne ; et la perte de PTEN (protéine inhibitrice de la voie mTOR, hyperactivée dans les MPNST), fréquemment retrouvée dans les MPNST [78, 79]. Sur des modèles murins transgéniques, l'haploinsuffisance de PTEN combinée à l'activation de KRAS dans les cellules schwanniennes induit la formation de neurofibromes, puis secondairement de MPNST [80]. Dans une étude portant sur 26 MPNST [81], les auteurs ont retrouvé une monosomie de PTEN dans 50% des cas de MPNST développés sur NF1, et l'absence d'anomalie dans les cas sporadiques. La perte de PTEN, conjuguée à l'hyperactivation constitutive de RAS, pourrait expliquer l'activation importante de mtor (mesurée par le niveau de phosphorylation de mTOR) retrouvée dans les MPNST [73].

En plus de ces altérations géniques, il existe dans les MPNST une signalisation intracellulaire anormale induite par l'expression de certains récepteurs membranaires. Ainsi, l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, responsable de l'activation de nombreuses voies cellulaires) est exprimé par les cellules des neurofibromes et des MPNST, alors qu'il n'est jamais exprimé dans les cellules schwanniennes normales [82].

La recherche des processus pathogéniques des MPNST sur NF1 est plus avancée que pour les MPNST des autres contextes pathologiques. De nombreuses anomalies génétiques ont été retrouvées, mais certaines d'entre elles semblent préférentiellement impliquées dans le phénomène de transformation maligne (perte de CDKN2A, p53).

Pathogénie des TMGNP sporadiques

La biologie des TMGNP sporadiques a été très peu étudiée de façon spécifique et les données existantes doivent être considérées avec précaution du fait des difficultés de diagnostic anatomopathologique. Les mutations de NF1 ne sont retrouvées que dans 40% des tumeurs sporadiques (9 cas / 22) dans la seule étude disponible [83]. En revanche, il a été objectivé dans 10 à 20% des cas une mutation activatrice de *RAS* qui pourrait mimer fonctionnellement les conséquences de la perte de *NF1* [79, 80]. Les mécanismes précis de la transformation restent flous, même si certains modèles murins permettent de modéliser la formation de TMGNP sporadiques, en surexprimant *l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique)* et en délétant *PTEN (protéine inhibitrice de la voie mTOR, hyperactivée dans les TMGNP)* dans les cellules schwanniennes [84]. Ce modèle reste imparfait, puisque seule une partie des tumeurs humaines expriment l'EGFR, et qu'il semble que la perte de PTEN soit plus spécifique des tumeurs développées sur NF1 [79]. Enfin, 3 à 7,7% des TMGNP sporadiques présenteraient une mutation V600E de *BRAF* [83, 85], ouvrant potentiellement la voie à des traitements ciblés [86].

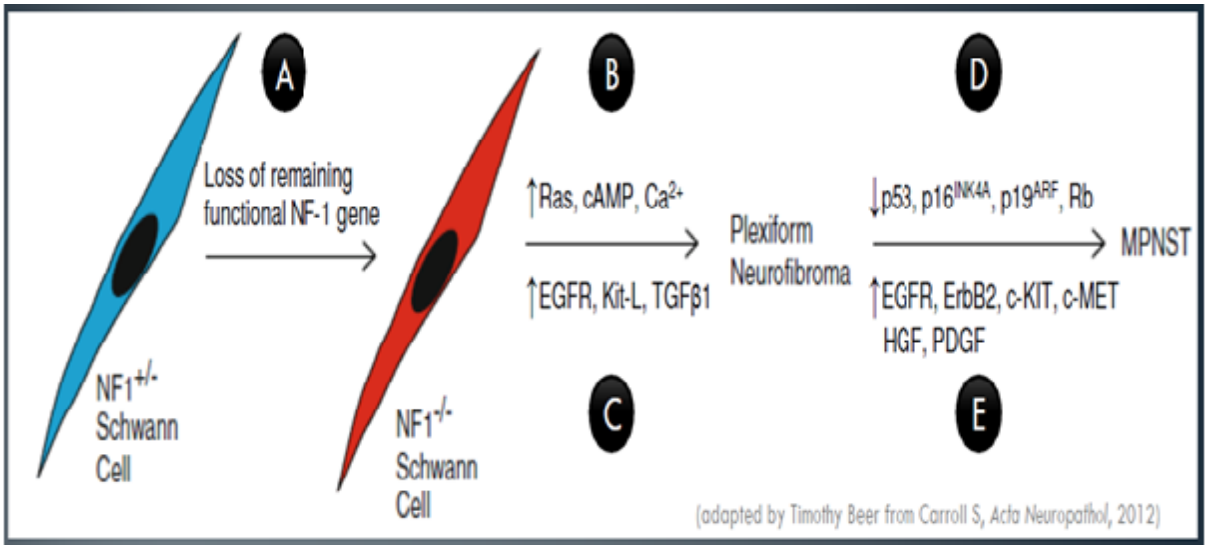


Figure.19 [87] : Modèle pour la pathogenèse des TMGNP et subséquente transformation maligne d'un neurofibrome plexiforme.

VI-Profil clinique :

Circonstance de survenue :

Il existe trois contextes cliniques différents associés à la survenue des TMGNP : les TMGNP survenant chez des patients atteints de NF1, les TMGNP survenant dans un territoire précédemment irradié (« sarcome radio-induit »), et les maladies sporadiques (sans facteur de risque connu).

1-Les TMGNP sporadiques :

a-Le motif de consultation :

Les modes de découverte et les motifs de consultation sont variables et très nombreux et sont fréquemment la cause du retard de diagnostic en raison du manque de spécificité des signes cliniques et devant la rareté de cette maladie. Ainsi, il est rare que le diagnostic de TMGNP soit d'emblée évoqué.

Les circonstances diagnostiques des TMGNP sporadiques sont similaires à celles des autres sarcomes des tissus mous, le symptôme principal est une tuméfaction des parties molles augmentant progressivement de volume accompagné de douleur, de déficit neurologique et où des paresthésies. La découverte fortuite par un examen clinique pour une autre cause est possible. La symptomatologie clinique est très variable en fonction du siège et de la taille de la tumeur, la localisation du nerf atteint et de la durée d'évolution.

b-L'examen clinique :

À l'examen clinique, on peut trouver une masse palpable plus ou moins douloureuse qui est dure, mal limitée, de quelques centimètres et adhérente. Une taille supérieure à 5 cm est habituellement considérée comme un caractère malin. L'existence d'un déficit moteur ou sensitif dans le territoire du tronc nerveux concerné est possible. Globalement plus le déficit moteur est important, plus la tumeur en cause est invasive ou agressive [5, 48, 50]. Les tumeurs développées dans un espace clos (canal carpien par exemple) donnent lieu à une symptomatologie bruyante, mais l'étiologie tumorale n'est décelée qu'à l'exploration chirurgicale. Les tumeurs profondes ont une traduction clinique tardive. L'existence de troubles de la sensibilité, en particulier de douleur électrique, devrait permettre d'évoquer le diagnostic, comme le cas de la 1er observation.

La clinique permet d'évoquer le diagnostic de tumeur nerveuse devant l'existence d'une tuméfaction douloureuse située sur le trajet d'un trajet d'un nerf avec paresthésie vive déclenchée lors de la percussion [20].

<u>Tableau VII</u> : Montrant les éléments cliniques comparatifs entre tumeur bénigne et maligne des gaines nerveuses périphériques [20].

	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Douleur	Absente ou supportable	Fréquente et intense
Déficit neurologique	Rare	Fréquent
Localisation	Profonde ou superficielle	Surtout profonde (gros troncs nerveux)
Taille	<5cm (souvent)	>5cm (souvent)
Evolution	Très lente	Rapide

Chez l'enfant, la limite de 5cm est à prendre avec réserve à notre avis. Comme l'illustre notre 3ème observation, une tumeur mésenchymateuse maligne, en l'occurrence la TMGNP peut avoir une taille de 1ou 2cm seulement. La sémiologie de l'adulte, loin d'être spécifique, l'est encore moins chez l'enfant.

Dans notre étude, le motif de consultation du 1er cas était une masse des parties molles de la cuisse gauche douloureuse évoluant depuis 05mois, le 2ème cas était une masse indolore du creux axillaire évoluant depuis 3 semaines. Alors que le 3ème cas était une découverte fortuite d'une masse indolore. Nous avons noté l'absence de signe clinique en faveur d'une neurofibromatose type 1 associée.

Des séries pédiatriques avaient rapporté que le motif de consultation le plus fréquent chez l'enfant était une masse associée le plus souvent à une douleur. Cela est retrouvé aussi dans la série de DECOU et al [32], ainsi que LECHQAR

et al [53] qui ont rapporté un cas d'une fille âgée de 14ans, qui avait consulté pour une masse douloureuse, gênant la marche au niveau de la cuisse gauche.

DUCTMAN et al [46] ont rapporté que 15 patients parmi 16 ont consulté pour une masse ou pour une douleur ou bien les deux symptômes, seul un cas avait présenté des hyperesthésies. HASAN et al [54] ont rapporté un cas d'une fille âgée de 08 ans qui a consulté pour un gonflement au niveau du visage gauche.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 70% des patients ont consulté pour une masse des parties molles.

Dans la série d'HURBAN et al [48], la symptomatologie la plus fréquente était une masse associée à une variété de symptômes neurologiques, parfois des paresthésies, une faiblesse musculaire, la perte de la sensation locale et abolition des réflexes tendineux.

WANEBO [50] avait rapporté que 78% des cas ont consulté pour une masse parmi lesquels 63% ont présenté des douleurs avec des signes neurologiques.

Dans l'étude de KAR et al [88], la plus fréquente présentation clinique était une "masse" (96%), suivie par la douleur (71%), un seul patient avait présenté un déficit neurologique.

LAPIERRE a rapporté [10] que la douleur reste le symptôme révélateur le plus constant, retrouvée dans 98% des cas, le déficit moteur a été retrouvé dans 50% des cas et les troubles sensitifs sont plus rares estimés à 20%.

STARK [58] avait rapporté que 37,5% des patients ont consulté pour un gonflement local et un dysfonctionnement des nerfs crâniens et 25 % des patients ont présenté une paralysie faciale, une ataxie et une sensation de déficit.

Un cas a été rapporté par YEONG HO JEONG [89] chez une patiente âgée de 53 ans qui avait consulté pour des douleurs intenses au niveau de la jambe gauche s'accompagne d'engourdissements et des difficultés à la marche.

2-Les TMGNP sur une NF1 :

La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est connue depuis plus d'un siècle grâce à l'observation princeps de Von Recklinghausen (1882) qui lui donna son nom. La NF1est une affection autosomique dominante et sa pénétrance est quasi complète à l'âge de huit ans. Le gène NF1 responsable de la maladie, est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2 [90].

Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur de grande taille (350 kb–60 exons) qui code une protéine cytoplasmique : la neurofibromine. Les mutations germinales délétères sont réparties sur l'ensemble du gène et généralement spécifiques de chaque famille. La fréquence des néomutations est particulièrement élevée et près de la moitié des patients NF1 sont des cas sporadiques. [90]

- **<u>La symptomatologie clinique :</u>**

Elle est caractérisée par une extrême variabilité de son expression clinique que l'on retrouve également au sein d'une même famille. Le tableau clinique associe, le plus souvent de multiples taches cutanées café au lait, des lentigines

axillaires et inguinales, des neurofibromes cutanés et des nodules iriens de Lisch (Fig.20, 21, 22,23) [90].

Le diagnostic de NF1 est clinique, et repose sur la présence d'au moins deux critères NIH sur sept (National Institute of Health, définis en 1988) (Tableau VIII, Tableau IX).

Tableau VIII [90] : Critères diagnostiques de la neurofibromatose (*Diagnostic criteria for neurofibromatosis (NF1*).

(Conférence de consensus de l'Institut national de la santé de Bethesda 1988*)*

1-Un apparenté du premier degré atteint (parent, fratrie ou enfant).

2-Au moins 6 taches café au lait (TCLs) > 1,5 cm après la puberté
> 0,5 cm avant la puberté

3-Lentigines axillaires ou inguinales

4-Ou Au moins deux neurofibromes quel que soit le type
Au moins un neurofibrome plexiforme

5-Gliome du nerf optique

6-Au moins 2 nodules de Lisch (hamartome irien)

7-Une lésion osseuse caractéristique: Pseudarthrose
Dysplasie du sphénoïde
Amincissement du cortex des os Longs

Tableau IX [90] : Fréquence des différents critères diagnostiques de NF1 en fonction de l'âge moyen d'apparition.

	Fréquence (en %)	Age
Peau		
Taches café au lait	99 à 100	< 5 ans
Lentigines	50 à 80	< 6 ans
Neurofibromes cutanés	100	< 30 ans
Neurofibromes nodulaires	15 à 24	Enfance, adulte
Neurofibromes plexiformes	30 à 40	< 5 ans
OEil		
Nodules de Lisch	67 à 82	> 6 ans
Gliome optique	15	Petite enfance
Gliomes symptomatiques	2 à 4	
Squelette		
Dysplasie sphénoïde	3 à 4	Enfance
Pseudarthrose	3 à 4	Enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	Enfance, adolescence

Ce diagnostic est parfois difficile dans les formes frustres (d'autant plus chez les patients porteurs de mutations sporadiques), qui doivent alors faire rechercher une anomalie du gène NF1.

La NF1 est une maladie générale, touchant de nombreux organes. Elle peut être responsable de nombreux types de complications, d'aggravation progressive au cours de la vie selon FERNER [91]. Les plus fréquentes sont les complications neurologiques (déclin cognitif multifactoriel), cardiovasculaires (causées par l'hypertension artérielle, les sténoses des artères rénales), orthopédiques (déformation osseuse). Les patients porteurs de NF1 ont une espérance de vie plus courte que la population générale (15 à 20 ans selon RASMUSSEN [92], bien que difficile à quantifier). Les principales causes de

mortalité chez ces patients sont liées aux complications cardiovasculaires, ainsi qu'à la survenue de néoplasies (en particulier de gliomes des voies optiques [93] et de leucémies aigues myéloïdes [94]). De plus, ces patients présentent également un risque augmenté de développer une TMGNP.

En revanche, les patients porteurs de neurofibromes cutanés ont un risque trois plus élevé d'être porteurs de neurofibromes plexiformes, à partir desquels se développent les TMGNP dans 90% des cas. Ces neurofibromes sont profonds, développés le long des nerfs et plexus de gros calibre, souvent congénitaux. La présence de neurofibromes plexiformes chez un individu multiplie environ par 20 le risque de développer une TMGNP [95], puisqu'un neurofibrome plexiforme présente un risque de transformation en TMGNP d'environ 10 % selon l'étude MC GAUGHRAN [96]. Ce risque élevé de transformation pose le problème des modalités et du rythme de surveillance de ces neurofibromes.

La transformation maligne doit être évoquée systématiquement devant : l'augmentation de taille d'un neurofibrome plexiforme ou l'apparition de symptômes (douleur ou phénomènes compressifs, et ce en fonction de la localisation tumorale), tout en sachant que ces symptômes ne sont pas spécifiques d'une transformation maligne. Pour le diagnostic de transformation, l'apport de l'imagerie est parfois marginal et seule la biopsie va permettre le diagnostic de certitude.



Figure.20 [90] : Montrant des tâches café au lait



Figure.21 [90]: Lentigines axillaires



Figure.22 [90]: Neurofibrome plexiforme

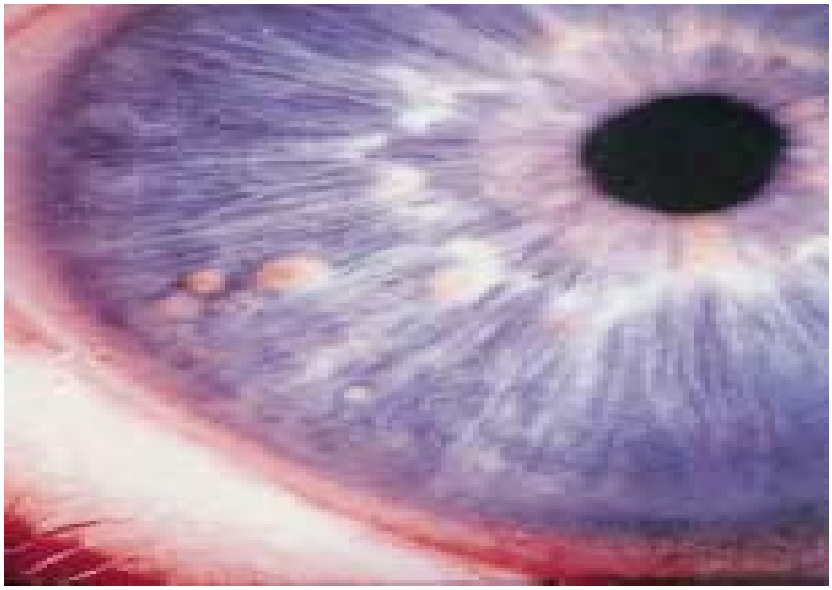


Figure.23 [90] : Hamartomes iriens ou nodules de Lisch

Dans une série d'études de 120 cas, DUCTAMAN et al [5] ont constaté que 81% des cas avaient des antécédents de neurofibrome.

Dans la série de DOORN et al (22 cas) [97], les TMGNP ont été diagnostiqués avec NF1chez 50% des patients.

HRUBAN et al (43 cas) ont rapporté [48] que 47% des patients avait une NF1 associée avec 14% de ces patients ayant une histoire familiale de neurofibromatose.

PORTER a rapporté (80 cas) [4] que les patients atteints de NF1 ont été identifiés par la présence de certains traits caractéristiques sur la base des critères de diagnostic pour NF1, telles que taches au café de lait, nodules de Lish, neurofibrome multiple et une positive histoire de famille de NF1.

Dans notre étude, il n'y avait aucun signe de NF1. FREIDRICH et al [45] à propos de 8 cas pédiatriques ont rapporté que le motif de consultation principal était une douleur et toutes ces tumeurs sont nées d'un neurofibrome plexiforme.

CHARAFEDINE et al ont rapporté [91] un cas d'un enfant tunisien âgé de 6 ans ayant une NF1, qui a consulté pour une tuméfaction douloureuse au niveau du creux sus sternal (Tableau X).

Tableau X : Montrant des rares cas de TMGNP à localisation abdominale associés à une NF1.

Série	Age /sexe	Symptômes	Localisation	Hispathologie
Nagao et al [60]	23/M	Douleur abdominale	Mésentère	TMGNP avec NF1 plexiforme
Wu et al [99]	56/M	Douleur abdominale plus engourdissement de la jambe gauche	Mésentère et rétropéritoine	TMGNP
Kim et al [59]	31/F	Masse et douleur abdominal	Mésentère	TMGNP
Kumar et al [98]	34/F	Douleur abdominal	Mésentère	TMGNP avec NF1 plexiforme

3-Les TMGNP en territoire irradié :

La radiothérapie externe (RTE) est un facteur de risque classique de survenue de sarcome de tissus mou. On estime que le risque global de survenue d'un STM en territoire irradié est d'environ 2%, dans un délai médian de 10 ans. Des survenues précoces dès la première année ont été rapportées par GLADDY [37]. Parmi l'ensemble des STM « radio-induits », les TMGNP représentent entre 5 et 10% des cas selon les séries de GLADDY [37] et RIAD [100].

Une quinzaine de « case reports » de transformation maligne de Schwannomes vestibulaires (tumeurs bénignes) en TMGNP, après une irradiation stéréotaxique ou une radiochirurgie ont été également rapportés dans la littérature par PUATAWEEPONG [101]. L'âge médian au diagnostic des TMGNP radio-induits semble plus élevé que chez les autres groupes (49 ans en

médiane [44]), peut être expliqué par le contexte thérapeutique antérieur et le délai de survenue.

Dix pour cent des TMGNP sont radio-induites et surviennent, après un délai moyen de 15 ans, dans un territoire irradié chez des patients ayant subi une radiothérapie [5,40, 41, 42,43] (Tableau XI)

Tableau XI: Montrant des cas d'âge pédiatriques radio-induites

Auteurs	Année	Sexe	Age diagnostic TMGNP	Localisation	NF1	Age de rayonnement
Ricci et al [102]	1984	M	10	Rétropéritonéal	Oui	21 mois (ganglioneurome)
Navaro et al [103]	2000	F	13	Thoracique	NR	19 mois (neuroblastome)
Navaro et al [103]	2000	F	12	Rétropéritonéal	NR	6mois (neuroblastome)

VII-Apport de l'imagerie :

Aucune méthode d'imagerie ne permet de différencier avec certitude les lésions bénignes des lésions malignes, bien que l'imagerie par résonance magnétique ait néanmoins considérablement amélioré les performances.

Le rôle de l'imagerie est de suggérer une possible lésion maligne, de déterminer l'extension locale et à distance afin d'adapter la démarche thérapeutique et l'étendue du geste chirurgical, d'évaluer la réponse au traitement, et de détecter les récidives [104].

1-Radiographie standard :

Les radiographies sont peu utiles au diagnostic car généralement normales [105]. Elles permettent de faire le diagnostic de « débrouillage » (élimination de tumeurs osseuses, fractures….), de visualiser une opacité dans les parties molles avec parfois une déformation au niveau de la corticale osseuse. Les seuls éléments évocateurs mais très rarement observés sont la visibilité d'une masse fusiforme délimitée par la graisse et des anomalies osseuses en cas de neurofibromatose de type 1.

Chez l'une de nos patients, la radiographie standard a montré l'empreinte osseuse de la masse des parties molles.

2-Echographie :

L'échographie permet d'orienter le diagnostic vers une masse des parties molles non spécifique, qui nécessite la poursuite des explorations (scanner, IRM), et de réaliser des actes interventionnels (biopsies….)

L'échographie montre des masses hypoéchogènes homogènes qui peuvent avoir des zones d'hémorragie, de nécrose et de calcifications [106]. Un signe cible échographique n'est pas toujours présent [107].

Intérêt :

De faire la distinction entre schwannome et neurofibrome, les tumeurs malignes de la gaine des nerfs périphériques sont rares et habituellement secondaires à la dégénérescence maligne d'un neurofibrome. Certains critères peuvent orienter le diagnostic vers un schwannome ou un neurofibrome. Typiquement, les schwannomes sont hypoéchogènes, homogènes, à bords nets

et réguliers. Un renforcement postérieur peut se voir dans 50% des cas, avec réfraction sur les bords. Pour le neurofibrome, l'aspect échographique est superposable à celui du schwannome mais il est individualisé par l'absence de renforcement postérieur, en arrière de la lésion, et l'irrégularité des contours lors des neurofibromes plexiformes. Les tumeurs malignes sont très souvent, nettement hypoéchogènes, mal limitées et hétérogènes [108].

Une étude tunisienne en 2009 [109] avait rapporté que les tumeurs malignes sont très souvent, nettement hypoéchogènes, mal limitées et hétérogènes sur l'échographie.

Une étude française en 2005[110] avait montré que L'échographie permet d'orienter le diagnostic vers une masse des parties molles non spécifique, qui nécessite la poursuite des explorations

3-La Tomodensitométrie : [110]

Elle permet de localiser la tumeur, de préciser sa taille, son extension, ses rapports avec les structures anatomiques avoisinantes, en particulier l'os et les pédicules vasculo-nerveux, de confirmer une hypothèse diagnostique échographique, de rechercher d'autres localisations surtout en cas de neurofibrome plexiforme.

En effet, elle apparaît comme d'une densité homogène ou légèrement inhomogène avec rehaussement de la périphérie et de la portion centrale. En raison de sa faible résolution dans les paries molles, elle a été supplantée par l'IRM.

Le scanner n'est pas l'examen de choix dans l'étude de ces tumeurs devant un aspect variable indépendamment de la localisation.

4-L'imagerie par résonance magnétique [111, 112]

L'IRM constitue l'examen de choix pour étudier l'extension locorégionale de la TMGNP et préparer le geste chirurgical d'exérèse. Les 4 caractéristiques qui orientent vers une TMGNP plutôt que vers un neurofibrome sont :

- Une taille ≥ 5 cm.
- Un rehaussement périphérique;
- Des zones œdémateuses péri-lésionnelles et
- Des zones kystiques intra-tumorales (hémorragies ou nécrose).

Si 2 à 4 des critères ci-dessus sont présents, il existe une probabilité élevée de malignité (spécificité 90%, sensitivité 61%). Pour les patients porteurs d'une NF1, une hétérogénéité en T1 est également en faveur d'une lésion maligne.

Devant une suspicion clinique de TMGNP, la réalisation d'une IRM est systématique, et ce avant toute biopsie ou tout acte thérapeutique.

Elle apporte des informations :

➢ Anatomiques, en repérant les limites de la tumeur, sa localisation sur le trajet d'un nerf, avec la visualisation du nerf afférent et efférent.

➢ Sur la nature, en faveur de la bénignité (neurofibrome ou schwannome), aspect fasciculé avec la présence de signes comme le « split fat sign » (lésion entourée d'une collerette graisseuse), ou le signe de la cible (périphérie tumorale d'aspect myxoïde en hypersignal T2 et centre de la lésion, tissu fibro-collagénique, en hyposignal T2). (Fig. 24, 25, 26)

➢ Sur la nature, en faveur de la malignité : la taille supérieure à 5cm, la présence d'œdème péritumoral, de prise de contraste périphérique tumoral, la présence de nécrose intratumorale, et l'invasion de structures adjacentes. Dans les études rétrospectives, ces signes ont tous des sensibilités de l'ordre de 60%, et des spécificités entre 80 et 90% pour la distinction neurofibrome /TMGNP. Toutefois, aucun signe radiologique n'est parfaitement sensible ou spécifique pour le diagnostic de la transformation en MPNST. Cependant tous les auteurs s'accordent à dire que ni le scanner ni l'IRM ne permettent un diagnostic de certitude (Tableau XII).

Tableau XII [20]: les éléments radiologiques (IRM) différentiels entre tumeurs bénigne et maligne des gaines des nerfs périphériques.

	Tumeur bénigne	**Tumeur maligne**
Bords	Bien limités	Mal limités
Œdème des tissus mous adjacents	Absent	Présent
Remaniements internes	Surtout dans les vieux schwa nome	Fréquents
Rehaussement	Variable	Annulaire (nécrose centrale) / hétérogène
Aspect fasciculé	Fréquent	Rare
Signe de la cible	Fréquent	Rare et alors focal
« Split fat sign »	Fréquent	Rare

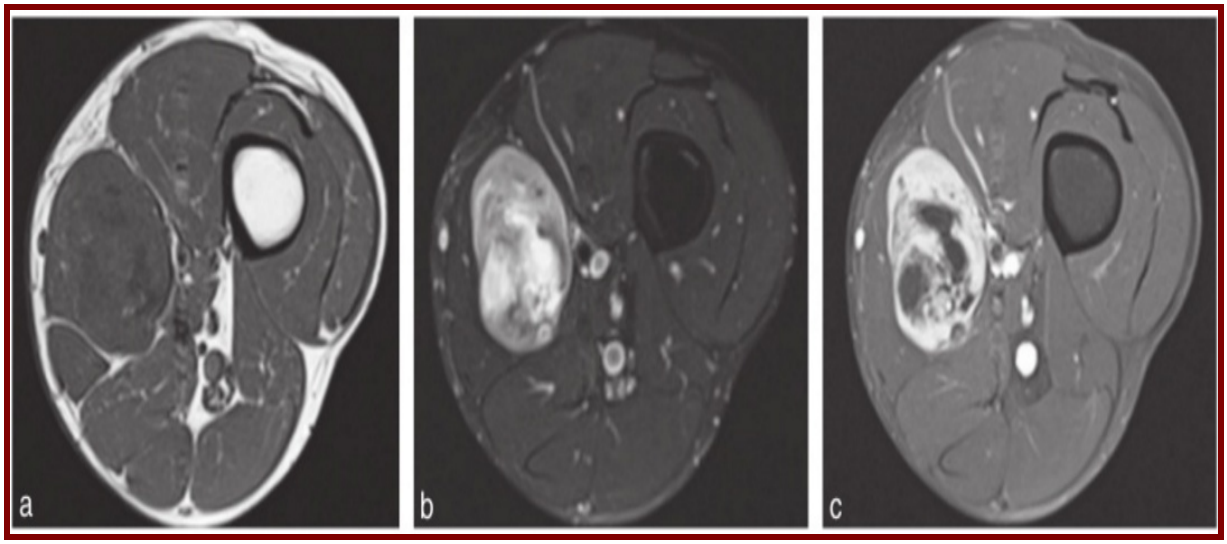


Figure.24 [20]: Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques. Notez l'hypersignal T1 spontané (hémorragie) (a) et nécrose hyperintense en T2 (b) et bien visible après contraste (c).

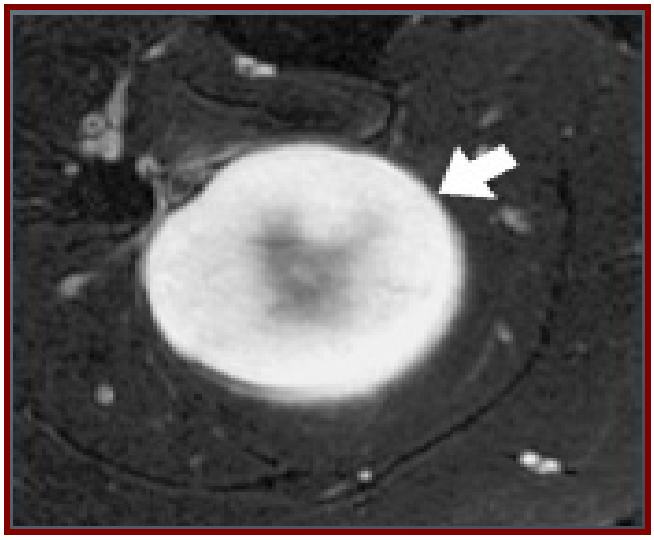


Figure.25 [87] (T2-IRM) : Montrant Un centre hypo avec une périphérie hyperintenses « Signe cible » dans un neurofibrome plexiforme bénigne du nerf tibial.

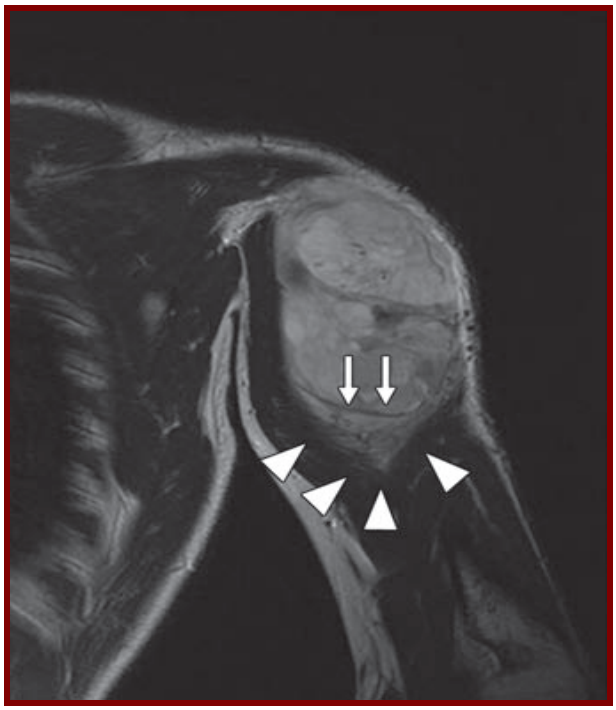


Figure.26 [112] : IRM (T2) du bras gauche montrant la présence d'un œdème péri-lésionnel comme zone (pointes de flèches) hors de la zone de faible intensité du signal (flèches).

Une série tunisienne [110] avait rapporté que les TMGNP présentent le plus souvent des bords irréguliers d'aspect infiltrant et le signal est variable en T1 et en hyper T2 avec une hétérogénéité marquée. Cependant dans notre étude, la tumeur était mal limitée à bords irréguliers dans tous les cas.

Une série américaine [112] avait rapporté que les caractéristiques de malignité sur l'IRM étaient la taille de la tumeur plus de 5 cm avec des marges mal limitées, l'hétérogénéité intra-tumorale, la présence des zones kystiques, l'œdème péri-tumoral, le rehaussement périphérique et l'absence d'aspect fasciculé ou signe de cible, ceci concorde aussi avec la série de WASA et al [112].

STARK et al [58] ainsi que HURBAN et al [48] ont rapporté dans leurs études que l'imagerie de TMGNP (Scanner, IRM) correspond à celle des sarcomes des tissus mous, l'IRM est un déterminant plus précis des TMGNP que le scanner. Le scanner est utile pour évaluer l'infiltration des structures osseuses.

FREIDRICH et al [45] ont mentionné l'importance de l'IRM dans son étude, surtout devant la transformation maligne d'un neurofibrome plexiforme.

Les autres séries [5,41, 42, 43] ont rapporté que L'IRM est l'examen d'imagerie de choix pour faire la distinction entre les TMGNP et les autres diagnostics différentiels. Mais ses séries n'ont pas décrit leurs résultats. Très peu d'études se sont intéressées à l'apport de l'IRM dans les tumeurs des gaines des nerfs périphériques.

Dans le cas pédiatrique rapporté par LECHQAR et al [53], l'IRM était en faveur d'une masse tumorale hémorragique des parties molles postérieures de la cuisse, englobant le muscle biceps crural, le nerf grand sciatique et respectant les autres muscles, le fémur et le pédicule vasculaire.

DE CAMBOURG et al [57] ont rapporté le cas d'un jeune adulte âgé de 27 ans, chez lequel l'IRM lombaire, avait montré une volumineuse masse tumorale hétérogène de 7 cm développée dans l'épaisseur du muscle psoas droit, avec des petites formations tumorales fusiformes dans les muscles grands fessiers droits et psoas gauche, évoquant des tumeurs développées le long des nerfs somatiques.

5-Artériographie : [114]

Elle n'est actuellement plus pratiquée, mais une vascularisation anarchique, avec présence de shunts artérioveineux était un critère en faveur de la malignité de la lésion. Elle Peut montrer une vascularisation anarchique très variable. Elle continue à être utile dans le bilan pré opératoire quand on prévoit des difficultés d'exérèse.

6- Place du PET-TDM au 18 FDG (La fluorodeoxyglucose positron emission tomography) : [115, 116]

Le principe repose sur la quantification du glucose dans la cellule tumorale, c'est une technique non invasive utile dans la surveillance périodique des malades atteints de NF1. Elle permet de détecter une transformation maligne d'un neurofibrome [91].

Une littérature assez récente témoigne de l'apport de l'imagerie fonctionnelle par le PET-TDM au 18-FDG pour le diagnostic différentiel entre un neurofibrome et une MPNST. Dans la première large évaluation publiée par FERNER en 2008 (116 lésions [116]), la sensibilité du PET-TDM au 18 FDG était de 89% et sa spécificité de 95% pour la détection des lésions malignes développées sur NF1, mais le principal problème posé par cette technique est la non reproductibilité de l'unité de mesure (la captation de glucose marqué, ou SUV max), qui est variable d'une machine à l'autre, et rend donc impossible la définition d'un seuil de SUV qui orienterait vers la malignité. Récemment, une étude rapportée par COMBEMALE [104] a mentionné des résultats intéressants en utilisant, sur 145 lésions, un paramètre semi quantitatif, le rapport T/L (SUV max tumorale/ SUV moyenne du foie), paramètre reproductible, qui a objectivé une valeur prédictive négative de malignité de 98,8% pour un rapport <1,5 (Fig.27, 28, 29).



Figure.27 [87] :-PET-FDG Légère absorption FDG dans plusieurs neurofibromes bénins (flèches noires), mais l'absorption intense dans un MPNST le long du nerf sciatique droite (flèche blanche)



Figure.28 [87] :-PET-FDG. Augmentation de l'absorption du FDG (SUV = 4,2) dans un MPNST au sein du psoas gauche muscle (flèche).

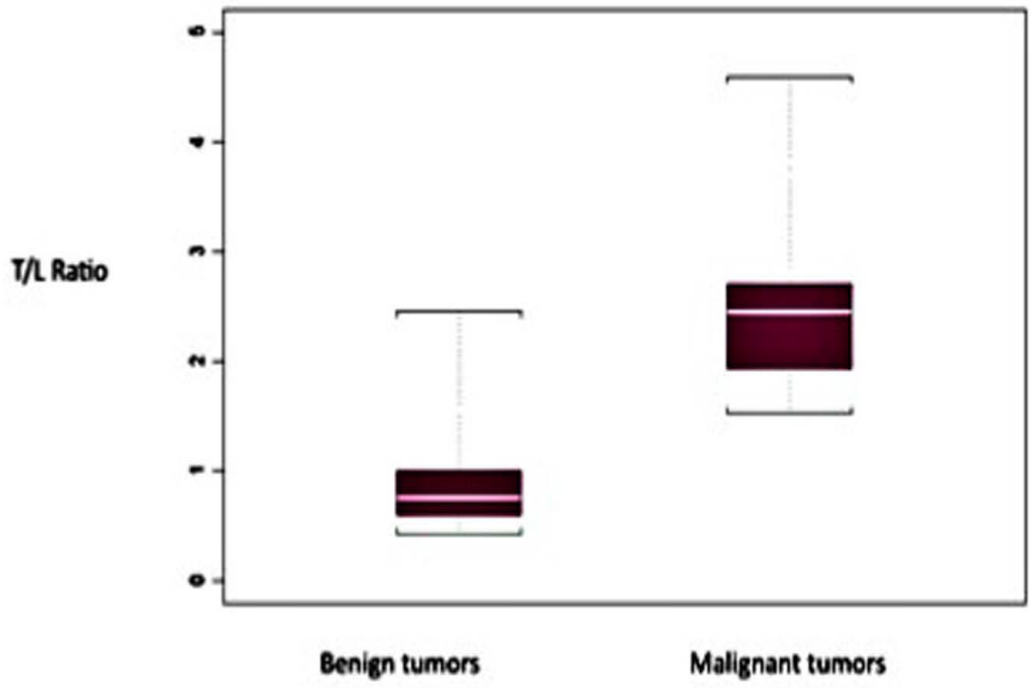


Figure.29 [104] : Rapport T/L dans les lésions bénignes et malignes en moyenne.

En pratique, le PET-TDM au 18-FDG, en complément de l'IRM, semble apporter des arguments supplémentaires permettant d'évoquer le diagnostic de transformation maligne d'un neurofibrome préexistant, mais il n'existe pas actuellement de recommandations sur son utilisation dans la surveillance systématique des patients atteints de NF1 [91].

VIII- Profil histologique :

L'étude anatomopathologique est indispensable pour le diagnostic positif, les TMGNP ont été parmi les plus difficiles diagnostics de tumeurs des tissus mous à faire en raison de l'absence de critères morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires entièrement spécifiques pour ces tumeurs.

Le diagnostic de certitude de malignité ne peut être porté que par une biopsie de la lésion suspecte. Cette technique a largement montré son efficacité dans le diagnostic des STM [117,118], mais nécessite une lecture par un pathologiste entrainé.

Il s'agit de lésions morphologiquement polymorphes pouvant rappeler l'aspect des différentes cellules constitutives du nerf

1-La biopsie : [119]

La biopsie est l'étape primordiale dans le diagnostic des TMGNP car une biopsie mal faite peut avoir d'énormes conséquences.

Le but ultime de toute biopsie est de mettre le pathologiste ; à qui revient la responsabilité finale du diagnostic ; dans les meilleurs délais pour y parvenir. Il est important de réaliser une biopsie parce qu'aucune stratégie thérapeutique ne saurait être entreprise sans diagnostic de certitude, donc sans preuve histologique.

La biopsie est une étape déterminante dans la démarche diagnostique et la prise en charge des TMGNP. Elle consiste à prélever une quantité suffisante de tissus tumoraux afin de confirmer le caractère bénin ou malin de la tumeur,

d'établir son origine nerveuse, de définir le type de chirurgie à envisager, de discuter d'un traitement néo adjuvant (préopératoire).

C'est un acte «spécialisé » qui doit, de préférence, être réalisé par le chirurgien en charge de l'intervention future, en étroite collaboration avec un radiologue et un anatomopathologiste expérimentés dans ce domaine de tumeurs.

Elle peut être réalisée :

- ✓ Soit par voie **percutanée** (ponction) sous scanner ou échographie,
- ✓ Soit de manière **chirurgicale** (Incisionelle ou exérèse).

a- La biopsie par voie percutanée sous scanner ou échographie :

La biopsie percutanée sous scanner ou sous échographie (lorsque la lésion est profonde) peut être préconisée en première intention. Réalisée sous anesthésie locale, cette technique permet de prélever le matériel tumoral à l'aide d'un trocart, évitant ainsi les complications locorégionales rencontrées dans le cadre d'une biopsie chirurgicale.

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

b- La biopsie chirurgicale :

Longtemps considérée comme un standard dans la démarche diagnostique des sarcomes, la biopsie chirurgicale trouve son indication que lorsque la biopsie percutanée ne permet pas de prélever suffisamment de matériel tumoral.

Réalisée sous anesthésie générale, la biopsie chirurgicale permet le prélèvement d'une quantité suffisante de tissus tumoraux et autorise la définition du degré d'agressivité (le grade) de la tumeur. Cependant, l'abord chirurgical présente parfois un risque d'hématome, de surinfection et de dissémination tumorale au niveau de la cicatrice cutanée.

La biopsie chirurgicale peut être de deux formes :

- "**Incisionnelle**" : C'est la technique la plus courante, l'intervention consiste en une petite incision permettant de prélever un petit fragment de la lésion suspecte.

- **"Excisionnelle"** ou **"exérèse"** : Uniquement réservée aux tumeurs mesurant moins de 3 cm. L'intervention consiste en une incision autorisant le prélèvement intégral de la lésion suspecte. Elle est peu recommandée.

En pratique, nous pensons que même pour des tumeurs de moins de 3cm, il est raisonnable de ne pas pratiquer d'exérèse- biopsie. Le risque de surprise histologique de malignité d'une petite masse anodine n'est plus exceptionnel.

Chez l'enfant, les choses seraient plus difficiles comme le montre le 3ème cas où une petite masse du coude a été malheureusement réséquée en première intention par un chirurgien non entrainé à ce type de pathologie.

Une série américaine de GARETT en 2005[121] a rapporté que la biopsie percutanée, est une technique par laquelle plusieurs échantillons de tissus peuvent être obtenus, moins invasive par rapport à la biopsie ouverte, la biopsie reste un moyen utile dans le diagnostique des tumeurs pédiatriques. Dans de nombreux cas, elle peut remplacer une biopsie chirurgicale car le tissu obtenu par biopsie percutanée est généralement suffisante pour toutes les procédures de

diagnostic, qui comprit celles effectuées pour l'analyse de l'histopathologie, l'immunohistochimie et la pathologie moléculaire (RT-PCR). Les complications de cette procédure sont rares. Elle a une valeur limitée pour l'obtention de diagnostique des lésions bénignes, parce que la bénignité ne peut être exclue sur la base de l'imagerie seule. La biopsie percutanée peut aider à décider si la résection est justifiée.

Une étude australienne pédiatrique à propos de sarcome de tissu mou (en dehors du rhabdomyosarcome) dont les TMGNP font partie [122], avait rapporté que dans la plupart des cas une biopsie à l'aiguille est suffisante pour obtenir des tissus de diagnostic, et la précision de biopsie à l'aiguille est excellente, avec une grande sensibilité et spécificité. Le site de biopsie doit être choisi de telle sorte que la piste se situe dans le domaine de la future résection. Si une biopsie à l'aiguille ne constitue pas un diagnostic, une biopsie chirurgicale est nécessaire.

BALACHANDRAN et al [123] ont rapporté que la biopsie peut être effectuée seulement après l'évaluation par l'IRM pour assurer une bonne visualisation des structures vitales au niveau du site de biopsie. Les modalités de biopsie comprennent l'aspiration à l'aiguille fine (FNA), la biopsie d'incision, et la biopsie d'exérèse. La biopsie à l'aiguille fine a été jugée insuffisante pour obtenir un diagnostic pathologique, elle peut être recommandée si ce geste est assuré par une équipe multidisciplinaire. Selon son étude la biopsie d'incision à plus d'avantages, elle permet un échantillonnage plus large de la tumeur, de prélever une quantité suffisante de tissus tumoraux, d'évaluer le degré d'agressivité de la tumeur et parfois préciser le nerf d'origine.

Dans la littérature, peu d'informations sont disponibles sur la gestion et la technique utilisée de la biopsie dans ce type de tumeur.

2- Aspects macroscopiques : [98, 115,124]

L'aspect macroscopique de TMGNP est très variable, peut se présente similaire à d'autres sarcomes des tissus mous. Ces tumeurs sont morphologiquement polymorphes pouvant rappeler l'aspect des différentes cellules constitutives du nerf. Il s'agit de tumeurs fusiformes ou globuleuses, souvent très fermes, pseudo-encapsulées, beiges ou grisâtres à la coupe, les remaniements nécrotico-hémorragiques sont fréquents. Ce sont des tumeurs d'assez grande taille de 6-10 cm en moyenne dépassant souvent 5 cm de grand axe. Ces lésions peuvent envahir les parties molles avoisinantes (Fig.30).

Lorsque le nerf n'est pas identifié, l'aspect tumoral devient celui d'un sarcome du tissu mou non spécifique.

L'identification du nerf d'origine n'est pas toujours possible. En effet, HRUBAN [48] n'a pas identifié le nerf porteur de ces tumeurs dans 10% des cas et NAMBISAN [125] dans 39% des cas.



Figure.30 [126] : Aspect macroscopique d'une TMGNP

a- la première masse avait un aspect kystique et gélatineux, avec des remaniements nécrotico-hémorragiques

b- la seconde masse était surmontée d'un lambeau cutané pigmenté, avec à l'ouverture un aspect blanchâtre élastique**.**

3-Aspects microscopiques : [6, 20, 115]

Ces tumeurs rappellent les aspects observés dans les fibrosarcomes, l'aspect histologique est très hétérogène car les cellules présentent des degrés variables de différenciation schwannienne, fibroblastique ou périneuriale.

Il s'agit d'une prolifération fasciculée (dite « en arrête de poisson ») constituée de cellules fusiformes, les aspects architecturaux classiques (mais non pathognomoniques) comprennent :

- ✓ Une densité cellulaire variable sous la forme d'une alternance de faisceaux densément cellulaires et hypo-cellulaires, voir myxoïdes

- ✓ Une organisation cellulaire variable : nodulaire, en boucles ou avec des enroulements rappelant une différenciation tactile élémentaire
- ✓ Une disposition palissadique des noyaux, classique mais souvent focale et retrouvée dans moins de 10 % des cas
- ✓ Une prolifération cellulaire concentrique autour des vaisseaux
- ✓ Une extension péri et intra-neurale.

Typiquement les cellules fusiformes ont des contours irréguliers, un noyau asymétrique courbé, ondulé ou en virgule et présentent un cytoplasme peu coloré, à limites mal visibles (Fig.31, 32). Le degré d'anisocytose et d'anisocaryose est variable, tout comme le nombre de mitoses (mais en général > 4/10 HPF). Dans 75% des cas on retrouve des plages de nécrose, ainsi que des figures mitotiques. La cellularité peut être variable au sein d'une même tumeur. En cas de NF1 associé le diagnostic de malignité repose sur la cellularité et l'activité mitotique.

Dans environ 15 % des cas, des éléments hétérotopiques sont présents (rencontrés le plus souvent dans un contexte de NF1 : fibres musculaires striées (dénommée « Tumeur de Triton maligne », des îlots de cartilage ou d'os mature ou plus exceptionnellement des glandes mucosécrétantes (MPNST glandulaire), de rares cas de MPNST présentent une différenciation périneurale. Par ailleurs, Les TMGNP type épithélioïdes sont une variante rare < 5 % (non associée à la neurofibromatose de type 1). La présence d'une composante hétérotopique dans les TMGNP n'a pas été étudiée en tant que facteur pronostic.

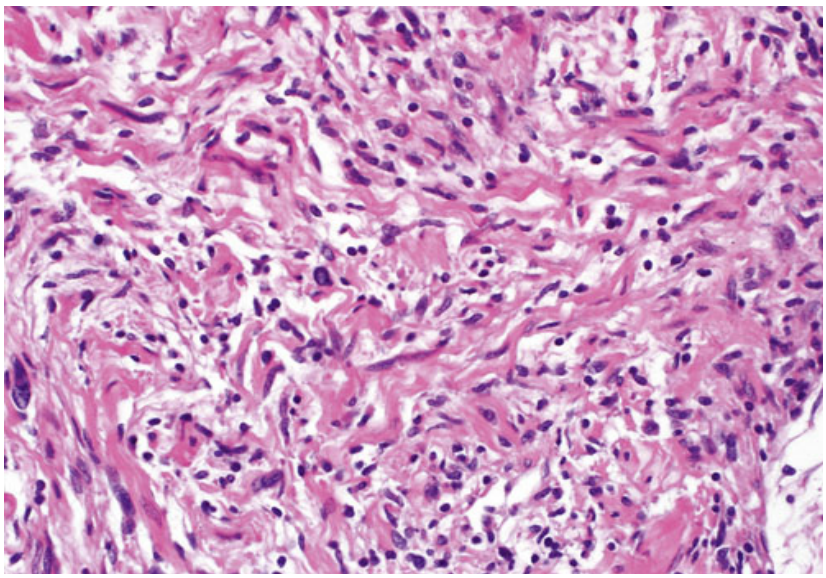


Figure.31 [115] : aspect microscopique de TMGNP, contenant des cellules de broche disposés dans l'entrelacement faisceaux et les cellules tumorales contenant avec hyperchromatique, agrandies noyaux et les contours ondulés, X400

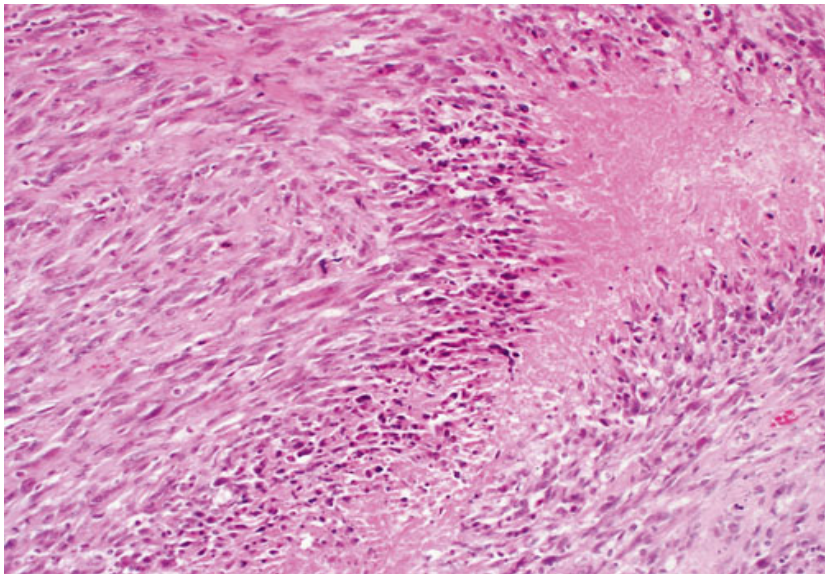


Figure.32 [115] : MPNST avec des zones de nécrose géographique, X200

4- L'immunohistochimie :

IL n'y a pas de marqueurs spécifiques de TMGNP. Cependant plusieurs marqueurs sont souvent utilisés afin de différencier ces tumeurs des autres diagnostics différentiels (mélanome, fibrosarcome, synovialosarcome monophasique, léiomyosarcome ou plus rarement neurofibrome et schwanome cellulaire) [20].

Les marqueurs les plus souvent utilisés sont la protéine S100 qui est positive dans environ 50 à 60% des TMGNP conventionnelles. Cette positivité est en règle focale intéressant un petit nombre de cellules (excepté pour les TMGNP épithélioïdes) **(**Fig.33). Les autres marqueurs comme la protéine basique de myéline (MBP), la Leu7 sont positives dans 50% des cas, alors que le marqueur HMB45 et le cytokératine sont négatifs [6]. Une variété de protéines de régulation du cycle cellulaire peut également être détectée par l'immunohistochimie, faisant la différence entre des tumeurs de haut et de bas grade. La p16 et p27 ont tendance à être positives en bas grade de TMGNP, alors que l'expression de p53 nucléaire surtout en haut grade de ces tumeurs [115].

Par ailleurs, les éléments hétérotopiques présentent des marquages spécifiques : la tumeur de Triton maligne exprime la desmine et la myogénine. Les éléments épithéliaux dans une TMGNP glandulaire expriment les pankératines et l'EMA (Epithelial Membrane Antigen). La classification histo-pronostique repose sur l'évaluation de la différenciation tumorale, de l'index mitotique et de la nécrose tumorale (système de *grading* des tumeurs des tissus

mous de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer [FNCLCC]) [6,41, 115].

Une analyse multivariée récente a montré que la survie à cinq ans des patients ayant une MPSNT dépendait de la taille tumorale et du niveau d'expression de la P53 en immunohistochimie [127].

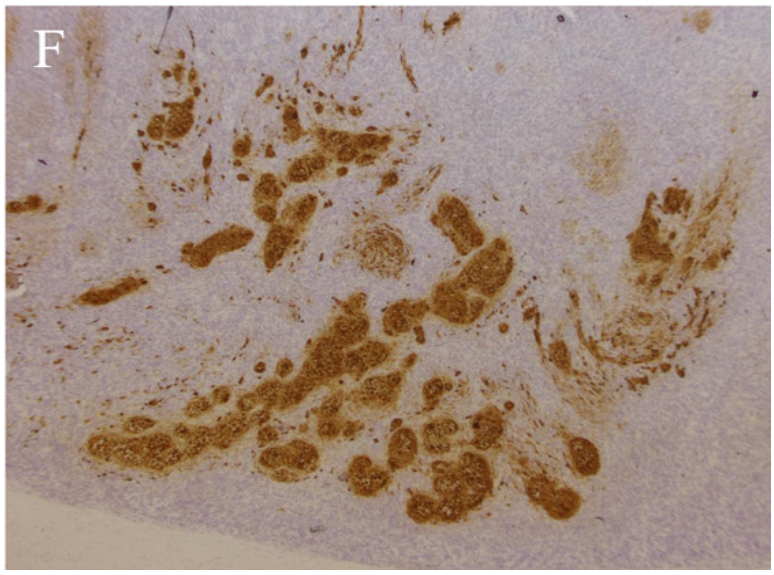


Figure.33 [6] : Expression immunohistochimique focale de la protéine S100

5-Les variantes des TMGNP

a-TMGNP type épithélioïde [2, 6, 49 ,115]

Les TMGNP épithélioïdes sont une variante très rare (< 5 % des TMGNP), non associée à la neurofibromatose de type 1 ou à une tumeur bénigne des gaines des nerfs, de localisation sous-cutanée dans 2/3 des cas (bien limitée) et profonde dans 1/3 de cas (moins bien limitée) et de taille variant de 1

à 14 cm (moyenne : 5 cm), touchant surtout les gros troncs nerveux (nerf sciatique et plexus brachial).

Histologiquement, il s'agit d'une prolifération uninodulaire (forme superficielle), ou multinodulaire mal limitée (forme profonde) constituée de grandes cellules épithélioïdes agencées en cordon sou nids cohésifs, séparés par un stroma fibromyxoïde. Les cellules ont un cytoplasme abondant éosinophile ou amphophile, un gros noyau vésiculaire avec un nucléole net, pouvant prendre un aspect pseudomélanocytaire (Fig.34).

L'immunohistochimie montre une expression diffuse de la PS100 (Fig. 35) et NSE (Neuron specific enolase), mais sans expression des autres marqueurs mélaniques. À noter, une expression focale possible des cytokératines dans cette forme épithélioïde et une perte d'expression de la protéine INI-1 (SMARCB1) dans 50 % des cas.

Dans ces formes épithélioïdes, les problèmes de diagnostic différentiel se font avec :

- ✓ Un mélanome : Il faut rechercher une lésion de mélanome in situ (si superficiel) et d'antécédent de mélanome cutané ou muqueux et La positivité des marqueurs mélaniques (HMB45, Melan A, PNL2)
- ✓ Un carcinome : Il faut rechercher les antécédents carcinomateux et la positivité des marqueurs épithéliaux.
- ✓ Un sarcome à cellules claires : La présence d'un transcrit de fusion *EWSR1-ATF1* ou *EWSR1-CREB*, lié à une translocation spécifique t (12 ; 22) ;

- ✓ Un sarcome épithélioïde : La positivité diffuse des marqueurs épithéliaux et perte d'expression de la protéine INI-1(SMARCB1).

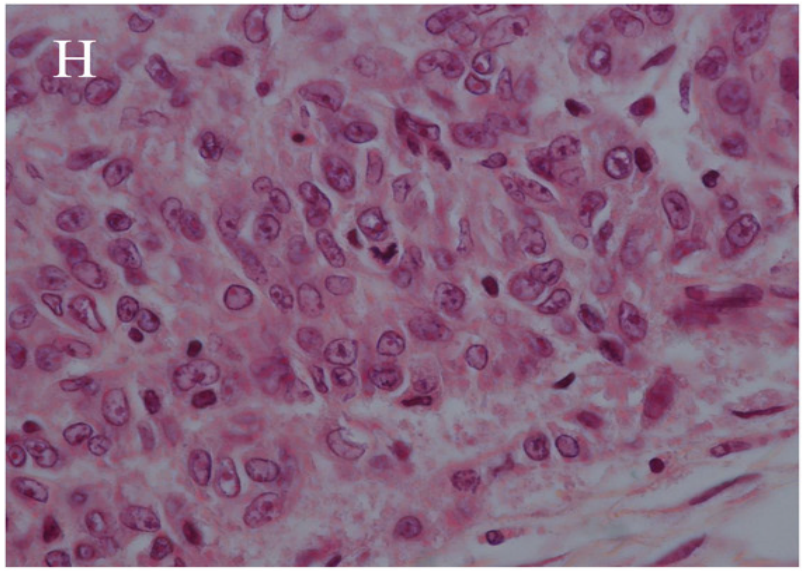


Figure.34 [6] : Les cellules tumorales sont épithélioïdes et présentent un cytoplasme éosinophile avec un noyau comportant un nucléole volumineux. De nombreuses mitoses sont présentes



Figure.35 [6] : Expression immunohistochimique intense et diffuse de la protéine S100

b-Tumeur maligne Triton [128, 129] :

C'est une variante avec différenciation rhabdomyoblastique appelée tumeur « triton », de haut degré de malignité, récidivante, métastasiante et de mauvais pronostic. Elle peut être sporadique mais surtout associée à une NF1 [115]. WOODRUFF et al [130, 131] ont proposé la classification tumeur maligne à triton, en établissant trois critères :

- Tumeur avec atteinte du nerf périphérique chez un patient NF1.
- La majorité des cellules de la tumeur sont les cellules de Schwann.
- la présence de rhabdomyoblastes.

Les tumeurs malignes triton sont composées d'un stroma typique de MPNST, avec la caractéristique ajoutée de rhabdomyoblastes, qui apparaissent généralement rondes avec un cytoplasme éosinophile, les cellules sont allongées avec des stries transversales, les sarcomères peuvent être démontrées ultrastructuralement (ME).

Les éléments rhabdomyoblastiques sont généralement positifs, tels que la desmine, la myoglobine ou de l'actine de muscle (Fig.36, 37)

L'immunohistochimies montre une positivité pour les marqueurs desmine, MYOD1, musculaire spécifique actine (MSA), et myogénine, la protéine S100 est positive dans 50% à 90%.

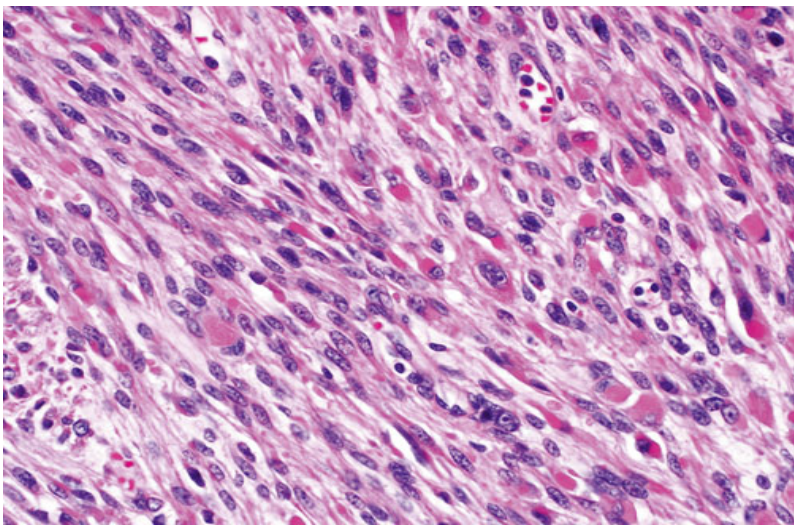


Figure.36 [6] : Tumeur maligne de triton. La lésion se compose de deux éléments abondants neuronaux et myogéniques, cytoplasme éosinophile et contours arrondis, X400

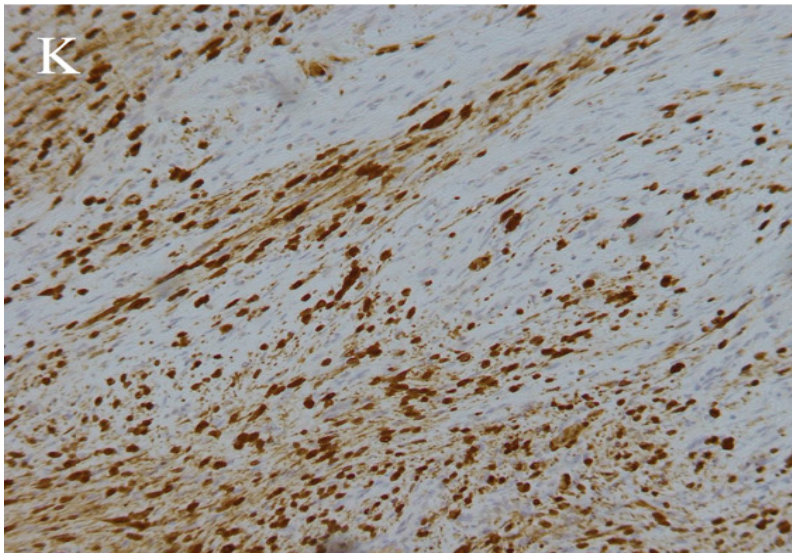


Figure .37 [6] : Expression immunohistochimique de la desmine. Les cellules rhabdomyoblastiques présentent une positivité cytoplasmique intense avec la desmine

c-TMGNP à différenciation glandulaire [115, 134,136]:

La présence de composante glandulaire dans une tumeur des nerfs périphériques, même si elles sont bien différenciées doit faire suspecter sa malignité. Un certain nombre des tumeurs de la gaine des nerfs périphériques surviennent dans le cadre d'une NF1 comme le cas de Schwannome malin glandulaire rapporté par GARRE en 1892 [132, 133]. Il s'agit d'une forme très rare dont moins d'une trentaine de cas ont été rapportés dans la littérature.

Les inflexions glandulaires sont plus fréquentes dans les formes malignes que dans les formes bénignes de tumeurs nerveuses. Le secteur glandulaire est souvent réduit. Les glandes sont revêtues d'un épithélium le plus souvent cylindrique, mais parfois cubique ou à cellules claires (Fig.38). Ces cellules épithéliales n'ont pas de critères cytologiques de malignité. Elles peuvent comporter une différenciation neuroendocrine nette avec l'expression de la chromogranine, de la sérotonine, somatostatine et parfois NSE (neuro specific enolase) les marqueurs neuro-endocrinens. Ces glandes n'ont pas d'assise de cellules myoépithéliales, à la différence des inclusions glandulaires bénignes. Les parois glandulaires, parfois kystisées mais ne sont pas revêtues par des cellules nerveuses à la différence des pseudokystes présents dans les schwannome bénin. Le principal diagnostic différentiel est le synovialosarcome biphasique [132,134]. La mise en évidence d'un transcrit de fusion spécifique des synovialosarcomes peut s'avérer nécessaire pour différencier les deux tumeurs [135].

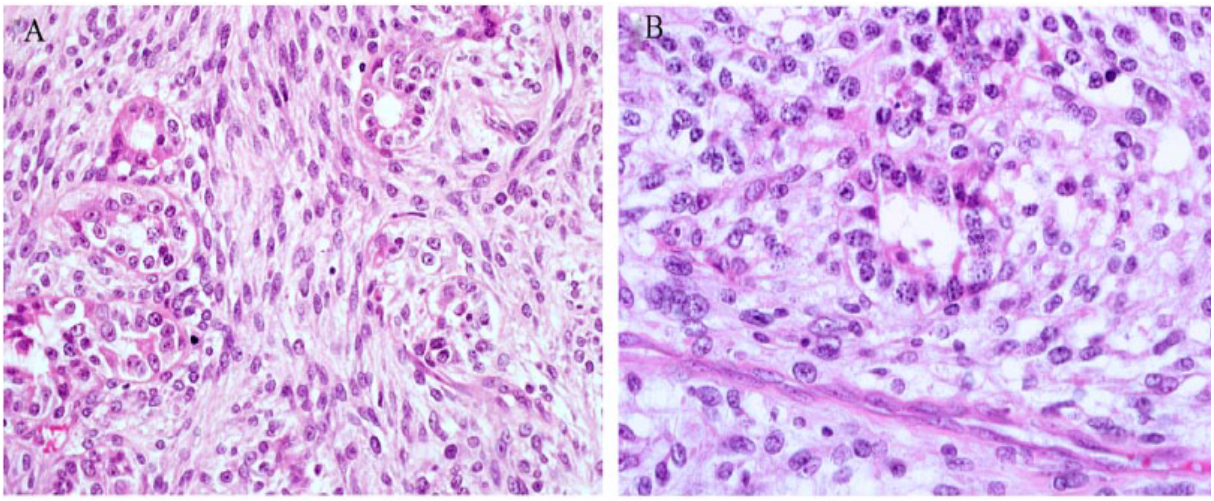


Figure.38 [136]: La composante glandulaire comprend des couches simples de cellules épithéliales cubiques avec des noyaux vésiculaires ovoïdes montrant atypie minime et des quantités modérées de cytoplasme amphiphile ou clair, et sans activité mitotique, la stratification cellulaire ou formations papillaires. Les glandes sont en grande partie bien formées, bien que plus focalement, ils aient un aspect plus primitif criblé.

d-Périneurinome malin [115, 137, 138, 139]

Les tumeurs malignes de la gaine des nerfs d'origine perineurial sont extrêmement rares (moins de 5%). Ces tumeurs ne sont pas associées à la NF1 [115,137]. Ils ont une tendance de se présenter comme de grosses tumeurs ressemblant à des sarcomes des tissus mous.

L'architecture est semblable à un périneurinome bénin, à une TMGNP type épithioidale. Les coupes histologiques montrent une tumeur partiellement circonscrite de cellules fusiformes atypiques disposées en faisceaux de balayage noyées dans une matrice mucoïde avec des verticilles focal et pléomorphisme nucléaire (moyenne index mitotique de 7/10 champs de forte puissance). Le

profil immunohistochimique et positif pour la vimentine et l'antigène de membrane épithéliale (EMA), GLUT-1 et la Claudine-1 tandis que la PS-100 est négative. [115,137, 138, 139].

Le pronostic est comparativement plus favorable que celui de la classique MPNST, les récidives et les métastases distantes ne sont pas rares [115,137].

6-Tumeurs des gaines des nerfs périphériques à malignité intermédiaire :

➢ Schwannomes mélanotiques [6, 141, 142, 143, 144] :

Se sont des tumeurs des gaines nerveuses, rarement métastasiantes, constituées exclusivement de cellules de Schwann produisant de manière variable de la mélanine [140] Malgré sa dénomination, elle est actuellement considérée comme une entité à part et non comme une variante d'un schwannome conventionnel. Certains auteurs [141] ont proposé de modifier son nom en « Tumeur maligne schwannienne mélanotique » (malignant melanotic schwannian tumor) ou en « Tumeur maligne neurectodermique mélanotique » (malignant melanotic neural crest tumor).

Génétique : une amplification ou une délétion du bras court du chromosome 2 (2p16) a été rapporté dans plus de 80 % des cas (patients présentant un complexe de Carney comme chez les cas sporadiques) dans une des plus larges séries publiées (46 patients) [142].Dans la dernière série de 40 cas publié récemment, ces tumeurs présentent un profil d'expression différent par rapport aux Schwannomes conventionnels et aux mélanomes [141].

Etiologie : La moitié des patients sont atteints par le complexe de Carney, caractérisé par une pigmentation tachetée de la peau, une suractivité endocrinienne et des myxomes. Le complexe de Carney, de transmission autosomique dominante, est lié dans la moitié des cas à des mutations germinales inactivatrices du gène suppresseur de tumeur *PRKAR1A* (17q22-24). Le second locus responsable est situé sur le bras court du chromosome 2 (2p16) mais le gène d'intérêt (probablement un oncogène) n'est pour l'heure pas identifié [142, 143].

Épidémiologie : Décrite initialement par Millar en 1932 comme « une tumeur mélanique maligne des cellules ganglionnaires sympathiques » [144], elle est actuellement classée dans les tumeurs des gaines des nerfs du fait notamment qu'elle est constituée exclusivement de cellules de Schwann. Rare (environ 200 cas publiés), cette tumeur atteint le sujet adulte avec un pic d'incidence à la 4 décade avec une légère prédominance féminine.

Localisation : La moitié des cas atteignent les nerfs spinaux et les ganglions para spinaux (cervical et thoracique notamment) suivis par le tractus gastro-intestinal (nerfs du système nerveux autonome : sympathique et parasympathique) [6]

Macroscopie : De taille variant de 1 à 7 cm (médian : 3,2 cm), ces tumeurs présentent à la coupe, une coloration noire, brune, voire bleue, avec remaniements kystiques et hémorragiques [6,141]

Microscopie : Tumeur non encapsulée composée de cellules fusiformes et/ou épithélioïdes pigmentées organisées en nids ou faisceaux. La majorité des cellules sont de taille intermédiaire, avec un cytoplasme plus ou moins abondant

éosinophile ou amphophile. La cellularité quoique variable est souvent assez importante. Les noyaux, nucléolés à chromatine fine, bien que réguliers, peuvent être hyperchromatiques. La moitié des cas contiennent des psammomes/calcosphérites (schwannome mélanotiqueps ammomateux) et la moitié de ces patients présentent un complexe de Carney [6] (Fig.39).

Immunohistochimie: Les cellules tumorales sont diffusément positives avec la PS100, HMB45 et MelanA, le marqueur de prolifération Mib1 est le plus souvent < 5 % (90 %des cas).

Le schwannome mélanotique pose essentiellement un problème de diagnostic différentiel avec un mélanome conventionnel. Bien qu'il n'existe pas de caractéristiques clinico-pathologiques spécifiques pour distinguer un schwannome mélanotique d'un mélanome, la localisation para-vertébrale, la morphologie essentiellement fusiforme (plutôt que épithélioïde/plasmacytoïde), une mélanine épaisse, la présence de psammomes et un index mitotique relativement faible plaide pour le diagnostic de schwannome mélanotique. Il est par ailleurs essentiel de préconiser un examen clinique et dermatologique détaillé à la recherche de mélanome cutané ou muqueux [6].

TORRES-MORA [141] rapporte dans l'une des séries publiée (40 cas) un risque métastatique pour les tumeurs présentant un index mitotique > 2/10 HPF.

Toutefois, il s'agit d'une tumeur à potentiel métastatique (pulmonaire, hépatique) évalué entre 25 à 44 % [143] et ceux malgré leur apparence clinique bénigne.

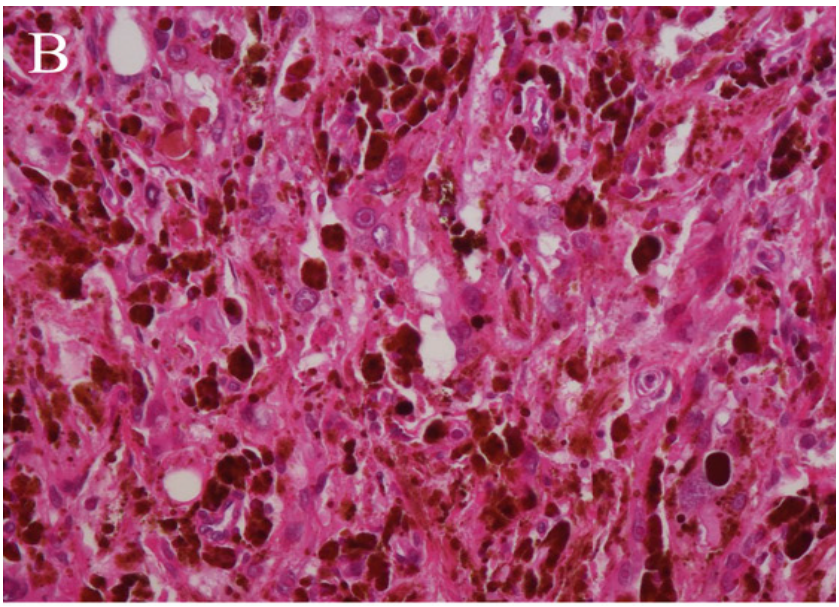


Figure.39 [6] Schwannome mélanotique : regroupement de cellules tumorales épithélioïdes ou fusiformes comportant au sein de leur cytoplasme un pigment brunâtre

Tableau XIII Comparatif montrant les différents aspects des TMGNP [87]

	Morphologie	Immunohistochimie
Forme épithélioïde	Une prolifération uninodulaire/ multinodulaire. Les cellules ont un cytoplasme abondant éosinophile ou amphophile un gros noyau vésiculaire avec un nucléole net	Espression diffuse PS100 NSE+ HMB45- Melan A-
Forme glandulaire	Les glandes sont revêtues d'un épithélium le plus souvent cylindrique, mais parfois cubique ou à cellules claires	PS100+ Chromogranine+ Sérotonine+ Somatostatine+ NSE+/-
Tumeur maligne à triton	Rhabdomyoblastes, qui apparaissent généralement rondes avec un cytoplasme éosinophile, les cellules sont allongées avec des stries transversales	Desmine+ MYOD1+ MSA+ Myogénine+ PS100 positive dans 50% à 90%.
Périneurinome malin	Cellules fusiformes atypiques disposées en faisceaux de balayage noyées dans une matrice mucoïde	PS100 (-) Vimentine + EMA+ Glaudine+ Glut-1+

7- Diagnostic différentiel : [6, 115]

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques doivent être distinguées des tumeurs bénignes des nerfs périphériques et des autres sarcomes malins. Mais malheureusement, il n'y a pas des caractéristiques histologiques spécifiques permettent la différenciation fiable de MPNST [6, 115, 142].

a-D'un Schwannome

Anciennement dénommée « neurilemomme » ou « neurinome » présente un aspect macroscopique assez typique, ce sont des lésions de taille le plus souvent inférieure à 5 cm, blanc-jaunâtre à la coupe. Elles sont pratiquement toujours encapsulées par l'épinèvre, elles refoulent, sans l'envahir, le nerf aux dépens duquel elles se sont développées.

Sur le plan histopathologique, elles présentent deux composantes architecturales caractéristiques, fréquemment intriquées, appelées types A et B d'Antoni :

- ✓ **Le type A d'Antoni** comprend une prolifération assez dense de cellules fusiformes, à noyaux allongés et contournés, aux cytoplasmes à limites indistinctes. Ces cellules sont agencées en courts faisceaux, pouvant former des palissades, des images d'enroulement ou des nodules de Verocay dans les formes les mieux différenciées, caractérisés par deux rangées compactes de noyaux régulièrement alignés séparés par des prolongements fibrillaires.

- ✓ **Le type B d'Antoni** est moins organisé et moins cellulaire. Les cellules sont disposées irrégulièrement dans un stroma lâche, microkystique, en « nid d'abeille », traversé de fibres collagènes et ponctué de cellules inflammatoires.

b-D'un neurofibrome :

On distingue 5 formes clinico-pathologiques basées sur 3 types architecturaux distincts [6]

- ✓ Localisé (cutané et intraneural) ;
- ✓ Diffus (cutané et massif des tissus mous) ;
- ✓ Plexiforme (Le neurofibrome plexiforme et le neurofibrome diffus massif des tissus mous se rencontrent quasi exclusivement dans un contexte de NF1).

-Le neurofibrome localisé cutané constitue la forme la plus fréquente, survenant le plus souvent de manière sporadique et ne présentant pas de risque significatif de transformation maligne. Microscopiquement, il est composé de faisceaux entrecroisés de cellules à différenciation schwannienne, fusiformes aux noyaux sombres et ondulés, non mitotique, mêlés à des bandes de collagène et à des plages de matériel mucoïde. Le stroma peut contenir quelques mastocytes et lymphocytes. À l'inverse, le neurofibrome localisé intraneural qui peut se développer à partir de tous les nerfs (crânien, spinal ou système autonome, distal ou proximal) prend un aspect d'élargissement fusiforme segmentaire macroscopique et constitue tout comme le neurofibrome plexiforme le précurseur possible d'une MPNST.

-Le neurofibrome plexiforme se définit par l'atteinte d'un plexus nerveux ou de différents faisceaux d'un nerf de calibre moyen ou gros (aspect typique en « sac devers »). D'un point de vue microscopique, l'aspect est celui d'un nerf « désorganisé ». Les faisceaux nerveux sont épaissis et présentent un aspect entrelacé tourbillonnant ; l'endonèvre est augmenté de volume constitué par un

stroma myxoïde contenant de petites cellules rondes et étroites, séparant les cordons de cellules de Schwann. Il s'y associe un épaississement diffus de l'épinèvre et du périnèvre.

-Le neurofibrome diffus massif des tissus mous, est une forme rare, pathognomonique de la NF1, qui se caractérise par une infiltration massive des tissus mous et du muscle strié, le plus souvent atteignant une large région anatomique (membre) et qui peut histologiquement présenter une composante plexiforme ; toutefois, la transformation maligne de cette forme est rare.

c-D'un neurofibrome atypique

(Bénin versus malin) : chez les patients porteur d'une NF1, la distinction entre un neurofibrome atypique et une TMGNP de bas grade est le plus souvent problématique, particulièrement sur micro-biopsie. Selon la dernière publication 2013 des « tumeurs du système nerveux périphériques » de l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology), la présence de quelques mitoses dans un neurofibrome plexiforme ne suffit pas à porter le diagnostic de malignité, il faut en plus une hypercellularité, une augmentation de taille des noyaux (> 3 × les noyaux d'un neurofibrome classique) et un hyperchromatisme nucléaire. La présence isolée d'un de ces critères est insuffisante au diagnostic de malignité. Certains auteurs incluent également un autre critère : l'apparition d'une architecture fasciculée (non présente dans les neurofibromes conventionnels). Certaines techniques complémentaires peuvent être d'une aide au diagnostic : en immunohistochimie une augmentation du marqueur de prolifération Mib1 (Ki-67), en biologie moléculaire (par technique FISH ou de CGH-array par la mise en évidence d'altérations moléculaires relativement spécifiques dans ce cadre

diagnostique des MPNST en particulier une délétion des gènes CDKN2A et CDKN2B.

d-D'un mélanome

A cellules fusiformes, il faut rechercher de lésion de mélanome in situ et d'antécédents de mélanome cutané ou muqueux, positivité diffuse de la PS100 (les autres marqueurs mélaniques HMB45 et Melan A sont la plupart du temps négatifs dans les mélanomes à cellules fusiformes). De plus, les MPNST (hors contexte de NF1) sont très rarement superficiels. En définitif, face à une tumeur maligne cutanée à cellules fusiformes PS100+ diffuse, le diagnostic de mélanome est à privilégier. Par ailleurs, la présence de métastase ganglionnaire plaide contre le diagnostic de MPNST.

e-D'un synovialosarcome (SS)

L'aspect morphologique d'une MPNST peut être identique à un SS dans sa forme monophasique avec une vascularisation hémangio-péricytaire. Le seul aspect morphologique permettant d'exclure un SS est la présence de cellules pléomorphes. En immunohistochimie, ces deux tumeurs peuvent présenter une positivité focale avec la PS100 mais le CD34 est en règle négatif dans les SS à la différence des MPNST. La mise en évidence d'un transcrit de fusion *SS18-SSX1* ou *SS18-SSX2*, lié à une translocation spécifique t(X, 18) permet de poser de manière formelle le diagnostic de SS.

f-D'un léiomyosarcome

Il se caractérise par de Longs faisceaux se coupant à angle droit, cellules au cytoplasme abondant éosinophile, positivité des marqueurs musculaires lisses (actine musculaire lisse, desmine et surtout H-caldesmone).

g-D'un liposarcome dédifférencié :

(Particulièrement en situation rétro-péritonéale). Une surexpression de MDM2 (Murine double minute 2) en immohistochimie se rencontre dans les TMGNP mais il n'existe pas d'amplification du gène MDM2 dans les TMGNP à l'inverse des liposarcomes dédifférenciés

h-D'un périneuriome bénin :

Cette entité est rare, correspond à une prolifération néoplasique intraneurale de cellules périneurales, cellules assurant habituellement un rôle de barrière en, périphérie des fascicules nerveux. Elle a longtemps été considérée comme une neuropathie hypertrophique.

Macroscopiquement, on observe un nerf d'aspect épaissi de façon segmentaire, pâle. Sur le plan microscopique les cellules périneurales prolifèrent tout au long de l'endonèvre, s'agençant de façon concentrique autour des fibres nerveuses pour donner un aspect en pseudobulbe d'oignon. Les éléments tumoraux expriment en immunohistochimie la vimentine (filament intermédiaire des cellules mésenchymateuses) et l'antigène épithélial de membrane (EMA). Elles n'expriment, revanche, ni la PS100, ni la GFA

i-D'un neurome :

Ces lésions sont secondaires à une régénération anarchique des éléments constitutifs des nerfs myélinisés, avec enchevêtrement irrégulier de faisceaux de cellules de Schwann hypertrophiques, de cellules endoneurales et d'axones plus ou moins hyalinisés. Elles sont consécutives à la section d'un nerf, avec des phénomènes de dégénérescence wallerienne et de régénération schwannienne et axonale. Les plus classiques sont le neurome traumatique (d'amputation), ou le

neurome de Morton, caractérisé par sa localisation au niveau de nerfs digitaux plantaires.

8-Problématique du diagnostic anatomopathologique :

En l'absence de contexte de NF1, le diagnostic anatomopathologique des MPNST sporadiques peut être très difficile. Les critères diagnostics positifs reconnus par l'OMS sont soit le développement à partir d'un nerf périphérique ou d'une tumeur bénigne préexistante, soit la mise en évidence d'une différenciation schwannienne qui est souvent difficile à affirmer.

L'aspect morphologique des cellules est rarement typique d'une différenciation schwannienne, ce qui, associé à l'absence de critère immunohistochimiques spécifique de TMGNP (la PS100 étant exprimée par les cellules de mélanome, et d'autres sous types histologique de STM, comme les synovialosarcome et le sarcome indifférenciés), rendent parfois ardu le diagnostic différentiel entre une TMGNP sporadique et une de ces tumeurs. Les progrès dans le diagnostic pathologique, avec les nouveaux outils immunohistochimiques et moléculaires (le marquage par l'HMB45 pour les mélanomes, la recherche du transcrit de fusion SYT-SSX spécifique du synovialosarcome) ont permis de mieux identifier ces diagnostics différentiels, facilitant ainsi indirectement le diagnostic des TMGNP. Dans les séries les plus anciennes, l'absence de ces outils a inévitablement conduit à des confusions diagnostiques et vraisemblablement conduit à surévaluer le diagnostic de TMGNP.

IX-Bilan d'extension [119]

Après l'évaluation radiologique de l'extension tumorale et la réalisation de la biopsie, l'étape du diagnostic est complétée par la gradation de la tumeur, dont le but est de détecter des métastases locales et à distance. L'identification des métastases pulmonaires, osseuses, cérébrales et abdominales nécessite respectivement la réalisation de l'imagerie. La tomographie par émission de positons (PET) n'est pas un examen standard.

Les métastases des TMGNP sont hématogènes et ou suivent le trajet des gaines nerveuses. Les métastases à distance sont localisées surtout aux poumons, au foie et aux os [2,5, 50]. Elles apparaissent dans un délai moyen de deux ans, délai d'autant plus court qu'il existe une neurofibromatose de type 1 [5,50].

-Extension loco-régionale :

L'examen clinique :

- ✓ Apprécié le volume, la mobilité par rapport aux tissus avoisinants (os).
- ✓ Recherche des nodules tumoraux satellites et des adénopathies régionales.

La radiographie à la recherche d'une réaction périostée ou un envahissement de l'os.

L'IRM précise au mieux l'extension loco-régionale de la tumeur.

-Extension générale :

Le bilan d'extension paraclinique comporte plusieurs examens complémentaires et vise à rechercher la présence ou l'absence de métastases de certains organes cibles. Il est demandé en fonction des signes d'appels.

-Radiographie du thorax /TDM pulmonaire.

-Scintigraphie osseuse à la recherche d'une atteinte à distance.

-Echographie abdominale /TDM abdominale

-TDM cérébrale.

-Echographie cervicale.

Dans la littérature la localisation secondaire la plus fréquente était les poumons. ANGHILERI et al [42] ont rapporté que 79 (38,5%) des patients parmi 205 avaient présenté un récidive locale, le délai médian de rechute était de 9 mois entre (2 et 159), 87 patients parmi 205 ont présenté des métastases à distance, les plus fréquentes étaient localisées au niveau du poumon (62 cas) et 23 cas aux niveaux extra-pulmonaires (12 os, 4 foie, 3 ganglions lymphatique, 1 cerveau, 1 tissus mous). Le délai médian pour ceux qui ont développé les métastases à distance était de 13 mois (1-177 mois).

HURBAN et al [48] ont rapporté que 17(40%) patients avaient une ou plusieurs récidives locales, et le risque de récidive locale est corrélée avec le type de chirurgie pratiqué et la présence des marges chirurgicales positives, le délai médian était de 12 mois. 28 patients (65%) avaient des métastases à distance, au niveau du poumon (22cas), os (9 cas), plèvre (6 cas), rétropéritoine (4cas), diaphragme (3cas) , ganglion lymphatique (2cas), foie (2cas), paroi

thoracique (2cas), tissu mous (2cas), hile pulmonaire, péricarde, glande thyroïde et glande surrénale (un cas chacune). Le délai moyen d'apparition de métastases chez les patients atteints de NF1 était de 18 mois, et de 14 mois en absence de NF1.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 9 enfants parmi 24 ont présenté une récidive locale dans un délai moyen de 6 mois. Les métastases à distance sont apparues chez 4 patients, deux au niveau du poumon, une au cerveau et une à la colonne vertébrale avec un délai moyen de 9 mois.

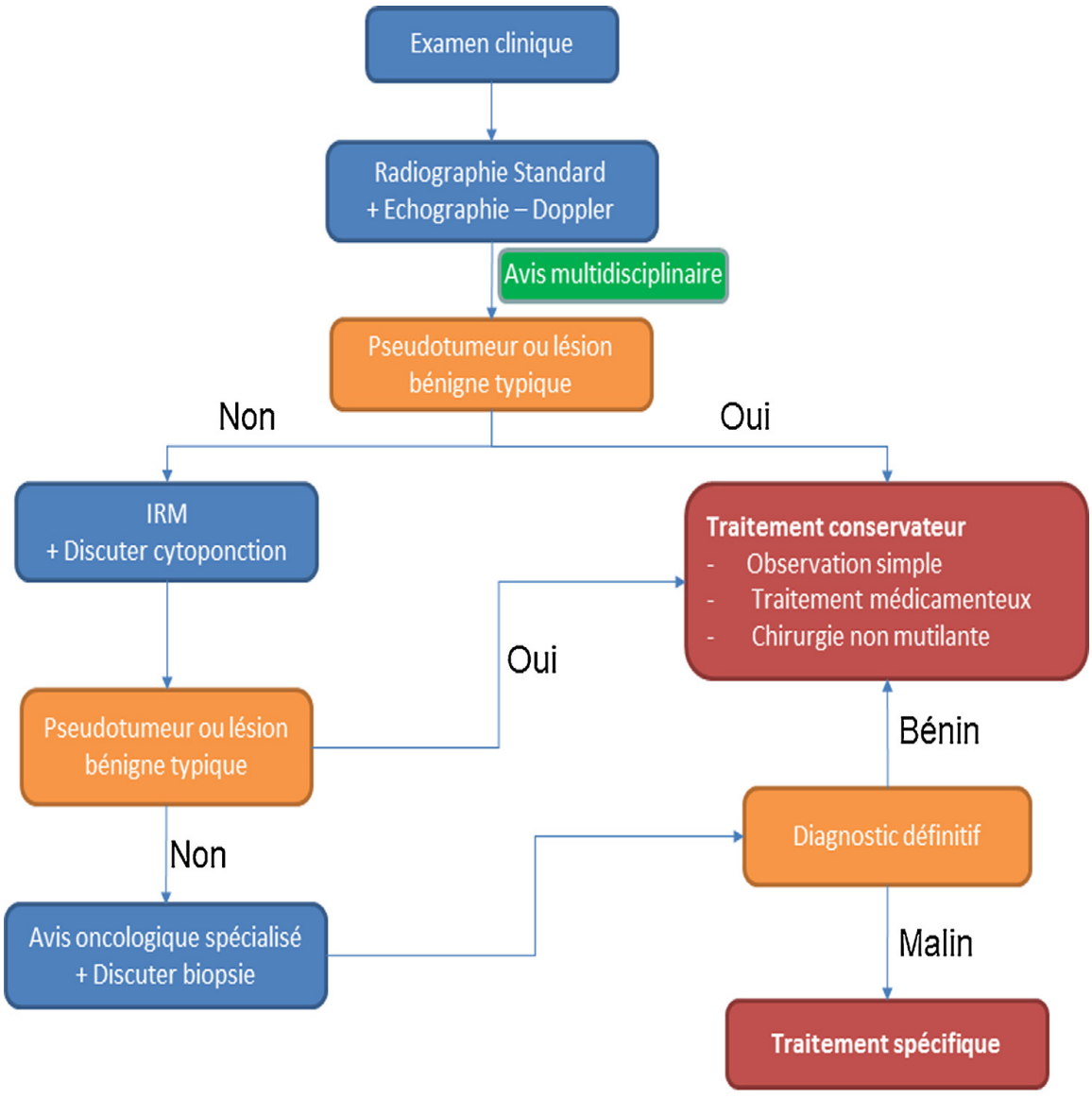
L'étude de DUCTMAN et al [46] (16 cas pédiatriques) a montré que 6 enfants ont présenté une récidive locale, deux de ces patients ont eu deux récidives. Cinq patients avaient des métastases, le site principal était le poumon (4 cas) et le squelette (1 cas). La durée moyenne de survie après le diagnostic était de 1,8 an entre (13 mois et 3 ans).

DECOU et al [32] ont rapporté que 11 enfants parmi 29 ont présenté une récidive après le diagnostic initial. Les récidives locales ont survenu chez 7 enfants, métastatiques chez 4. Les sites de métastases étaient le poumon chez (2cas), le cerveau et la colonne vertébrale lombaire (1 cas chacune). Le délai moyen de survenue de récidive était de 11mois (entre 3-104).

Dans notre étude un patient avait présenté deux récidives locales dans un délai de 18 mois, une nouvelle récidive avec métastase pulmonaire est survenue dans un délai de 12mois. L'autre patiente a présenté une récidive locale dans un délai de 2 ans.

X- Stratégie diagnostic : [146]

La rareté et la méconnaissance des masses tumorales malignes chez l'enfant, expliquent le retard diagnostique fréquent et la prise en charge initiale inadéquate en cas de chirurgie première sans examen exploratoire. La chirurgie première doit être réservée aux cas de lésions typiquement bénignes d'un point de vue clinique ou radiologique après un bilan radiologique fiable et un avis spécialisé. L'étude cytologique doit, chaque fois qu'elle est réalisable, être pratiquée avant l'intervention et au besoin par une équipe spécialisée, afin de conforter le diagnostic de bénignité et autoriser soit une surveillance simple, pour peu que le diagnostic soit confirmé et que la lésion soit peu gênante, soit une exérèse sans marge. L'exérèse chirurgicale ne doit en aucun cas être réalisée en première intention sans diagnostic préalable ou lorsqu'un doute, même fiable, sur la possibilité de malignité persiste. Une stratégie diagnostique en présence d'une masse des parties molles d'allure tumorale chez l'enfant est proposée :



Stratégie diagnostique en présence d'une masse des parties molles d'allure tumorale chez l'enfant [146].

XI-Profil thérapeutique :

Compte tenu de la rareté de cette pathologie, la stratégie thérapeutique des TMGNP n'est pas consensuelle. Comme pour les autres STM Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie.

1-Les principes :

✓ Une résection complète de la tumeur pour éviter les récidives et les complications évolutives

✓ Privilégier un traitement à visée conservatrice le plus possible de l'anatomie et de la fonction

✓ La radio-chimiothérapie est peu efficace sur ces tumeurs sarcomateuses, le traitement de référence est la chirurgie avec comme impératif une exérèse de la masse tumorale avec des marges de sécurité.

✓ Les TMGNP profonds ont une planification chirurgicale beaucoup plus complexe, une prise en charge chirurgicale multidisciplinaire doit être nécessaire. Des gestes de chirurgie plastique et/ou vasculaire voire ostéo-articulaires doivent pouvoir être réalisés. La présence dans l'équipe chirurgicale d'un chirurgien plasticien, vasculaire et orthopédique est fortement recommandée.

✓ Chaque cas s'étudie en fonction du type tumorale de son agressivité, de l'âge du patient et de l'espoir de l'efficacité d'un traitement adjuvant, de l'extension générale ou non de la maladie.

✓ Chez l'enfant, les structures de croissance devraient être respectées au maximum.

2-Les moyens :

2-1 Tumeur résécable :

2-1-1-Traitement chirurgical :

a-Traitement conservateur [119]:

La chirurgie doit cependant être impérativement carcinologique et répondre à des règles strictes afin d'éviter aux patients des exérèses itératives pouvant aboutir à des gestes mutilants qui auraient pu être évités.

Les facteurs de risque de récidive locale liés au traitement et au fait qu'il s'agit déjà d'une récidive sont des marges chirurgicales insuffisantes.

La chirurgie conservatrice poursuit deux objectifs contraires :

- ✓ Assurer le meilleur contrôle local par l'exérèse la plus large possible
- ✓ Garantir un résultat fonctionnel acceptable par une exérèse la moins agressive

Cette offre donne des meilleurs résultats en ce qui concerne à la fois la récidive locale et les métastases à distance.

Il existe plusieurs types de résections : (D'après ENNEKING et al (1983), et CAMPANACCI) [147, 148] (Fig.40) :

- **L'exérèse intra-lésionnelle (I) :** lésion "énucléée", "épluchée à l'intérieur de la pseudo-capsule". Un sarcome n'est jamais une tumeur réellement encapsulée.
- **L'exérèse large (L) :** (qui n'est pas carcinologique, elle emporte la tumeur avec une couche de tissu sain). Le caractère « large » de la chirurgie ne

dépend pas de ce qu'on enlève, mais de la qualité des marges chirurgicales définie par l'anatomopathologiste sur l'ensemble de la périphérie de la tumeur. Le risque de récidive locale est plus élevé entre (15 à 30%)

- **L'exérèse radicale (R) :** Comporte l'ablation de l'os entier et de toutes les loges anatomiques envahies même partiellement par la tumeur, des insertions musculaires hautes aux insertions musculaires les plus basses ; elle permet d'enlever, avec la tumeur visible, la totalité des nodules de perméation régionaux, assurant ainsi un contrôle tumoral efficace même en l'absence de traitements adjuvants.) Le risque de récidive est le plus bas (02 %).

- **L'exérèse marginale (M) :** C'est une exérèse complète avec un plan de dissection au contact de la capsule tumorale. Elle est nécessaire pour préserver les axes vasculo-nerveux importants. Le risque de récidive est de 40% à 60%.

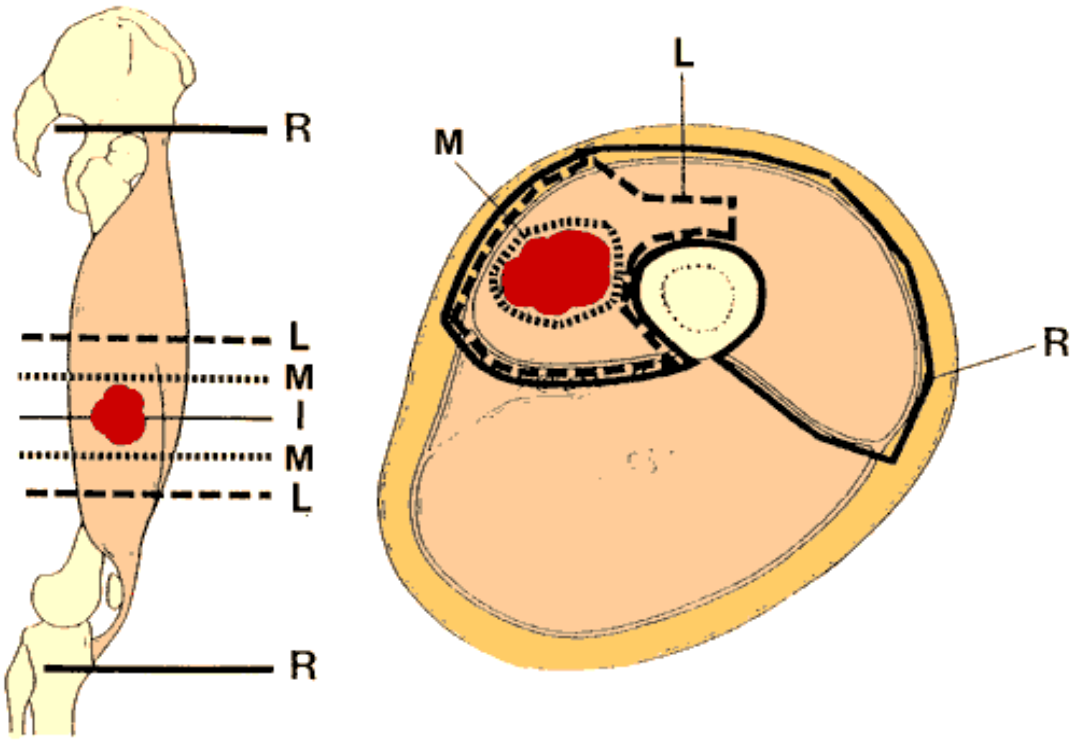


Figure.40 [149] : Montrant les différents types chirurgicaux en cas de STM

La résection du tronc nerveux : elle se fait en zone saine et doit être complétée, par une greffe, ou par un enfouissement scrupuleux de l'extrémité proximale (risque de névrome).

b-Traitement radical :

➢ **L'amputation** [119, 147, 148]

L'amputation ou la désarticulation consiste à sacrifier entièrement le membre atteint et parfois nécessaire en cas de tumeur volumineuse envahissant des structures nerveuses multiples dont l'exérèse, malgré les différents procédés de reconstruction, ne permettrait pas l'emploi du membre atteint. L'amputation

n'assure aucune sécurité carcinologique donc elle ne doit pas être opposée à la résection.

Les indications des amputations découlent donc des contre-indications des résections à savoir : Monstrueux envahissements des parties molles, interventions multiples, les formes étendues inaccessibles à une chirurgie complète et séquelles de radiothérapie

c- Règles générales de l'exérèse chirurgicale [119] :

La voie d'abord doit se faire dans l'axe des membres, de façon à pouvoir repérer en premier les structures éventuellement limitantes que sont les vaisseaux et les nerfs et à pouvoir sectionner le ou les muscles en amont et en aval de la tumeur.

La chirurgie doit être effectuée en un bloc, tumeur entourée de tissu sain d'emblée. Les zones de section étant bien définies sur l'imagerie préopératoire en fonction des contraintes anatomiques. Lors de l'intervention, des clips de repérage sont placés au niveau des sites où les marges sont minimales.

On effectue le moins de décollements cutanés possible afin de limiter les sites opératoires susceptibles de récidives. Dans les cas d'envahissement musculocutané important, il faut prévoir en préopératoire la mise en place d'un lambeau musculocutané de couverture.

Dans certains cas, il existe des envahissements vasculaires pouvant amener à la réalisation de pontages. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique. La cicatrice doit être axiale sauf dans les plis de flexion, de façon à pouvoir être reprise facilement en cas de récidive. Il faut donc proscrire les plasties types plasties en Z. Il est essentiel d'inclure le trajet biopsique dans la ligne d'incision

future et de ne jamais ouvrir les loges anatomiques contenant les éléments nobles du membre.

Le seul traitement à visée curative des TMGNP est basé sur l'exérèse chirurgicale complète, c'est à dire emportant une marge de tissu sain péri-tumoral, avec des limites d'exérèse microscopiquement saines (R0). Cette chirurgie doit être planifiée, une fois le diagnostic anatomopathologique fait, et réalisée par un chirurgien spécialiste dans la prise en charge des sarcomes. En cas de chirurgie inadaptée, microscopiquement (R1) ou macroscopiquement (R2) incomplète, le principe d'une reprise chirurgicale est à discuter, éventuellement après un traitement « néoadjuvant » [150, 151, 152]

COLIN et al [153] ont rapporté que MPNST a le taux le plus élevé de récidive locale des sarcomes, soulignant la nécessité des résections larges, de nombreux auteurs ont montré que les amputations offrent la meilleure chance de survie à long terme si la tumeur est localisée au niveau des extrémités [5, 48, 50]. Par ailleurs BOLTON et al [154] ont proposé une chirurgie épargne des TMGNP avec des marges de résection de 1cm. Dans les cas ou la marge de 1cm n'est pas réalisable, une amputation est préconisée.

L'étude de LONGHI et al en 2010 [35] montre que la survie globale sans rechute à 5ans est observée chez 26% des patients, traités chirurgicalement avec des marges d'exérèses négatives.

FREIDRICH et al [45] ont rapporté que l'ablation chirurgicale complète de la tumeur est le plier de traitement, mais la possibilité de résection chirurgicale est dépendue de la topographie et le siège de ces tumeurs.

DUCTMAN et al [46] ont mentionné que 8 enfants parmi 16 ont été traités par l'excision de la tumeur ce qui a nécessité l'amputation chez 4 patients. Selon son étude le traitement radical lorsqu'il est possible est le traitement de choix.

DECOU et al [32] montre que le facteur pronostique le plus important était la résécabilité tumorale. Jusqu'à 65% environ de survie à 5 ans pour les patients qui ont subi une chirurgie carcinologique. L'intervention chirurgicale était l'exérèse carcinologique dans 12 cas (43%), l'amputation dans 4 cas (14%), et une biopsie exérèse dans 12 cas (43%).

Une étude italienne de 24 cas [47] chez l'enfant a rapporté que 10 patients ont subi une chirurgie radicale avec des marges microscopiques saines, trois patients ont subi une résection résiduelle microscopique marginale, et huit ont subi une chirurgie intra-lésionnelle avec tumeur résiduelle macroscopique. Leur étude avait montré que la chirurgie radicale est le pilier du traitement: la survie à 10 ans était de 80% pour le sous-groupe de patients ayant subi une résection complète de la tumeur, mais seulement de 14% pour les patients ayant subi une chirurgie non radicale (avec tumeur résiduelle macroscopique ou microscopique après la chirurgie). Cette étude a rapporté que l'élimination complète de la tumeur est en corrélation stricte avec la taille et le siège de la tumeur. L'exérèse complète a été obtenue chez 35% des patients ayant une tumeur localisée au niveau des extrémités, et 31% chez les patients ayant une localisation au niveau du tronc ou de la région cervico-faciale (même si aucune corrélation significative entre le site et le résultat n'était évident).

Un cas d'un enfant âgée de 14 ans a été rapporté par LECHQAR et al en 2012 [53], la résection tumorale était complète avec des limites de résections saines. L'évolution à été marquée par la présence d'une récidive locale pour laquelle elle a malheureusement eu une désarticulation de la hanche.

Chez nos patients, la résection chez le 1er patient était large et conservatrice du membre. Chez le 2ème enfant, la localisation proximale n'a pas permis une résection carcinologique alors que chez la 3ème patient , la chirurgie initiale n'était pas carcinologique, la reprise ne l'était pas aussi à postériori ce qui explique l'apparition ultérieure de nodules sur le trajet du nerf radial.

Dans la littérature, tous les auteurs s'accordent sur le fait que le traitement est avant tout chirurgical .Il est, en effet, important de réaliser une exérèse de toute la lésion en gardant des marges saines afin d'éviter une récidive locale [5, 32, 47, 48].

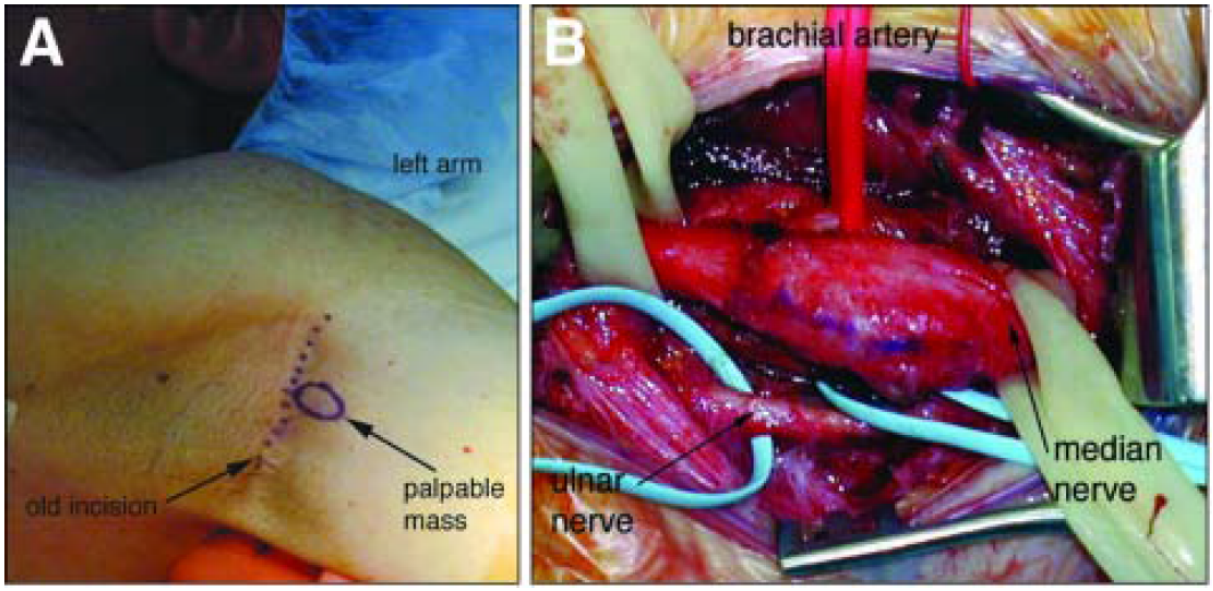


Figure.41 [87] : Vue préopératoire (A) et per-opératoire (B) d'un schwanome malin siégeant au niveau l'aisselle du bras gauche.

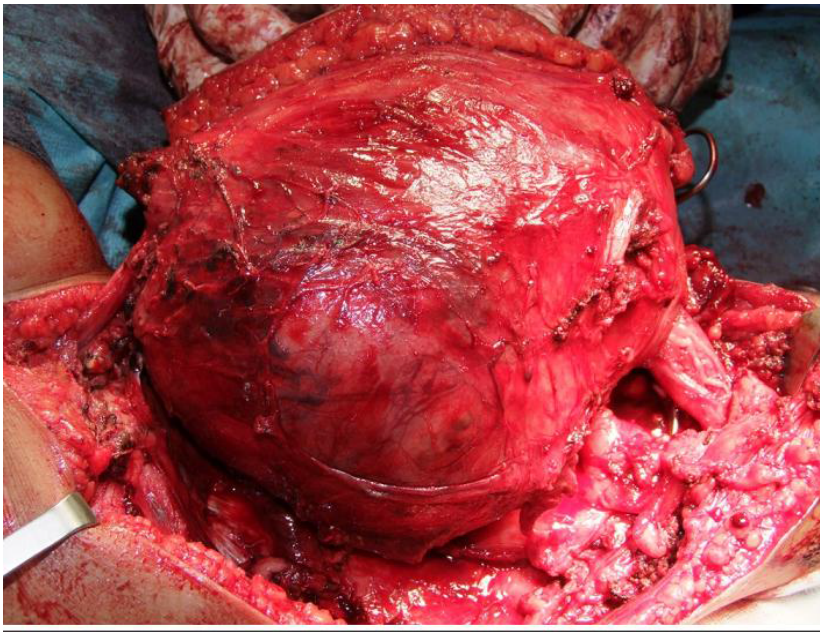


Figure.42 [53] : Aspect per-opératoire d'une tumeur siégeant au niveau de la cuisse gauche, englobant le nerf sciatique.

2-1-2- Traitements adjuvants et néoadjuvants : chimiothérapie / radiothérapie :

a-Chimiothérapie [31, 155] :

De nombreuses stratégies très différentes ont été développées au cours du temps pour les protocoles d'oncologie pédiatrique des sarcomes des tissus mous par rapport aux protocoles adultes. Puisque des taux de réponse à la chimiothérapie sont assez élevés chez les enfants dans la littérature. La chimiothérapie, pour sa part, agit très peu sur la TMGNP [31]. Cependant, quelques essais thérapeutiques limités ont été décrits chez l'enfant et ont rapporté des résultats encourageants [46].

Dans les TMGNP, la chimiothérapie est surtout utilisée en phase de la maladie métastatique et en situation dite "adjuvante", c'est à dire : après la chirurgie.

Peu de médicaments sont actifs dans les TMGNP. La **doxorubicine** semble la plus efficace L'addition d'**ifosfamide** semble intéressante, ils peuvent être administrés en monothérapie exclusivement ou en combinés avec d'autres traitements.Une chimiothérapie néoadjuvante peut être donnée dans certains cas, permettant de diminuer substantiellement la taille de la tumeur et permettre ainsi une chirurgie plus aisée [155].

Parmi les sarcomes des tissus mous pédiatriques, les TMGNP sont considéré comme les moins sensibles à la chimiothérapie, et sont très agressifs que les autres sarcomes.

Il est plus difficile de recommander une chimiothérapie adjuvante pour les patients ayant subi une intervention chirurgicale. Le protocole European Pediatric Soft Tissue Sarcoma (EpSSG NRSTS 2005) recommande le même traitement dans le groupe de type «adulte» et recommande comme traitement adjuvant ifosfamide-doxorubicine chez les patients ayant une tumeur de plus de 5cm [31].

Peu de médicaments ont été efficaces dans les TMGNP, la Prise de doxorubicine en monothérapie ou une combinaison de la doxorubicine et ifosfamide objective une réponse partielle de 20 à 25%. Dacarbazine a été noté plus tard pour avoir une activité contre ces tumeurs et a été combinée avec la doxorubicine.

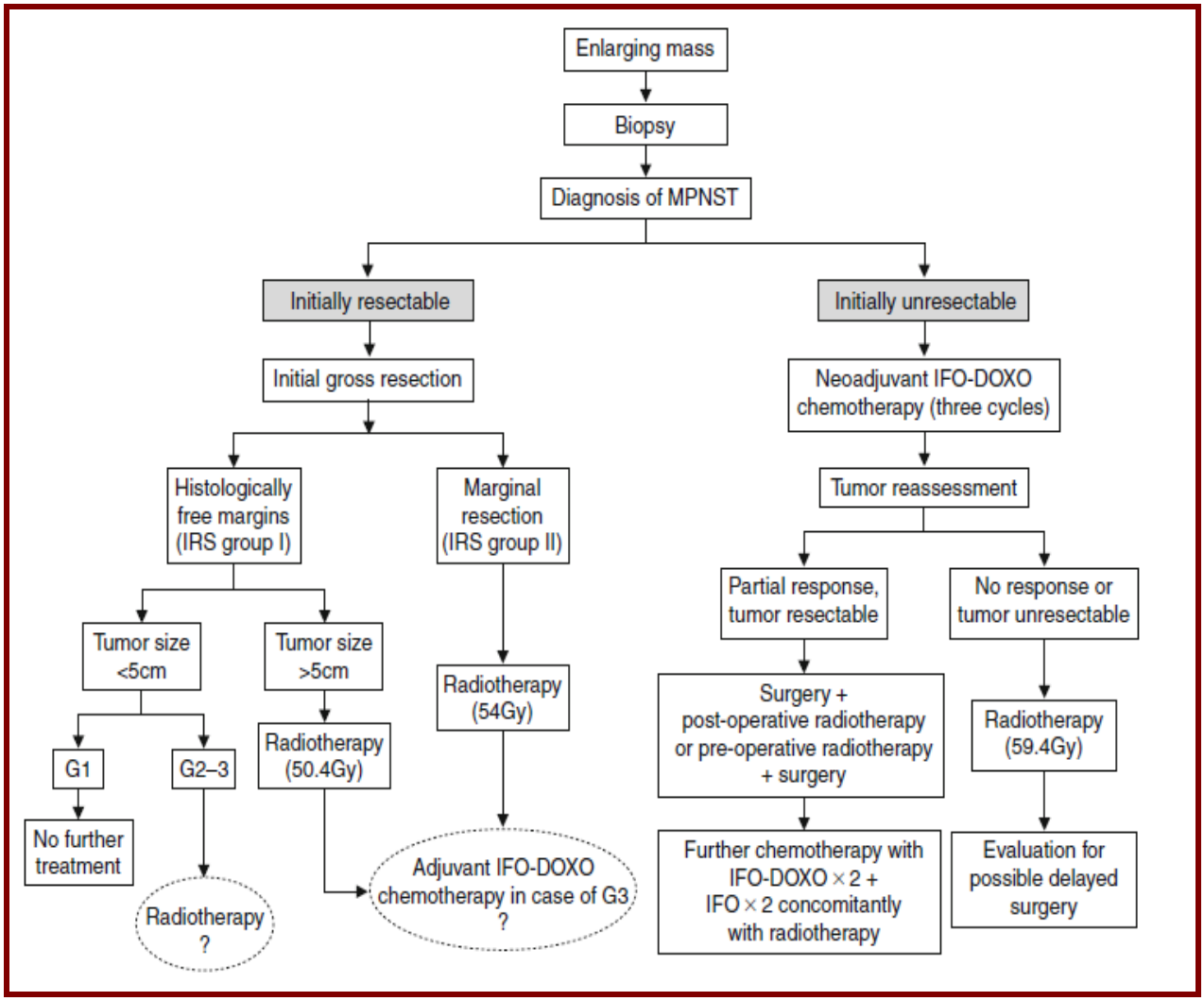
Les Oncologues pédiatres sont encore douteux sur la chimiothérapie systémique pour Les TMGNP, Certaines données assez que l'ifosfamide dose complète (soit 9 g / m2 / cycle) et la doxorubicine (75 mg / m2 / cycle) peuvent avoir un impact positif plus important qu'on le croit généralement, lorsqu'il est administré chez les patients jeunes [31].

b- Radiothérapie [31] :

La radiothérapie a un rôle bien défini dans le traitement des sarcomes des tissus mous, mais l'âge du patient doit toujours être gardé à l'esprit lors de la planification de radiothérapie pour les enfants afin de garder ses séquelles au minimum. Elle est néanmoins capable d'améliorer le contrôle local et la survie globale chez les patients atteints de TMGNP. La radiothérapie externe doit être recommandée absolument après résection marginale initiale, après une large résection de tumeurs de grande taille, même lorsque la tumeur est inférieur à 5 cm, étant donné le risque élevé de récidive locale. Pour les patients atteints de tumeurs jugées non résécables au moment du diagnostic, la possibilité de la chirurgie et la radiothérapie retardée doit être discutée et ces modalités combinées pour fournir le meilleur traitement local pour chaque patient. Les doses de radiothérapie doivent être définies en fonction de la différence de risque de défaillance locale (à savoir 50GY après résection complète, 54Gy après résection marginale, 60Gy dans le cas de tumeurs inopérables).

La radiothérapie postopératoire chez l'adulte est recommandée par le Consensus Oncology Group [156] dans le cadre d'une politique de traitement uniforme pour les TMGNP, tout comme d'autres sarcomes des tissus mous de haut grade, même si les marges chirurgicales saines sont obtenues. La

radiothérapie adjuvante doit être administrée chaque fois que possible pour moyenne activité à des lésions de haut grade et pour les tumeurs de bas grade après une excision marginale. Le moment de l'irradiation (avant ou après la chirurgie) est à discuter [157].



Schémas montrant la gestion pratique des TMGNP, tel que défini le groupe d'étude européen des sarcomes des tissus mous en pédiatrie [31].

IRS = Intergroupe étude rhabdomyosarcome

IFO-Doxo = ifosfamide doxorubicine

G = grade

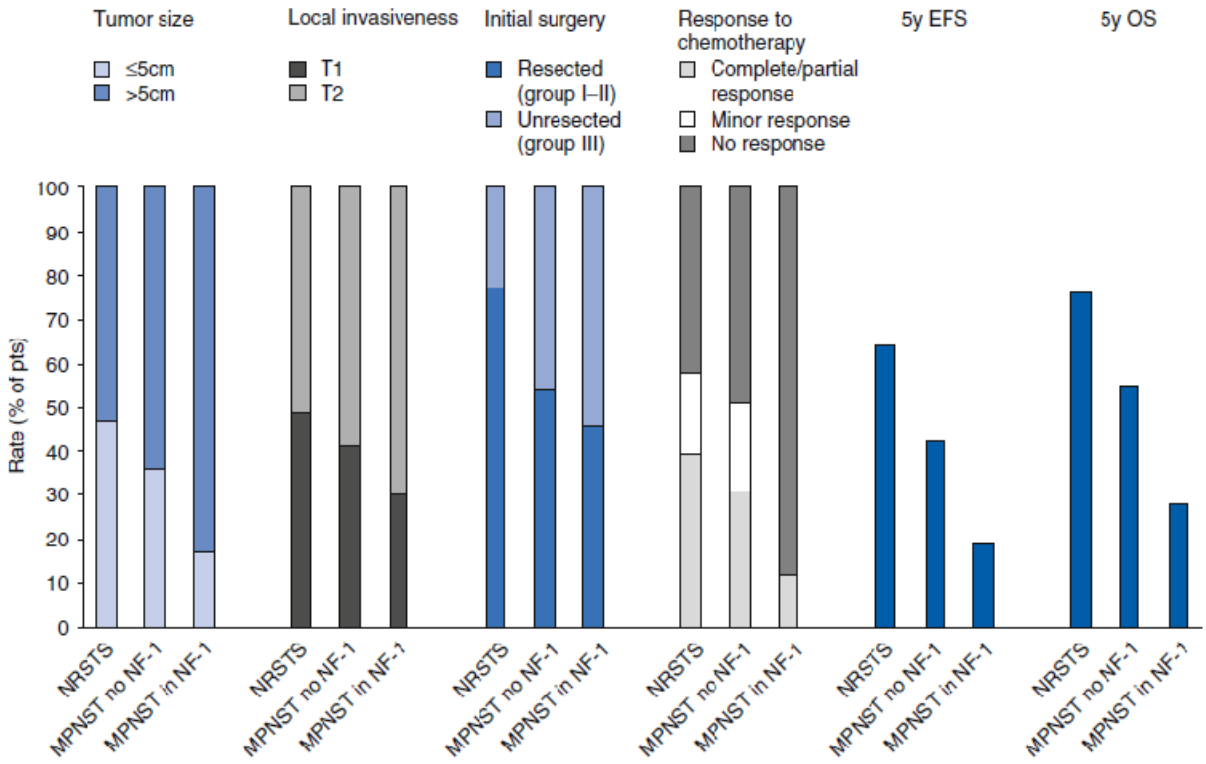


Figure.43 [31] : Comparaison des groupes de patients (NRSTS) et des patients avec (MPNST) avec et sans neurofibromatose de type 1 (NF-1). Les différences dans le taux des résultats cliniques (taille de la tumeur, envahissant locale), la qualité de la chirurgie initiale, les réponses à la chimiothérapie, et les résultats finaux après 5 ans.

NRSTS =Sarcomes des tissus mous non-rhabdomyosarcome

EFS = survie sans événement; OS = survie globale; pts = patients.

Le principe d'un traitement néoadjuvant doit être discuté au cas par cas en RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire) pour les tumeurs superficielles de haut grade > 5cm, les tumeurs profondes de haut grade et < 5cm ou profondes de bas grade >5cm. Bien qu'elle ne rattrape pas une chirurgie inadaptée, en présence d'une maladie non résécable d'emblée, ou d'exérèse nécessitant une chirurgie mutilante.

Le profil risques-avantages du rayonnement adjuvant chez les patients atteints NF1 doit être soigneusement discuté avec tous les patients en vue du risque accru de sarcomes radio-induits.

La radiothérapie postopératoire est indiquée dans les TMGNP de haut grade ou lorsque les limites d'exérèse sont envahies [119].

Pour KAR et al [88], les tumeurs de grande taille ou profondes constituent également une indication à la radiothérapie adjuvante. La chimiothérapie reste encore un sujet de controverse, elle peut être utile dans le traitement des métastases ou en préopératoire lorsque la tumeur est de grande taille et jugée au début non résécable.

LONGHI et al [43] ont rapporté que la radiothérapie adjuvante était bénéfique chez certains patients, par contre les patients ayant reçu une chimiothérapie ont eu des résultats défavorables. D'autres études dans la littérature ont mentionné des résultats similaires. WONG et al [41] ont rapporté que les patients ayant ont reçu une radiothérapie adjuvante avaient un taux de survie plus élevé pour ceux qui ne l'ont eu pas. Dans son étude, l'utilisation de la curiethérapie plus la radiothérapie externe avaient amélioré le contrôle local de la maladie et avaient augmenté le taux de survie.

Dans l'étude de DUCTMAN et al de 120 cas [5], les auteurs ont rapporté que la chimiothérapie à base doxorubicine a produit jusqu'à 15% de réponse chez certains patients. Cependant, la chimiothérapie adjuvante n'a pas modifié de façon significative la survie globale des patients atteints de TMGNP.

WANEBO et al [50] ont rapporté un cas traité avec la polythérapie à base de doxorubicine, après deux échecs de traitement chirurgical, le taux de survie sans rechute à 10 ans a pu être obtenu.

HASAN et al [54] ont rapporté le cas d'une fille âgée de 08 ans traitée par chirurgie large suivie de chimiothérapie à base d'antinomycine D, vincristine et le cyclophosphamide. Ce protocole a été utilisé en 4 cycles et complété par la vincristine à 3 intervalles d'une semaine durant 1 an. L'enfant n'a pas présenté aucune rechute pendant 02 ans.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 19 enfants parmi 24 ont reçu de la chimiothérapie qui se composait de cycles mensuels alternés de la doxorubicine ainsi que de vincristine, cyclophosphamide, et dactinomycine. Les trois premiers patients n'ont pas reçu la dactinomycine. La réponse n'a pas été satisfaisante (27%) avec une rémission complète histologique chez un seul patient. Les cinq patients qui restent n'ayant pas reçu de chimiothérapie, deux étaient en vie, et trois sont décédé de leur maladie après avoir eu une récidive locale.

CARLI et al [158] ont rapporté que 19 enfants ont subi une chimiothérapie adjuvante avec VAIA (vincristine, dactinomycine, l'ifosfamide et la doxorubicine) mais le taux de réponse était à 30% seulement.

DUCTMAN et al (16 cas pédiatriques) [46] ont rapporté que le traitement chirurgical agressif avec chimio adjuvante peut se révéler plus efficace, mais leur série exclut des données précises pour la chimiothérapie.

Le cas d'une nourrisson âgée de 7 mois a été rapporté par THOMAS et al [55], la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie à base de vincristine, dactinomycine et cyclophosphamide (ACC) pendant 2 ans sans rechute.

DECOU et al [32] ont rapporté que la chimiothérapie adjuvante n'affecte pas significativement la survie dans leur étude. Mais l'utilisation de la curiethérapie suivie de la radiothérapie externe chez 3 patients ayant subi une chirurgie non carcinologique a donné des résultats encourageants.

2-2-Tumeurs métastatiques ou non résécables :

a. Chimiothérapie conventionnelle [159] :

Le traitement de référence des STM métastatiques est la doxorubicine, qui permet d'obtenir un taux de réponse objective entre 15 et 20% [160, 161], avec une survie globale médiane, pour les patients métastatiques, autour de 12 mois. L'adjonction d'une seconde drogue (ifosfamide, dacarbazine), ne permet pas d'améliorer la survie globale par rapport à la doxorubicine seule, mais permet d'améliorer le taux de réponse objective (avec des réponses entre 26 et 32% [139, 140].

Les données concernant l'efficacité de la chimiothérapie spécifiquement sur les TMGNP sont peu nombreuses.

Une étude rétrospective a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne à base d'anthracyclines et / ou d'ifosfamide [162] chez les patients porteurs de TMGNP (175 patients) à ceux porteurs d'autres types de STM (2500 patients). Ce travail a colligé les données de 12 études conduites par l'EORTC (randomisées ou non). Cette étude n'a pas permis d'objectiver de différence entre les 2 groupes en terme de réponse objective (respectivement 21% et 22 %), de survie sans progression (17 et 16 semaines), ou de survie globale (48 et 51 semaines). En revanche, le traitement par l'association doxorubicine et ifosfamide a permis d'obtenir un taux de réponse plus élevé (mais non précisé dans l'article) que celui obtenu avec la doxorubicine seule, mais sans amélioration de la survie globale Une seule étude prospective s'est spécifiquement intéressée à l'efficacité de la chimiothérapie sur la seule population de patients porteurs de TMGNP métastatiques.

Dans une de phase II [163], la chimiothérapie consistait en deux cycles d'une association par adriamycine / ifosfamide, suivis de deux cycles d'une association par étoposide / ifosfamide. Quarante huit patients (33 MPNST sur NF1 et 15 sporadiques) ont été inclus. Ce traitement a permis d'objectiver un taux de réponse de 17,2% pour les patients atteints de NF1 et de 33,3% pour les sporadiques. Outre ce fait, cette étude permet de souligner le rôle potentiel de l'étoposide dans le traitement des MPNST (drogue marginale dans les STM). Ce constat semblerait être supporté par un travail qui a retrouvé, sur 52 tumeurs, une surexpression de la topoisomérase 2 (la cible de l'étoposide) chez 62% des cas [164], et des données cliniques de « case report » rapportant deux cas de réponses prolongées chez deux patients traités par l'association de carboplatine et d'étoposide [165].

Enfin, une étude rétrospective a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne entre patients NF1 et sporadiques dans des populations pédiatriques. Ce travail a colligé les données de 167 patients, exclusivement pédiatriques (âge médian 11 ans) inclus dans 8 études comparatives menées par les groupes sarcome allemands (CWS) et italiens (ICG) [157].

Les traitements de première ligne utilisés dans ces études étaient des poly-chimiothérapies variées, ne comportant pas systématiquement une anthracycline. Ce travail témoigne de la moindre chimosensibilité des TMGNP sur NF1 par rapport aux sporadiques, avec des taux de réponse objective de 17,6% versus 55% pour les sporadiques.

b. Thérapies ciblées [159]:

Les résultats décevants des chimiothérapies conventionnelles et l'identification d'anomalies moléculaires dans les TMGNP, ont conduit à évaluer l'apport de thérapies ciblées dans un petit nombre d'essais.

Ainsi, le constat d'une forte expression, ou de la surexpression de l'EGFR par certaines MPNST ont conduit à évaluer l'efficacité de l'Erlotinib, inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR dans une étude de phase II [166] chez 24 patients, dont 15 avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie. Toutefois, les résultats sont décevants, puisqu'aucune réponse objective n'a été observée, et la survie sans progression médiane est de 2 mois.

Aucune réponse objective parmi les patients porteurs de MPNST (douze patients inclus) n'a été observée dans une étude de phase 2 évaluant le Sorafenib (un inhibiteur de nombreuse tyrosine kinases, dont le VEGFR) chez des patients porteurs de STM métastatiques prétraités [167].

Il convient de souligner l'efficacité du Pazopanib (inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de nombreux récepteurs transmembranaires, dont les VEGFR 1, 2 et 3, et les PDGFRα et β) validé par l'essai PALETTE [168]. Il s'agissait d'une étude de phase 3, randomisée contre placebo, ayant inclus 373 patients atteint de STM progressifs après un traitement de référence par anthracyclines. Les résultats ce cette étude, avec une amélioration de la survie sans progression médiane par le pazopanib (4,6 mois) comparé au placebo (1,6 mois), a permis l'obtention d'AMM du Pazopanib dans le traitement des STM (à l'exception des liposarcomes) métastatiques en échec des anthracyclines. On notera que dans cette étude, le nombre de patients porteurs de TMGNP (classés dans le groupe « autres types », non leiomyosarcome, non liposarcome et non synovialosarcome) n'est toutefois pas précisé.

Enfin, des cas de réponses spectaculaires et prolongées ont été rapportés dans la littérature sous traitement par Vémurafenib [169] chez des patients dont la tumeur était porteuse de la mutation V600E de BRAF.

XII- Résultats du traitement et pronostic :

Les TMGNP sont des sarcomes agressifs, de mauvais pronostic, la survie globale des patients varie de 23 à 69% à 5 ans en fonction des séries [5, 41, 42, 47, 50,170] (Tableau XIV).

Ces tumeurs, tout comme les autres sarcomes des tissus mous, présentent une diffusion métastatique par voie hématogène atteignant en premier lieu le poumon, suivi par l'os, la plèvre, le foie, le cerveau. Une atteinte ganglionnaire est exceptionnelle (sauf dans les MPNST épithélioïdes) [2, 171].

Les données de la littérature, basées sur des séries rétrospectives, (dont les plus volumineuses comportent entre 120 et 205 patients), souvent monocentriques, s'accordent pour dire que les TMGNP sont des maladies agressives à haut risque d'extension métastatique, et de pronostic péjoratif.

Tableau XIV: Montre le taux de survie et de mortalité à 5ans dans différentes séries.

	5 ans de survie %		
	Récidive locale	**Métastase à distance**	**Mortalité**
Ducatman et al [5]	42%	28%	34%
Hurban et al [48]	40%	65%	39%
Wong et al [41]	49%	49%	52%
Anghileli et al [42]	27,3%	26,2%	39,9%
Longhi et al [43]	33%	41%	NR
Casanova et al [47]	21%	33%	21%
Decou et al [32]	25%	14%	64%

Les facteurs pronostiques sont [41, 50, 159] :

a-La taille tumorale, avec un seuil néanmoins variable en fonction des études (entre 5 et 15cm). C'est le seul facteur pronostique identifié dans la quasi-totalité des études publiées [38]. HRUBAN et al [36] ont constaté que des patients atteints de tumeurs de moins de 10 cm avaient une meilleure survie que ceux qui ont des tumeurs de plus de 10 cm. DUCATMAN et al [5] ont rapporté que les patients atteints de tumeurs de moins de 5 cm avaient 54% de survie à 5 ans.

Par contre chez l'enfant, le nombre réduit des cas de TMGNP, ne permet pas de déterminer avec précision le poids du facteur taille tumorale.

b-La localisation axiale de la tumeur a également été désignée pour être un facteur important pour la survie [50], cela pourrait être lié à la différence de taille de la tumeur et la possibilité de réaliser une résection chirurgicale complète à des sites différents. Les patients atteints de tumeurs dans l'abdomen, du bassin, ou de la poitrine auraient pu rester asymptomatique jusqu'à ce que la lésion atteigne une grande taille. D'autre part, les tumeurs localisées au niveau des extrémités, la tête et du cou, ces régions sont plus visibles et les tumeurs pourraient être diagnostiquées plutôt. SORDILLO et al [170] ont signalé que le taux de survie est significativement meilleur chez les patients ayant une atteinte au niveau des extrémités.

c-Le grade de la tumeur et le stade de la maladie sont significativement corrélées à la survie. Le grade tumoral a été en partie déterminé par le taux mitotique et la présence de la nécrose [50]. HRUBAN et al [48] ont constaté que les patients atteints de tumeurs contenant plus de 20 mitoses / 10 HPF avaient un

taux de survie inférieur à ceux avec moins de mitoses. Ce qui concorde aussi avec l'étude de RANEY et al [171]. Une autre étude avait rapporté que la présence de nécrose tumorale supérieure à 25% de la superficie de la tumeur était un facteur pronostique défavorable [50]. En revanche, l'étude DUCATMAN et al [5], n'ont trouvé aucune corrélation significative entre la survie et la teneur ou taux mitotique. Leur étude a révélé d'autres facteurs pronostiques défavorables, tels que la taille de la tumeur, la présence de NF1, pour remplacer l'effet de grade histologique.

d-L'impact pronostique du statut NF1 reste encore débattu. Il est essentiellement retrouvé dans les séries les plus anciennes [5, 41, 170].

Une méta analyse sur des données publiées, parue en 2012, a analysé l'effet pronostique du statut NF1 sur plus de 1800 patients atteints de MPNST (inclus dans 48 études rétrospectives, auxquels s'ajoutaient les données d'une nouvelle série de 179 patients, traités dans 3 institutions) [172]. Celle-ci a montré qu'en analysant les publications les plus anciennes (antérieures aux années 2000), le pronostic des patients atteints de NF1 était significativement plus péjoratif [5, 50, 170] .Ces données sont en accord avec celles d'une étude observationnelle britannique [173], qui témoigne que la survie des patients NF1 atteints d'une MPNST s'est améliorée au cours des dernières années. L'ensemble de ces résultats suggère que la prise en compte de la problématique spécifique de la surveillance des patients porteurs de neurofibromes plexiformes, la meilleure connaissance des facteurs de risque et le développement des moyens d'imagerie (IRM, PET-TDM) ont permis ces dernières années de diagnostiquer plus précocement la survenue d'une MPNST et de gommer ainsi la différence pronostique imputable à la NF1.

e-La qualité de résection chirurgicale est le temps essentiel pour la prise en charge des TMGNP, la réalisation d'une Chirurgie large avec des marges d'exérèse saines (R0) augmente le taux de survie par rapport à une exérèse locale ou subtotale [47]. Ceci est essentiellement retrouvé dans la littérature [5,44, 46, 50] et concorde aussi avec notre étude.

Dans la littérature, seule la série d'ANGHILERI [42] a identifié l'absence de traitement par radiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante, non précisée) comme de mauvais pronostic.

Conclusion

Les TMGNP sont des tumeurs rares dans la population pédiatrique, elles surviennent souvent dans le contexte d'une neurofibromatose type 1, rarement radio-induites.

En raison de la rareté de cette entité de tumeur peu d'informations sont disponibles sur la gestion clinique en particulier dans le groupe d'âge pédiatrique. L'IRM est l'examen de choix pour faire la distinction entre les tumeurs malignes et les autres diagnostics différentiels. Le diagnostic définitif est établi par l'histologie. La qualité de la première résection chirurgicale représente le pilier du traitement et constitue un facteur pronostique déterminant. Le rôle du traitement adjuvant n'est pas encore clair. Ces tumeurs sont habituellement considérées comme ayant une chimio-sensibilité incertaine mais le pronostic reste péjoratif.

Pour l'avenir, nos espoirs résident dans le développement des nouvelles thérapies dirigé spécifiquement contre les cellules néoplasiques particulièrement la thérapie cible.

A la lumière de nos résultats et de la littérature un certain nombre de recommandations peuvent être proposé :

- A la découverte d'une lésion évoquant une masse d'allure tumorale, une biopsie avec étude anatomopathologique est obligatoire pour poser le diagnostic.
- Le traitement de choix de la TMGNP est la résection chirurgicale complète, la tumeur étant classiquement chimio et radio résistante. Seule une résection totale de la lésion pourrait prétendre prévenir la récidive locale et les métastases à distance.
- Une tumeur de taille <5 cm n'exclut pas une malignité d'une petite masse. Cette notion est d'autant plus vraie qu'il s'agisse d'un enfant.



Résumé

RESUME

Titre : Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques chez l'enfant. A propos de 3 observations originales.

Auteur : M^{lle} Jihane BELAMALEM

Mots clés : Tumeur maligne des gaines nerveuses, schwanome malin, neurofibromatose type 1, nerf, enfant.

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques sont des tumeurs malignes très agressives extrêmement rares chez l'enfant, survenant souvent dans un contexte de neurofibromatose type 1.

Nous avons réalisée au sein du service de traumato-orthopédie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat une étude rétrospective étalée sur une période de 25 ans (entre 1990-2015).

Nous avons colligé 3 cas de tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques. L'âge moyen était de 7,5 ans. Le motif principal de consultation était une masse des parties molles associée à une douleur. Les localisations concernaient la branche motrice du nerf radial, le plexus brachial et le nerf crural. Aucune neurofibromatose n'a été notée. Le traitement chirurgical était l'unique traitement. L'évolution était bonne dans un cas, mauvaise dans un cas et problématique pour le 3ème patient.

Ces tumeurs sont difficiles à diagnostiquer. La prise en charge thérapeutique est commune avec celle des autres sarcomes des parties molles mais présente quelques spécificités.

ABSTRACT

Title: Malignant peripheral nerve sheath tumors in children. About 3 original observations

Auther: M^{lle} Jihane BELAMALEM

Keys words:Malignant nerve sheath, malignant schwannoma, neurofibromatosis type 1, nerve, child.

Malignant peripheral nerve sheath tumors are highly aggressive malignancies extremely rare in children, often occurring in a context of neurofibromatosis type 1.

We performed in the pediatric traumatology-orthopedic department of the children's hospital in Rabat spread a retrospective study over a period of 25 years (between 1990-2015).

We collected 3 cases of malignant peripheral nerve sheath. The average age was 7,5 years old. The main reason for consultation was a soft tissue mass associated with pain. The locations involved the motor branch of the radial nerve, brachial plexus and femoral nerve. No neurofibromatosis was noted. Surgery was the only treatment. The evolution was good in one case, in a case bad and problematic for the third patient.

These tumors are difficult to diagnose. The therapeutic management is shared with that of other soft tissue sarcoma but has some specific features.

ملخص

العنوان: الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب لدى الأطفال. حول ثلاث ملاحظات أصلية

من طرف : الانسة جهان بلمعلم

الكلمات الأساسية: غمد الخبيث العصبية، شفاني الخبيث، نوع الورم العصبي الليفي 1، الأعصاب، الأطفال.

الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب هي أورام خبيثة جد عدوانية، نادرة للغاية لدى الأطفال، وغالبا تأتي في سياق نوع الورم الليفي 1.

أجرينا دراسة استرجاعية في قسم جراحة العظام والكسور في مستشفى الأطفال بالرباط مدة 25 سنة (مابين 1990ـــــ2015).

لقد قدمنا تقرير 3 حالات يعانون من المرض الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب، وكان متوسط سن لدينا 5, 7 سنوات، و كان السبب الرئيسي للاستشارة الطبية هي كتلة الأنسجة اللينة المرافقة بالألم. وكان مكان الإصابة هو العصب الكعبري، الضفيرة العضدية والعصب الفخذي. يلاحظ عدم وجود أي أعراض الورم العصبي الليفي 1. و كانت نتائج العلاج الجراحي جيدة في حالة واحدة، سيئة في حالة و معقدة بالنسبة للحالة الثالثة.

هذا النوع من الاورام يصعب تشخيصه ولديه نفس خصائص العلاج ساركوما آلأنسجة الرخوة. إلا أن لديه بعض الخصائص المحددة.

Bibliographie

[1] **Weiss SW, Goldblum JR**. Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors. Elsevier Health Sciences, 6th Edith. ISBN 978-0-323-04628-2. 2013 Chapitre 28: 855-879.

[2] **Soualhi M, Elouazani H, Chaibainou A, Bouchantouf R**. Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques type épithélioide. Rev Pneumol Clin. 2004;60:50-54.

[3] **Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F**, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. Cancer 2012;118(21): 5339–5348.

[4] **Porter DE, Prasad V, Foster L, Dall GF** et al. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumors: a comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumors. Sarcoma. 2009;756395.

[5] **Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. Cancer. 1986; 5(10):2006-2021.

[6] **Coulon A, Milin S, Laban E, Debiais C, Jamet C, Goujon JM.** Aspect histologique des principales tumeurs des nerfs périphériques. Neurochirurgie. 2009;55:454–8.

[7] **Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder J.-F, Chaix Y, Rodriguez D, Sanson M** et al. Recommandations pour la prise en charge de la NF-1. J Fr Ophtalmol. 2002;2:423-33.

[8] **Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ**, **Tsilout ET** et al. Neurofibromatosis type 2. The Lancet. 2009; 373 (9679):1974-1986.

[9] **Hans VHS, Surov A, Kornhuber M, Behrmann C**. Schwannomatosis. Neurology. 2009; 72 (13) :1188-1189.

[10] **Lapierre F, Rigoard P, Wager M.** Tumeurs des nerfs périphériques. Neurochirurgie, 2009 ; 55 (4) : 413-420.

[11] **Wolkenstein P, Zeller J, Ismaïli N**. Neurofibromatosis. EMC-Pediatr, 2002; 37(4) :1-10.

[12] **Wolkenstein P**. La neurofibromatose 1. Médecine/Science. 2001; 11(17): 1158-67.

[13] **Verocay J**. Zur kenntnis der " Neurofibrome". Beiter Pathol Anat Allg Pathol. 1910; 48:1-68.

[14] **Antoni NRE**. Uber Ruckenmarkstumoren und Neurofibrome. München; Wiesbaden : J.F. Bergmann, 1920, Part 2 ; 03205: 45120354.

[15] **Mason ML**. Presentation of cases. Proceedings of the American Society of Surgery of the Hand. J Bone Joint Surg Am. 1953; 35 (1): 273-275.

[16] **Stout AP.** The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor (neurilemoma). The Am J Cancer. 1935; 24 (4): 751-780.

[17] **Crowe FW, Schull WJ**. Diagnostic importance of café-au-lait spot in neurofibromatosis. Arch intern Med. 1953; 91 (6): 758-766.

[18] **Pietrantoni L, Leonardelli GB**. I Neurilemmomi solitari extracranici dell'estremo cefalico. Tumori, 1958; 44: 1-36.

[19] **Friedman JM, Birch P, Greene C**. National neurofibromatosis foundation international database. Am J Med Genet, 1993; 45(1): 88-91.

[20] **Tchernin D, Aubert S, Lesage A, Cohen M, Maynou C, Cotten A**, et al. Tumeurs des tissus mous. Imagerie Musculo-squelettique : Pathologies Générales (2ème Edition Elsevier Masson. Paris). ISBN: 9782294719240. 2013 ; chapitre 17:529-597.

[21] **Ross MH, Pawlina W**. Histology. Lippincott Williams & Wilkins. Florida. Fifth Edition. ISBN : 0-7817-6790-3 ; 2006; 888 p.

[22] **Stevens A, James L**. Histologie humaine. DeBoeck & Larcier, Bruxelles. Second Edition ISBN : 0-7234-2485-3 ; 1997; 397 p.

[23] **Goujon JM, Bataille B, Menet E** et al. Neurinomas-neurofibromas. Neuro-Chirurgie. 1997; 43 (1): 35-38.

[24] **Woodruff JM**. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. Am J Med Genet.1999; 89 (1):23-30.

[25] **Le Guellec S**. Les tumeurs des gaines des nerfs périphériques. Ann Pathol. Elsevier Masson. 2015: 54-70.

[26] **Ng VY, Scharschmidt TJ, Mayerson JL** et al, Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions. Anticancer Res. 2013; 33(6): 2597-604.

[27] **Grobmyer SR.** et al, Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: molecular pathogenesis and current management considerations. J Surg Oncol. 2008; 97(4): 340-9.

[28] **Sommelet D, Lacour B, Clavel J.** Epidemiologie des cancers de l'enfant. Bull Acad Natl Med. 2003; 187(4): 711-742.

[29] **Kransdorf M J**. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. A. J.R. 1995; 164 (1):129-134.

[30] **Serban O, Poanta L I, Mihaileanu F** et al. Schwannoma of the Lower Leg with Malignant Transformation. A Case Report. Eur J Case Report intern Med. 2015; 2 (5).

[31] **Ferrari A, Bisogno G, Carli M.** Management of childhood malignant peripheral nerve sheath tumor. Pediatric Drugs. 2007; 9 (4): 239-248.

[32] **DeCou JM, Rao BN, Parham DM** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Ann surg oncol. 1995; 2 (6): 524-529.

[33] **Ellison DA, Parham DM, Jackson RJ**. Malignant triton tumor presenting as a rectal mass in an 11 month old. Pediatr Dev Pathol. 2005; 8: 235-9.

[34] **McCaughan JA, Holloway SM, Davidson R, Lam WW**. Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumor from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1. J Med Genet. 2007; 44: 463-6.

[35] **Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A**. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2002; 39(5):311-4.

[36] **Zou C, Smith KD, Liu J**, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. Ann Surg. 2009; 249(6):1014–1022.

[37] **Gladdy RA, Qin LX, Moraco N**, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas. J Clin Oncol, 2010; 28 (12): 2064-2069.

[38] **Italiano A, Delva F, Mathoulin-pelissier S,** et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. Ann Oncol. 2010; 21(12): 2436-2441.

[39] **Vraa S, Keller J, Nielsen OS**, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. Euro J Cancer. 1998; 34(12):1876-1882.

[40] **Coffin CM, Dehner LP**, et al. Peripheral neurogenic tumors of the soft tissues in children and adolescents: a clinicopathologic study of 139 cases. Pediatr Pathol, 1989; 9 (4): 387-407.

[41] **Wong WW, Hirose T, Scheithauser BW**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1998; 42(2): p. 351-60.

[42] **Anghileri M, Miceli R, Fiore M, Mariani L**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: pronosic factors and survival a series of patients treated at a single institution. Cancer 2006; 107(5):1065-1074.

[43] **Longhi A, Errani C, Magagnoli G**, et al., High grade malignant peripheral nerve sheath tumors: outcome of 62 patients with localized disease and review of the literature. J Chemother. 2010; 22(6): 413-8.

[44] **Lafemina J, QIN LX, Moraco NH**, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. Ann surg oncol, 2013; 20 (1): 66-72.

[45] **Friedrich RE, Korf B, Fünsterer C**, et al. Growth type of plexiform neurofibromas in NF1 determined on magnetic resonance images. Anticancer res, 2002; 23 (2): 949-952.

[46] **Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in childhood. J neur oncol, 1984; 2 (3): 241-248.

[47] **Casanova M, Ferrari A, Spreafico F**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in children: a single-institution twenty-year experience. J pediatr hemato oncol, 1999; 21 (6):509-513.

[48] **Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, Woodruff JM.** Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. Cancer 1990; 66(6):1253-1265.

[49] **Jo VY, Fletcher CD**. Epithelioid Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: Clinicopathologic Analysis of 63 Cases. Am J surg pathol 2015; 39(5): 673-682.

[50] **Wanebo JE, Malik JM, Vandenberg SR, Wanebo HJ, Driesen N, Persing JA.** Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 28 cases. Cancer 1993; 71(4): 1247-1253.

[51] **Cashen DV, Parisien RC, Raskin K, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ.** Survival data for patients with malignant schwannoma. Clin orthop relate research 2004; 426: 69-73.

[52] **Beer TC**. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST): An overview with emphasis on pathology, imaging and management strategies. 2012.

[53] **Lechqar M, Elbiache I, Atarraf K**, et al. Le schwannome malin du nerf grand sciatique chez l'enfant. Pan African Med J, 2012; 12.

[54] **Hasan NU, Kazi T**. Malignant schwannoma of facial nerve. J of pediatr surg, 1986; 21 (11): 926-928.

[55] **Thomas W J., Bevan HE, Hooper DG**, et al. Malignant schwannoma of the clitoris in a 1-year-old child. Cancer, 1989; 63 (11): 2216-2219.

[56] **Bees NR, Ng CS, DICKS-MIREAUX C**, et al. Gastric malignant schwannoma in a child. Br J Radiol, 1997; 70, (837): 952-955.

[57] **De Cambourg G, Messer L, Musacchio M, et al**. Une cruralgie symptomatique révélatrice d'une neurofibromatose. Lett rhumato, 2011; 374: 30-32.

[58] **Stark AM, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM.** Malignant peripheral nerve sheath tumours–report of 8 cases and review of the literature. Acta neurochirurgica 2001; 143(4): 357-364.

[59] **Kim JG, Sung WJ, Kim DH**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis type I: unusual presentation of intraabdominal or, intrathoracic mass. Kore J int med, 2005; 20(1):100-104.

[60] **Nagao T, Shigenobu M, Teramoto S**, et al. [A case of malignant schwannoma of the mesentery in a patient with von Recklinghausen's disease]. Gan no rinsho. Japan j of cancer clin. 1984; 30 (8): 968-974.

[61] **Sukkarieh F, Van Meerhaeghe A, Delree P, Brasseur P**. Tumeur maligne de la gaine d'un nerf périphérique: une lésion rare du médiastin postérieur. Rev Pneumol Clin. 2006 ; 62(3), 175-178.

[62] **Manger T, Pross M, Haeckel C,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the esophagus. Dig surg. 2001; 17 (6): 627-631.

[63] **Sanchez A, Mariangel P, Carrasco C**, et al. Malignant nerve sheath tumor of the esophagus (malignant esophageal schwannoma). Gastroenterol hepatol. 2004; 27 (8): 467-469.

[64] **Carter JM, O'hara C, Dundas G**, et al. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a schwannoma, in a patient with "neuroblastoma-like" schwannomatosis and a novel germline SMARCB1 mutation. Am J surg pathol. 2012; 36 (1): 154.

[65] **Brems H**, et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. Lancet Oncol. 2009; 10(5): 508-15.

[66] **Carroll SL**, Molecular mechanisms promoting the pathogenesis of Schwann cell neoplasms. Acta Neuropathol. 2012; 123(3): 321-48.

[67] **Beert E**, et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. Genes Chromosomes Cancer, 2011; 50(12):1021-32.

[68] **Zheng H**, et al. Induction of abnormal proliferation by non myelinating Schwann cells triggers neurofibroma formation. Cancer Cell, 2008; 13(2):117-28.

[69] **Knudson AG**. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971; 68(4): 820-3.

[70] **Perry A,** et al. Differential NF1, p16, and EGFR patterns by interphase cytogenetics (FISH) in malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) and morphologically similar spindle cell neoplasms. J Neuropathol Exp Neurol. 2002; 61(8): 702-9.

[71] **Upadhyaya M**, et al. Germline and somatic NF1 gene mutation spectrum in NF1- associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs). Hum Mutat. 2008; 29(1): 74-82

[72] **Pasmant E**, et al. Different sized somatic NF1 locus rearrangements in neurofibromatosis 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. J Neuro oncol, 2011; 102(3): 341-6.

[73] **Johannessen CM,** et al. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(24): 8573-8.

[74] **Guha A**, et al. Ras-GTP levels are elevated in human NF1 peripheral nerve tumors. Oncogene. 1996; 12(3): 507-13.

[75] **Sherman LS**, et al. Single cell Ras-GTP analysis reveals altered Ras activity in a Sub population of neurofibroma Schwann cells but not fibroblasts. J Biol Chem. 2000; 275(39): 30740-5.

[76] **Holtkamp N**, et al. MMP-13 and p53 in the progression of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neoplasia, 2007; 9(8): 671-7.

[77] **Verdijk R.M**, et al.TP53 mutation analysis of malignant peripheral nerve sheath tumors. J Neuropathol Exp Neurol. 2010; 69 (1): 16-26.

[78] **Bradtmöller M**, et al. Impaired Pten expression in human malignant peripheral nerve sheath tumours. PLoS One.2012; 7 (11): 47595.

[79] **Perrone F, Dariva L, Orsenigo M**, et al. PDGFRA, PDGFRB, EGFR, and downstream signaling activation in malignant peripheral nerve sheath tumor. Neuro-oncol.2009; 11 (6): 725-736.

[80] **Mawrin C,** et al. Critical role of PTEN for development and progression of nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. Future Oncol. 2010; 6 (4): 499-501.

[81] **Perrone F, Tabano S, Colombo F**, et al. p15INK4b, p14ARF, and p16INK4a inactivation in sporadic and neurofibromatosis type 1-related malignant peripheral nerve sheath tumors. Clin Cancer Res.2003; 9 (11): 4132-4138.

[82] **Declue JE,** et al.Epidermal growth factor receptor expression in neurofibromatosis type1 related tumors and NF1 animal models. J Clin Invest.2000; 105(9): 1233-41

[83] **Bottillo I**, et al. Germline and somatic NF1 mutations in sporadic and NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumours. J Pathol. 2009; 217(5): 693-701.

[84] **Keng VW**, et al., PTEN and NF1 Inactivation in Schwann Cells Produces a Severe Phenotype in the Peripheral Nervous System That Promotes the Development and Malignant Progression of Peripheral Nerve Sheath Tumors. Cancer Res. 2012; 72(13): 3405-13

[85] **Serrano C,** et al, BRAF V600E and KRAS G12S mutations in peripheral nerve sheath tumours. Histopathol. 2013; 62(3): 499-504.

[86] **Kaplan HG**. Vemurafenib treatment of BRAF V600E-mutated malignant peripheral nerve sheath tumor. J Natl Compr Canc Netw.2013; 11(12):1466-70.

[87] **Beer TC.** Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST): An overview with emphasis on pathology, imaging and management strategies. Department of Neurosurgery Faculty Papers 2012:18.

[88] **KAR M**, et al. "Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. World J Surg Oncol.2006; 4(55): 1-8.

[89] **Jeong YH, Choi EJ, Nahm FS.** Concurrence of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor at the Site of Complex Regional Pain Syndrome Type 1-A Case Report. Kor J pain. 2013; 26(2): 160-163.

[90] **Pinson S, Wolkenstein P.**"La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen."Rev Med Int. 2005 ; 26(3): 196-215.

[91] **Charfeddine I, Mnejja M, Hammami B, Hasnaoui M, Hadj KA, Frikha I** et al. Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques révélant une neurofibromatose type 1. Rev Laryngol Otol Rhinol(Bord).2009; 130: 327-30.

[92] **Ferner RE**. Neurofibromatosis1. Eur J Hum Genet.2007; 15(2): 131-8.

[93] **Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM**. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet.2001; 68(5): 1110-8.

[94] **Lewis RA,** et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis II. Incidence of optic gliomata. J Ophthalmol.1984; 91(8): 929-35.

[95] **Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M**. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/ lymphoma: a population-based UKCCSG study. Br J Cancer. 1994; 70(5): 969-72.

[96] **Mcgaughran JM**, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. J Med Genet,1999; 36(3): 197-203.

[97] **Doorn PF**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with and without neurofibromatosis. Eur J Surg Oncol. 1995; 21(1):78-82.

[98] **Kumar K,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from plexiform neurofibroma of the mesentery in a patient with neurofibromatosis 1. Oncol Gastroenterol Hepatol Rep. 2015; 4(1):58

[99] **Wu CC, Peng HL, Su CT, Lu TN, Lee CC, Chen LK**. Mesenteric and retroperitoneal malignant peripheral nerve sheath tumors in a patient with neurofibromatosis type 1. Chin J Radiol 2003; 28:193-8.

[100] **Riad S**, et al. The clinical and functional outcome for patients with radiation induced soft tissue sarcoma. Cancer, 2012; 118(10):2682-92.

[101] **Puataweepong P**, et al. Radiation-induced peripheral malignant nerve sheath tumor arising from vestibular schwanoma after linac-based stereotactic radiation therapy: a case report and review of literatures. Case Report Med, 2012; 648191.

[102] **Ricci A, Parham DM, Woodruff JM,** et al.Malignant peripheral nerve sheath tumors arising from ganglioneuromas. Am j surg pathol. 1984; 8(1):19-30.

[103] **Navarro O, Nunez-santos E, Daneman A,** et al. Malignant peripheral nerve-sheath tumor arising in a previously irradiated neuroblastoma: report of 2 cases and a review of the literature. Pediatr radiol, 2000; 30(3): 176-180.

[104] **Combemale P,** et al. Utility of 18F-FDG PET with a semi-quantitative index in the detection of sarcomatous transformation in patients with neurofibromatosis type 1. PLoS One, 2014; 9(2): 85954.

[105] **Dendane MA**, et al. "Le schwanome malin des membres: à propos d'un cas. Rev magh pediatr. 2004; 14 (1): 37-40.

[106] **Abreu E, Aubert S, Wavreille G,** et al. Peripheral tumor and tumor like neurogenic lesions. Eur J Radiol. 2013; 82: 38–50.

[107] **Reynolds DL, Jacobson JA, Inampudi P**, et al. Sonographic characteristics of peripheral nerve sheath tumors. Am J Roentgenol. 2004; 182:741-4.

[108] **Martinoli C, Bianchi S, Cohen M**, et al. Échographie des nerfs périphériques. J radiol, 2005; 86 (12) : 1869-1877.

[109] **Ben Maitigue M, Osman W, Mtaoumi M**, et al. Tumeurs primitives des gaines des nerfs périphériques. À propos de 20 cas et revue de la littérature. Tun Orthop 2009; 2 (2) :156.

[110] **Bianchi S**. Échographie des nerfs périphériques. Rev Rhum. 2008; 75(10): 911-7.

[111] **Chhabra A**, et al., The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of malignant peripheral nerve sheath tumors. Ind J Cancer.2011; 48(3): 328-34.

[112] **Wasa J,** et al. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. Am J Roentgenol.2010; 194 (6): 1568-74

[113] **Bhargava R, Parham DM, Lasater OE**, et al. MR imaging differentiation of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors: use of the target sign. Pediatr radiol. 1997 ; 27 (2) : 124-129.

[114] **Aubert J, Debiais F, Irani J,** et al. Schwannome et appareil urinaire. A propos d'une tumeur du nerf obturateur. Prog Urol.1999; 9:528-533.

[115] **Kao SCS, Parham, DM, Fuller C**. Malignant Tumors of Peripheral Nerves.In : Pediatric Malignancies: Pathol Imag.2015:399-414.

[116] **Ferner RE**, et al. [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs): a long-term clinical study. Ann Oncol.2008; 19(2):390-4.

[117] **Pohlig F, Kirchhoff, C, Lenze,** U, et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study. Eur J Med Res. 2012; 17(29):7.

[118] **Collin F, Gelly-marty M, Binh M**, et al. Sarcomes des tissus mous: données anatomopathologiques actuelles. Cancer/Radiothérapie, 2006 ; 10(1) :7-14.

[119] **Bonvalot S, Vanel D, Terrier P,** et al. Principes du traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte. EMC-Rhum Orthop.2004; 1(6): 521-541**,** 100- 58.

[120] **Mcgee RS, Ward W G, Kilpatrick SE**. Malignant peripheral nerve sheath tumor: A fine-needle aspiration biopsy study. Diagn cytopathol.1997; 17(4): 298-305.

[121] **Garrett KM, Fuller CE, Santana VM,** et al.Percutaneous biopsy of pediatric solid tumors. Cancer, 2005; 104 (3): 644-652.

[122] **Loeb DM, Thornton K, Shokek Ori**. Pediatric soft tissue sarcomas. Surg Clin North Am, 2008;88 (3): 615-627.

[123] **Balachandran VP, Karpeh MS.** Malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromatosis 1. Clinical observations, 2008.

[124] **Tucker T**, et al, Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology, 2005; 65(2):205-11.

[125] **Nambisan RN, Rao U, Moore R, Karakousis CP.** Malignant soft tissue tumors of nerve sheath origin. J Surg Oncol. 1984; 25:268-72

[126] **Mahdi Y, Zouaidia F, Jahida A**, et al. Une énorme tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques révélant la maladie de von Recklinghausen. J Afr Cancer. 2015; 7(2): 122-125.

[127] **Cunha KSG, Caruso AC, Defaria PAS**, et al.Malignant peripheral nerve sheath tumors: clinicopathological aspects, expression of p53 and survival. Clin, 2012; 67 (8): 963-968.

[128] **Shete S, Bolde S, Pandit G**, et al. Unusual histological variant of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation. World J Clin Cases.2015; 3 (4): 389.

[129] **Stasik CJ, Tawfik O**.Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyo sarcomatous differentiation (malignant triton tumor). Arch Pathol Lab Med. 2006; 130 (12): 1878.

[130] **Woodruff JM, Perino G**.Non–germ-cell or teratomatous malignant tumors showing additional rhabdomyoblastic differentiation, with emphasis on the malignant triton tumor. Semin Diagn Pathol.1994; 11: 69–81.

[131] Woodruff JM, Chernik NL, Smith MC, Millett WB, Foote FW.Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (Malignant ‘‘triton’’ tumors).Cancer. 1973; 32: 426–439.

[132] Christensen WN, Strong EW, Bains MS, Woodruff JM.Neuroendocrine differenciation in the glandular peripheral nerve sheath tumors : pathologic distinction with the biphasic synovial sarcoma with glands. Am J surg pathol.1988; 12: 417-26.

[133] Woodruff JM, Christensen WN, Glandular peripheral nerve sheath tumors.Cancer 1993; 72: 3618-28.

[134] Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma.Mod pathol.2006; 19(5): 659-668.

[135] Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics og bone and soft tissue. Synovial sarcoma. Cancer Genet cytogenet. 2002; 133: 1-23.

[136] Thway K, Hamarneh W, Miah AB, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor With Rhabdomyosarcomatous and Glandular Elements. Inter J surg pathol, 2015.

[137] **Hirose T, Scheithauer BW, Sano T**. Perineurial malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of seven cases. Am J Surg Pathol. 1998; 22:1368–78.

[138] **Mitchell A, Scheithauer BW, Doyon J,** et al. Malignant perineurioma (malignant peripheral nerve sheath tumor with perineural differentiation).Clin Neuro pathol. 2012; 31: 424–9.

[139] **Hirose T, Tani T, Shimada T,** et al.Immunohistochemical demonstration of EMA/Glut1-positive perineurial cells and CD34-positive fibroblastic cells in peripheral nerve sheath tumors. Mod Pathol.2003; 16:293–8.

[140] **Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F**. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2013.

[141] **Torres-mora J, Dry S, Li X, Binder S, Amin M, Folpe AL**. Malignant melanotic schwannian tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling study of 40 cases,with a proposal for the reclassification of ‘‘melanotic schwannoma’’. Am J Surg Pathol.2014; 38: 94-105.

[142] **Stasik CJ, Tawfi KO**.Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyo sarcomatous differentiation (malignant triton tumor). Arch Pathol Lab Med.2006; 130: 1878–81.

[143] Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 404-6.

[144] Millar WG. A malignant melanocytic tumour of ganglion cells arising from a thoracic sympathetic ganglion. J Pathol.1932; 35: 351-7.

[145] Bergeron C, Claude L, Ranchère-vince D. Sarcome des tissus mous chez l'enfant et l'adolescent. Oncologie, 2006 ; 8(6) : 563-567.

[146] Papillard-maréchal S, Brisse HJ, Pannier S, et al. Masses des tissus mous d'allure tumorale de l'enfant et de l'adolescent. Arch Pediatr, 2015; 22(1) : 14-23.

[147] Stoeckle E. Nouvelles techniques chirurgicales des sarcomes des tissus mous. Cancer/Radiother. 1997; 1(5): 453-456.

[148] Stoeckle E. Chirurgie des sarcomes des tissus mous des membres et de la paroi du tronc. Cancer/Radiother, 2006 ; 10(1) :34-40.

[149] Oncologik.Fr: Sarcome des tissus mous (STM) des membres. Groupe interregion.2014.

[150] Dunn GP, Spiliopoulos K, Plotkin SR, et al.Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1. J Neurosurg.2013; 118: 142–8.

[151] **Moretti VM, Crawford EA, Staddon AP**, et al.Early outcomes for malignant peripheral nerve sheath tumor treated with chemotherapy. Am J Clin Oncol. 2011; 34: 417–21.

[152] **Gachiani J,** Kim D, Nelson A, et al. Surgical management of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neuro surg Focus. 2007; 22: E13.

[153] **Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M**. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. Clin Oncol. 1987; 5:601-12

[154] **Bolton JS, Vauthey JN, Farrgh, Sauter EI**. Is limb-sparing surgery applicable to neurogenic sarcomas of the extremities. Arch Surg. 1989; 124:188-21.

[155] **Zelek L**. La chimiothérapie des sarcomes des tissus mous.Cancer/Radiother. 2006; 10 (1): 68-71.

[156] **Ferner RE, Gutmann H**. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1.Cancer Res. 2002; 62(5): 1573-1577.

157] **Gupta G, Maniker A**. Malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurosurg Focus. 2007; 22 (6):1-8.

[158] **Carli M,** et al., Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. J Clin Oncol. 2005 ; 23 (33): 8422-30.

[159] **VALENTIN T**. Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques: étude rétrospective d'une cohorte de patients traités dans les centres du Groupe Sarcome Français et du Groupe d'Étude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO). Toulouse-Paris. Thèse de doctorat.2014.

[160] **Antman K**, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol.1993; 11(7): 1276-85.

[161] **Judson I**, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(4): 415-23.

[162] **Kroep JR**, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. Ann Oncol. 2011; 22(1): 207-14.

[163] **Widemann B**, **Reinke D, Helman L**, et al. SARC006: Phase II trial of chemotherapy in sporadic and neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors. J Clin Oncol (Suppl: Abstr10522) 2013.

[164] **Skotheim RI**, et al. Topoisomerase-II alpha is upregulated in malignant peripheral nerve sheath tumors and associated with clinical outcome. J Clin Oncol. 2003; 21(24):4586-91.

[165] **Steins MB**, et al. Carboplatin/etoposide induces remission of metastasized malignant peripheral nerve tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy. Oncol Rep. 2002; 9(3): 627-30.

[166] **Albritton KH, Rankin C, Coffin M, Ratner N**, et al. Phase II study of erlotinib in metastatic or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol. 2006; 24(18):9518.

[167] **Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML,** et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. J Clin Oncol, 2009; 27(19): 3133-40.

[168] **Van der graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG,** et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet.2012; 379(9829): 1879-86.

[169] **Kaplan HG**, **Henry G.** Vemurafenib treatment of BRAF V600E-mutated malignant peripheral nerve sheath tumor. J Natl Compr Canc Netw.2013; 11(12):1466-70.

[170] **Sordillo PP, Helson L,Hajdu SI,** et al.Malignant schwannoma-clinical characteristics, survival, and response to therapy. Cancer, 1981; 47(10) 2503-9.

[171] **Raney B, Schnaufer L, Ziegler M,** et al.Treatment of children with neurogenic sarcoma. Cancer.1987; 59: 1–5.

[172] **Kolberg M**, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. Neuro Oncol, 2013; 15(2): 135-47.

[173 **Ingham S,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1: improved survival in women and in recent years. Eur J Cancer. 2011 ; 47(18): 2723-8.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dés la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـة : 2016 أطروحة رقم: 79

الخبيثة الطرفية غمد الأعصاب لدى الأطفال

حول ثلاث ملاحظات أصلية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: جهان بلمعلم
المزدادة في 29 يناير 1989 بالقنيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: غمد الخبيث العصبية – شفاني الخبيث – نوع الورم العصبي الليفي 1 – الأعصاب – الأطفال.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: مصطفى محفوظ أستاذ في جراحة العظام والمفاصل	رئيس
السيد: محمد أنور دندان أستاذ في جراحة العظام والمفاصل عند الأطفال	مشرف
السيدة: نجاة لمعلمي أستاذة في علم التشريح الدقيق	أعضاء
السيد: عبد الواحد عمراني أستاذ في جراحة العظام والمفاصل عند الأطفال	
السيد: محمد بنشقرون أستاذ في جراحة العظام والمفاصل	

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016 *THESE N°: 79*

LES TUMEURS MALIGNES DES GAINES NERVEUSES PERIPHERIQUES CHEZ L'ENFANT

A PROPOS DE 3 OBSERVATIONS ORIGINALES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Jihane BELAMALEM

Née le 29 Janvier 1989 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeur maligne des gaines nerveuses – Schwanome malin – Neurofibromatose type 1 – Nerf – Enfant.

JURY

Mr. M. MAHFOUD Professeur de Traumatologie Orthopédie	**PRESIDENT**
Mr. M. A. DENDANE Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique	**RAPPORTEUR**
Mme. N. LAMALMI Professeur d'Anatomie Pathologie	**JUGES**
Mr. A. AMRANI Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique	
Mr. M. BENCHAKROUN Professeur de Traumatologie Orthopédie	

بسم الله الرحمن الرحيم

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صدق الله العظيم

UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne –***Doyen de la FMPR***
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation –***Doyen de la FMPO***
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – ***Dir. du Centre National PV***
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale- ***Directeur CHIS***
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie ***Inspecteur du SS***
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation – ***Dir. HMIM***

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie - ***Directeur ERSM***
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – ***Doyen Abulcassis***
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie

Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed	Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie

Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

Enseignants Militaires

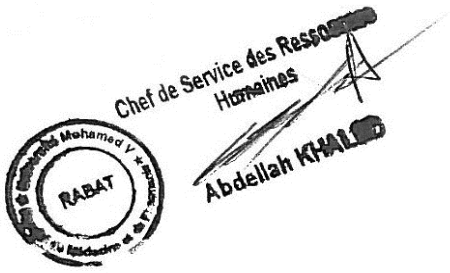
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

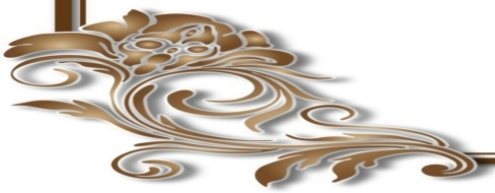
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces





A mes chers et adorables parents

Vous m'avez toujours soutenu et cru en moi, vous êtes toujours présents dans les bons et les mauvais moments.

C'est grâce à vous que j'ai pu poursuivre mes études sans difficultés.

Je suis fière d'être votre fille

J'espère être un jour à la hauteur de vos espérances.

Que dieu le tout puissant vous protège, vous procure une longue vie, la santé et le bonheur.





A mes soeures et frères

Vous avez toujours été là pour me soutenir et c'est ensemble on réussira à s'en sortir. Votre bienveillance et vos conseils m'ont toujours guidée. Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon profond amour. Je vous remercie pour cela et je vous souhaite le meilleur dans la vie et tout le bonheur du monde.

A ma grande mère

Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance. Tu es toujours été d'un grand soutien pour nous vos petits enfants…

Puisse Dieu te laisser à nous pour plusieurs années encore.





A mes nièces Sabrine, Youssef et Malak

Nulle dédicace ne saurait exprimer l'amour, et l'affection que j'ai pour vous. Que Dieu vous garde pour moi et vous protège.

A mes chers oncles et tantes

Avec tout l'amour que je vous porte, en témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservée, que vous trouvez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Je vous dédie ce travail.





A tous ceux qui on y contribué de prés ou de loin à la réalisation de ce travail, et que je n'ai pas cités

Sachez que vous n'en valez moins. On ne voit qu'avec le cœur ; l'essentiel est invisible pour les yeux.

A toutes mes amies

Votre soutien et votre présence m'ont toujours marquée. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon respect.



Remerciements





A mon maitre le professeur Mutapha Mahfoud

Je vous remercie infiniment, cher maitre, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et présider le jury de cette thèse et pour le grand intérêt que vous avez porté pour ce travail. L'amabilité et l'humilité dont vous fait preuve en recevant cette thèse me marqueront à jamais.





A mon cher maitre ; Mr le professeur Mohamed Anouar Dendane

Pour vous qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, pour la grandeur de votre âme, la clairvoyance et la sécurité de votre esprit qu'aucun mot ne saurait exprimer.

Mon respect, mon admiration, ma reconnaissance pour vous sont immenses.

C'est un honneur pour moi de m'avoir guidé dans l'élaboration de ce travail. Je vous remercie infiniment. Vous êtes et vous restez pour moi l'exemple à suivre.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect.



A mon maitre Mme le professeur Najat Lamalmi

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury, et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma grande estime et mon profond respect.



A mon maitre Mr le professeur Abdelouahed Amrani

J'ai le grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon profonde reconnaissance et mon grand respect.





A mon maitre Mr le Professeur Mohamed Benchakroun

J'ai été extrêmement honoré que vous acceptiez de faire partie de ce jury de thèse, je vous remercie cher maitre pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Trouvez ici le témoignage de mon estime et de ma profonde considération.



Abréviations

AKT : Protéine kinase B

BRAF : V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CDKN2A : Cyclin Dependant Kinase inhibitors 2A

EFS : Event-free survival

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FDG : La fluorodeoxyglucose positron emission tomography

HPF : high-power fields

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma virus

MAP : Mitogen Associated Proteins

MDM2 : Murine double minute 2

ME : Microscope électronique.

MPNST : Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors

mTOR : mammalian target of Rapamycin

NF1 : Neurofibromatose type 1

NR : Non reporté

NRSTS : non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas

OS **:** Overall survival

PI3K / AKT / mTOR: est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire.

PI3K **:** Phosphatidylinositol 3-OH kinase

PTEN **:** Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten

RAS **:** Rat Sarcoma

RCP **:** Réunion de concertation pluridisciplinaire

SMARCB1 **:** Related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1

STM **:** Sarcome des Tissus Mous

TDM **:** La tomodensitométrie

TMGNP **:** Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques

V600E **:** Correspond à un changement d'acide aminé en position 600 dans BRAF, avec une valine (V) remplacée par un acide glutamique (E).

Sommaire

Introduction..... 1

Matériel et Méthodes 4

Résultats..... 6

1ère Observation 7

2 ème Observation 11

3ème Observation 16

Discussion 24

I-Définition 26

II- Historique 29

III-Bases Histologiques 32

1-Rappel anatomique 32

2-Rappel Histologique 34

3-Classification 36

IV-Profil épidémiologique des TMGNP 38

1-Fréquence, incidence 38

2-Le sexe 41

3-l'Age 42

4- Localisation 43

V-Pathogénie 47

Pathogénie des TMGNP sur NF1 47

Pathogénie des TMGNP sporadiques 49

VI-Profil clinique ..... 50_Toc445922398

1-Les TMGNP sporadiques 50

2-Les TMGNP sur une NF1 54

3-Les TMGNP en territoire irradié 61

VII-Apport de l'imagerie 62

1-Radiographie standard 63

2-Echographie 63

3-La Tomodensitométrie 64

4-L'imagerie par résonance magnétique 65

5-Artériographie 70

6- Place du PET-TDM au 18 FDG 70

VIII- Profil histologique 73

1-La biopsie 73

2- Aspects macroscopiques 77

3-Aspects microscopiques 78

4- L'immunohistochimie..... 81

5-Les variantes des TMGNP 82

a-TMGNP type épithélioïde 82

b-Tumeur maligne Triton 85

c-TMGNP à différenciation glandulaire 87

d-Périneurinome malin 88

6-Tumeurs des gaines des nerfs périphériques à malignité intermédiaire : . 89

7- Diagnostic différentiel 94

a-D'un Schwannome..... 94

b-D'un neurofibrome 95

c-D'un neurofibrome atypique 96

d-D'un mélanome 97

e-D'un synovialosarcome 97

f-D'un léiomyosarcome 97

g-D'un liposarcome dédifférencié 98

h-D'un périneuriome bénin 98

i-D'un neurome 98

8-Problématique du diagnostic anatomopathologique : 99

IX-Bilan d'extension..... 100

X- Stratégie diagnostic 103

XI-Profil thérapeutique 105

1-Les principes 105

2-Les moyens 106

2-1 Tumeur résécable 106

2-1-1-Traitement chirurgical 106

a-Traitement conservateur 106

b-Traitement radical 108

c- Règles générales de l'exérèse chirurgicale 109

2-1-2- Traitements adjuvants et néoadjuvants : chimiothérapie / radiothérapie 113

a-Chimiothérapie 113

b- Radiothérapie 115

2-2-Tumeurs métastatiques ou non résécables 120

a. Chimiothérapie conventionnelle 120

b. Thérapies ciblées 122

XII- Résultats du traitement et pronostic ..... 124_Toc445922455

Conclusion 128

Résumé..... 130

Bibliographie 134

Introduction

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ou Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST) sont un sous type anatomopathologique rare de Sarcome des Tissus Mous (STM). Le terme TMGNP remplace un certain nombre de noms utilisés antérieurement, y compris schwannome malin, neurofibrosarcome, neurinome malin et le sarcome neurogène [1].

Il existe trois contextes cliniques associés à la survenue de TMGNP : les TMGNP survenant chez des patients atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1), celles survenant en territoire irradié (sarcome radio-induits), et les formes sporadiques de TMGNP. Chacun de ces contextes présente des caractéristiques différentes : épidémiologiques ; diagnostiques ; pathogéniques et cliniques. L'IRM est l'examen d'imagerie de choix pour faire la distinction entre les lésions malignes et bénignes. Le diagnostic définitif est établi par l'histologie.

Les modalités de prise en charge thérapeutique des TMGNP sont communes aux standards de recommandations définis pour l'ensemble des STM [5], avec comme étapes « pivots » : une biopsie diagnostique avant tout geste thérapeutique et une prise en charge chirurgicale consistant en une exérèse complète, avec des berges microscopiquement saines (dite exérèse R0). Le pronostic dépend essentiellement du diagnostic précoce et de la qualité de la résection chirurgicale.

Les traitements complémentaires (radiothérapie ou chimiothérapie) restent un débat ouvert entre les différentes équipes. Le pronostic est habituellement péjoratif surtout chez les patients atteints de NF1, d'où la nécessité d'une surveillance étroite chez ses patients. Du fait de leur rareté ces tumeurs posent à la fois des problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Chez l'enfant, ces tumeurs sont beaucoup plus rares et posant un véritable défi diagnostique notamment en absence d'un contexte évocateur.

La méconnaissance de ce type histologique est une source de difficulté de prise en charge correcte des petits patients présentant une masse des parties molles.

Notre objectif est de rapporter 3 observations pédiatriques originales de TMGNP, d'exposer nos difficultés face à ces tumeurs rarissimes et de faire une revue de la littérature dans ce sujet.

Matériel et Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service de traumato-orthopédie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat et étalée sur une période de 25ans (1990-2015).

A partir des registres des archives du service, nous avons répertorié les dossiers de patients pris en charge pour une tumeur mésenchymateuse maligne. Après avoir sélectionné ces dossiers, nous avons recherché les mots clé suivants : tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques, schwanome malin des membres, schwanosarcome.

Nous avons retenus les critères de sélection suivants :

- Les patients âgés moins de 16 ans au moment de début de prise en charge.
- Un diagnostic histologique de certitude.
- Une prise en charge réalisée en partie ou en totalité par le service de traumato-orthopédie et le service hospitalier d'oncologie pédiatrique (SHOP).

Trois dossiers de TMGNP pédiatriques ont été retenus.



Résultats

1ère Observation :

Enfant S.M, âgée de 13 ans, sans antécédent pathologique notable, était admise au service en 1999 pour une tumeur des parties molles de la cuisse gauche évoluant depuis 05 mois dans un contexte de douleur de la cuisse.

L'examen clinique a permis de mettre en évidence une masse étendue longitudinalement depuis la racine de la cuisse jusqu'à la mi-cuisse, les limites étaient imprécises et adhéraient au plan profond, sans signes inflammatoires en regard. Les articulations sus et sous jacentes étaient libres. La palpation de la masse déclenchait une douleur vive, douleur identique à ce que ressentait spontanément la patiente. Par ailleurs les aires ganglionnaires étaient libres et il n'y avait pas de signes de compression vasculaire. Les examens orthopédique, neurologique et cutané étaient sans particularités.

L'examen radiologique standard a révélé une ostéolyse en regard du petit trochanter (Fig.1). La radiographie pulmonaire était normale. L'IRM de la cuise gauche a montré un processus tumoral du tiers supérieur de la cuisse aux dépens du muscle vaste interne. Ce processus était responsable d'une rupture corticale et d'une extension intra médullaire (Fig.2a, 2b, 2c ,2d).

L'étude histologique et immuno histochimique de la biopsie a mis en évidence un schwanome malin n'entrant pas dans le cadre d'une neurofibromatose de type 1.

Un traitement chirurgical a été décidé, et a objectivé l'origine du schwanome, il s'agissait du nerf crural, une résection tumorale emportant le nerf a été effectuée.

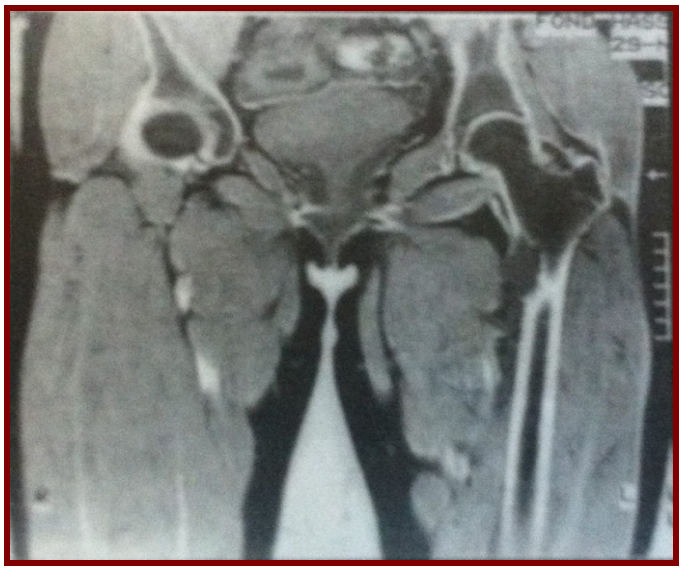
L'examen anatomopathologie de la pièce opératoire avait confirmé le diagnostic de schwanome malin en montrant des limites saines de résection.

Les suites opératoires ont été simples.

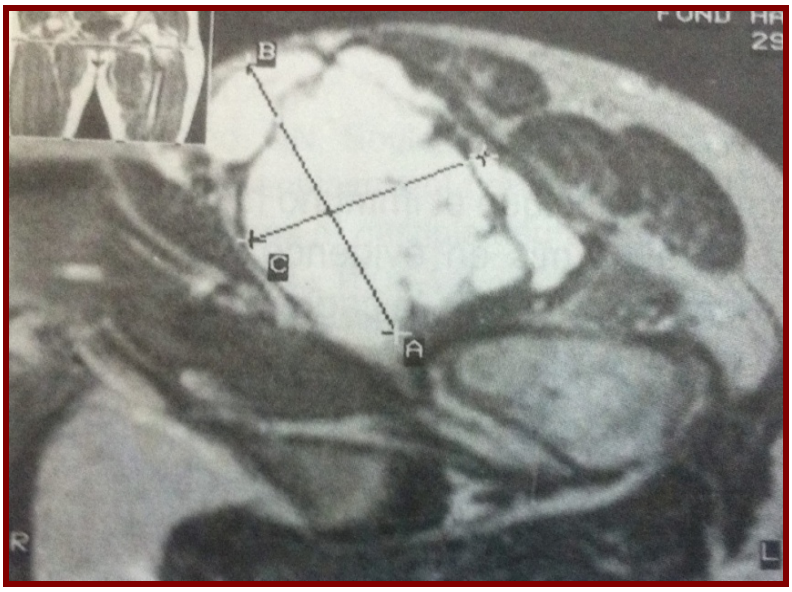
Après recul de 5 ans, la patiente n'a présenté aucun signe de récidive local ou à distance.



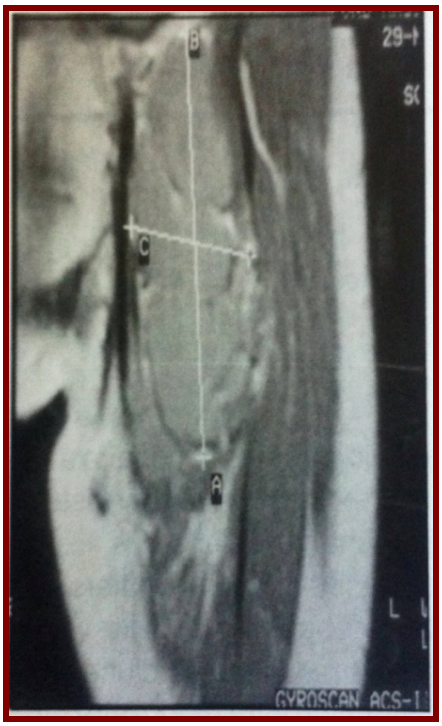
<u>Figure .1:</u> Radiographie du tiers supérieur du fémur montrant une ostéolyse en regard du petit trochanter (empreinte osseuse de la tumeur).



<u>Figure.2a</u>: IRM en coupe frontale de la cuisse gauche montrant l'envahissement intra médullaire du tiers supérieur du fémur, le pédicule fémoral est indemne



<u>Figure.2b</u> : IRM en coupe transerversale montrant les rapports du pole supérieur de la tumeur occupant la loge antéro-interne de la cuisse. La masse prend naissance aux dépens de muscle vaste interne dont il ne persiste qu'une languette externe.



<u>Figure.2c</u>: IRM en coupe frontale la masse refoule le muscle couturier et droit fémoral en dehors et en avant.



<u>Figure.2d</u> : IRM en coupe sagittale montrant les rapports postérieurs de la masse, celle-ci arrive au contact du tendon du muscle psoas iliaque le séparant du col fémoral.

2 ème Observation :

L'enfant Abdeslam B, âgé de 08 ans sans antécédent pathologique notables était admis au service en 2007 pour une masse indolore du creux axillaire droit évoluant depuis 06 semaines.

L'examen clinique local a retrouvé une tuméfaction indolore, peu mobile par rapport aux deux plans superficiels et profonds, mesurant 3 sur 4 cm de taille, sans signes cutanés en regards (Fig.3), les articulations sus et sous jacentes étaient libres, sans signes de compression vasculaire. Le reste de l'examen orthopédique, neurologique et général étaient sans particularités.

Les radiographies standards de l'épaule et du poumon étaient strictement normales, ainsi que le bilan biologique (CRP, VS).

L'IRM de la région axillaire avait montré :

- Un processus lésionnel sous axillaire en hypo signal T1, hyper signal T2, renfermant des septas et siège de nécrose.
- Cette lésion mesurant 4/5cm englobait le plexus brachial et le muscle sous scapulaire et s'étendait du muscle deltoïde en dehors aux muscles intercostaux en dedans (Fig.4)

Une exploration chirurgicale a été effectuée par abords axillaire (Fig.5 et 6) et a découvert une tumeur de consistance ferme pesant environ 625 grammes, la résection était macroscopiquement complète. L'étude histologique de la pièce a montré une prolifération sarcomateuse faite de cellules à noyaux fusiformes avec une activité mitotique accrue. Les cellules étaient agencées dans un fond lâche d'allure myxoïde (Fig.7). L'immuno histochimie à la recherche de

l'expression de la protéine S100 était positive. Le diagnostic d'une TMGNP a été retenu, le bilan d'extension locorégionale et générale n'a pas de trouvé de localisation secondaire.

L'évolution a été marquée par une récidive locale agressive 18 mois après l'intervention initiale avec extension tumorale vers le bras dans un contexte de douleur radiculaire manifeste, une amputation du membre supérieur a été réalisée. L'enfant a présenté une deuxième récidive en regard du moignon de l'épaule, ce qui a nécessité une désarticulation du moignon restant avec ligature des racines du plexus brachial au niveau des troncs secondaires.

Douze mois après, l'enfant a présenté une nouvelle récidive, puis décédé suite à une métastase pulmonaire quelques mois après.



Figure.3 : Tuméfaction siégeant au niveau du creux axillaire

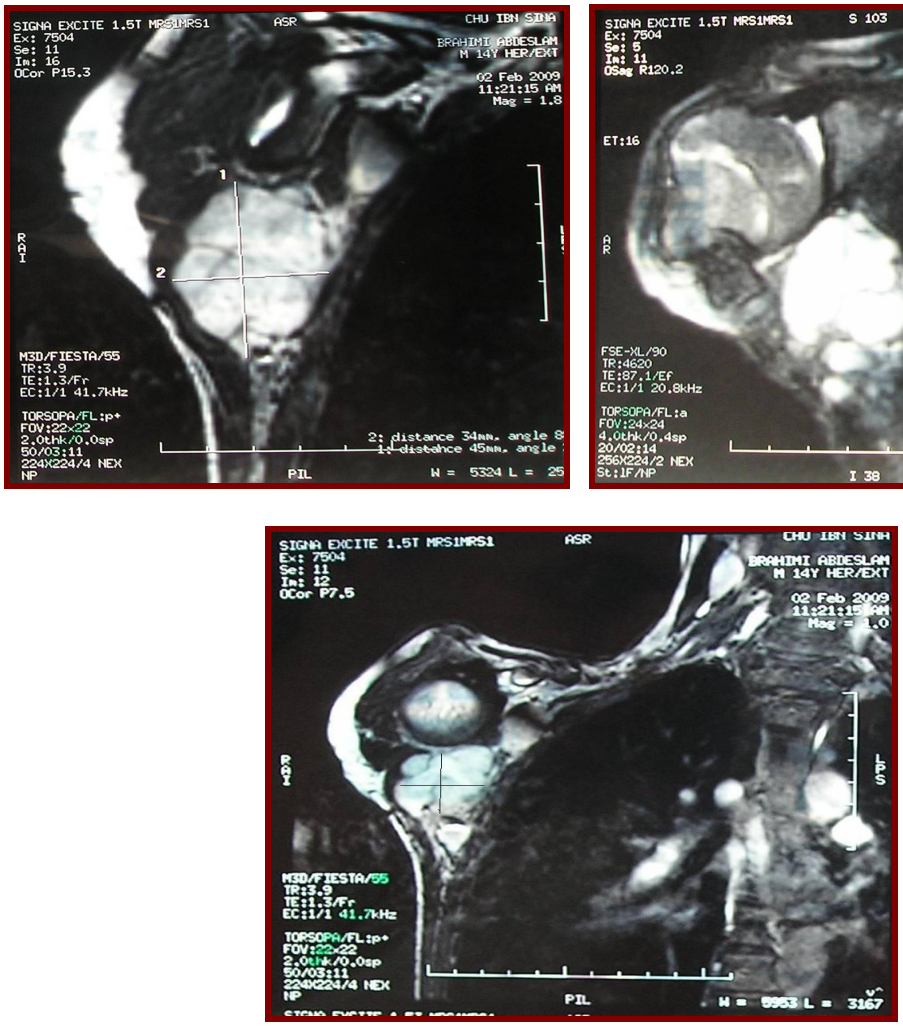


Figure.4: IRM de l'épaule en coupe frontale et axiale montrant un processus tumoral sous axillaire mesurant 4sur 5cm.



Figure.5: Vue per-opératoire du creux axillaire montrant la tumeur

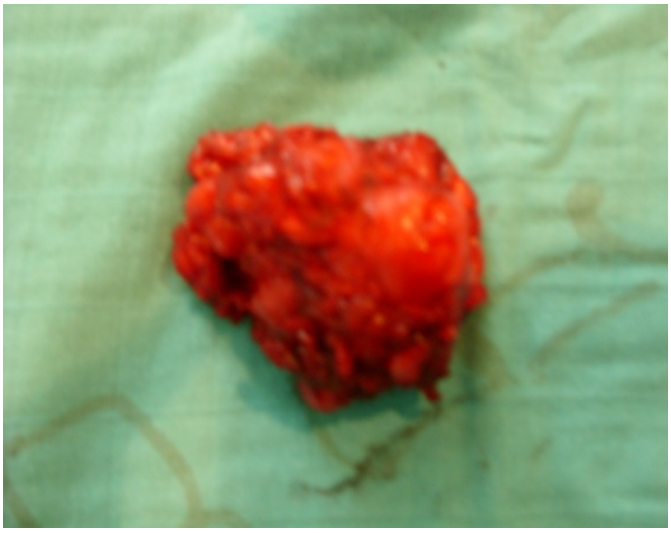
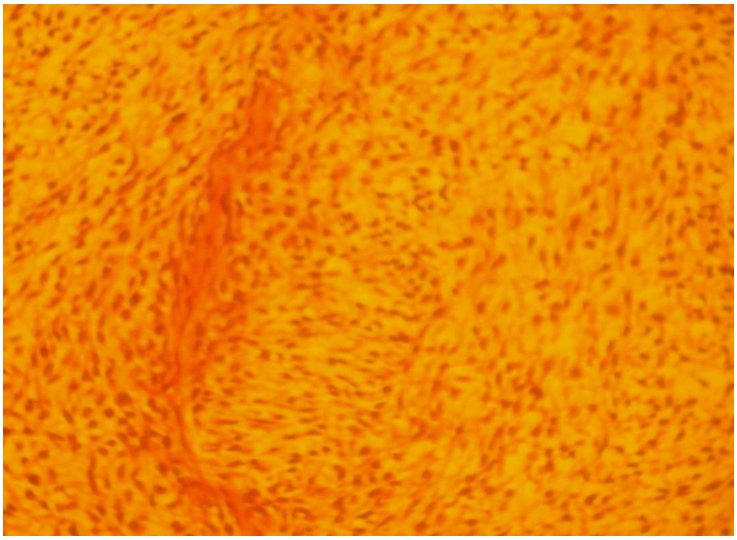


Figure.6: Aspect macroscopique de la pièce opératoire après exérèse chirurgicale, mesurant 625 grammes.



<u>Figure.7:</u> Aspect microscopique de la tumeur montrant une prolifération tumorale faite de faisceaux entrecroisés bordés de cellules fusiformes, au sein d'un stroma myxoïde. (Photo du laboratoire d'anatomie pathologie HER)

3ème Observation :

La nourrisson Nour elhouda, âgée de 2ans, sans antécédent pathologique notable et habitant Tanger a présenté une masse indolore au niveau du pli du coude gauche mesurant 2 sur 1cm, découverte par les parents en juin 2013.L'examen radiologique initial a révélé un épaississement des parties molles (Fig.8) et une formation tissulaire oblongue bilobée circonscrite, hétérogène mesurant 35mm x 17mm sur l'échographie (Fig.9).

Une résection (biopsie-exérèse) a été faite par un chirurgien viscéraliste en novembre 2013 à Tanger. L'examen anatomopathologie de la pièce d'exérèse a mis en évidence un myoépithéliome bénin des tissus mous.

L'évolution a été marquée par une récidive locale constatée 02mois après. La nourrisson était admise au service en janvier 2014. L'examen clinique a retrouvé une masse siégeant au niveau du pli du coude gauche indolore de consistance dure mesurant 3cm sur 2cm, adhérente au plan profond, mobile par rapport au plan superficiel (Fig.10). Le reste de l'examen clinique n'avait pas retrouvé d'autres localisations

Une TDM avant et après injection du produit de contraste a montré une formation tissulaire à contours irréguliers, mesurant 3x1cm (Fig.11). Une relecture des lames a été réalisée au service d'anatomie pathologie de l'HER et a mis en évidence une prolifération peu différenciée d'aspect épithéloïde pouvant évoquer les diagnostics suivants : Rhabdomyosarcome alvéolaire, myo épithéliome malin, neuro épithéliome Sarcome à cellules claires des parties molles, synovialosarcome, tumeur nerveuse maligne de type MPNST.

Une première immuno histochimie (Actine, desmine, myogenine, EMA, AML, PS100) avait limité les diagnostics possibles à trois entités :

Neuroépithéliome

Tumeur nerveuse maligne de type MPNST

Sarcome à cellules claires des parties molles

Un deuxième complément immun histochimique (CD99, HMB45), a été proposé mais devant l'épuisement des lames, le staff d'oncologie pédiatrique a décidé d'une résection de toute la masse récidivante pour un diagnostic final.

Une IRM préopératoire du coude a été réalisée pour apprécier l'extension locale de la tumeur. Elle avait montré un Processus tissulaire intéressant le muscle Fléchisseur superficiel des doigts, le Petit palmaire et rond pronateur, mesurant 5,5 x 3 cm (Fig.12).

Une exploration chirurgicale a été effectuée, et a objectivé une tumeur qui se développait aux dépens du nerf radial (branche motrice). La résection était macroscopiquement complète emportant cette branche du nerf.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire avait conclu à une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques de grade intermédiaire, avec limites de résection pathologiques (Fig.13, 14).

Après nouvelle discussion au staff d'oncologie. Il a été décidé de proposer aux parents une amputation haute du bras. Le refus catégorique des parents a été suivi d'un protocole thérapeutique palliatif de chimiothérapie avec surveillance régulière par imagerie.

Après 02 ans de recul, nous avons noté l'apparition de nodules pathologiques sur l'IRM puis la patiente a été perdue de vue.

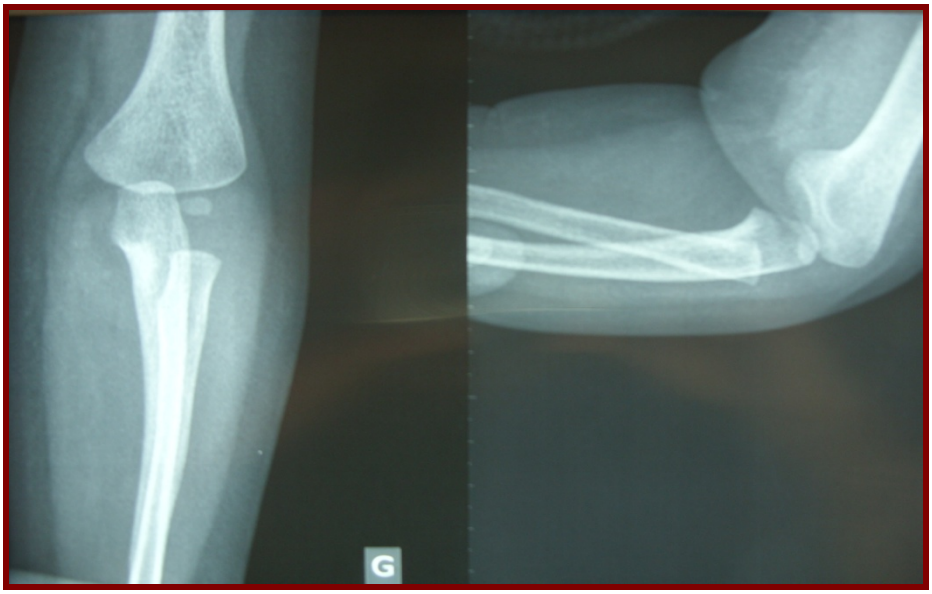


Figure.8 : Radiographie du coude face et profil montrant un épaississement des parties molles.

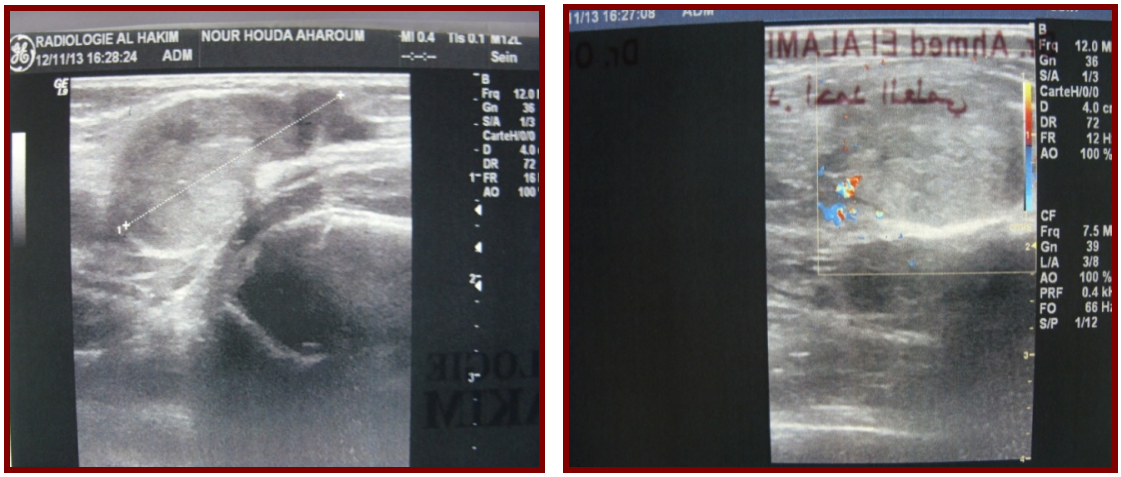
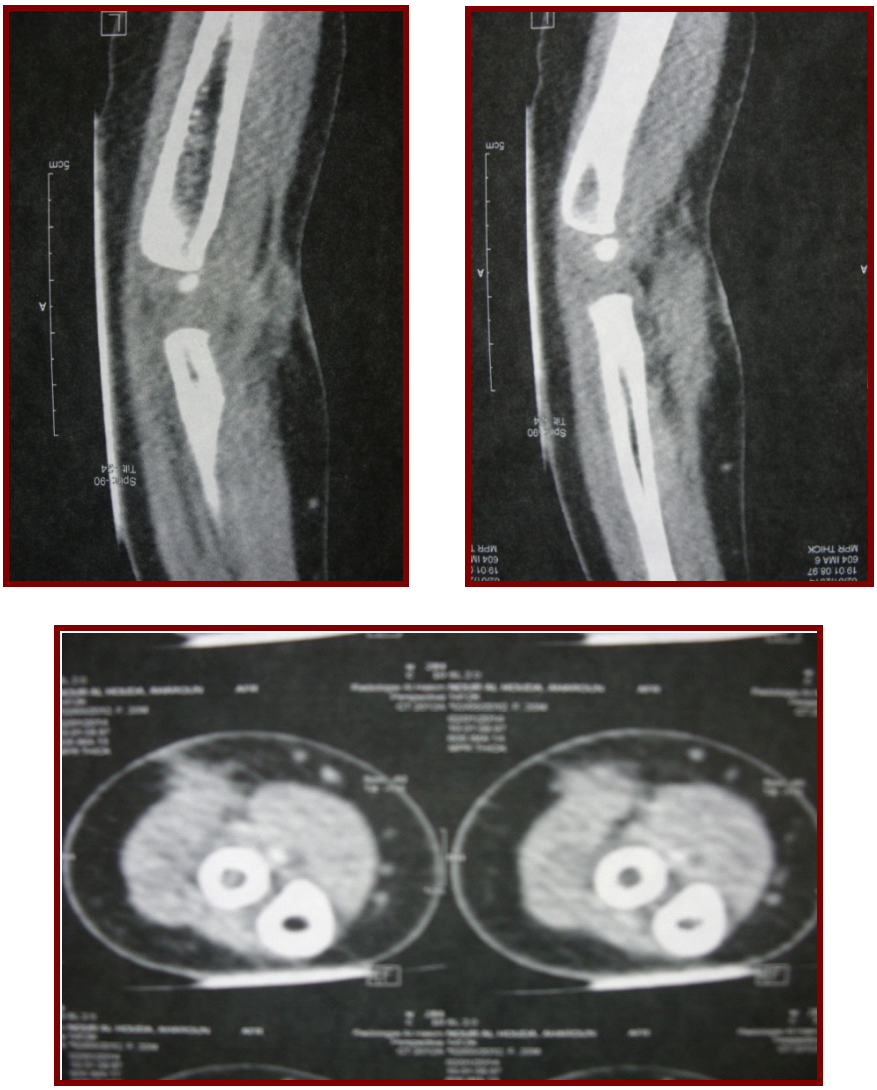


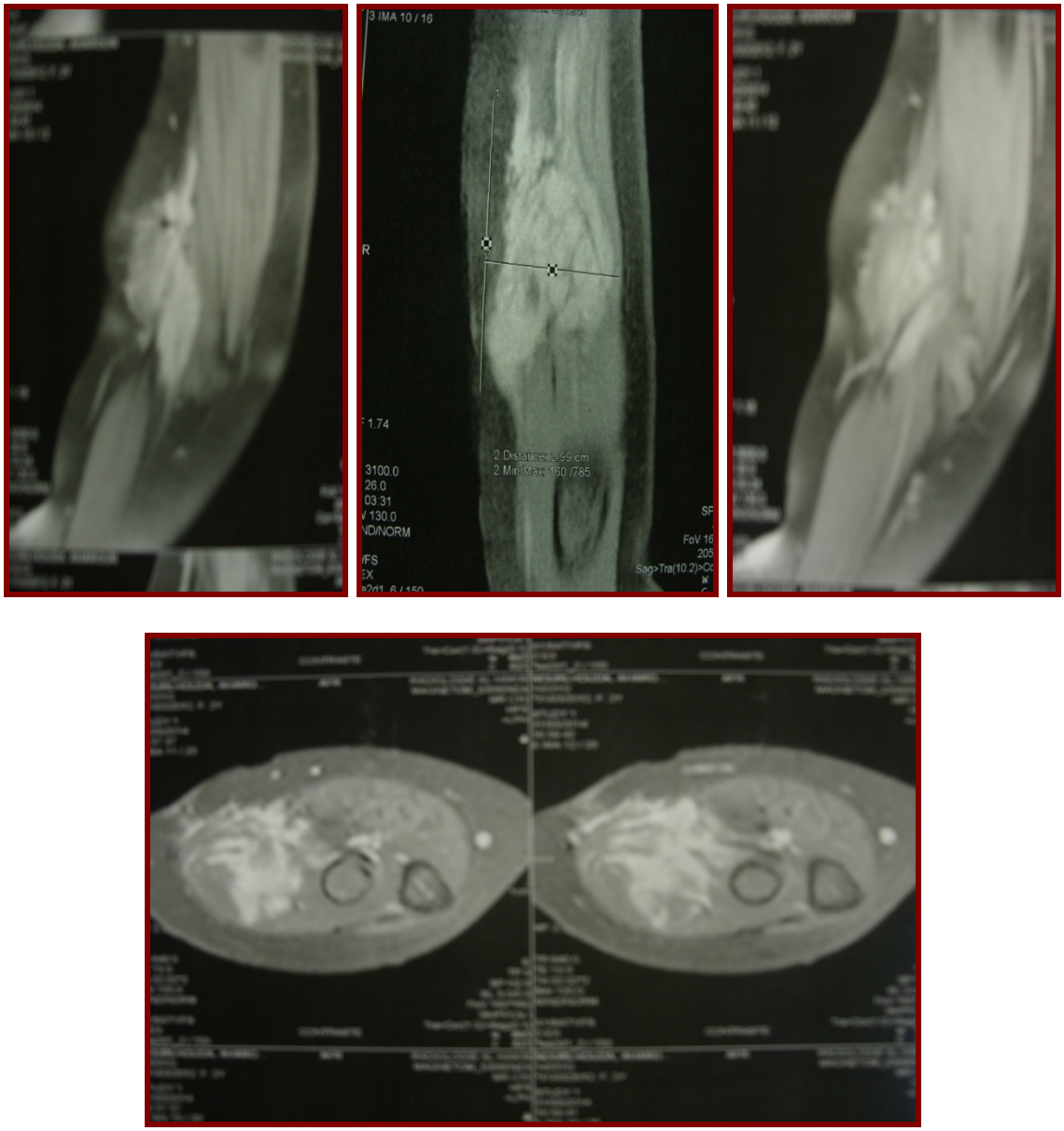
Figure.9 : Echographie du coude montrant une formation tissulaire oblongue bilobée circonscrite, hétérogène mesurant 35mm x 17mm



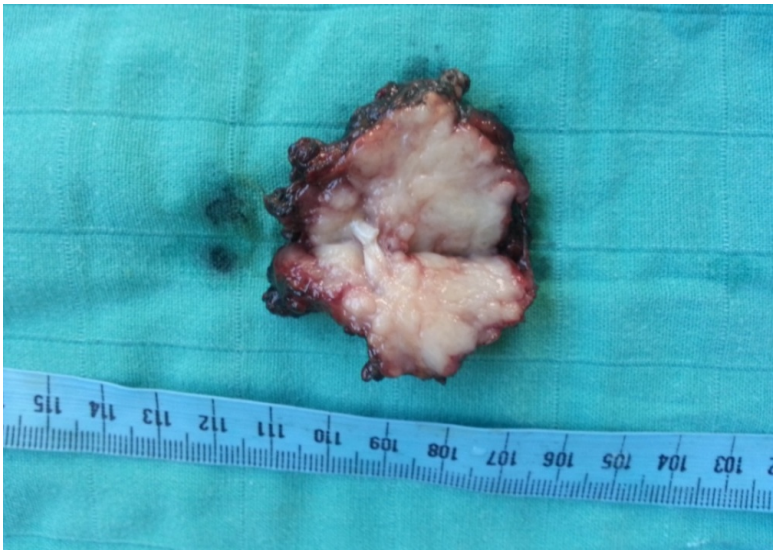
<u>Figure.10</u> : Tuméfaction siégeant au niveau du pli du coude, avec la présence de la cicatrice de l'intervention initiale (Aspect clinique de la récidive).



<u>Figure.11</u> : TDM du coude en coupe transversale et frontale montrant une formation tissulaire à contours irréguliers, mesurant 3x1cm, densité musculaire, Pc+.



<u>Figure.12</u> : IRM du coude en coupe axiale, frontale et sagittale montrant un processus tissulaire des muscles Fléchisseur superficiel des doigts, Petit palmaire et rond pronateur, mesurant 5,5 x 3 cm, PC+.



<u>Figure.13</u> : Aspect macroscopique de la pièce opératoire mesurant environ 4cm de grand axe.

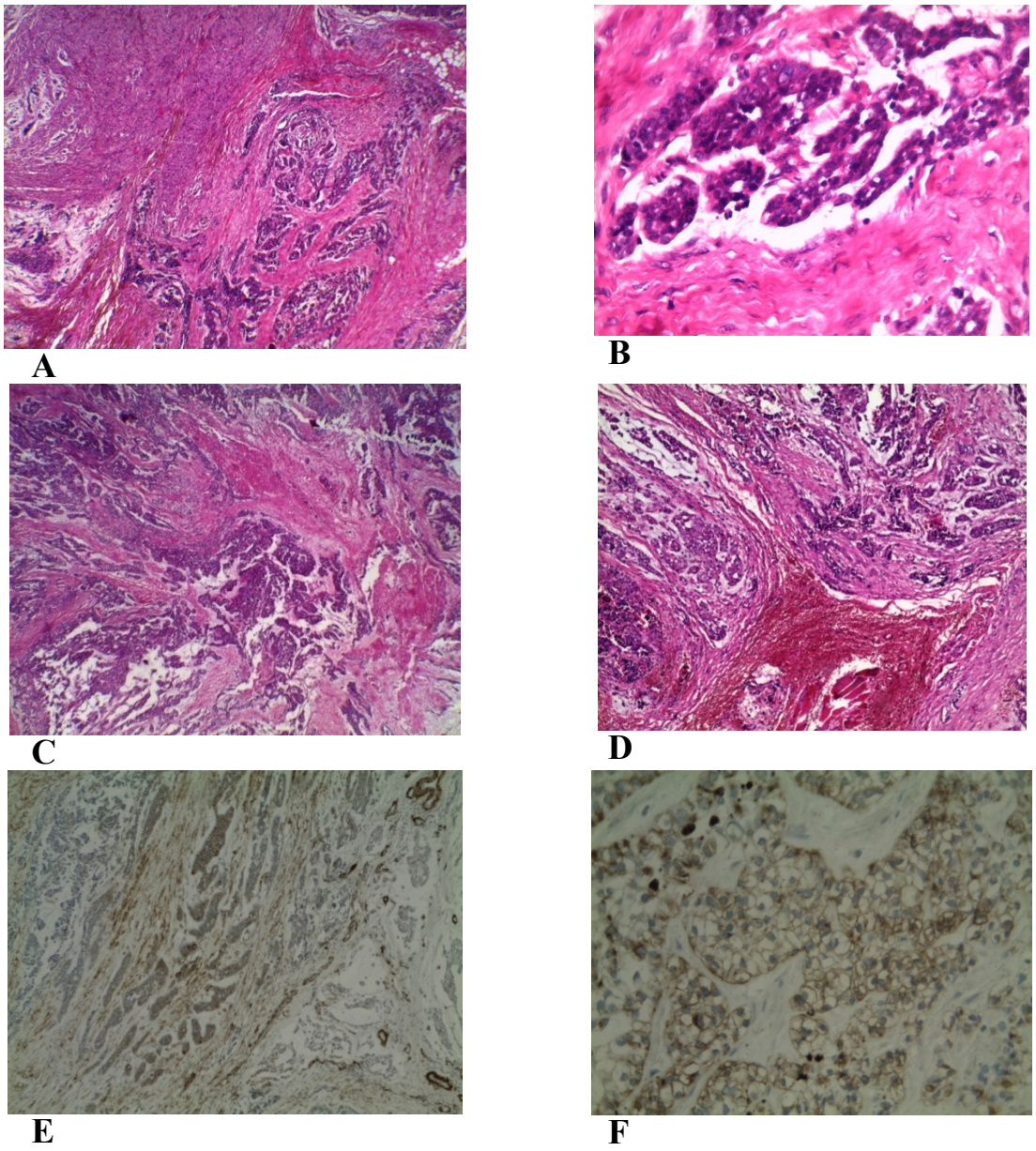


Figure.14: Aspect microscopique de la tumeur montrant : (Photos du prof LAMALMI.N).

A : Au faible grossissement (GX4): la tumeur est faite de nids et de travées de cellules infiltrant en haut et à gauche le grand filet nerveux et à droite le tissu graisseux

B : Au fort grossissement (GX40): aspect pseudo-glandulaire

C : La tumeur est nécrosée au centre à 20%

D : Infiltration du tissu musculaire strié

E+F : La tumeur exprime la PS100 (marqueur des cellules nerveuses) ainsi que la cytokératine **(**marqueur des cellules épithéliales)

E : Immun histochimie: PS100+

F : Immun histochimie: Cytokératine +


Discussion

Nous avons rapporté 03 observations originales de TMGNP colligés en 25ans. L'âge moyen était de 7, 5 ans et les différentes phases de l'enfance ont été représentées (2, 8 et 13ans).Deux des trois patients étaient de sexe féminin. Nous n'avons pas noté de TMGNP sur neurofibromatose. Cependant, un terrain de tumeur nerveuse bénigne ne peut être formellement éliminé. Le motif principal de consultation étaient la masse des parties molles et les localisations étaient variables mais représentatives du tableau clinique : gros tronc nerveux (crural), branche nerveuse (radial) et plexus brachial.

Le caractère rétrospectif de l'étude explique en partie l'insuffisance d'une prise en charge standardisée et le diagnostic n'était pas toujours obtenu selon les règles de gestion d'une tumeur mésenchymateuse maligne. Certes, la rareté de cette entité tumorale explique ces constatations.

L'évolution était variable, bonne pour le premier cas mais mauvaise au moins pour le 2ème patient et probablement problématique pour le 3ème.

Nous avons essayé à travers le rapport de ces observations, de mettre à jour nos connaissances sur les TMGNP et étaler notre gestion de ces entités tumorales à la lumière d'une revue de la littérature.

I-Définitions :

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGNP) sont des sarcomes qui proviennent de nerfs périphériques ou de cellules associées à la gaine des nerfs, comme les cellules de Schwann, les cellules périnerveuses, ou les fibroblastes [1].

Les TMGNP sont des tumeurs rares, ubiquitaires, souvent douloureuses, typiquement mais inconstamment développées sur le trajet d'un nerf et leur pronostic est sombre. Elles sont de diagnostic difficile, car elles ont une grande hétérogénéité anatomopathologique et peuvent prendre des différenciations variées [2].

Les TMGNP représentent entre 2 et 5% des sarcomes des tissus mous [3], 50 % des cas surviennent dans un contexte de neurofibromatose de type 1 (NF1) [4,5] ; moins de 10% sont développés sur les tissus irradiés et plus de 40% sont sporadiques (sans prédisposition génétique identifiée). Elles se manifestent, alors par une augmentation rapide du volume ou une récidive rapide après exérèse d'un neurofibrome, rarement sur phéochromocytome, schwannome, ou ganglioneurome. Tous les territoires nerveux peuvent être concernés [1].

Le Schwannome malin est une tumeur rare développée aux dépens des cellules de Schwann des gaines nerveuses. Il doit être différencié du Schwannome bénin, encore appelé neurilemmome. Son étiologie reste inconnue, mais son incidence est plus élevée chez les patients ayant subi une irradiation [6].

Ces lésions sont assez facilement distinguables par leur architecture histologique, leur composition cellulaire, voir leurs anomalies cytogénétiques et leur contexte clinique. Ces tumeurs peuvent être isolées ou multiples [6]. La multiplicité des tumeurs doit faire systématiquement rechercher une neurofibromatose ; affection génétique familiale.

Les neurofibromatoses comprennent trois entités la neurofibromatose de type 1, la neurofibromatose de type 2 et la Schwannomatose.

La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen est une affection autosomale dominante de phénotype, C'est une anomalie congénitale du développement embryonnaire du tissu neuro-ectodermique, à l'origine de malformations tumorales particulièrement cutanées et neurologiques.

La NF1 est caractérisée par une très grande variabilité de son expression clinique que l'on retrouve également au sein d'une même famille. Dans la majorité des cas, un examen clinique effectué par un médecin connaissant bien la maladie permet de poser le diagnostic.

Elle se caractérise cliniquement par de nombreuses macules « café-au-lait », de multiples neurofibromes cutanés et sous-cutanés, des neurofibromes plexiformes, des gliomes du nerf optique, des nodules de Lisch et une dysplasie osseuse [7], elle doit être différenciée :

- **D'une neurofibromatose de type 2**, dite centrale, est une affection autosomale dominante résultant de mutations de gène suppresseur de tumeurs NF2, situé sur le chromosome 22q. Elle concerne environ une naissance pour 25000. Les manifestations cliniques comprennent une grande variété de tumeur

du système nerveux central, comme le neurinome bilatéral du nerf acoustique, le méningiome, les épendymomes intra médullaires, les neuropathies périphériques, les atteintes oculaires (opacité du cristallin) et cutanées [8].

- **D'une Schwanomatose** qui est secondaire à une mutation du gène suppresseur SMARCB1, localisé sur le chromosome 22q11 et se manifeste par de multiples schwanomes intradermiques [9].

II- Historique:

On retrouve des descriptions de tumeurs de nerf périphérique dès le XIVème siècle. En 1741, Chedelsen décrit une tumeur centro-nerveuse, (*Anatomy of The human body)* et Woods en la disséquant démontre qu'elle peut être séparée des fascicules normaux ce qui constitue la première description de Schwanome. La redécouverte de ce type de tumeur a été le fait de Home, qui énucléa une tumeur de mémé aspect, mais le patient ne survécut pas [10]. Le terme neurofibrome fut introduit pour la première fois, en 1803, par Odier dans son « Manuel de médecine pratique » publiée à Genève [11,12]. En 1829, William Wood, membre du « Royal College of Surgeons » relata les caractéristiques anatomocliniques des neurofibromes chez 24 patients. Et c'est en 1849 que Robert Smith, professeur de chirurgie à la « Dublin Medical School », décrivit deux cas de « neurofibromes multiples » [11]. De son côté, Rudolph Virchow fut le premier à proposer en 1863, une classification histologique de ces tumeurs. Son élève Friedrich Von Recklinghausen (1833-1910) décrivit en 1882, un syndrome de tumeurs cutanées et sous-cutanées dérivées de la crête neurale qu'il baptisa « neurofibromatose » [11]. Depuis, la neurofibromatose fut plus connue sous le nom de maladie de Recklinghausen.

En 1910, Jose juan Verocay décrit le premier cas des tumeurs des gaines nerveuses, il a inventé le terme «neurinome »et les décrit comme des tumeurs neurogènes distinctes du neurofibrome et lui donne le nom de « organisme verocay » connu aussi dans certains temps « neurinome de verocay » [13].

En 1920, Nils Ragnar Eugene Antoni a décrit deux modèles distincts de l'architecture cellulaire du Schwannome, ces modèles de tissus ont été par la suite désignés comme Antoni Zones A et B [14]. En 1932, Masson a montré que telles tumeurs proviennent des cellules de Schwann formant la gaine qui entoure les fibres nerveuses proposant ainsi, le nom de Schwanomes [15]. En 1935, Stout suggère d'adopter le terme de neurilemna qui est accepté par la plupart des auteurs [16].

En 1953, Schull et Neel précisant l'importance diagnostique des troubles pigmentaires dans ce que l'on pense toujours n'être qu'une seule affection nommée maladie de Von Recklinghausen et qui regroupe en fait au mois deux maladies, la NF1 et la NF2. Waardenbourg puis Lisch signalent la fréquence des nodules iriens [17].

En 1958, Pietrantoni et Leonardelli ont proposé une définition des schwannomes: « Tumeurs spécifiques des troncs nerveux, nosographiquement autonomes des autres tumeurs. Souvent encapsulées, dérivant de la prolifération et de la déviation tumorale des éléments de la gaine de schwann, sans cylindraxe ni myéline et sans participation de l'endonèvre » [18].

Le caractère héréditaire à transmission autosomique dominante fut démontré en 1918, par Preiser et Davenport [12]. En 1981, Riccardi évoqua l'existence de deux entités distinctes : la maladie de Recklinghausen ou NF périphérique (NF1) et la NF acoustique ou centrale (NF2) [12]. En 1987, Le gène de la NF1 fut localisé sur le chromosome 17 par Barker et al [12] et en 1990, il fut localisé sur le locus 17q11.2 alors que le gène de la NF2 fut identifié

sur le chromosome 22 en 1993 [12]. Ceci a mis fin à des années de confusion nosologique entre les deux principales formes de neurofibromatose.

En 1993, une base de données internationale fut inaugurée ayant pour but de collecter les caractéristiques cliniques des patients atteints de NF1 et d'organiser une prise en charge multidisciplinaire. Celle-ci est toujours utilisée à ce jour [19].

III-Bases Histologiques :

1-Rappel anatomique : [20]

Le système nerveux périphérique est composé de nerfs et de ganglions nerveux.

- **Nerfs périphériques**

Les nerfs périphériques sont constitués de fibres nerveuses myélinisées et amyélinisées. Ces fibres correspondent à l'ensemble axone(s) plus une succession de cellules de Schwann, qui sont des cellules de soutien. Si la fibre est amyélinique, elle est constituée par un faisceau d'axones logés dans la succession de cellules de Schwann le long du nerf. Si elle est myélinisée, elle est constituée d'un seul axone entouré de sa gaine de myéline, logé dans la succession de cellules de Schwann. Entre les fibres nerveuses se trouve l'endonèvre, tissu conjonctif lâche qui contient de nombreux capillaires (Fig.15, et 16). Les fibres nerveuses sont regroupées en fascicules. Chaque fascicule est limité par son périnèvre, l'ensemble des fascicules étant maintenu par un tissu conjonctif dense, l'épinèvre. Les vaisseaux voyagent dans l'épinèvre et donnent des branches pour le périnèvre (Fig.16) [21,22]

- **Ganglions nerveux :**

Les corps cellulaires neuronaux d'où partent les axones des fibres nerveuses sont regroupés : dans la moelle épinière et le tronc cérébral pour les nerfs moteurs et dans les ganglions nerveux pour les nerfs sensitifs, sympathiques ou parasympathiques. Ces ganglions contiennent également un stroma conjonctif.

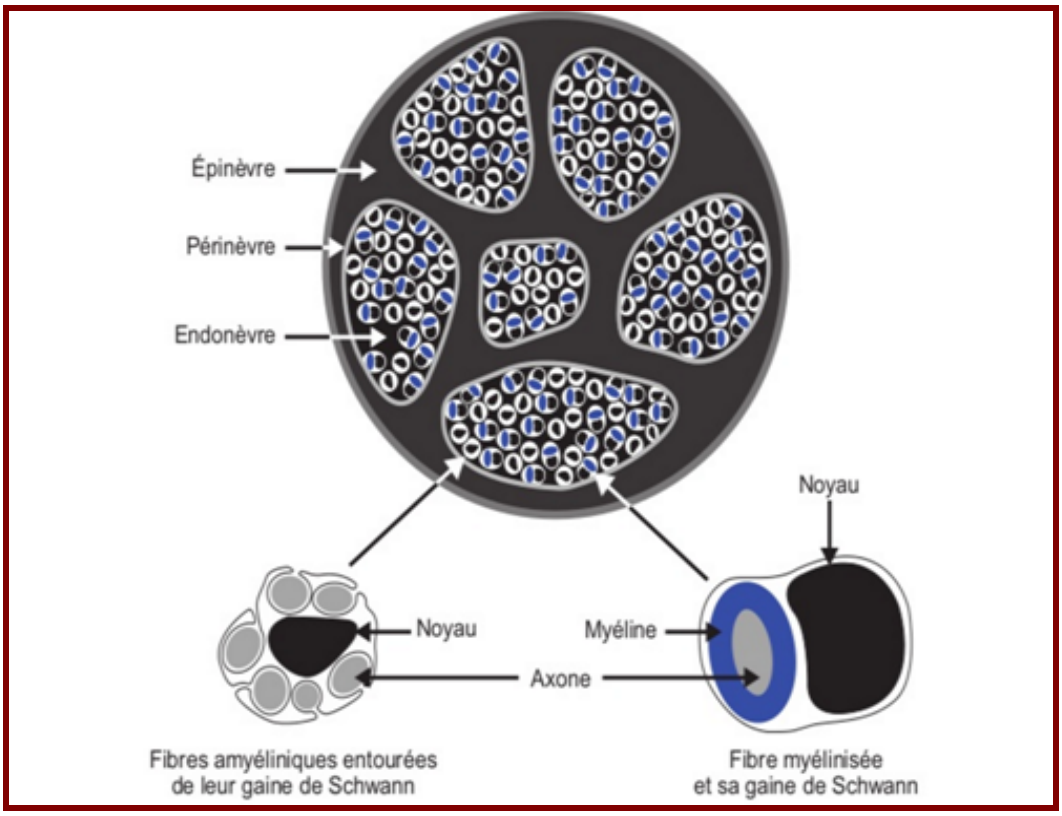


Figure.15 [20] : Schémas d'une section de nerf périphérique (constitué de fibres nerveuses myélinisées et amyélinisées.

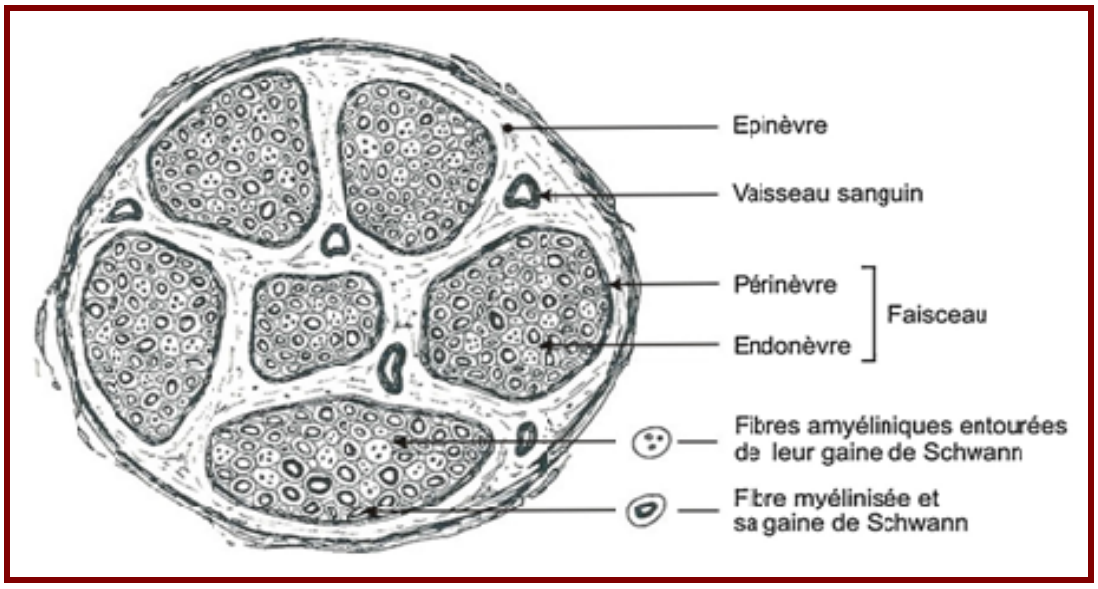


Figure.16 [6] : Anatomie du nerf périphérique

2-Rappel Histologique [6] :

Tous les axones des nerfs périphériques sont entourés par des cellules fusiformes spécialisées, dérivées de la crête neurale: les cellules de Schwann [23]. Ces cellules fusiformes bipolaires ont un rôle structural et métabolique vis-à-vis de l'axone. Celui-ci s'étend depuis le corps neuronal, souvent sur de longues distances, jusqu'au corps cellulaire d'autres neurones, auxquels il transmet un signal par l'intermédiaire de connexions très spécialisées : les synapses. Les axones de petits calibres (système nerveux autonome ou nociception par exemple) sont situés dans plusieurs invaginations cytoplasmiques des cellules de Schwann, formant des fibres amyéliniques. À l'inverse, les fibres de grand diamètre sont enveloppées de couches concentriques de cellules de Schwann, formant la gaine de myéline (Fig.17A).

La myéline est colorée par des substances ayant une affinité pour les lipides complexes. Le processus de myélinisation commence par l'invagination d'un axone à l'intérieur d'une cellule de soutien. Les extrémités de sa membrane plasmique sont soudées afin de former un feuillet de membrane interne, le mésaxone. La ligne de fusion intra-périodique, visible en microscopie électronique est formée de protéines situées sur la face externe de la membrane cellulaire. La surface interne de la membrane plasmique schwannienne forme par fusion la ligne dense majeure. La myélinisation se continue par l'enroulement du mésaxone et de nombreuses spires autour de l'axone (Fig.17B). Les petits espaces d'axones non myélinisés situés entre les gaines de myéline successives constituent les noeuds de Ranvier. Les fibres myélinisées sont séparées par un tissu conjonctif lâche, dit endoneural, formé de cellules périneurales, de fibroblastes agencés en courts faisceaux entrecroisés et de

capillaires à paroi fine. L'endonèvre se condense en périphérie en une couche de tissu conjonctif plus dense, appelé périnèvre. Les fascicules réunis en faisceaux sont entourés d'un tissu conjonctif lâche contenant les vaisseaux nourriciers, l'épinèvre. En périphérie l'épinèvre épaissi forme une gaine conjonctive stable.

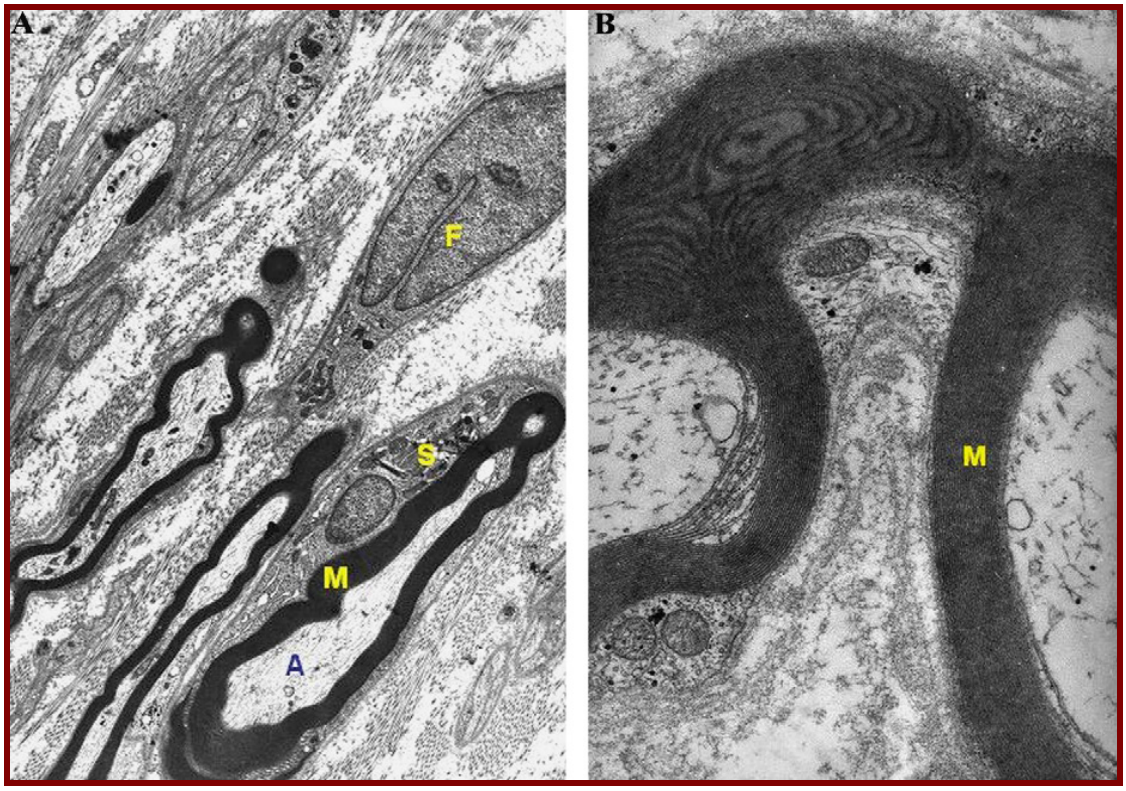


Figure.17 [6]: Histologie d'un nerf périphérique myélinisé. Microscopie électronique en transmission.

A×3000 : nerf myélinisé (A : axone; M: myéline; S : cellule de Schwann ; F : fibroblaste).

B×20 000 : gaine de myéline (M) : nombreuses spires concentriques.

3-Classification [25] :

Les TMGNP représentent l'ensemble des néoplasies développées aux dépends des cellules situées dans les gaines des nerfs périphériques (principalement les cellules de Schwann) [23], à l'exclusion des cellules conjonctives et vasculaires présentes à ce niveau. Les TMGNP regroupent les pathologies anciennement nommées neurinome malin, Schwannome malin, neurosarcome, neurofibrosarcome.

Selon la dernière classification, le diagnostic de TMGNP peut schématiquement être porté dans 3 circonstances :

- ✓ Soit à partir d'un nerf périphérique
- ✓ Soit d'une tumeur bénigne des gaines des nerfs (généralement un neurofibrome)
- ✓ Chez un patient présentant une neurofibromatose de type 1(NF1).

En dehors de ces trois situations, le diagnostic est fondé sur une association de données histologiques, phénotypiques et ultra-structurales montrant une différenciation Schwannienne.

La dernière classification OMS des Tumeurs de Tissus Mous et de l'OMS (WHO Classification of Tumors of Soft Tissue andBone) parue en 2013 intègre plusieurs nouveaux chapitres dont un sur les « Tumeurs des gaines des nerfs » (Tableau I)

Tableau I [25] : « Tumeurs des gaines des nerfs » selon la classification OMS des tumeurs de tissus mous et de l'os 2013. ''Nerve sheath tumors'' according the WHO classification of tumors of soft tissue and bone 2013.

Classification	CIM-10
1-Tumeur bénigne	
-Schwannome (avec variants)	
-Neurofibrome (avec variants)	9560/0
-Neurofibrome plexiforme	9540/0
-Périneurinome	9550/0
-Tumeur hybride des gaines des nerfs	9571/0
-Tumeur à cellules granuleuses	9563 /0
-Myxome dermique des gaines des nerfs	9580/0
-Neurome circonscrit solitaire	9562/0
-Méningiome ectopique	9570/0
-Hétérotopie gliale nasale	9543/0
-Tumeur de triton bénigne	
2-Tumeur à malignité intermédiaire (rarement métastasiante)	
-Schwanome mélanotique	9560 /1
3-Tumeur maligne	
-Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques (MPNST).	9540/0
-Tumeur malignes des gaines des nerfs périphériques, forme épithélioïde	9542/0
-Tumeur maligne de triton maligne	9561/0
-Périneuriome malin	9571/0
-Tumeur à cellules granuleuses maligne	9580/0
-Ectomesenchyme	8921/0

CIM-10 : Classification internationale des maladies

IV-Profil épidémiologique des TMGNP :

1-Fréquence, incidence :

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs malignes des tissus extra-squelettiques et non épithéliaux, englobant les muscles, les tissus fibreux, la graisse, les vaisseaux et le système nerveux périphérique. Ils forment un groupe hétérogène de tumeurs mésenchymateuses. Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ou (TMGNP) sont un sous type anatomopathologique rare de sarcome des tissus mous (STM), lesquels correspondent à environ 2% des cancers, soit une incidence évaluée entre 4 et 5 cas / 100 000 [26]. A l'opposé des séries les plus anciennes surévaluant vraisemblablement leur incidence [5], les sarcomes des tissus mous représentent 8% de tous les cancers pédiatriques [28].

Malgré leur rareté dans la population générale, Les TMGNP représentent environ 5 à 10 % de tous les sarcomes des tissus mous (Tableau II) [29,30].

La population pédiatrique représente environ 5 à 8% de toutes les tumeurs malignes, plus de la moitié d'entre eux sont des rhabdomyosarcomes. Le reste forme un groupe hétérogène soi-disant "non rhabdomyosarcome", dans lequel les TMGNP sont un sous-type très rare chez l'enfant. La fréquence de TMGNP chez l'enfant est estimée à 5% selon la série de DECOU et al [32], estimée à 3% dans la série de LECHQAR et al [53].

Tableau II: Montrant la fréquence des TMGNP dans les sarcomes des tissus mous.

Séries	Nombre de cas des sarcomes de tissu mou	Le nombre de cas avec TMGNP
Kransdorf et al (1980-1989) [29]	12370	775 (6,3%)
Gladdy et al (1982-2007) [37]	3255	108(3%)
Italiano et al (1980-1999) [38]	1513	75 (5%)
Vraa et al (1979-1993) [39]	316	22 (7%)
Coffin et al (1960-1984) [40]	149	16 (11%)

Les TMGNP sont dans plus de la moitié des cas, associées à une NF1.Ceci démontre la tendance de ces tumeurs à se constituer à partir d'un neurofibrome préexistant.

Les TMGNP sont des tumeurs surtout de l'adulte ne représentent que 15 % des cas environ chez l'enfant, cette lésion reste exceptionnelle avant l'âge de 5 ans [33].

Dans la littérature, les TMGNP représentent entre 23 et 43% des cas chez les patients atteints de NF1, entre 57 à 77% des cas selon un mode sporadique [5, 34,35], et les TMGNP en territoire irradié 10 à 15% des cas après un délai moyen de 15 ans [5, 34, 35,36] (Tableau III).

L'incidence annuelle de survenue d'une TMGNP chez un patient porteur d'une NF1 est estimée entre 1,6 à 1,8/1000 patients [34,35], ce qui représente un risque cumulatif de 6 à 13 % au cours de la vie d'un patient. Cette incidence est d'environ 1000 fois supérieure à celle (estimée) dans la population globale [5].

Tableau III: Montrant le mode et le taux de survenue des TMGNP dans différentes séries

Auteur	TMGNP sur une NF1	TMGNP sporadique	TMGNP radio-induite
Ductman et al (120 cas) 1986 [5]	57 cas (47%)	50 (42%)	13 cas (11%)
Wong et al (134 cas) 1998 [41]	22cas (18%)	82 cas (62%)	30 cas (10%)
Anghileli et al (205 cas) 2005 [42]	46cas (23%)	159cas (77%)	NR
Longhi et al (62 cas) 2010 [44]	22 cas (35%)	40 cas (55%)	6 cas (10%)
Stucky et al (175cas) 2012 [43]	57 cas (32%)	114 cas (65%)	4 cas 10%
Lafemina et al (105 cas) 2013 [44]	42 cas (39%)	49 cas (48%)	14 cas (13%)

Dans des séries pédiatriques, FREIDRICH et al [45] avaient rapporté dans son étude que tous les patients (08 cas) étaient associés à une NF1. DUCTMAN et al [46] avaient rapporté que 10 patients parmi 16 ont été diagnostiqués avec NF1. Une étude italienne décrite par CASANOVA et al [47] avait rapporté que 07 patients parmi 24 étaient associés à une NF1. DECOU et al [32] ont indiqués que 11 patients parmi 28 étaient associés à une NF1.

2-Le sexe :

Il n'y a pas de prédominance de sexe dans la littérature [2]. Des séries d'études avaient rapporté une prédominance féminine. Par contre cette notion n'a pas été retrouvée dans d'autres séries (Tableau IV). Dans notre étude, nous avons trouvé une prédominance féminine.

Tableau IV: Montrant la répartition du sexe selon différentes séries

Série	Sexe féminin	Sexe masculin
Ductman et al (120cas) [5]	57%	43%
Hurban et al (43cas) [48]	51%	49%
Vickie et al (63 cas) [49]	48%	52%
Longhi et al (62 cas) [43]	37%	63%
Wanebo et al (28cas) [50]	57%	43%
Stucky et al (175 cas) [42]	51%	49%
Casanova et al (24 cas) [47]	54%	46%
Decou et al (28cas) [32]	46%	54%

La prédominance féminine est nette dans les séries de DUCTMAN et al [5] et WANEBO et al [50]. Seul LONGHI et al [43] ont rapporté une prédominance masculine nette. Dans les autres séries, la prédominance féminine est légère. Cette prédominance du sexe féminin est inexpliquée.

3-l'Age :

Les TMGNP sont des maladies très rares et mal élucidées, elles peuvent concerner aussi bien l'adulte que l'enfant. Les patients de notre étude ayant un âge au moment du diagnostic entre 2, 8 et 13 ans. Selon les différentes séries rapportées dans la littérature, les TMGNP surviennent chez l'adulte jeune en cas de neurofibromatose associée entre (28 et 36 ans), En dehors de ce contexte, l'âge moyen est entre (40 et 44 ans), ces séries comportent des âges différents associant enfants, adultes et personnes âgées (Tableau V). Dans les séries pédiatriques l'âge moyen était entre 12 et 14 ans (Tableau VI).

Tableau V: Montrant les tranches d'âge moyen dans différentes séries (Ces séries sont mixtes associant adultes, enfants et personnes âgées).

Série	Nombre de cas	Extrêmes (ans)	Age moyen au diagnostic	
			Avec NF-1	Sans NF-1
Ductman et al (1986) [5]	120	7-75	28,7 ans	39,7 ans
Hurban et al (1990) [48]	43	11-64	36 ans	44ans
Wanebo et al (1992) [50]	28	9-84	29,4ans	46,5ans
Cachen et al (2004) [51]	80	1-75	31ans	37ans
Anghileli et al (2005)[41]	205	16-57	27ans	40 ans
Longhi et al (2010) [43]	62	16-81	34ans	42ans

Tableau VI : Montrant l'Age de survenu des TMGNP dans les séries pédiatriques.

Série	Nombre de cas	Age moyen (ans)	Extrêmes (ans)
Casanova et al [47]	24	12	03-16
Decou et al [34]	28	14	3-16
Freidrich et al [45]	08	12	1-17
Ductman et al [46]	16	13	7-16

Notre 3ème malade, âgé de 2ans constitue probablement l'un des patients les plus jeunes de la littérature.

4- Localisation :

Ces tumeurs peuvent toucher n'importe quel nerf périphérique (Fig.18), mais on les retrouve avec une plus grande fréquence dans la partie haute des membres, dans le plexus brachial, le plexus sacré et dans le rétropéritoine, le nerf le plus souvent touché est le nerf sciatique [5] estimé à 37% dans l'étude de HRUBAN [48], plus rarement au niveau de la tête et du cou [52].

La majorité des séries avaient rapporté des localisations différentes avec une prédominance au niveau des extrémités, et du tronc, associées à une NF1 ou en dehors de ce contexte [2].

Dans notre étude, on a trouvé des localisations différentes le plexus brachial, le nerf crural et la branche motrice du nerf radial.

Dans des séries pédiatriques, DUCTMAN et al [46] ont rapporté des localisations variables, 07 tumeurs parmi 16 étaient situées dans l'extrémité inférieure (Nerf poplité, nerf sciatique poplité externe, nerf fémoral, nerf obturateur), 02 tumeurs étaient localisées au niveau du plexus brachial, et une localisation au niveau du nerf fémoral, le nerf facial et le nerf radial.

Dans la série de DECOU et al de 28 cas [34], les auteurs ont rapporté que 45% de ces tumeurs sont localisées au niveau des extrémités, 34 % au niveau du tronc et 21% au niveau du cou. Par contre, dans la série de CASANOVA et al de 24 cas [47], les auteurs ont rapporté que 42% ont une localisation au niveau du tronc, 33% au niveau des extrémités et 25% au niveau du cou. Ces deux dernières séries n'ont pas indiqué le nerf d'origine de ces localisations.

Un cas d'un enfant âgé de 14 ans a été rapporté par LECHQAR et al [53] qui ont mentionné une localisation au niveau du nerf sciatique. Un autre cas a été rapporté par HASAN et al [54] chez une fille âgée de 08 ans dont la localisation était le nerf facial.

Un cas a été rapporté dont la localisation était située au niveau du clitoris chez un nourrisson de 1 an [55]. Une localisation gastrique a été rapportée par un auteur Britannique chez une fille âgée de 10 ans [56].

Une localisation au niveau du nerf crural a été rapportée dans la littérature chez un jeune homme âgé de 27 ans avec une NF1 associée [57].

Les grandes séries décrites dans la littérature ont rapporté différentes localisations de façon générale, sans préciser le nerf d'origine de ces tumeurs [4, 5, 35, 40, 42].

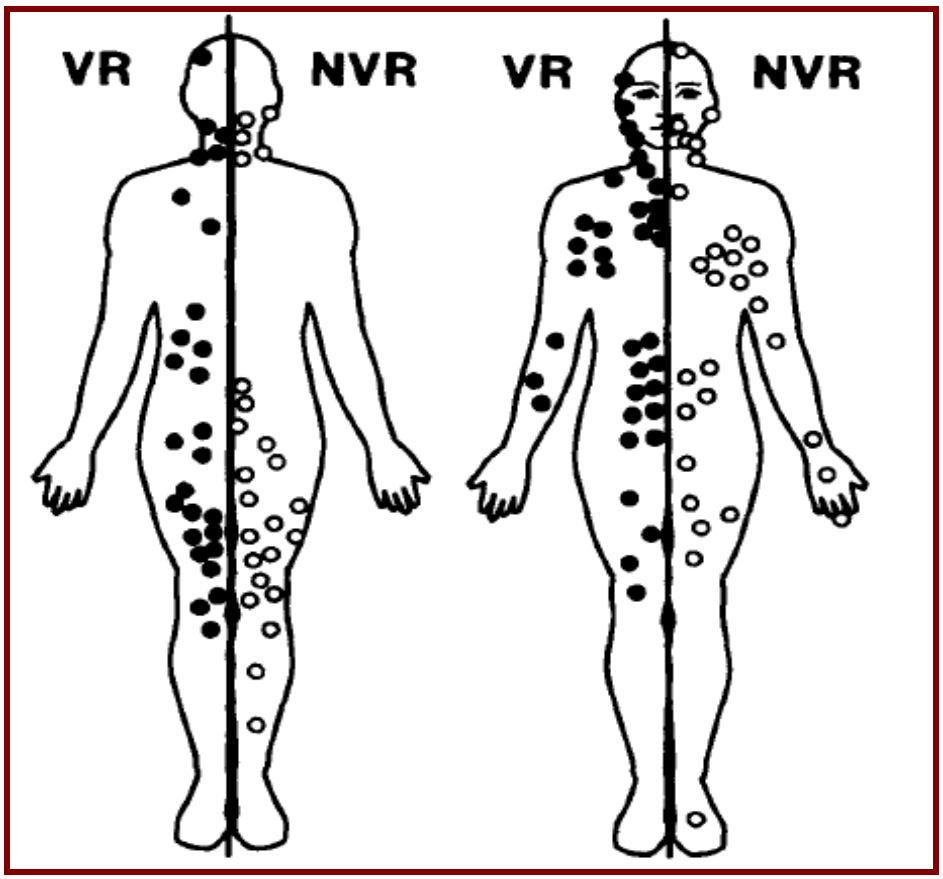
Dans la série d'ANGHILELI et al [41], les tumeurs ont été situées dans le tronc dans 50,7% des cas, dans les extrémités dans 45% des cas et dans la tête et le cou chez 4,4% des patients.

STARK [58] a rapporté que 50% des tumeurs étaient localisées au niveau du cou, 37,5% au niveau des extrémités et 12,5% au niveau du tronc.

Les TMGNP découlant du mésentère sont très rares avec seulement six cas ayant été rapportés dans la littérature [59, 60], 4 cas sont associés à une NF1 [59], cette localisation est estimée à 8% pour VICKEN [49].

CARTER et al [64] ont rapporté une localisation multiple de TMGNP chez une femme âgée de 31 ans provenant de la branche superficielle du nerf sciatique poplité externe, du nerf cubital droit avec plusieurs petites masses au niveau de la jambe gauche.

Des localisations rares thoraciques [2, 61] et œsophagiennes [62,63] ont été rapportées dans la littérature.



<u>Figure.18 [5]</u> : Montrant les sites de localisation chez des patients atteints (NF1) et sans (NF1), Neurofibromatose ou la maladie de Von Recklinghausen (VR).

V-Pathogénie :

Pathogénie des TMGNP sur NF1 :

Les mécanismes de carcinogénèse des TMGNP, bien qu'encore imparfaitement connus ont été particulièrement étudiés dans le contexte de la NF1 [65,66]. Il semble actuellement établi que la transformation maligne est le fait de la succession d'anomalies génétiques, entrainant le passage du neurofibrome à un neurofibrome atypique (lésion précancéreuse), puis à une TMGNP [67].

La perte de NF1 : le premier événement génétique

Suite à l'identification de la neurofibromine (protéine codée par le gène NF1) et de ses fonctions, des modèles murins présentant une inactivation conditionnelle embryonnaire de NF1 dans les cellules de Schwann ont été établis, permettant de montrer que l'inactivation de NF1 est un événement nécessaire et suffisant à la formation de neurofibromes bénins [68].

En accord avec ces données et avec la théorie « multi–hit » de KNUDSON [69] selon laquelle les néoplasies seraient causées par l'accumulation d'évènements mutationnels successifs, on retrouve dans 15 à 25% des neurofibromes, 70% des neurofibromes plexiformes et plus de 90 % des TMGNP humains une perte d'hétérozygotie de NF1 [70,71]. Le second allèle étant donc inactivé de façon somatique [71,72], entrainant une extinction de l'expression de la neurofibromine. Cela entraine une suractivation de l'oncogène RAS et des voies cellulaires sous jacentes, telles que la voie des Mitogen Associated Proteins (MAP) kinases et la voie PI3K / AKT / mTOR [73], responsable d'une augmentation de la prolifération et de la survie cellulaire. En

accord avec ces hypothèses, on retrouve une hyperactivation de RAS dans les neurofibromes et les TMGNP [75, 75].

On retrouve également, parmi les anomalies les plus documentées, des mutations hétérozygotes de p53 [76, 77], présentes dans 11 à 24% des MPNST (non retrouvées dans les neurofibromes), entrainant potentiellement une résistance à l'apoptose des cellules en voie de transformation maligne ; et la perte de PTEN (protéine inhibitrice de la voie mTOR, hyperactivée dans les MPNST), fréquemment retrouvée dans les MPNST [78, 79]. Sur des modèles murins transgéniques, l'haploinsuffisance de PTEN combinée à l'activation de KRAS dans les cellules schwanniennes induit la formation de neurofibromes, puis secondairement de MPNST [80]. Dans une étude portant sur 26 MPNST [81], les auteurs ont retrouvé une monosomie de PTEN dans 50% des cas de MPNST développés sur NF1, et l'absence d'anomalie dans les cas sporadiques. La perte de PTEN, conjuguée à l'hyperactivation constitutive de RAS, pourrait expliquer l'activation importante de mtor (mesurée par le niveau de phosphorylation de mTOR) retrouvée dans les MPNST [73].

En plus de ces altérations géniques, il existe dans les MPNST une signalisation intracellulaire anormale induite par l'expression de certains récepteurs membranaires. Ainsi, l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, responsable de l'activation de nombreuses voies cellulaires) est exprimé par les cellules des neurofibromes et des MPNST, alors qu'il n'est jamais exprimé dans les cellules schwanniennes normales [82].

La recherche des processus pathogéniques des MPNST sur NF1 est plus avancée que pour les MPNST des autres contextes pathologiques. De nombreuses anomalies génétiques ont été retrouvées, mais certaines d'entre elles semblent préférentiellement impliquées dans le phénomène de transformation maligne (perte de CDKN2A, p53).

Pathogénie des TMGNP sporadiques

La biologie des TMGNP sporadiques a été très peu étudiée de façon spécifique et les données existantes doivent être considérées avec précaution du fait des difficultés de diagnostic anatomopathologique. Les mutations de NF1 ne sont retrouvées que dans 40% des tumeurs sporadiques (9 cas / 22) dans la seule étude disponible [83]. En revanche, il a été objectivé dans 10 à 20% des cas une mutation activatrice de *RAS* qui pourrait mimer fonctionnellement les conséquences de la perte de *NF1* [79, 80]. Les mécanismes précis de la transformation restent flous, même si certains modèles murins permettent de modéliser la formation de TMGNP sporadiques, en surexprimant *l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique)* et en délétant *PTEN (protéine inhibitrice de la voie mTOR, hyperactivée dans les TMGNP)* dans les cellules schwanniennes [84]. Ce modèle reste imparfait, puisque seule une partie des tumeurs humaines expriment l'EGFR, et qu'il semble que la perte de PTEN soit plus spécifique des tumeurs développées sur NF1 [79]. Enfin, 3 à 7,7% des TMGNP sporadiques présenteraient une mutation V600E de *BRAF* [83, 85], ouvrant potentiellement la voie à des traitements ciblés [86].

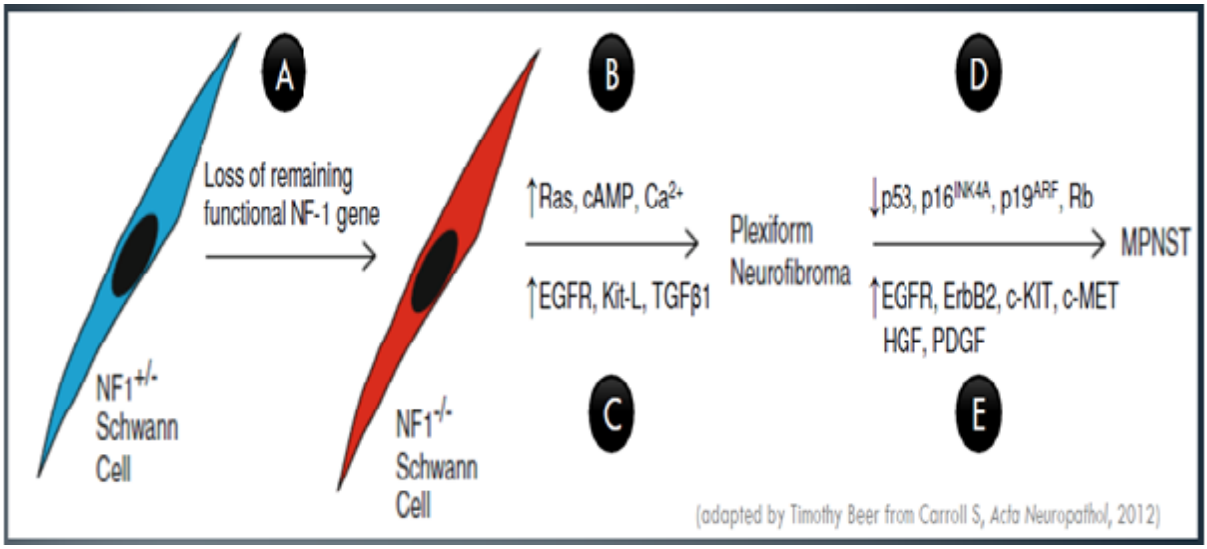


Figure.19 [87] : Modèle pour la pathogenèse des TMGNP et subséquente transformation maligne d'un neurofibrome plexiforme.

VI-Profil clinique :

Circonstance de survenue :

Il existe trois contextes cliniques différents associés à la survenue des TMGNP : les TMGNP survenant chez des patients atteints de NF1, les TMGNP survenant dans un territoire précédemment irradié (« sarcome radio-induit »), et les maladies sporadiques (sans facteur de risque connu).

1-Les TMGNP sporadiques :

a-Le motif de consultation :

Les modes de découverte et les motifs de consultation sont variables et très nombreux et sont fréquemment la cause du retard de diagnostic en raison du manque de spécificité des signes cliniques et devant la rareté de cette maladie. Ainsi, il est rare que le diagnostic de TMGNP soit d'emblée évoqué.

Les circonstances diagnostiques des TMGNP sporadiques sont similaires à celles des autres sarcomes des tissus mous, le symptôme principal est une tuméfaction des parties molles augmentant progressivement de volume accompagné de douleur, de déficit neurologique et où des paresthésies. La découverte fortuite par un examen clinique pour une autre cause est possible. La symptomatologie clinique est très variable en fonction du siège et de la taille de la tumeur, la localisation du nerf atteint et de la durée d'évolution.

b-L'examen clinique :

À l'examen clinique, on peut trouver une masse palpable plus ou moins douloureuse qui est dure, mal limitée, de quelques centimètres et adhérente. Une taille supérieure à 5 cm est habituellement considérée comme un caractère malin. L'existence d'un déficit moteur ou sensitif dans le territoire du tronc nerveux concerné est possible. Globalement plus le déficit moteur est important, plus la tumeur en cause est invasive ou agressive [5, 48, 50]. Les tumeurs développées dans un espace clos (canal carpien par exemple) donnent lieu à une symptomatologie bruyante, mais l'étiologie tumorale n'est décelée qu'à l'exploration chirurgicale. Les tumeurs profondes ont une traduction clinique tardive. L'existence de troubles de la sensibilité, en particulier de douleur électrique, devrait permettre d'évoquer le diagnostic, comme le cas de la 1er observation.

La clinique permet d'évoquer le diagnostic de tumeur nerveuse devant l'existence d'une tuméfaction douloureuse située sur le trajet d'un trajet d'un nerf avec paresthésie vive déclenchée lors de la percussion [20].

<u>Tableau VII</u> : Montrant les éléments cliniques comparatifs entre tumeur bénigne et maligne des gaines nerveuses périphériques [20].

	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Douleur	Absente ou supportable	Fréquente et intense
Déficit neurologique	Rare	Fréquent
Localisation	Profonde ou superficielle	Surtout profonde (gros troncs nerveux)
Taille	<5cm (souvent)	>5cm (souvent)
Evolution	Très lente	Rapide

Chez l'enfant, la limite de 5cm est à prendre avec réserve à notre avis. Comme l'illustre notre 3ème observation, une tumeur mésenchymateuse maligne, en l'occurrence la TMGNP peut avoir une taille de 1ou 2cm seulement. La sémiologie de l'adulte, loin d'être spécifique, l'est encore moins chez l'enfant.

Dans notre étude, le motif de consultation du 1er cas était une masse des parties molles de la cuisse gauche douloureuse évoluant depuis 05mois, le 2ème cas était une masse indolore du creux axillaire évoluant depuis 3 semaines. Alors que le 3ème cas était une découverte fortuite d'une masse indolore. Nous avons noté l'absence de signe clinique en faveur d'une neurofibromatose type 1 associée.

Des séries pédiatriques avaient rapporté que le motif de consultation le plus fréquent chez l'enfant était une masse associée le plus souvent à une douleur. Cela est retrouvé aussi dans la série de DECOU et al [32], ainsi que LECHQAR

et al [53] qui ont rapporté un cas d'une fille âgée de 14ans, qui avait consulté pour une masse douloureuse, gênant la marche au niveau de la cuisse gauche.

DUCTMAN et al [46] ont rapporté que 15 patients parmi 16 ont consulté pour une masse ou pour une douleur ou bien les deux symptômes, seul un cas avait présenté des hyperesthésies. HASAN et al [54] ont rapporté un cas d'une fille âgée de 08 ans qui a consulté pour un gonflement au niveau du visage gauche.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 70% des patients ont consulté pour une masse des parties molles.

Dans la série d'HURBAN et al [48], la symptomatologie la plus fréquente était une masse associée à une variété de symptômes neurologiques, parfois des paresthésies, une faiblesse musculaire, la perte de la sensation locale et abolition des réflexes tendineux.

WANEBO [50] avait rapporté que 78% des cas ont consulté pour une masse parmi lesquels 63% ont présenté des douleurs avec des signes neurologiques.

Dans l'étude de KAR et al [88], la plus fréquente présentation clinique était une "masse" (96%), suivie par la douleur (71%), un seul patient avait présenté un déficit neurologique.

LAPIERRE a rapporté [10] que la douleur reste le symptôme révélateur le plus constant, retrouvée dans 98% des cas, le déficit moteur a été retrouvé dans 50% des cas et les troubles sensitifs sont plus rares estimés à 20%.

STARK [58] avait rapporté que 37,5% des patients ont consulté pour un gonflement local et un dysfonctionnement des nerfs crâniens et 25 % des patients ont présenté une paralysie faciale, une ataxie et une sensation de déficit.

Un cas a été rapporté par YEONG HO JEONG [89] chez une patiente âgée de 53 ans qui avait consulté pour des douleurs intenses au niveau de la jambe gauche s'accompagne d'engourdissements et des difficultés à la marche.

2-Les TMGNP sur une NF1 :

La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est connue depuis plus d'un siècle grâce à l'observation princeps de Von Recklinghausen (1882) qui lui donna son nom. La NF1est une affection autosomique dominante et sa pénétrance est quasi complète à l'âge de huit ans. Le gène NF1 responsable de la maladie, est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2 [90].

Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur de grande taille (350 kb–60 exons) qui code une protéine cytoplasmique : la neurofibromine. Les mutations germinales délétères sont réparties sur l'ensemble du gène et généralement spécifiques de chaque famille. La fréquence des néomutations est particulièrement élevée et près de la moitié des patients NF1 sont des cas sporadiques. [90]

- **<u>La symptomatologie clinique :</u>**

Elle est caractérisée par une extrême variabilité de son expression clinique que l'on retrouve également au sein d'une même famille. Le tableau clinique associe, le plus souvent de multiples taches cutanées café au lait, des lentigines

axillaires et inguinales, des neurofibromes cutanés et des nodules iriens de Lisch (Fig.20, 21, 22,23) [90].

Le diagnostic de NF1 est clinique, et repose sur la présence d'au moins deux critères NIH sur sept (National Institute of Health, définis en 1988) (Tableau VIII, Tableau IX).

Tableau VIII [90] : Critères diagnostiques de la neurofibromatose (*Diagnostic criteria for neurofibromatosis (NF1*).

(Conférence de consensus de l'Institut national de la santé de Bethesda 1988*)*

1-Un apparenté du premier degré atteint (parent, fratrie ou enfant).

2-Au moins 6 taches café au lait (TCLs) > 1,5 cm après la puberté
> 0,5 cm avant la puberté

3-Lentigines axillaires ou inguinales

4-Ou Au moins deux neurofibromes quel que soit le type
Au moins un neurofibrome plexiforme

5-Gliome du nerf optique

6-Au moins 2 nodules de Lisch (hamartome irien)

7-Une lésion osseuse caractéristique: Pseudarthrose
Dysplasie du sphénoïde
Amincissement du cortex des os Longs

Tableau IX [90] : Fréquence des différents critères diagnostiques de NF1 en fonction de l'âge moyen d'apparition.

	Fréquence (en %)	Age
Peau		
Taches café au lait	99 à 100	< 5 ans
Lentigines	50 à 80	< 6 ans
Neurofibromes cutanés	100	< 30 ans
Neurofibromes nodulaires	15 à 24	Enfance, adulte
Neurofibromes plexiformes	30 à 40	< 5 ans
OEil		
Nodules de Lisch	67 à 82	> 6 ans
Gliome optique	15	Petite enfance
Gliomes symptomatiques	2 à 4	
Squelette		
Dysplasie sphénoïde	3 à 4	Enfance
Pseudarthrose	3 à 4	Enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	Enfance, adolescence

Ce diagnostic est parfois difficile dans les formes frustres (d'autant plus chez les patients porteurs de mutations sporadiques), qui doivent alors faire rechercher une anomalie du gène NF1.

La NF1 est une maladie générale, touchant de nombreux organes. Elle peut être responsable de nombreux types de complications, d'aggravation progressive au cours de la vie selon FERNER [91]. Les plus fréquentes sont les complications neurologiques (déclin cognitif multifactoriel), cardiovasculaires (causées par l'hypertension artérielle, les sténoses des artères rénales), orthopédiques (déformation osseuse). Les patients porteurs de NF1 ont une espérance de vie plus courte que la population générale (15 à 20 ans selon RASMUSSEN [92], bien que difficile à quantifier). Les principales causes de

mortalité chez ces patients sont liées aux complications cardiovasculaires, ainsi qu'à la survenue de néoplasies (en particulier de gliomes des voies optiques [93] et de leucémies aigues myéloïdes [94]). De plus, ces patients présentent également un risque augmenté de développer une TMGNP.

En revanche, les patients porteurs de neurofibromes cutanés ont un risque trois plus élevé d'être porteurs de neurofibromes plexiformes, à partir desquels se développent les TMGNP dans 90% des cas. Ces neurofibromes sont profonds, développés le long des nerfs et plexus de gros calibre, souvent congénitaux. La présence de neurofibromes plexiformes chez un individu multiplie environ par 20 le risque de développer une TMGNP [95], puisqu'un neurofibrome plexiforme présente un risque de transformation en TMGNP d'environ 10 % selon l'étude MC GAUGHRAN [96]. Ce risque élevé de transformation pose le problème des modalités et du rythme de surveillance de ces neurofibromes.

La transformation maligne doit être évoquée systématiquement devant : l'augmentation de taille d'un neurofibrome plexiforme ou l'apparition de symptômes (douleur ou phénomènes compressifs, et ce en fonction de la localisation tumorale), tout en sachant que ces symptômes ne sont pas spécifiques d'une transformation maligne. Pour le diagnostic de transformation, l'apport de l'imagerie est parfois marginal et seule la biopsie va permettre le diagnostic de certitude.



Figure.20 [90] : Montrant des tâches café au lait



Figure.21 [90]: Lentigines axillaires



Figure.22 [90]: Neurofibrome plexiforme

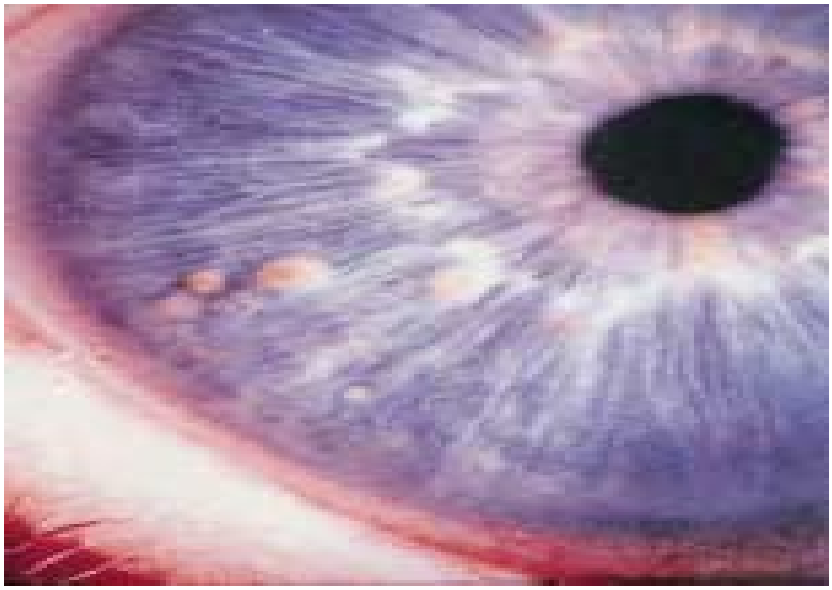


Figure.23 [90] : Hamartomes iriens ou nodules de Lisch

Dans une série d'études de 120 cas, DUCTAMAN et al [5] ont constaté que 81% des cas avaient des antécédents de neurofibrome.

Dans la série de DOORN et al (22 cas) [97], les TMGNP ont été diagnostiqués avec NF1chez 50% des patients.

HRUBAN et al (43 cas) ont rapporté [48] que 47% des patients avait une NF1 associée avec 14% de ces patients ayant une histoire familiale de neurofibromatose.

PORTER a rapporté (80 cas) [4] que les patients atteints de NF1 ont été identifiés par la présence de certains traits caractéristiques sur la base des critères de diagnostic pour NF1, telles que taches au café de lait, nodules de Lish, neurofibrome multiple et une positive histoire de famille de NF1.

Dans notre étude, il n'y avait aucun signe de NF1. FREIDRICH et al [45] à propos de 8 cas pédiatriques ont rapporté que le motif de consultation principal était une douleur et toutes ces tumeurs sont nées d'un neurofibrome plexiforme.

CHARAFEDINE et al ont rapporté [91] un cas d'un enfant tunisien âgé de 6 ans ayant une NF1, qui a consulté pour une tuméfaction douloureuse au niveau du creux sus sternal (Tableau X).

Tableau X : Montrant des rares cas de TMGNP à localisation abdominale associés à une NF1.

Série	Age /sexe	Symptômes	Localisation	Hispathologie
Nagao et al [60]	23/M	Douleur abdominale	Mésentère	TMGNP avec NF1 plexiforme
Wu et al [99]	56/M	Douleur abdominale plus engourdissement de la jambe gauche	Mésentère et rétropéritoine	TMGNP
Kim et al [59]	31/F	Masse et douleur abdominal	Mésentère	TMGNP
Kumar et al [98]	34/F	Douleur abdominal	Mésentère	TMGNP avec NF1 plexiforme

3-Les TMGNP en territoire irradié :

La radiothérapie externe (RTE) est un facteur de risque classique de survenue de sarcome de tissus mou. On estime que le risque global de survenue d'un STM en territoire irradié est d'environ 2%, dans un délai médian de 10 ans. Des survenues précoces dès la première année ont été rapportées par GLADDY [37]. Parmi l'ensemble des STM « radio-induits », les TMGNP représentent entre 5 et 10% des cas selon les séries de GLADDY [37] et RIAD [100].

Une quinzaine de « case reports » de transformation maligne de Schwannomes vestibulaires (tumeurs bénignes) en TMGNP, après une irradiation stéréotaxique ou une radiochirurgie ont été également rapportés dans la littérature par PUATAWEEPONG [101]. L'âge médian au diagnostic des TMGNP radio-induits semble plus élevé que chez les autres groupes (49 ans en

médiane [44]), peut être expliqué par le contexte thérapeutique antérieur et le délai de survenue.

Dix pour cent des TMGNP sont radio-induites et surviennent, après un délai moyen de 15 ans, dans un territoire irradié chez des patients ayant subi une radiothérapie [5,40, 41, 42,43] (Tableau XI)

Tableau XI: Montrant des cas d'âge pédiatriques radio-induites

Auteurs	Année	Sexe	Age diagnostic TMGNP	Localisation	NF1	Age de rayonnement
Ricci et al [102]	1984	M	10	Rétropéritonéal	Oui	21 mois (ganglioneurome)
Navaro et al [103]	2000	F	13	Thoracique	NR	19 mois (neuroblastome)
Navaro et al [103]	2000	F	12	Rétropéritonéal	NR	6mois (neuroblastome)

VII-Apport de l'imagerie :

Aucune méthode d'imagerie ne permet de différencier avec certitude les lésions bénignes des lésions malignes, bien que l'imagerie par résonance magnétique ait néanmoins considérablement amélioré les performances.

Le rôle de l'imagerie est de suggérer une possible lésion maligne, de déterminer l'extension locale et à distance afin d'adapter la démarche thérapeutique et l'étendue du geste chirurgical, d'évaluer la réponse au traitement, et de détecter les récidives [104].

1-Radiographie standard :

Les radiographies sont peu utiles au diagnostic car généralement normales [105]. Elles permettent de faire le diagnostic de « débrouillage » (élimination de tumeurs osseuses, fractures….), de visualiser une opacité dans les parties molles avec parfois une déformation au niveau de la corticale osseuse. Les seuls éléments évocateurs mais très rarement observés sont la visibilité d'une masse fusiforme délimitée par la graisse et des anomalies osseuses en cas de neurofibromatose de type 1.

Chez l'une de nos patients, la radiographie standard a montré l'empreinte osseuse de la masse des parties molles.

2-Echographie :

L'échographie permet d'orienter le diagnostic vers une masse des parties molles non spécifique, qui nécessite la poursuite des explorations (scanner, IRM), et de réaliser des actes interventionnels (biopsies….)

L'échographie montre des masses hypoéchogènes homogènes qui peuvent avoir des zones d'hémorragie, de nécrose et de calcifications [106]. Un signe cible échographique n'est pas toujours présent [107].

Intérêt :

De faire la distinction entre schwannome et neurofibrome, les tumeurs malignes de la gaine des nerfs périphériques sont rares et habituellement secondaires à la dégénérescence maligne d'un neurofibrome. Certains critères peuvent orienter le diagnostic vers un schwannome ou un neurofibrome. Typiquement, les schwannomes sont hypoéchogènes, homogènes, à bords nets

et réguliers. Un renforcement postérieur peut se voir dans 50% des cas, avec réfraction sur les bords. Pour le neurofibrome, l'aspect échographique est superposable à celui du schwannome mais il est individualisé par l'absence de renforcement postérieur, en arrière de la lésion, et l'irrégularité des contours lors des neurofibromes plexiformes. Les tumeurs malignes sont très souvent, nettement hypoéchogènes, mal limitées et hétérogènes [108].

Une étude tunisienne en 2009 [109] avait rapporté que les tumeurs malignes sont très souvent, nettement hypoéchogènes, mal limitées et hétérogènes sur l'échographie.

Une étude française en 2005[110] avait montré que L'échographie permet d'orienter le diagnostic vers une masse des parties molles non spécifique, qui nécessite la poursuite des explorations

3-La Tomodensitométrie : [110]

Elle permet de localiser la tumeur, de préciser sa taille, son extension, ses rapports avec les structures anatomiques avoisinantes, en particulier l'os et les pédicules vasculo-nerveux, de confirmer une hypothèse diagnostique échographique, de rechercher d'autres localisations surtout en cas de neurofibrome plexiforme.

En effet, elle apparaît comme d'une densité homogène ou légèrement inhomogène avec rehaussement de la périphérie et de la portion centrale. En raison de sa faible résolution dans les paries molles, elle a été supplantée par l'IRM.

Le scanner n'est pas l'examen de choix dans l'étude de ces tumeurs devant un aspect variable indépendamment de la localisation.

4-L'imagerie par résonance magnétique [111, 112]

L'IRM constitue l'examen de choix pour étudier l'extension locorégionale de la TMGNP et préparer le geste chirurgical d'exérèse. Les 4 caractéristiques qui orientent vers une TMGNP plutôt que vers un neurofibrome sont :

- Une taille ≥ 5 cm.
- Un rehaussement périphérique;
- Des zones œdémateuses péri-lésionnelles et
- Des zones kystiques intra-tumorales (hémorragies ou nécrose).

Si 2 à 4 des critères ci-dessus sont présents, il existe une probabilité élevée de malignité (spécificité 90%, sensitivité 61%). Pour les patients porteurs d'une NF1, une hétérogénéité en T1 est également en faveur d'une lésion maligne.

Devant une suspicion clinique de TMGNP, la réalisation d'une IRM est systématique, et ce avant toute biopsie ou tout acte thérapeutique.

Elle apporte des informations :

➢ Anatomiques, en repérant les limites de la tumeur, sa localisation sur le trajet d'un nerf, avec la visualisation du nerf afférent et efférent.

➢ Sur la nature, en faveur de la bénignité (neurofibrome ou schwannome), aspect fasciculé avec la présence de signes comme le « split fat sign » (lésion entourée d'une collerette graisseuse), ou le signe de la cible (périphérie tumorale d'aspect myxoïde en hypersignal T2 et centre de la lésion, tissu fibro-collagénique, en hyposignal T2). (Fig. 24, 25, 26)

➢ Sur la nature, en faveur de la malignité : la taille supérieure à 5cm, la présence d'œdème péritumoral, de prise de contraste périphérique tumoral, la présence de nécrose intratumorale, et l'invasion de structures adjacentes. Dans les études rétrospectives, ces signes ont tous des sensibilités de l'ordre de 60%, et des spécificités entre 80 et 90% pour la distinction neurofibrome /TMGNP. Toutefois, aucun signe radiologique n'est parfaitement sensible ou spécifique pour le diagnostic de la transformation en MPNST. Cependant tous les auteurs s'accordent à dire que ni le scanner ni l'IRM ne permettent un diagnostic de certitude (Tableau XII).

Tableau XII [20]: les éléments radiologiques (IRM) différentiels entre tumeurs bénigne et maligne des gaines des nerfs périphériques.

	Tumeur bénigne	**Tumeur maligne**
Bords	Bien limités	Mal limités
Œdème des tissus mous adjacents	Absent	Présent
Remaniements internes	Surtout dans les vieux schwa nome	Fréquents
Rehaussement	Variable	Annulaire (nécrose centrale) / hétérogène
Aspect fasciculé	Fréquent	Rare
Signe de la cible	Fréquent	Rare et alors focal
« Split fat sign »	Fréquent	Rare

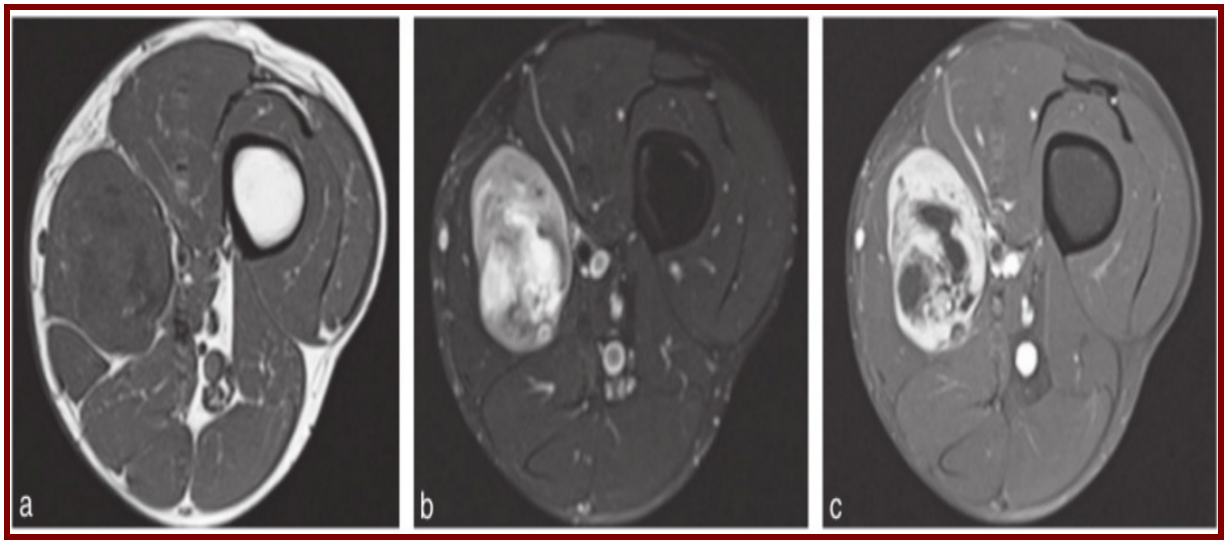


Figure.24 [20]: Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques. Notez l'hypersignal T1 spontané (hémorragie) (a) et nécrose hyperintense en T2 (b) et bien visible après contraste (c).

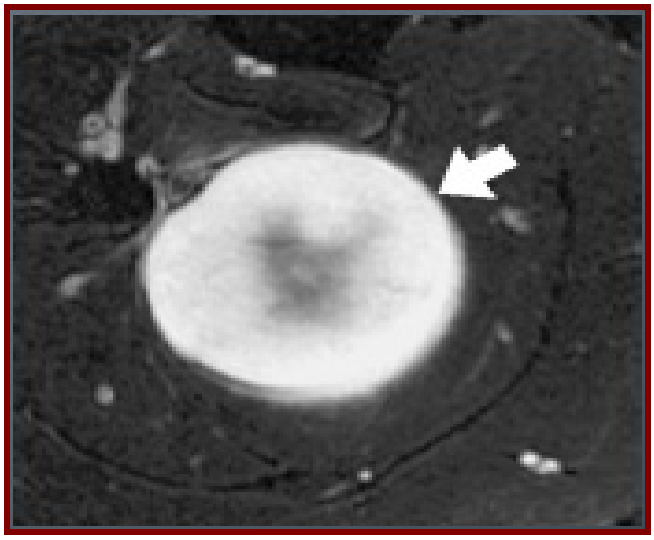


Figure.25 [87] (T2-IRM) : Montrant Un centre hypo avec une périphérie hyperintenses « Signe cible » dans un neurofibrome plexiforme bénigne du nerf tibial.

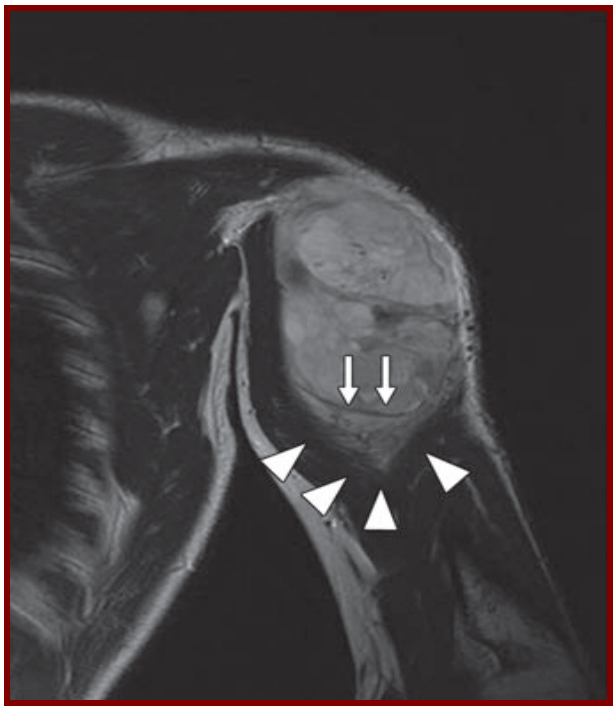


Figure.26 [112] : IRM (T2) du bras gauche montrant la présence d'un œdème péri-lésionnel comme zone (pointes de flèches) hors de la zone de faible intensité du signal (flèches).

Une série tunisienne [110] avait rapporté que les TMGNP présentent le plus souvent des bords irréguliers d'aspect infiltrant et le signal est variable en T1 et en hyper T2 avec une hétérogénéité marquée. Cependant dans notre étude, la tumeur était mal limitée à bords irréguliers dans tous les cas.

Une série américaine [112] avait rapporté que les caractéristiques de malignité sur l'IRM étaient la taille de la tumeur plus de 5 cm avec des marges mal limitées, l'hétérogénéité intra-tumorale, la présence des zones kystiques, l'œdème péri-tumoral, le rehaussement périphérique et l'absence d'aspect fasciculé ou signe de cible, ceci concorde aussi avec la série de WASA et al [112].

STARK et al [58] ainsi que HURBAN et al [48] ont rapporté dans leurs études que l'imagerie de TMGNP (Scanner, IRM) correspond à celle des sarcomes des tissus mous, l'IRM est un déterminant plus précis des TMGNP que le scanner. Le scanner est utile pour évaluer l'infiltration des structures osseuses.

FREIDRICH et al [45] ont mentionné l'importance de l'IRM dans son étude, surtout devant la transformation maligne d'un neurofibrome plexiforme.

Les autres séries [5,41, 42, 43] ont rapporté que L'IRM est l'examen d'imagerie de choix pour faire la distinction entre les TMGNP et les autres diagnostics différentiels. Mais ses séries n'ont pas décrit leurs résultats. Très peu d'études se sont intéressées à l'apport de l'IRM dans les tumeurs des gaines des nerfs périphériques.

Dans le cas pédiatrique rapporté par LECHQAR et al [53], l'IRM était en faveur d'une masse tumorale hémorragique des parties molles postérieures de la cuisse, englobant le muscle biceps crural, le nerf grand sciatique et respectant les autres muscles, le fémur et le pédicule vasculaire.

DE CAMBOURG et al [57] ont rapporté le cas d'un jeune adulte âgé de 27 ans, chez lequel l'IRM lombaire, avait montré une volumineuse masse tumorale hétérogène de 7 cm développée dans l'épaisseur du muscle psoas droit, avec des petites formations tumorales fusiformes dans les muscles grands fessiers droits et psoas gauche, évoquant des tumeurs développées le long des nerfs somatiques.

5-Artériographie : [114]

Elle n'est actuellement plus pratiquée, mais une vascularisation anarchique, avec présence de shunts artérioveineux était un critère en faveur de la malignité de la lésion. Elle Peut montrer une vascularisation anarchique très variable. Elle continue à être utile dans le bilan pré opératoire quand on prévoit des difficultés d'exérèse.

6- Place du PET-TDM au 18 FDG (La fluorodeoxyglucose positron emission tomography) : [115, 116]

Le principe repose sur la quantification du glucose dans la cellule tumorale, c'est une technique non invasive utile dans la surveillance périodique des malades atteints de NF1. Elle permet de détecter une transformation maligne d'un neurofibrome [91].

Une littérature assez récente témoigne de l'apport de l'imagerie fonctionnelle par le PET-TDM au 18-FDG pour le diagnostic différentiel entre un neurofibrome et une MPNST. Dans la première large évaluation publiée par FERNER en 2008 (116 lésions [116]), la sensibilité du PET-TDM au 18 FDG était de 89% et sa spécificité de 95% pour la détection des lésions malignes développées sur NF1, mais le principal problème posé par cette technique est la non reproductibilité de l'unité de mesure (la captation de glucose marqué, ou SUV max), qui est variable d'une machine à l'autre, et rend donc impossible la définition d'un seuil de SUV qui orienterait vers la malignité. Récemment, une étude rapportée par COMBEMALE [104] a mentionné des résultats intéressants en utilisant, sur 145 lésions, un paramètre semi quantitatif, le rapport T/L (SUV max tumorale/ SUV moyenne du foie), paramètre reproductible, qui a objectivé une valeur prédictive négative de malignité de 98,8% pour un rapport <1,5 (Fig.27, 28, 29).



Figure.27 [87] :-PET-FDG Légère absorption FDG dans plusieurs neurofibromes bénins (flèches noires), mais l'absorption intense dans un MPNST le long du nerf sciatique droite (flèche blanche)



Figure.28 [87] :-PET-FDG. Augmentation de l'absorption du FDG (SUV = 4,2) dans un MPNST au sein du psoas gauche muscle (flèche).

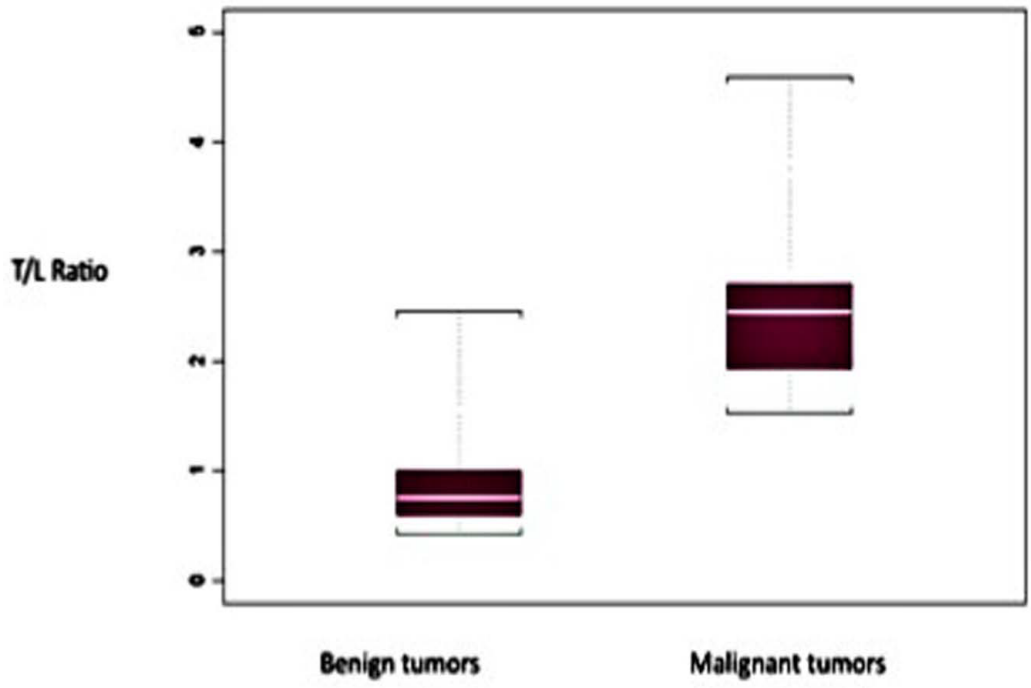


Figure.29 [104] : Rapport T/L dans les lésions bénignes et malignes en moyenne.

En pratique, le PET-TDM au 18-FDG, en complément de l'IRM, semble apporter des arguments supplémentaires permettant d'évoquer le diagnostic de transformation maligne d'un neurofibrome préexistant, mais il n'existe pas actuellement de recommandations sur son utilisation dans la surveillance systématique des patients atteints de NF1 [91].

VIII- Profil histologique :

L'étude anatomopathologique est indispensable pour le diagnostic positif, les TMGNP ont été parmi les plus difficiles diagnostics de tumeurs des tissus mous à faire en raison de l'absence de critères morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires entièrement spécifiques pour ces tumeurs.

Le diagnostic de certitude de malignité ne peut être porté que par une biopsie de la lésion suspecte. Cette technique a largement montré son efficacité dans le diagnostic des STM [117,118], mais nécessite une lecture par un pathologiste entrainé.

Il s'agit de lésions morphologiquement polymorphes pouvant rappeler l'aspect des différentes cellules constitutives du nerf

1-La biopsie : [119]

La biopsie est l'étape primordiale dans le diagnostic des TMGNP car une biopsie mal faite peut avoir d'énormes conséquences.

Le but ultime de toute biopsie est de mettre le pathologiste ; à qui revient la responsabilité finale du diagnostic ; dans les meilleurs délais pour y parvenir. Il est important de réaliser une biopsie parce qu'aucune stratégie thérapeutique ne saurait être entreprise sans diagnostic de certitude, donc sans preuve histologique.

La biopsie est une étape déterminante dans la démarche diagnostique et la prise en charge des TMGNP. Elle consiste à prélever une quantité suffisante de tissus tumoraux afin de confirmer le caractère bénin ou malin de la tumeur,

d'établir son origine nerveuse, de définir le type de chirurgie à envisager, de discuter d'un traitement néo adjuvant (préopératoire).

C'est un acte «spécialisé » qui doit, de préférence, être réalisé par le chirurgien en charge de l'intervention future, en étroite collaboration avec un radiologue et un anatomopathologiste expérimentés dans ce domaine de tumeurs.

Elle peut être réalisée :

- ✓ Soit par voie **percutanée** (ponction) sous scanner ou échographie,
- ✓ Soit de manière **chirurgicale** (Incisionelle ou exérèse).

a- La biopsie par voie percutanée sous scanner ou échographie :

La biopsie percutanée sous scanner ou sous échographie (lorsque la lésion est profonde) peut être préconisée en première intention. Réalisée sous anesthésie locale, cette technique permet de prélever le matériel tumoral à l'aide d'un trocart, évitant ainsi les complications locorégionales rencontrées dans le cadre d'une biopsie chirurgicale.

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

b- La biopsie chirurgicale :

Longtemps considérée comme un standard dans la démarche diagnostique des sarcomes, la biopsie chirurgicale trouve son indication que lorsque la biopsie percutanée ne permet pas de prélever suffisamment de matériel tumoral.

Réalisée sous anesthésie générale, la biopsie chirurgicale permet le prélèvement d'une quantité suffisante de tissus tumoraux et autorise la définition du degré d'agressivité (le grade) de la tumeur. Cependant, l'abord chirurgical présente parfois un risque d'hématome, de surinfection et de dissémination tumorale au niveau de la cicatrice cutanée.

La biopsie chirurgicale peut être de deux formes :

- "**Incisionnelle**" : C'est la technique la plus courante, l'intervention consiste en une petite incision permettant de prélever un petit fragment de la lésion suspecte.

- **"Excisionnelle"** ou **"exérèse"** : Uniquement réservée aux tumeurs mesurant moins de 3 cm. L'intervention consiste en une incision autorisant le prélèvement intégral de la lésion suspecte. Elle est peu recommandée.

En pratique, nous pensons que même pour des tumeurs de moins de 3cm, il est raisonnable de ne pas pratiquer d'exérèse- biopsie. Le risque de surprise histologique de malignité d'une petite masse anodine n'est plus exceptionnel.

Chez l'enfant, les choses seraient plus difficiles comme le montre le 3ème cas où une petite masse du coude a été malheureusement réséquée en première intention par un chirurgien non entrainé à ce type de pathologie.

Une série américaine de GARETT en 2005[121] a rapporté que la biopsie percutanée, est une technique par laquelle plusieurs échantillons de tissus peuvent être obtenus, moins invasive par rapport à la biopsie ouverte, la biopsie reste un moyen utile dans le diagnostique des tumeurs pédiatriques. Dans de nombreux cas, elle peut remplacer une biopsie chirurgicale car le tissu obtenu par biopsie percutanée est généralement suffisante pour toutes les procédures de

diagnostic, qui comprit celles effectuées pour l'analyse de l'histopathologie, l'immunohistochimie et la pathologie moléculaire (RT-PCR). Les complications de cette procédure sont rares. Elle a une valeur limitée pour l'obtention de diagnostique des lésions bénignes, parce que la bénignité ne peut être exclue sur la base de l'imagerie seule. La biopsie percutanée peut aider à décider si la résection est justifiée.

Une étude australienne pédiatrique à propos de sarcome de tissu mou (en dehors du rhabdomyosarcome) dont les TMGNP font partie [122], avait rapporté que dans la plupart des cas une biopsie à l'aiguille est suffisante pour obtenir des tissus de diagnostic, et la précision de biopsie à l'aiguille est excellente, avec une grande sensibilité et spécificité. Le site de biopsie doit être choisi de telle sorte que la piste se situe dans le domaine de la future résection. Si une biopsie à l'aiguille ne constitue pas un diagnostic, une biopsie chirurgicale est nécessaire.

BALACHANDRAN et al [123] ont rapporté que la biopsie peut être effectuée seulement après l'évaluation par l'IRM pour assurer une bonne visualisation des structures vitales au niveau du site de biopsie. Les modalités de biopsie comprennent l'aspiration à l'aiguille fine (FNA), la biopsie d'incision, et la biopsie d'exérèse. La biopsie à l'aiguille fine a été jugée insuffisante pour obtenir un diagnostic pathologique, elle peut être recommandée si ce geste est assuré par une équipe multidisciplinaire. Selon son étude la biopsie d'incision à plus d'avantages, elle permet un échantillonnage plus large de la tumeur, de prélever une quantité suffisante de tissus tumoraux, d'évaluer le degré d'agressivité de la tumeur et parfois préciser le nerf d'origine.

Dans la littérature, peu d'informations sont disponibles sur la gestion et la technique utilisée de la biopsie dans ce type de tumeur.

2- Aspects macroscopiques : [98, 115,124]

L'aspect macroscopique de TMGNP est très variable, peut se présente similaire à d'autres sarcomes des tissus mous. Ces tumeurs sont morphologiquement polymorphes pouvant rappeler l'aspect des différentes cellules constitutives du nerf. Il s'agit de tumeurs fusiformes ou globuleuses, souvent très fermes, pseudo-encapsulées, beiges ou grisâtres à la coupe, les remaniements nécrotico-hémorragiques sont fréquents. Ce sont des tumeurs d'assez grande taille de 6-10 cm en moyenne dépassant souvent 5 cm de grand axe. Ces lésions peuvent envahir les parties molles avoisinantes (Fig.30).

Lorsque le nerf n'est pas identifié, l'aspect tumoral devient celui d'un sarcome du tissu mou non spécifique.

L'identification du nerf d'origine n'est pas toujours possible. En effet, HRUBAN [48] n'a pas identifié le nerf porteur de ces tumeurs dans 10% des cas et NAMBISAN [125] dans 39% des cas.



Figure.30 [126] : Aspect macroscopique d'une TMGNP

a- la première masse avait un aspect kystique et gélatineux, avec des remaniements nécrotico-hémorragiques

b- la seconde masse était surmontée d'un lambeau cutané pigmenté, avec à l'ouverture un aspect blanchâtre élastique**.**

3-Aspects microscopiques : [6, 20, 115]

Ces tumeurs rappellent les aspects observés dans les fibrosarcomes, l'aspect histologique est très hétérogène car les cellules présentent des degrés variables de différenciation schwannienne, fibroblastique ou périneuriale.

Il s'agit d'une prolifération fasciculée (dite « en arrête de poisson ») constituée de cellules fusiformes, les aspects architecturaux classiques (mais non pathognomoniques) comprennent :

- ✓ Une densité cellulaire variable sous la forme d'une alternance de faisceaux densément cellulaires et hypo-cellulaires, voir myxoïdes

- ✓ Une organisation cellulaire variable : nodulaire, en boucles ou avec des enroulements rappelant une différenciation tactile élémentaire
- ✓ Une disposition palissadique des noyaux, classique mais souvent focale et retrouvée dans moins de 10 % des cas
- ✓ Une prolifération cellulaire concentrique autour des vaisseaux
- ✓ Une extension péri et intra-neurale.

Typiquement les cellules fusiformes ont des contours irréguliers, un noyau asymétrique courbé, ondulé ou en virgule et présentent un cytoplasme peu coloré, à limites mal visibles (Fig.31, 32). Le degré d'anisocytose et d'anisocaryose est variable, tout comme le nombre de mitoses (mais en général > 4/10 HPF). Dans 75% des cas on retrouve des plages de nécrose, ainsi que des figures mitotiques. La cellularité peut être variable au sein d'une même tumeur. En cas de NF1 associé le diagnostic de malignité repose sur la cellularité et l'activité mitotique.

Dans environ 15 % des cas, des éléments hétérotopiques sont présents (rencontrés le plus souvent dans un contexte de NF1 : fibres musculaires striées (dénommée « Tumeur de Triton maligne », des îlots de cartilage ou d'os mature ou plus exceptionnellement des glandes mucosécrétantes (MPNST glandulaire), de rares cas de MPNST présentent une différenciation périneurale. Par ailleurs, Les TMGNP type épithélioïdes sont une variante rare < 5 % (non associée à la neurofibromatose de type 1). La présence d'une composante hétérotopique dans les TMGNP n'a pas été étudiée en tant que facteur pronostic.

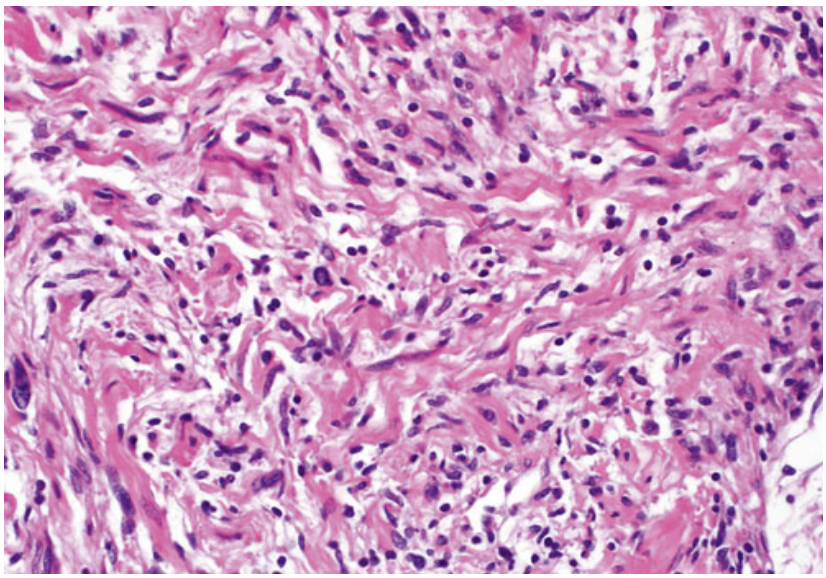


Figure.31 [115] : aspect microscopique de TMGNP, contenant des cellules de broche disposés dans l'entrelacement faisceaux et les cellules tumorales contenant avec hyperchromatique, agrandies noyaux et les contours ondulés, X400

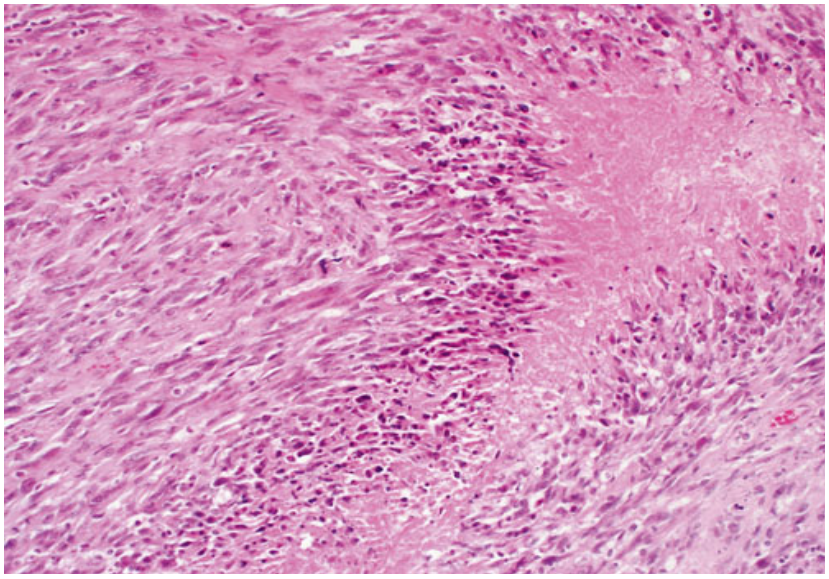


Figure.32 [115] : MPNST avec des zones de nécrose géographique, X200

4- L'immunohistochimie :

IL n'y a pas de marqueurs spécifiques de TMGNP. Cependant plusieurs marqueurs sont souvent utilisés afin de différencier ces tumeurs des autres diagnostics différentiels (mélanome, fibrosarcome, synovialosarcome monophasique, léiomyosarcome ou plus rarement neurofibrome et schwanome cellulaire) [20].

Les marqueurs les plus souvent utilisés sont la protéine S100 qui est positive dans environ 50 à 60% des TMGNP conventionnelles. Cette positivité est en règle focale intéressant un petit nombre de cellules (excepté pour les TMGNP épithélioïdes) **(**Fig.33). Les autres marqueurs comme la protéine basique de myéline (MBP), la Leu7 sont positives dans 50% des cas, alors que le marqueur HMB45 et le cytokératine sont négatifs [6]. Une variété de protéines de régulation du cycle cellulaire peut également être détectée par l'immunohistochimie, faisant la différence entre des tumeurs de haut et de bas grade. La p16 et p27 ont tendance à être positives en bas grade de TMGNP, alors que l'expression de p53 nucléaire surtout en haut grade de ces tumeurs [115].

Par ailleurs, les éléments hétérotopiques présentent des marquages spécifiques : la tumeur de Triton maligne exprime la desmine et la myogénine. Les éléments épithéliaux dans une TMGNP glandulaire expriment les pankératines et l'EMA (Epithelial Membrane Antigen). La classification histo-pronostique repose sur l'évaluation de la différenciation tumorale, de l'index mitotique et de la nécrose tumorale (système de *grading* des tumeurs des tissus

mous de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer [FNCLCC]) [6,41, 115].

Une analyse multivariée récente a montré que la survie à cinq ans des patients ayant une MPSNT dépendait de la taille tumorale et du niveau d'expression de la P53 en immunohistochimie [127].

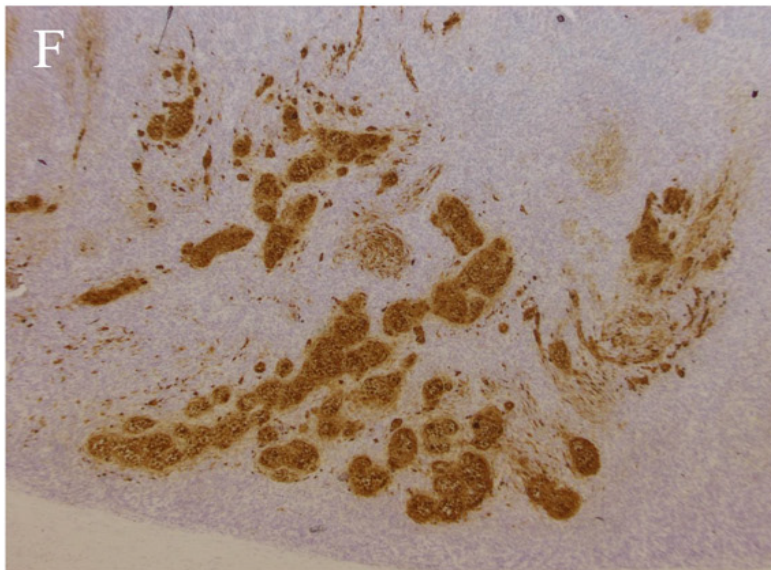


Figure.33 [6] : Expression immunohistochimique focale de la protéine S100

5-Les variantes des TMGNP

a-TMGNP type épithélioïde [2, 6, 49 ,115]

Les TMGNP épithélioïdes sont une variante très rare (< 5 % des TMGNP), non associée à la neurofibromatose de type 1 ou à une tumeur bénigne des gaines des nerfs, de localisation sous-cutanée dans 2/3 des cas (bien limitée) et profonde dans 1/3 de cas (moins bien limitée) et de taille variant de 1

à 14 cm (moyenne : 5 cm), touchant surtout les gros troncs nerveux (nerf sciatique et plexus brachial).

Histologiquement, il s'agit d'une prolifération uninodulaire (forme superficielle), ou multinodulaire mal limitée (forme profonde) constituée de grandes cellules épithélioïdes agencées en cordon sou nids cohésifs, séparés par un stroma fibromyxoïde. Les cellules ont un cytoplasme abondant éosinophile ou amphophile, un gros noyau vésiculaire avec un nucléole net, pouvant prendre un aspect pseudomélanocytaire (Fig.34).

L'immunohistochimie montre une expression diffuse de la PS100 (Fig. 35) et NSE (Neuron specific enolase), mais sans expression des autres marqueurs mélaniques. À noter, une expression focale possible des cytokératines dans cette forme épithélioïde et une perte d'expression de la protéine INI-1 (SMARCB1) dans 50 % des cas.

Dans ces formes épithélioïdes, les problèmes de diagnostic différentiel se font avec :

- ✓ Un mélanome : Il faut rechercher une lésion de mélanome in situ (si superficiel) et d'antécédent de mélanome cutané ou muqueux et La positivité des marqueurs mélaniques (HMB45, Melan A, PNL2)
- ✓ Un carcinome : Il faut rechercher les antécédents carcinomateux et la positivité des marqueurs épithéliaux.
- ✓ Un sarcome à cellules claires : La présence d'un transcrit de fusion *EWSR1-ATF1* ou *EWSR1-CREB*, lié à une translocation spécifique t (12 ; 22) ;

- ✓ Un sarcome épithélioïde : La positivité diffuse des marqueurs épithéliaux et perte d'expression de la protéine INI-1(SMARCB1).

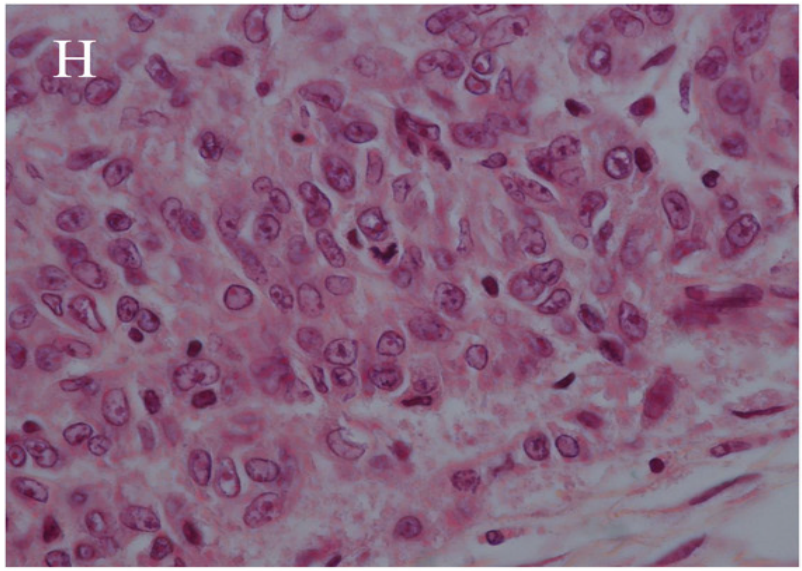


Figure.34 [6] : Les cellules tumorales sont épithélioïdes et présentent un cytoplasme éosinophile avec un noyau comportant un nucléole volumineux. De nombreuses mitoses sont présentes



Figure.35 [6] : Expression immunohistochimique intense et diffuse de la protéine S100

b-Tumeur maligne Triton [128, 129] :

C'est une variante avec différenciation rhabdomyoblastique appelée tumeur « triton », de haut degré de malignité, récidivante, métastasiante et de mauvais pronostic. Elle peut être sporadique mais surtout associée à une NF1 [115]. WOODRUFF et al [130, 131] ont proposé la classification tumeur maligne à triton, en établissant trois critères :

- Tumeur avec atteinte du nerf périphérique chez un patient NF1.
- La majorité des cellules de la tumeur sont les cellules de Schwann.
- la présence de rhabdomyoblastes.

Les tumeurs malignes triton sont composées d'un stroma typique de MPNST, avec la caractéristique ajoutée de rhabdomyoblastes, qui apparaissent généralement rondes avec un cytoplasme éosinophile, les cellules sont allongées avec des stries transversales, les sarcomères peuvent être démontrées ultrastructuralement (ME).

Les éléments rhabdomyoblastiques sont généralement positifs, tels que la desmine, la myoglobine ou de l'actine de muscle (Fig.36, 37)

L'immunohistochimies montre une positivité pour les marqueurs desmine, MYOD1, musculaire spécifique actine (MSA), et myogénine, la protéine S100 est positive dans 50% à 90%.

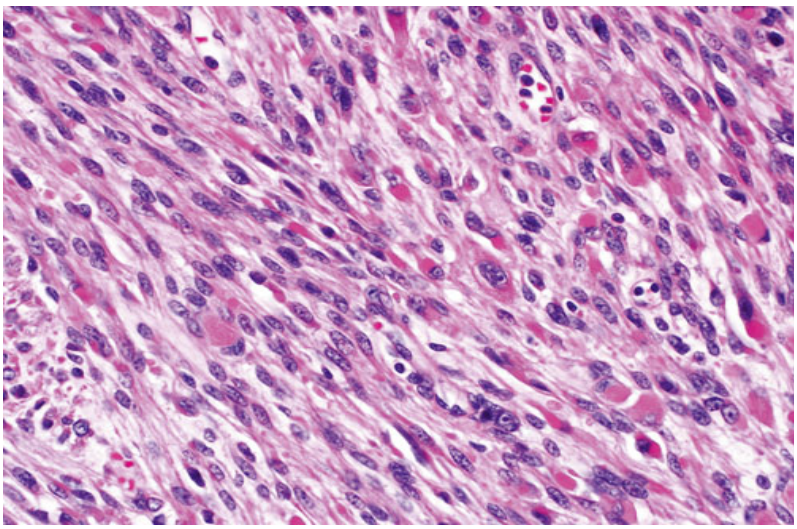


Figure.36 [6] : Tumeur maligne de triton. La lésion se compose de deux éléments abondants neuronaux et myogéniques, cytoplasme éosinophile et contours arrondis, X400

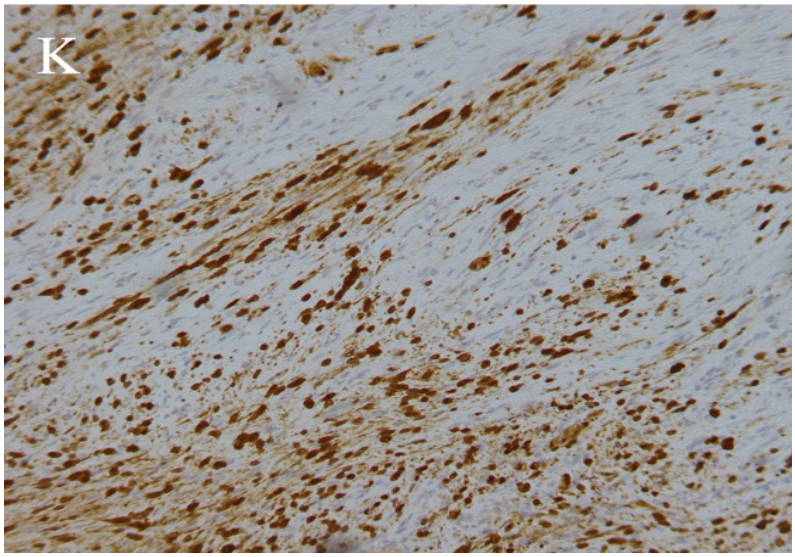


Figure .37 [6] : Expression immunohistochimique de la desmine. Les cellules rhabdomyoblastiques présentent une positivité cytoplasmique intense avec la desmine

c-TMGNP à différenciation glandulaire [115, 134,136]:

La présence de composante glandulaire dans une tumeur des nerfs périphériques, même si elles sont bien différenciées doit faire suspecter sa malignité. Un certain nombre des tumeurs de la gaine des nerfs périphériques surviennent dans le cadre d'une NF1 comme le cas de Schwannome malin glandulaire rapporté par GARRE en 1892 [132, 133]. Il s'agit d'une forme très rare dont moins d'une trentaine de cas ont été rapportés dans la littérature.

Les inflexions glandulaires sont plus fréquentes dans les formes malignes que dans les formes bénignes de tumeurs nerveuses. Le secteur glandulaire est souvent réduit. Les glandes sont revêtues d'un épithélium le plus souvent cylindrique, mais parfois cubique ou à cellules claires (Fig.38). Ces cellules épithéliales n'ont pas de critères cytologiques de malignité. Elles peuvent comporter une différenciation neuroendocrine nette avec l'expression de la chromogranine, de la sérotonine, somatostatine et parfois NSE (neuro specific enolase) les marqueurs neuro-endocrinens. Ces glandes n'ont pas d'assise de cellules myoépithéliales, à la différence des inclusions glandulaires bénignes. Les parois glandulaires, parfois kystisées mais ne sont pas revêtues par des cellules nerveuses à la différence des pseudokystes présents dans les schwannome bénin. Le principal diagnostic différentiel est le synovialosarcome biphasique [132,134]. La mise en évidence d'un transcrit de fusion spécifique des synovialosarcomes peut s'avérer nécessaire pour différencier les deux tumeurs [135].

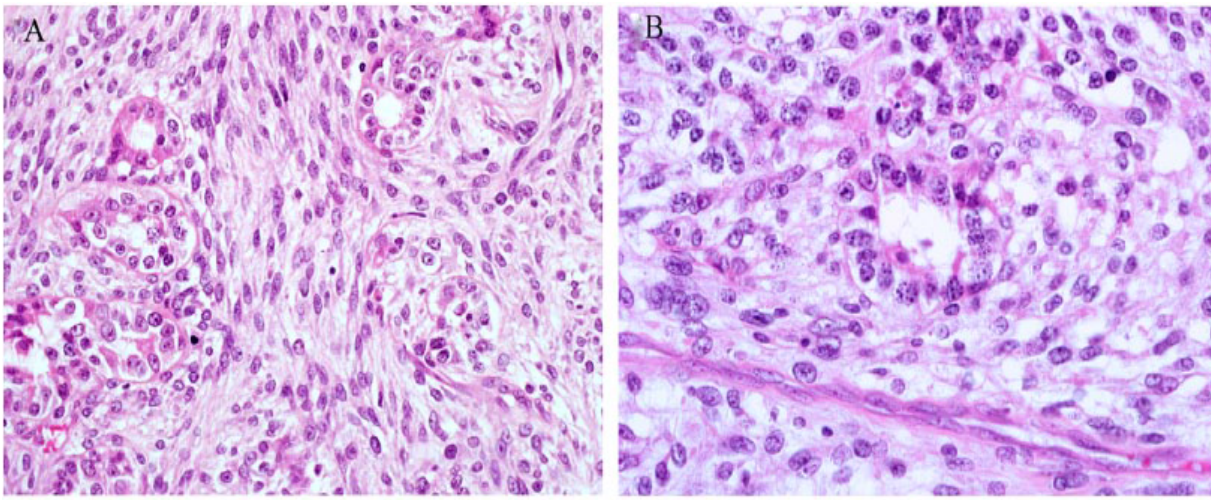


Figure.38 [136]: La composante glandulaire comprend des couches simples de cellules épithéliales cubiques avec des noyaux vésiculaires ovoïdes montrant atypie minime et des quantités modérées de cytoplasme amphiphile ou clair, et sans activité mitotique, la stratification cellulaire ou formations papillaires. Les glandes sont en grande partie bien formées, bien que plus focalement, ils aient un aspect plus primitif criblé.

d-Périneurinome malin [115, 137, 138, 139]

Les tumeurs malignes de la gaine des nerfs d'origine perineurial sont extrêmement rares (moins de 5%). Ces tumeurs ne sont pas associées à la NF1 [115,137]. Ils ont une tendance de se présenter comme de grosses tumeurs ressemblant à des sarcomes des tissus mous.

L'architecture est semblable à un périneurinome bénin, à une TMGNP type épithioidale. Les coupes histologiques montrent une tumeur partiellement circonscrite de cellules fusiformes atypiques disposées en faisceaux de balayage noyées dans une matrice mucoïde avec des verticilles focal et pléomorphisme nucléaire (moyenne index mitotique de 7/10 champs de forte puissance). Le

profil immunohistochimique et positif pour la vimentine et l'antigène de membrane épithéliale (EMA), GLUT-1 et la Claudine-1 tandis que la PS-100 est négative. [115,137, 138, 139].

Le pronostic est comparativement plus favorable que celui de la classique MPNST, les récidives et les métastases distantes ne sont pas rares [115,137].

6-Tumeurs des gaines des nerfs périphériques à malignité intermédiaire :

➢ Schwannomes mélanotiques [6, 141, 142, 143, 144] :

Se sont des tumeurs des gaines nerveuses, rarement métastasiantes, constituées exclusivement de cellules de Schwann produisant de manière variable de la mélanine [140] Malgré sa dénomination, elle est actuellement considérée comme une entité à part et non comme une variante d'un schwannome conventionnel. Certains auteurs [141] ont proposé de modifier son nom en « Tumeur maligne schwannienne mélanotique » (malignant melanotic schwannian tumor) ou en « Tumeur maligne neurectodermique mélanotique » (malignant melanotic neural crest tumor).

Génétique : une amplification ou une délétion du bras court du chromosome 2 (2p16) a été rapporté dans plus de 80 % des cas (patients présentant un complexe de Carney comme chez les cas sporadiques) dans une des plus larges séries publiées (46 patients) [142].Dans la dernière série de 40 cas publié récemment, ces tumeurs présentent un profil d'expression différent par rapport aux Schwannomes conventionnels et aux mélanomes [141].

Etiologie : La moitié des patients sont atteints par le complexe de Carney, caractérisé par une pigmentation tachetée de la peau, une suractivité endocrinienne et des myxomes. Le complexe de Carney, de transmission autosomique dominante, est lié dans la moitié des cas à des mutations germinales inactivatrices du gène suppresseur de tumeur *PRKAR1A* (17q22-24). Le second locus responsable est situé sur le bras court du chromosome 2 (2p16) mais le gène d'intérêt (probablement un oncogène) n'est pour l'heure pas identifié [142, 143].

Épidémiologie : Décrite initialement par Millar en 1932 comme « une tumeur mélanique maligne des cellules ganglionnaires sympathiques » [144], elle est actuellement classée dans les tumeurs des gaines des nerfs du fait notamment qu'elle est constituée exclusivement de cellules de Schwann. Rare (environ 200 cas publiés), cette tumeur atteint le sujet adulte avec un pic d'incidence à la 4 décade avec une légère prédominance féminine.

Localisation : La moitié des cas atteignent les nerfs spinaux et les ganglions para spinaux (cervical et thoracique notamment) suivis par le tractus gastro-intestinal (nerfs du système nerveux autonome : sympathique et parasympathique) [6]

Macroscopie : De taille variant de 1 à 7 cm (médian : 3,2 cm), ces tumeurs présentent à la coupe, une coloration noire, brune, voire bleue, avec remaniements kystiques et hémorragiques [6,141]

Microscopie : Tumeur non encapsulée composée de cellules fusiformes et/ou épithélioïdes pigmentées organisées en nids ou faisceaux. La majorité des cellules sont de taille intermédiaire, avec un cytoplasme plus ou moins abondant

éosinophile ou amphophile. La cellularité quoique variable est souvent assez importante. Les noyaux, nucléolés à chromatine fine, bien que réguliers, peuvent être hyperchromatiques. La moitié des cas contiennent des psammomes/calcosphérites (schwannome mélanotiqueps ammomateux) et la moitié de ces patients présentent un complexe de Carney [6] (Fig.39).

Immunohistochimie: Les cellules tumorales sont diffusément positives avec la PS100, HMB45 et MelanA, le marqueur de prolifération Mib1 est le plus souvent < 5 % (90 %des cas).

Le schwannome mélanotique pose essentiellement un problème de diagnostic différentiel avec un mélanome conventionnel. Bien qu'il n'existe pas de caractéristiques clinico-pathologiques spécifiques pour distinguer un schwannome mélanotique d'un mélanome, la localisation para-vertébrale, la morphologie essentiellement fusiforme (plutôt que épithélioïde/plasmacytoïde), une mélanine épaisse, la présence de psammomes et un index mitotique relativement faible plaide pour le diagnostic de schwannome mélanotique. Il est par ailleurs essentiel de préconiser un examen clinique et dermatologique détaillé à la recherche de mélanome cutané ou muqueux [6].

TORRES-MORA [141] rapporte dans l'une des séries publiée (40 cas) un risque métastatique pour les tumeurs présentant un index mitotique > 2/10 HPF.

Toutefois, il s'agit d'une tumeur à potentiel métastatique (pulmonaire, hépatique) évalué entre 25 à 44 % [143] et ceux malgré leur apparence clinique bénigne.

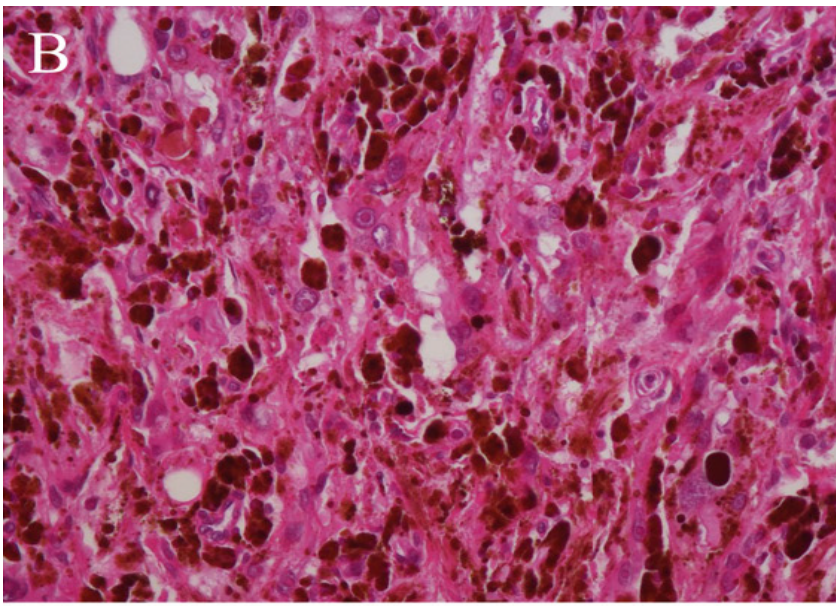


Figure.39 [6] Schwannome mélanotique : regroupement de cellules tumorales épithélioïdes ou fusiformes comportant au sein de leur cytoplasme un pigment brunâtre

Tableau XIII Comparatif montrant les différents aspects des TMGNP [87]

	Morphologie	Immunohistochimie
Forme épithélioïde	Une prolifération uninodulaire/ multinodulaire. Les cellules ont un cytoplasme abondant éosinophile ou amphophile un gros noyau vésiculaire avec un nucléole net	Espression diffuse PS100 NSE+ HMB45- Melan A-
Forme glandulaire	Les glandes sont revêtues d'un épithélium le plus souvent cylindrique, mais parfois cubique ou à cellules claires	PS100+ Chromogranine+ Sérotonine+ Somatostatine+ NSE+/-
Tumeur maligne à triton	Rhabdomyoblastes, qui apparaissent généralement rondes avec un cytoplasme éosinophile, les cellules sont allongées avec des stries transversales	Desmine+ MYOD1+ MSA+ Myogénine+ PS100 positive dans 50% à 90%.
Périneurinome malin	Cellules fusiformes atypiques disposées en faisceaux de balayage noyées dans une matrice mucoïde	PS100 (-) Vimentine + EMA+ Glaudine+ Glut-1+

7- Diagnostic différentiel : [6, 115]

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques doivent être distinguées des tumeurs bénignes des nerfs périphériques et des autres sarcomes malins. Mais malheureusement, il n'y a pas des caractéristiques histologiques spécifiques permettent la différenciation fiable de MPNST [6, 115, 142].

a-D'un Schwannome

Anciennement dénommée « neurilemomme » ou « neurinome » présente un aspect macroscopique assez typique, ce sont des lésions de taille le plus souvent inférieure à 5 cm, blanc-jaunâtre à la coupe. Elles sont pratiquement toujours encapsulées par l'épinèvre, elles refoulent, sans l'envahir, le nerf aux dépens duquel elles se sont développées.

Sur le plan histopathologique, elles présentent deux composantes architecturales caractéristiques, fréquemment intriquées, appelées types A et B d'Antoni :

- ✓ **Le type A d'Antoni** comprend une prolifération assez dense de cellules fusiformes, à noyaux allongés et contournés, aux cytoplasmes à limites indistinctes. Ces cellules sont agencées en courts faisceaux, pouvant former des palissades, des images d'enroulement ou des nodules de Verocay dans les formes les mieux différenciées, caractérisés par deux rangées compactes de noyaux régulièrement alignés séparés par des prolongements fibrillaires.

- ✓ **Le type B d'Antoni** est moins organisé et moins cellulaire. Les cellules sont disposées irrégulièrement dans un stroma lâche, microkystique, en « nid d'abeille », traversé de fibres collagènes et ponctué de cellules inflammatoires.

b-D'un neurofibrome :

On distingue 5 formes clinico-pathologiques basées sur 3 types architecturaux distincts [6]

- ✓ Localisé (cutané et intraneural) ;
- ✓ Diffus (cutané et massif des tissus mous) ;
- ✓ Plexiforme (Le neurofibrome plexiforme et le neurofibrome diffus massif des tissus mous se rencontrent quasi exclusivement dans un contexte de NF1).

-Le neurofibrome localisé cutané constitue la forme la plus fréquente, survenant le plus souvent de manière sporadique et ne présentant pas de risque significatif de transformation maligne. Microscopiquement, il est composé de faisceaux entrecroisés de cellules à différenciation schwannienne, fusiformes aux noyaux sombres et ondulés, non mitotique, mêlés à des bandes de collagène et à des plages de matériel mucoïde. Le stroma peut contenir quelques mastocytes et lymphocytes. À l'inverse, le neurofibrome localisé intraneural qui peut se développer à partir de tous les nerfs (crânien, spinal ou système autonome, distal ou proximal) prend un aspect d'élargissement fusiforme segmentaire macroscopique et constitue tout comme le neurofibrome plexiforme le précurseur possible d'une MPNST.

-Le neurofibrome plexiforme se définit par l'atteinte d'un plexus nerveux ou de différents faisceaux d'un nerf de calibre moyen ou gros (aspect typique en « sac devers »). D'un point de vue microscopique, l'aspect est celui d'un nerf « désorganisé ». Les faisceaux nerveux sont épaissis et présentent un aspect entrelacé tourbillonnant ; l'endonèvre est augmenté de volume constitué par un

stroma myxoïde contenant de petites cellules rondes et étroites, séparant les cordons de cellules de Schwann. Il s'y associe un épaississement diffus de l'épinèvre et du périnèvre.

-Le neurofibrome diffus massif des tissus mous, est une forme rare, pathognomonique de la NF1, qui se caractérise par une infiltration massive des tissus mous et du muscle strié, le plus souvent atteignant une large région anatomique (membre) et qui peut histologiquement présenter une composante plexiforme ; toutefois, la transformation maligne de cette forme est rare.

c-D'un neurofibrome atypique

(Bénin versus malin) : chez les patients porteur d'une NF1, la distinction entre un neurofibrome atypique et une TMGNP de bas grade est le plus souvent problématique, particulièrement sur micro-biopsie. Selon la dernière publication 2013 des « tumeurs du système nerveux périphériques » de l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology), la présence de quelques mitoses dans un neurofibrome plexiforme ne suffit pas à porter le diagnostic de malignité, il faut en plus une hypercellularité, une augmentation de taille des noyaux (> 3 × les noyaux d'un neurofibrome classique) et un hyperchromatisme nucléaire. La présence isolée d'un de ces critères est insuffisante au diagnostic de malignité. Certains auteurs incluent également un autre critère : l'apparition d'une architecture fasciculée (non présente dans les neurofibromes conventionnels). Certaines techniques complémentaires peuvent être d'une aide au diagnostic : en immunohistochimie une augmentation du marqueur de prolifération Mib1 (Ki-67), en biologie moléculaire (par technique FISH ou de CGH-array par la mise en évidence d'altérations moléculaires relativement spécifiques dans ce cadre

diagnostique des MPNST en particulier une délétion des gènes CDKN2A et CDKN2B.

d-D'un mélanome

A cellules fusiformes, il faut rechercher de lésion de mélanome in situ et d'antécédents de mélanome cutané ou muqueux, positivité diffuse de la PS100 (les autres marqueurs mélaniques HMB45 et Melan A sont la plupart du temps négatifs dans les mélanomes à cellules fusiformes). De plus, les MPNST (hors contexte de NF1) sont très rarement superficiels. En définitif, face à une tumeur maligne cutanée à cellules fusiformes PS100+ diffuse, le diagnostic de mélanome est à privilégier. Par ailleurs, la présence de métastase ganglionnaire plaide contre le diagnostic de MPNST.

e-D'un synovialosarcome (SS)

L'aspect morphologique d'une MPNST peut être identique à un SS dans sa forme monophasique avec une vascularisation hémangio-péricytaire. Le seul aspect morphologique permettant d'exclure un SS est la présence de cellules pléomorphes. En immunohistochimie, ces deux tumeurs peuvent présenter une positivité focale avec la PS100 mais le CD34 est en règle négatif dans les SS à la différence des MPNST. La mise en évidence d'un transcrit de fusion *SS18-SSX1* ou *SS18-SSX2*, lié à une translocation spécifique t(X, 18) permet de poser de manière formelle le diagnostic de SS.

f-D'un léiomyosarcome

Il se caractérise par de Longs faisceaux se coupant à angle droit, cellules au cytoplasme abondant éosinophile, positivité des marqueurs musculaires lisses (actine musculaire lisse, desmine et surtout H-caldesmone).

g-D'un liposarcome dédifférencié :

(Particulièrement en situation rétro-péritonéale). Une surexpression de MDM2 (Murine double minute 2) en immohistochimie se rencontre dans les TMGNP mais il n'existe pas d'amplification du gène MDM2 dans les TMGNP à l'inverse des liposarcomes dédifférenciés

h-D'un périneuriome bénin :

Cette entité est rare, correspond à une prolifération néoplasique intraneurale de cellules périneurales, cellules assurant habituellement un rôle de barrière en, périphérie des fascicules nerveux. Elle a longtemps été considérée comme une neuropathie hypertrophique.

Macroscopiquement, on observe un nerf d'aspect épaissi de façon segmentaire, pâle. Sur le plan microscopique les cellules périneurales prolifèrent tout au long de l'endonèvre, s'agençant de façon concentrique autour des fibres nerveuses pour donner un aspect en pseudobulbe d'oignon. Les éléments tumoraux expriment en immunohistochimie la vimentine (filament intermédiaire des cellules mésenchymateuses) et l'antigène épithélial de membrane (EMA). Elles n'expriment, revanche, ni la PS100, ni la GFA

i-D'un neurome :

Ces lésions sont secondaires à une régénération anarchique des éléments constitutifs des nerfs myélinisés, avec enchevêtrement irrégulier de faisceaux de cellules de Schwann hypertrophiques, de cellules endoneurales et d'axones plus ou moins hyalinisés. Elles sont consécutives à la section d'un nerf, avec des phénomènes de dégénérescence wallerienne et de régénération schwannienne et axonale. Les plus classiques sont le neurome traumatique (d'amputation), ou le

neurome de Morton, caractérisé par sa localisation au niveau de nerfs digitaux plantaires.

8-Problématique du diagnostic anatomopathologique :

En l'absence de contexte de NF1, le diagnostic anatomopathologique des MPNST sporadiques peut être très difficile. Les critères diagnostics positifs reconnus par l'OMS sont soit le développement à partir d'un nerf périphérique ou d'une tumeur bénigne préexistante, soit la mise en évidence d'une différenciation schwannienne qui est souvent difficile à affirmer.

L'aspect morphologique des cellules est rarement typique d'une différenciation schwannienne, ce qui, associé à l'absence de critère immunohistochimiques spécifique de TMGNP (la PS100 étant exprimée par les cellules de mélanome, et d'autres sous types histologique de STM, comme les synovialosarcome et le sarcome indifférenciés), rendent parfois ardu le diagnostic différentiel entre une TMGNP sporadique et une de ces tumeurs. Les progrès dans le diagnostic pathologique, avec les nouveaux outils immunohistochimiques et moléculaires (le marquage par l'HMB45 pour les mélanomes, la recherche du transcrit de fusion SYT-SSX spécifique du synovialosarcome) ont permis de mieux identifier ces diagnostics différentiels, facilitant ainsi indirectement le diagnostic des TMGNP. Dans les séries les plus anciennes, l'absence de ces outils a inévitablement conduit à des confusions diagnostiques et vraisemblablement conduit à surévaluer le diagnostic de TMGNP.

IX-Bilan d'extension [119]

Après l'évaluation radiologique de l'extension tumorale et la réalisation de la biopsie, l'étape du diagnostic est complétée par la gradation de la tumeur, dont le but est de détecter des métastases locales et à distance. L'identification des métastases pulmonaires, osseuses, cérébrales et abdominales nécessite respectivement la réalisation de l'imagerie. La tomographie par émission de positons (PET) n'est pas un examen standard.

Les métastases des TMGNP sont hématogènes et ou suivent le trajet des gaines nerveuses. Les métastases à distance sont localisées surtout aux poumons, au foie et aux os [2,5, 50]. Elles apparaissent dans un délai moyen de deux ans, délai d'autant plus court qu'il existe une neurofibromatose de type 1 [5,50].

-Extension loco-régionale :

L'examen clinique :

- ✓ Apprécié le volume, la mobilité par rapport aux tissus avoisinants (os).
- ✓ Recherche des nodules tumoraux satellites et des adénopathies régionales.

La radiographie à la recherche d'une réaction périostée ou un envahissement de l'os.

L'IRM précise au mieux l'extension loco-régionale de la tumeur.

-Extension générale :

Le bilan d'extension paraclinique comporte plusieurs examens complémentaires et vise à rechercher la présence ou l'absence de métastases de certains organes cibles. Il est demandé en fonction des signes d'appels.

-Radiographie du thorax /TDM pulmonaire.

-Scintigraphie osseuse à la recherche d'une atteinte à distance.

-Echographie abdominale /TDM abdominale

-TDM cérébrale.

-Echographie cervicale.

Dans la littérature la localisation secondaire la plus fréquente était les poumons. ANGHILERI et al [42] ont rapporté que 79 (38,5%) des patients parmi 205 avaient présenté un récidive locale, le délai médian de rechute était de 9 mois entre (2 et 159), 87 patients parmi 205 ont présenté des métastases à distance, les plus fréquentes étaient localisées au niveau du poumon (62 cas) et 23 cas aux niveaux extra-pulmonaires (12 os, 4 foie, 3 ganglions lymphatique, 1 cerveau, 1 tissus mous). Le délai médian pour ceux qui ont développé les métastases à distance était de 13 mois (1-177 mois).

HURBAN et al [48] ont rapporté que 17(40%) patients avaient une ou plusieurs récidives locales, et le risque de récidive locale est corrélée avec le type de chirurgie pratiqué et la présence des marges chirurgicales positives, le délai médian était de 12 mois. 28 patients (65%) avaient des métastases à distance, au niveau du poumon (22cas), os (9 cas), plèvre (6 cas), rétropéritoine (4cas), diaphragme (3cas) , ganglion lymphatique (2cas), foie (2cas), paroi

thoracique (2cas), tissu mous (2cas), hile pulmonaire, péricarde, glande thyroïde et glande surrénale (un cas chacune). Le délai moyen d'apparition de métastases chez les patients atteints de NF1 était de 18 mois, et de 14 mois en absence de NF1.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 9 enfants parmi 24 ont présenté une récidive locale dans un délai moyen de 6 mois. Les métastases à distance sont apparues chez 4 patients, deux au niveau du poumon, une au cerveau et une à la colonne vertébrale avec un délai moyen de 9 mois.

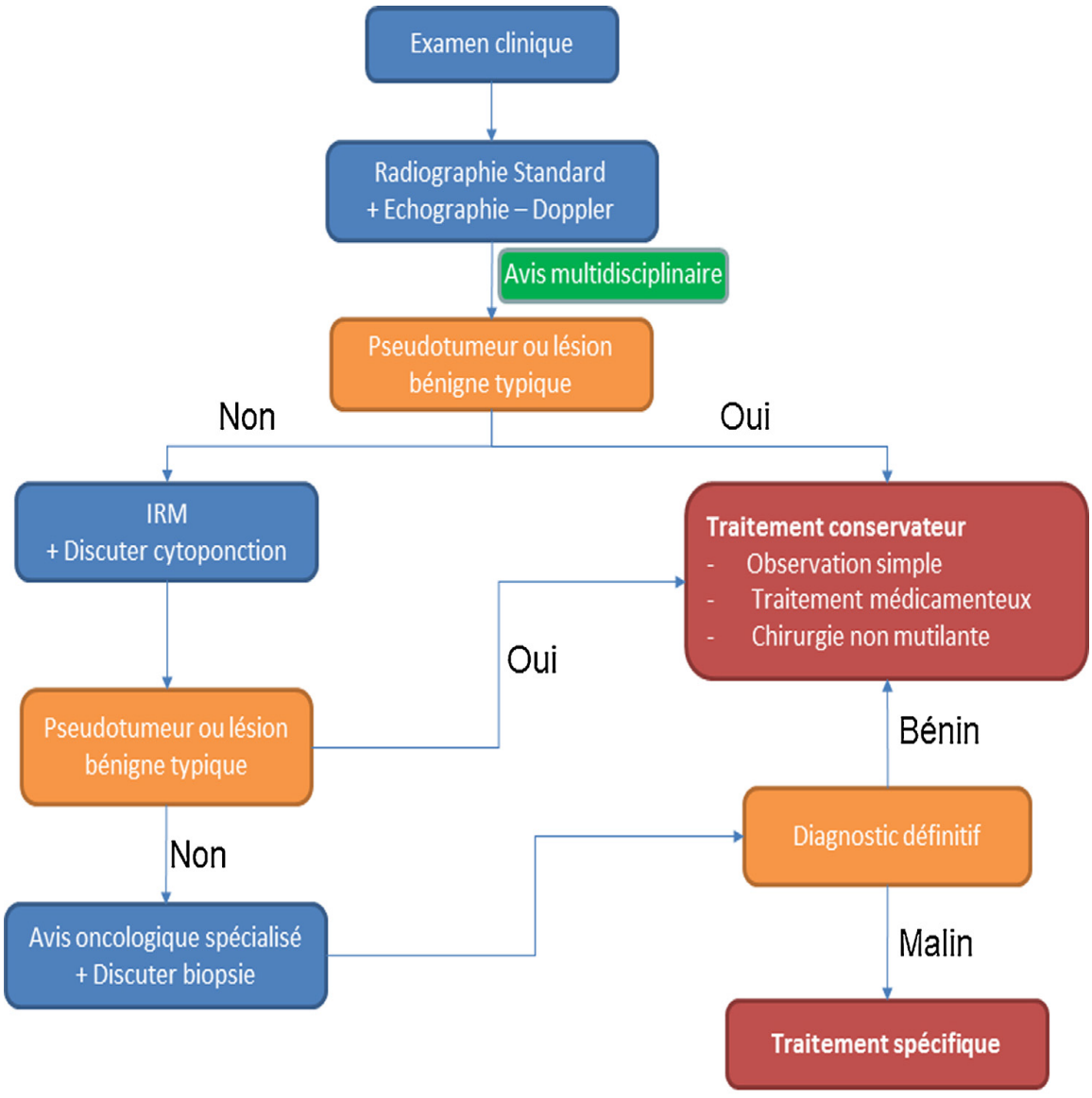
L'étude de DUCTMAN et al [46] (16 cas pédiatriques) a montré que 6 enfants ont présenté une récidive locale, deux de ces patients ont eu deux récidives. Cinq patients avaient des métastases, le site principal était le poumon (4 cas) et le squelette (1 cas). La durée moyenne de survie après le diagnostic était de 1,8 an entre (13 mois et 3 ans).

DECOU et al [32] ont rapporté que 11 enfants parmi 29 ont présenté une récidive après le diagnostic initial. Les récidives locales ont survenu chez 7 enfants, métastatiques chez 4. Les sites de métastases étaient le poumon chez (2cas), le cerveau et la colonne vertébrale lombaire (1 cas chacune). Le délai moyen de survenue de récidive était de 11mois (entre 3-104).

Dans notre étude un patient avait présenté deux récidives locales dans un délai de 18 mois, une nouvelle récidive avec métastase pulmonaire est survenue dans un délai de 12mois. L'autre patiente a présenté une récidive locale dans un délai de 2 ans.

X- Stratégie diagnostic : [146]

La rareté et la méconnaissance des masses tumorales malignes chez l'enfant, expliquent le retard diagnostique fréquent et la prise en charge initiale inadéquate en cas de chirurgie première sans examen exploratoire. La chirurgie première doit être réservée aux cas de lésions typiquement bénignes d'un point de vue clinique ou radiologique après un bilan radiologique fiable et un avis spécialisé. L'étude cytologique doit, chaque fois qu'elle est réalisable, être pratiquée avant l'intervention et au besoin par une équipe spécialisée, afin de conforter le diagnostic de bénignité et autoriser soit une surveillance simple, pour peu que le diagnostic soit confirmé et que la lésion soit peu gênante, soit une exérèse sans marge. L'exérèse chirurgicale ne doit en aucun cas être réalisée en première intention sans diagnostic préalable ou lorsqu'un doute, même fiable, sur la possibilité de malignité persiste. Une stratégie diagnostique en présence d'une masse des parties molles d'allure tumorale chez l'enfant est proposée :



Stratégie diagnostique en présence d'une masse des parties molles d'allure tumorale chez l'enfant [146].

XI-Profil thérapeutique :

Compte tenu de la rareté de cette pathologie, la stratégie thérapeutique des TMGNP n'est pas consensuelle. Comme pour les autres STM Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie.

1-Les principes :

✓ Une résection complète de la tumeur pour éviter les récidives et les complications évolutives

✓ Privilégier un traitement à visée conservatrice le plus possible de l'anatomie et de la fonction

✓ La radio-chimiothérapie est peu efficace sur ces tumeurs sarcomateuses, le traitement de référence est la chirurgie avec comme impératif une exérèse de la masse tumorale avec des marges de sécurité.

✓ Les TMGNP profonds ont une planification chirurgicale beaucoup plus complexe, une prise en charge chirurgicale multidisciplinaire doit être nécessaire. Des gestes de chirurgie plastique et/ou vasculaire voire ostéo-articulaires doivent pouvoir être réalisés. La présence dans l'équipe chirurgicale d'un chirurgien plasticien, vasculaire et orthopédique est fortement recommandée.

✓ Chaque cas s'étudie en fonction du type tumorale de son agressivité, de l'âge du patient et de l'espoir de l'efficacité d'un traitement adjuvant, de l'extension générale ou non de la maladie.

✓ Chez l'enfant, les structures de croissance devraient être respectées au maximum.

2-Les moyens :

2-1 Tumeur résécable :

2-1-1-Traitement chirurgical :

a-Traitement conservateur [119]:

La chirurgie doit cependant être impérativement carcinologique et répondre à des règles strictes afin d'éviter aux patients des exérèses itératives pouvant aboutir à des gestes mutilants qui auraient pu être évités.

Les facteurs de risque de récidive locale liés au traitement et au fait qu'il s'agit déjà d'une récidive sont des marges chirurgicales insuffisantes.

La chirurgie conservatrice poursuit deux objectifs contraires :

- ✓ Assurer le meilleur contrôle local par l'exérèse la plus large possible
- ✓ Garantir un résultat fonctionnel acceptable par une exérèse la moins agressive

Cette offre donne des meilleurs résultats en ce qui concerne à la fois la récidive locale et les métastases à distance.

Il existe plusieurs types de résections : (D'après ENNEKING et al (1983), et CAMPANACCI) [147, 148] (Fig.40) :

- **L'exérèse intra-lésionnelle (I) :** lésion "énucléée", "épluchée à l'intérieur de la pseudo-capsule". Un sarcome n'est jamais une tumeur réellement encapsulée.
- **L'exérèse large (L) :** (qui n'est pas carcinologique, elle emporte la tumeur avec une couche de tissu sain). Le caractère « large » de la chirurgie ne

dépend pas de ce qu'on enlève, mais de la qualité des marges chirurgicales définie par l'anatomopathologiste sur l'ensemble de la périphérie de la tumeur. Le risque de récidive locale est plus élevé entre (15 à 30%)

- **L'exérèse radicale (R) :** Comporte l'ablation de l'os entier et de toutes les loges anatomiques envahies même partiellement par la tumeur, des insertions musculaires hautes aux insertions musculaires les plus basses ; elle permet d'enlever, avec la tumeur visible, la totalité des nodules de perméation régionaux, assurant ainsi un contrôle tumoral efficace même en l'absence de traitements adjuvants.) Le risque de récidive est le plus bas (02 %).

- **L'exérèse marginale (M) :** C'est une exérèse complète avec un plan de dissection au contact de la capsule tumorale. Elle est nécessaire pour préserver les axes vasculo-nerveux importants. Le risque de récidive est de 40% à 60%.

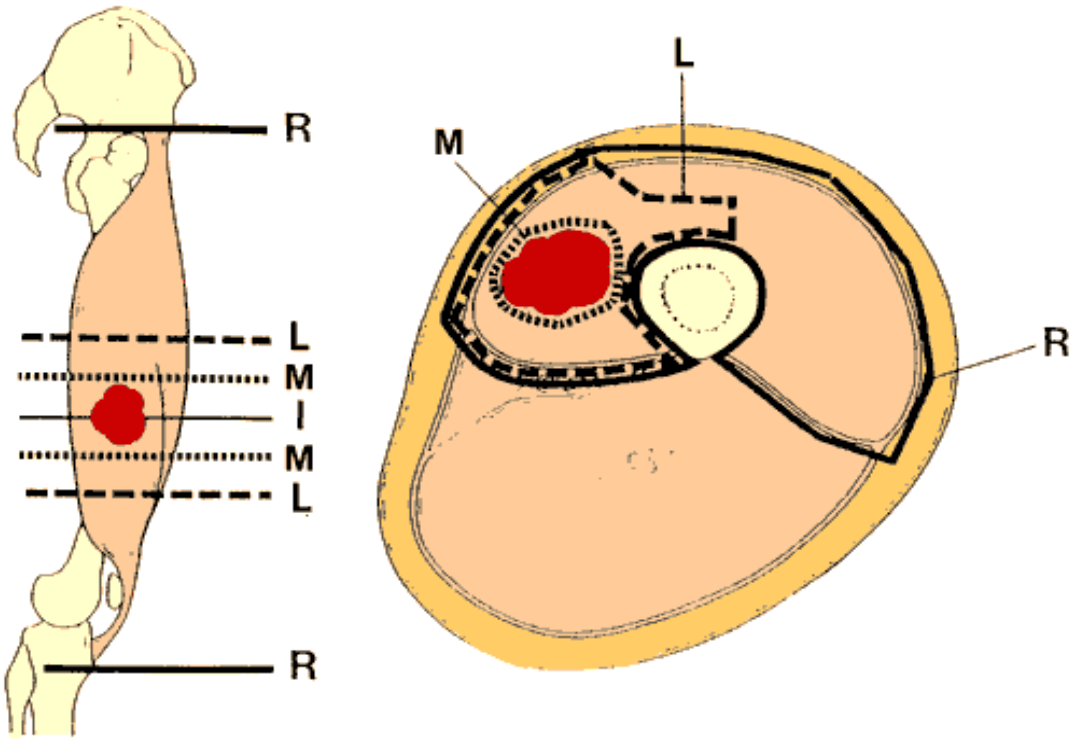


Figure.40 [149] : Montrant les différents types chirurgicaux en cas de STM

La résection du tronc nerveux : elle se fait en zone saine et doit être complétée, par une greffe, ou par un enfouissement scrupuleux de l'extrémité proximale (risque de névrome).

b-Traitement radical :

➢ **L'amputation** [119, 147, 148]

L'amputation ou la désarticulation consiste à sacrifier entièrement le membre atteint et parfois nécessaire en cas de tumeur volumineuse envahissant des structures nerveuses multiples dont l'exérèse, malgré les différents procédés de reconstruction, ne permettrait pas l'emploi du membre atteint. L'amputation

n'assure aucune sécurité carcinologique donc elle ne doit pas être opposée à la résection.

Les indications des amputations découlent donc des contre-indications des résections à savoir : Monstrueux envahissements des parties molles, interventions multiples, les formes étendues inaccessibles à une chirurgie complète et séquelles de radiothérapie

c- Règles générales de l'exérèse chirurgicale [119] :

La voie d'abord doit se faire dans l'axe des membres, de façon à pouvoir repérer en premier les structures éventuellement limitantes que sont les vaisseaux et les nerfs et à pouvoir sectionner le ou les muscles en amont et en aval de la tumeur.

La chirurgie doit être effectuée en un bloc, tumeur entourée de tissu sain d'emblée. Les zones de section étant bien définies sur l'imagerie préopératoire en fonction des contraintes anatomiques. Lors de l'intervention, des clips de repérage sont placés au niveau des sites où les marges sont minimales.

On effectue le moins de décollements cutanés possible afin de limiter les sites opératoires susceptibles de récidives. Dans les cas d'envahissement musculocutané important, il faut prévoir en préopératoire la mise en place d'un lambeau musculocutané de couverture.

Dans certains cas, il existe des envahissements vasculaires pouvant amener à la réalisation de pontages. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique. La cicatrice doit être axiale sauf dans les plis de flexion, de façon à pouvoir être reprise facilement en cas de récidive. Il faut donc proscrire les plasties types plasties en Z. Il est essentiel d'inclure le trajet biopsique dans la ligne d'incision

future et de ne jamais ouvrir les loges anatomiques contenant les éléments nobles du membre.

Le seul traitement à visée curative des TMGNP est basé sur l'exérèse chirurgicale complète, c'est à dire emportant une marge de tissu sain péri-tumoral, avec des limites d'exérèse microscopiquement saines (R0). Cette chirurgie doit être planifiée, une fois le diagnostic anatomopathologique fait, et réalisée par un chirurgien spécialiste dans la prise en charge des sarcomes. En cas de chirurgie inadaptée, microscopiquement (R1) ou macroscopiquement (R2) incomplète, le principe d'une reprise chirurgicale est à discuter, éventuellement après un traitement « néoadjuvant » [150, 151, 152]

COLIN et al [153] ont rapporté que MPNST a le taux le plus élevé de récidive locale des sarcomes, soulignant la nécessité des résections larges, de nombreux auteurs ont montré que les amputations offrent la meilleure chance de survie à long terme si la tumeur est localisée au niveau des extrémités [5, 48, 50]. Par ailleurs BOLTON et al [154] ont proposé une chirurgie épargne des TMGNP avec des marges de résection de 1cm. Dans les cas ou la marge de 1cm n'est pas réalisable, une amputation est préconisée.

L'étude de LONGHI et al en 2010 [35] montre que la survie globale sans rechute à 5ans est observée chez 26% des patients, traités chirurgicalement avec des marges d'exérèses négatives.

FREIDRICH et al [45] ont rapporté que l'ablation chirurgicale complète de la tumeur est le plier de traitement, mais la possibilité de résection chirurgicale est dépendue de la topographie et le siège de ces tumeurs.

DUCTMAN et al [46] ont mentionné que 8 enfants parmi 16 ont été traités par l'excision de la tumeur ce qui a nécessité l'amputation chez 4 patients. Selon son étude le traitement radical lorsqu'il est possible est le traitement de choix.

DECOU et al [32] montre que le facteur pronostique le plus important était la résécabilité tumorale. Jusqu'à 65% environ de survie à 5 ans pour les patients qui ont subi une chirurgie carcinologique. L'intervention chirurgicale était l'exérèse carcinologique dans 12 cas (43%), l'amputation dans 4 cas (14%), et une biopsie exérèse dans 12 cas (43%).

Une étude italienne de 24 cas [47] chez l'enfant a rapporté que 10 patients ont subi une chirurgie radicale avec des marges microscopiques saines, trois patients ont subi une résection résiduelle microscopique marginale, et huit ont subi une chirurgie intra-lésionnelle avec tumeur résiduelle macroscopique. Leur étude avait montré que la chirurgie radicale est le pilier du traitement: la survie à 10 ans était de 80% pour le sous-groupe de patients ayant subi une résection complète de la tumeur, mais seulement de 14% pour les patients ayant subi une chirurgie non radicale (avec tumeur résiduelle macroscopique ou microscopique après la chirurgie). Cette étude a rapporté que l'élimination complète de la tumeur est en corrélation stricte avec la taille et le siège de la tumeur. L'exérèse complète a été obtenue chez 35% des patients ayant une tumeur localisée au niveau des extrémités, et 31% chez les patients ayant une localisation au niveau du tronc ou de la région cervico-faciale (même si aucune corrélation significative entre le site et le résultat n'était évident).

Un cas d'un enfant âgée de 14 ans a été rapporté par LECHQAR et al en 2012 [53], la résection tumorale était complète avec des limites de résections saines. L'évolution à été marquée par la présence d'une récidive locale pour laquelle elle a malheureusement eu une désarticulation de la hanche.

Chez nos patients, la résection chez le 1er patient était large et conservatrice du membre. Chez le 2ème enfant, la localisation proximale n'a pas permis une résection carcinologique alors que chez la 3ème patient , la chirurgie initiale n'était pas carcinologique, la reprise ne l'était pas aussi à postériori ce qui explique l'apparition ultérieure de nodules sur le trajet du nerf radial.

Dans la littérature, tous les auteurs s'accordent sur le fait que le traitement est avant tout chirurgical .Il est, en effet, important de réaliser une exérèse de toute la lésion en gardant des marges saines afin d'éviter une récidive locale [5, 32, 47, 48].

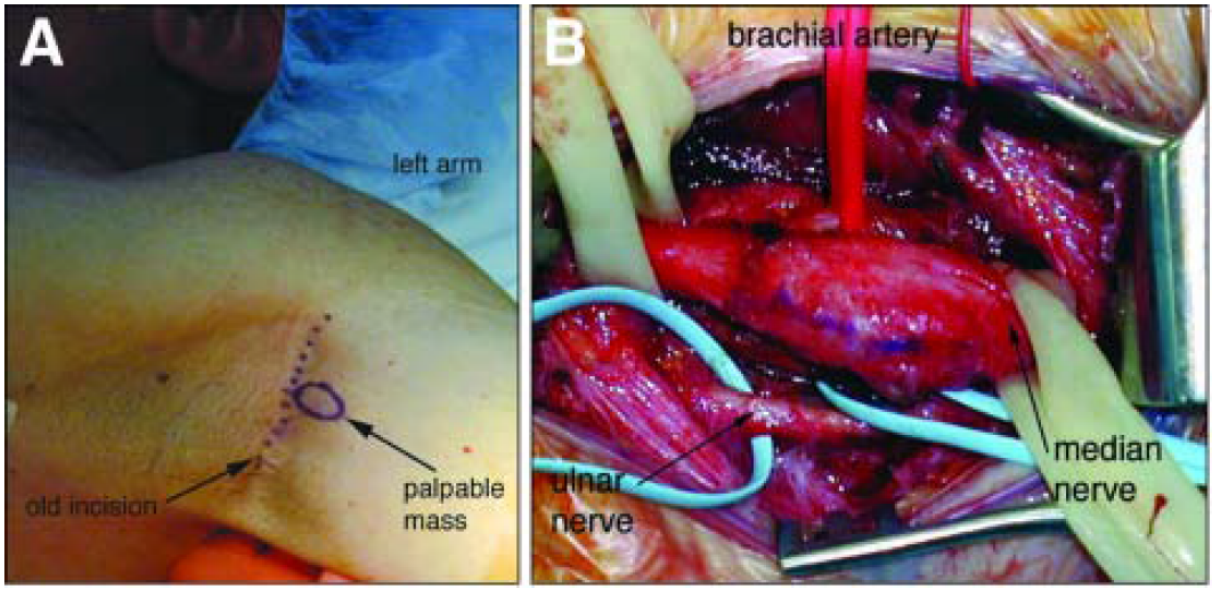


Figure.41 [87] : Vue préopératoire (A) et per-opératoire (B) d'un schwanome malin siégeant au niveau l'aisselle du bras gauche.

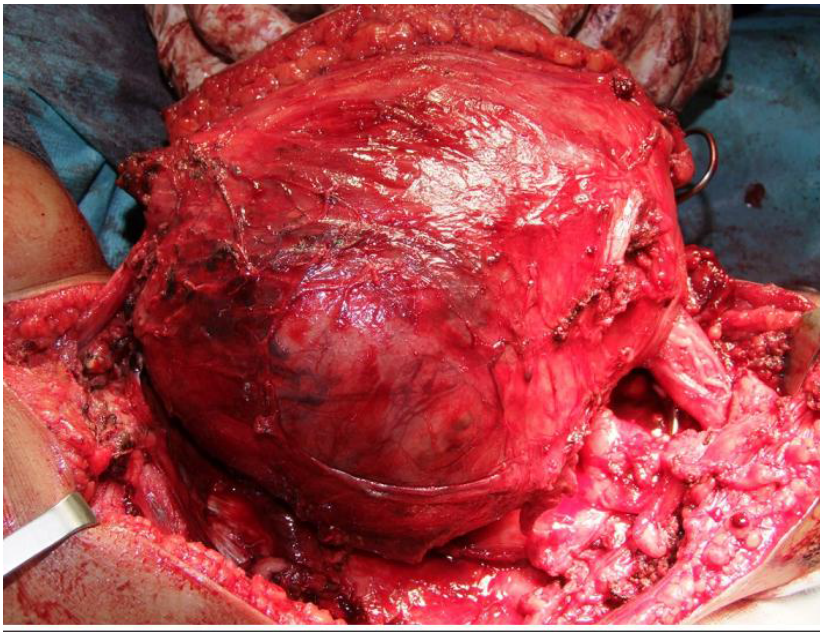


Figure.42 [53] : Aspect per-opératoire d'une tumeur siégeant au niveau de la cuisse gauche, englobant le nerf sciatique.

2-1-2- Traitements adjuvants et néoadjuvants : chimiothérapie / radiothérapie :

a-Chimiothérapie [31, 155] :

De nombreuses stratégies très différentes ont été développées au cours du temps pour les protocoles d'oncologie pédiatrique des sarcomes des tissus mous par rapport aux protocoles adultes. Puisque des taux de réponse à la chimiothérapie sont assez élevés chez les enfants dans la littérature. La chimiothérapie, pour sa part, agit très peu sur la TMGNP [31]. Cependant, quelques essais thérapeutiques limités ont été décrits chez l'enfant et ont rapporté des résultats encourageants [46].

Dans les TMGNP, la chimiothérapie est surtout utilisée en phase de la maladie métastatique et en situation dite "adjuvante", c'est à dire : après la chirurgie.

Peu de médicaments sont actifs dans les TMGNP. La **doxorubicine** semble la plus efficace L'addition d'**ifosfamide** semble intéressante, ils peuvent être administrés en monothérapie exclusivement ou en combinés avec d'autres traitements.Une chimiothérapie néoadjuvante peut être donnée dans certains cas, permettant de diminuer substantiellement la taille de la tumeur et permettre ainsi une chirurgie plus aisée [155].

Parmi les sarcomes des tissus mous pédiatriques, les TMGNP sont considéré comme les moins sensibles à la chimiothérapie, et sont très agressifs que les autres sarcomes.

Il est plus difficile de recommander une chimiothérapie adjuvante pour les patients ayant subi une intervention chirurgicale. Le protocole European Pediatric Soft Tissue Sarcoma (EpSSG NRSTS 2005) recommande le même traitement dans le groupe de type «adulte» et recommande comme traitement adjuvant ifosfamide-doxorubicine chez les patients ayant une tumeur de plus de 5cm [31].

Peu de médicaments ont été efficaces dans les TMGNP, la Prise de doxorubicine en monothérapie ou une combinaison de la doxorubicine et ifosfamide objective une réponse partielle de 20 à 25%. Dacarbazine a été noté plus tard pour avoir une activité contre ces tumeurs et a été combinée avec la doxorubicine.

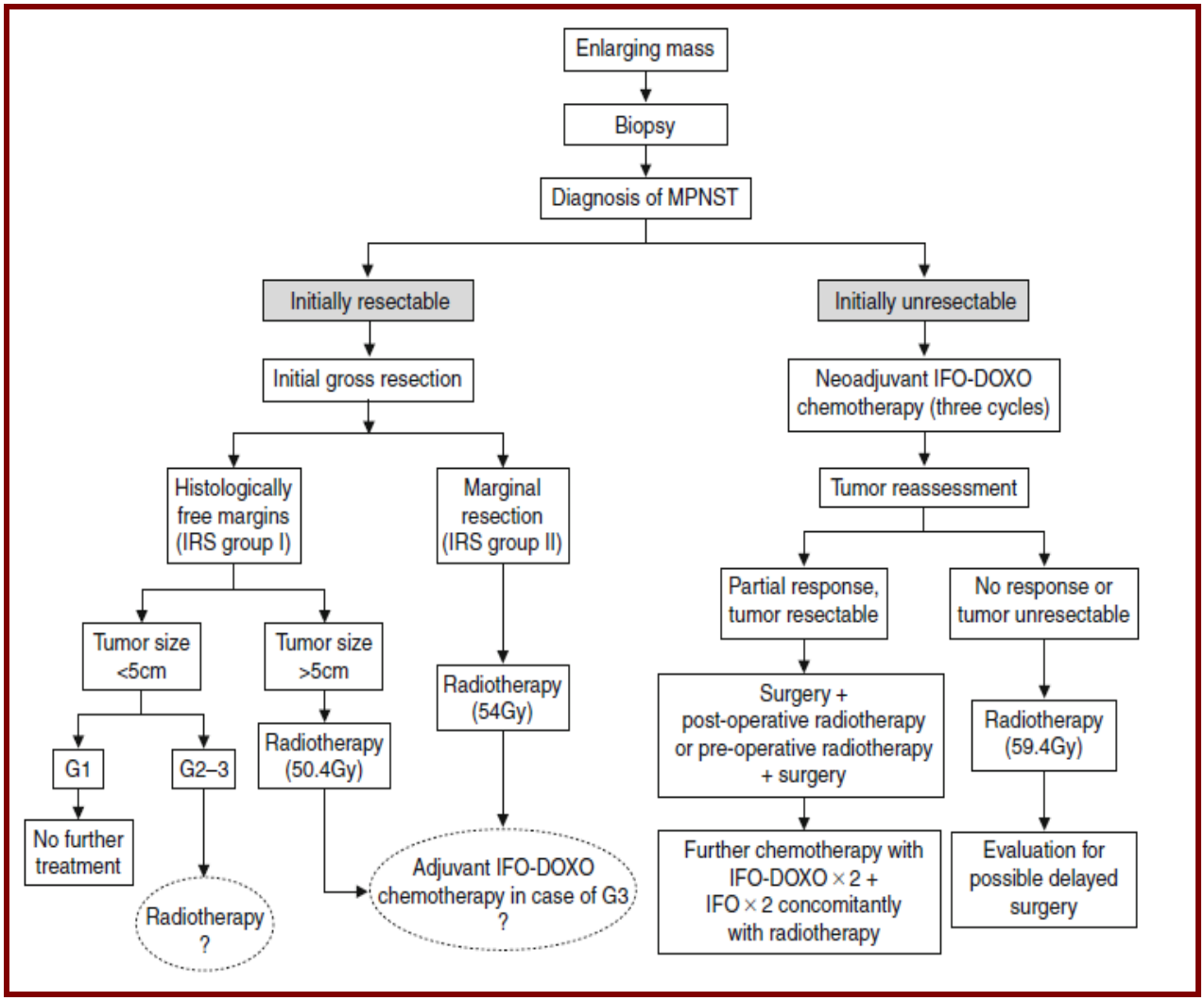
Les Oncologues pédiatres sont encore douteux sur la chimiothérapie systémique pour Les TMGNP, Certaines données assez que l'ifosfamide dose complète (soit 9 g / m2 / cycle) et la doxorubicine (75 mg / m2 / cycle) peuvent avoir un impact positif plus important qu'on le croit généralement, lorsqu'il est administré chez les patients jeunes [31].

b- Radiothérapie [31] :

La radiothérapie a un rôle bien défini dans le traitement des sarcomes des tissus mous, mais l'âge du patient doit toujours être gardé à l'esprit lors de la planification de radiothérapie pour les enfants afin de garder ses séquelles au minimum. Elle est néanmoins capable d'améliorer le contrôle local et la survie globale chez les patients atteints de TMGNP. La radiothérapie externe doit être recommandée absolument après résection marginale initiale, après une large résection de tumeurs de grande taille, même lorsque la tumeur est inférieur à 5 cm, étant donné le risque élevé de récidive locale. Pour les patients atteints de tumeurs jugées non résécables au moment du diagnostic, la possibilité de la chirurgie et la radiothérapie retardée doit être discutée et ces modalités combinées pour fournir le meilleur traitement local pour chaque patient. Les doses de radiothérapie doivent être définies en fonction de la différence de risque de défaillance locale (à savoir 50GY après résection complète, 54Gy après résection marginale, 60Gy dans le cas de tumeurs inopérables).

La radiothérapie postopératoire chez l'adulte est recommandée par le Consensus Oncology Group [156] dans le cadre d'une politique de traitement uniforme pour les TMGNP, tout comme d'autres sarcomes des tissus mous de haut grade, même si les marges chirurgicales saines sont obtenues. La

radiothérapie adjuvante doit être administrée chaque fois que possible pour moyenne activité à des lésions de haut grade et pour les tumeurs de bas grade après une excision marginale. Le moment de l'irradiation (avant ou après la chirurgie) est à discuter [157].



Schémas montrant la gestion pratique des TMGNP, tel que défini le groupe d'étude européen des sarcomes des tissus mous en pédiatrie [31].

IRS = Intergroupe étude rhabdomyosarcome

IFO-Doxo = ifosfamide doxorubicine

G = grade

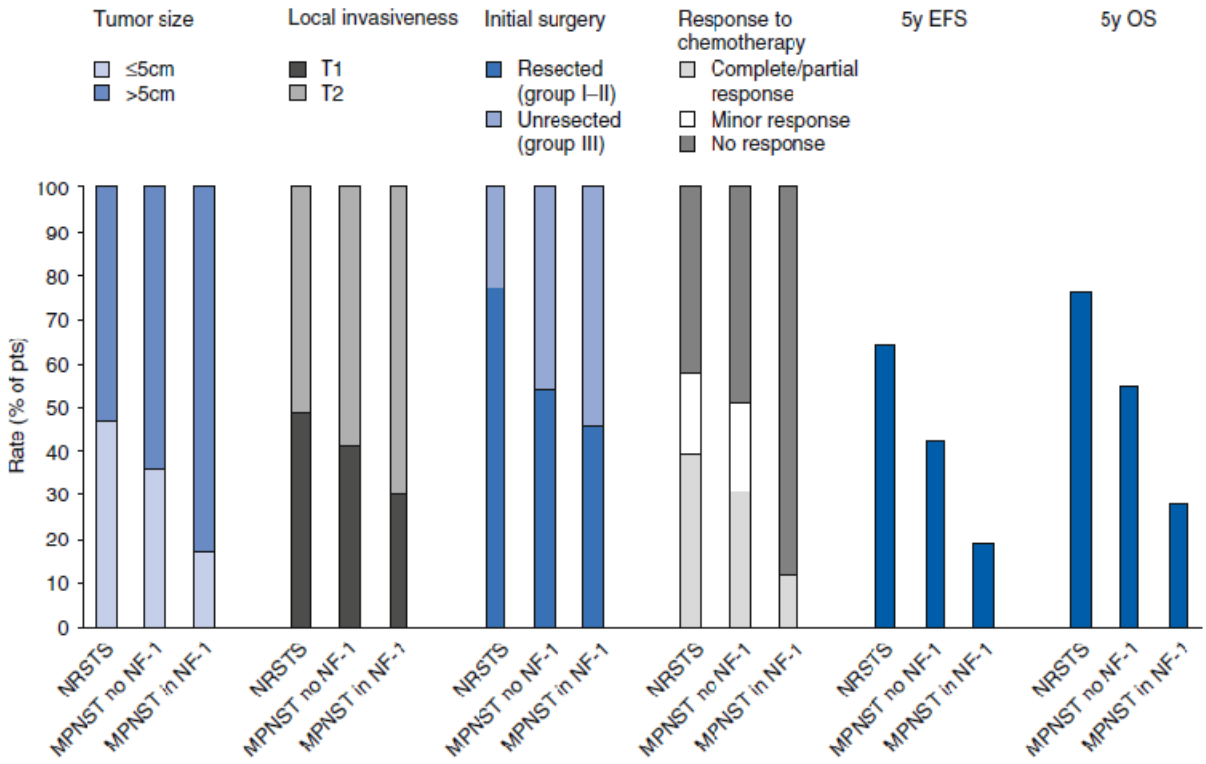


Figure.43 [31] : Comparaison des groupes de patients (NRSTS) et des patients avec (MPNST) avec et sans neurofibromatose de type 1 (NF-1). Les différences dans le taux des résultats cliniques (taille de la tumeur, envahissant locale), la qualité de la chirurgie initiale, les réponses à la chimiothérapie, et les résultats finaux après 5 ans.

NRSTS =Sarcomes des tissus mous non-rhabdomyosarcome

EFS = survie sans événement; OS = survie globale; pts = patients.

Le principe d'un traitement néoadjuvant doit être discuté au cas par cas en RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire) pour les tumeurs superficielles de haut grade > 5cm, les tumeurs profondes de haut grade et < 5cm ou profondes de bas grade >5cm. Bien qu'elle ne rattrape pas une chirurgie inadaptée, en présence d'une maladie non résécable d'emblée, ou d'exérèse nécessitant une chirurgie mutilante.

Le profil risques-avantages du rayonnement adjuvant chez les patients atteints NF1 doit être soigneusement discuté avec tous les patients en vue du risque accru de sarcomes radio-induits.

La radiothérapie postopératoire est indiquée dans les TMGNP de haut grade ou lorsque les limites d'exérèse sont envahies [119].

Pour KAR et al [88], les tumeurs de grande taille ou profondes constituent également une indication à la radiothérapie adjuvante. La chimiothérapie reste encore un sujet de controverse, elle peut être utile dans le traitement des métastases ou en préopératoire lorsque la tumeur est de grande taille et jugée au début non résécable.

LONGHI et al [43] ont rapporté que la radiothérapie adjuvante était bénéfique chez certains patients, par contre les patients ayant reçu une chimiothérapie ont eu des résultats défavorables. D'autres études dans la littérature ont mentionné des résultats similaires. WONG et al [41] ont rapporté que les patients ayant ont reçu une radiothérapie adjuvante avaient un taux de survie plus élevé pour ceux qui ne l'ont eu pas. Dans son étude, l'utilisation de la curiethérapie plus la radiothérapie externe avaient amélioré le contrôle local de la maladie et avaient augmenté le taux de survie.

Dans l'étude de DUCTMAN et al de 120 cas [5], les auteurs ont rapporté que la chimiothérapie à base doxorubicine a produit jusqu'à 15% de réponse chez certains patients. Cependant, la chimiothérapie adjuvante n'a pas modifié de façon significative la survie globale des patients atteints de TMGNP.

WANEBO et al [50] ont rapporté un cas traité avec la polythérapie à base de doxorubicine, après deux échecs de traitement chirurgical, le taux de survie sans rechute à 10 ans a pu être obtenu.

HASAN et al [54] ont rapporté le cas d'une fille âgée de 08 ans traitée par chirurgie large suivie de chimiothérapie à base d'antinomycine D, vincristine et le cyclophosphamide. Ce protocole a été utilisé en 4 cycles et complété par la vincristine à 3 intervalles d'une semaine durant 1 an. L'enfant n'a pas présenté aucune rechute pendant 02 ans.

CASANOVA et al [47] ont rapporté que 19 enfants parmi 24 ont reçu de la chimiothérapie qui se composait de cycles mensuels alternés de la doxorubicine ainsi que de vincristine, cyclophosphamide, et dactinomycine. Les trois premiers patients n'ont pas reçu la dactinomycine. La réponse n'a pas été satisfaisante (27%) avec une rémission complète histologique chez un seul patient. Les cinq patients qui restent n'ayant pas reçu de chimiothérapie, deux étaient en vie, et trois sont décédé de leur maladie après avoir eu une récidive locale.

CARLI et al [158] ont rapporté que 19 enfants ont subi une chimiothérapie adjuvante avec VAIA (vincristine, dactinomycine, l'ifosfamide et la doxorubicine) mais le taux de réponse était à 30% seulement.

DUCTMAN et al (16 cas pédiatriques) [46] ont rapporté que le traitement chirurgical agressif avec chimio adjuvante peut se révéler plus efficace, mais leur série exclut des données précises pour la chimiothérapie.

Le cas d'une nourrisson âgée de 7 mois a été rapporté par THOMAS et al [55], la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie à base de vincristine, dactinomycine et cyclophosphamide (ACC) pendant 2 ans sans rechute.

DECOU et al [32] ont rapporté que la chimiothérapie adjuvante n'affecte pas significativement la survie dans leur étude. Mais l'utilisation de la curiethérapie suivie de la radiothérapie externe chez 3 patients ayant subi une chirurgie non carcinologique a donné des résultats encourageants.

2-2-Tumeurs métastatiques ou non résécables :

a. Chimiothérapie conventionnelle [159] :

Le traitement de référence des STM métastatiques est la doxorubicine, qui permet d'obtenir un taux de réponse objective entre 15 et 20% [160, 161], avec une survie globale médiane, pour les patients métastatiques, autour de 12 mois. L'adjonction d'une seconde drogue (ifosfamide, dacarbazine), ne permet pas d'améliorer la survie globale par rapport à la doxorubicine seule, mais permet d'améliorer le taux de réponse objective (avec des réponses entre 26 et 32% [139, 140].

Les données concernant l'efficacité de la chimiothérapie spécifiquement sur les TMGNP sont peu nombreuses.

Une étude rétrospective a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne à base d'anthracyclines et / ou d'ifosfamide [162] chez les patients porteurs de TMGNP (175 patients) à ceux porteurs d'autres types de STM (2500 patients). Ce travail a colligé les données de 12 études conduites par l'EORTC (randomisées ou non). Cette étude n'a pas permis d'objectiver de différence entre les 2 groupes en terme de réponse objective (respectivement 21% et 22 %), de survie sans progression (17 et 16 semaines), ou de survie globale (48 et 51 semaines). En revanche, le traitement par l'association doxorubicine et ifosfamide a permis d'obtenir un taux de réponse plus élevé (mais non précisé dans l'article) que celui obtenu avec la doxorubicine seule, mais sans amélioration de la survie globale Une seule étude prospective s'est spécifiquement intéressée à l'efficacité de la chimiothérapie sur la seule population de patients porteurs de TMGNP métastatiques.

Dans une de phase II [163], la chimiothérapie consistait en deux cycles d'une association par adriamycine / ifosfamide, suivis de deux cycles d'une association par étoposide / ifosfamide. Quarante huit patients (33 MPNST sur NF1 et 15 sporadiques) ont été inclus. Ce traitement a permis d'objectiver un taux de réponse de 17,2% pour les patients atteints de NF1 et de 33,3% pour les sporadiques. Outre ce fait, cette étude permet de souligner le rôle potentiel de l'étoposide dans le traitement des MPNST (drogue marginale dans les STM). Ce constat semblerait être supporté par un travail qui a retrouvé, sur 52 tumeurs, une surexpression de la topoisomérase 2 (la cible de l'étoposide) chez 62% des cas [164], et des données cliniques de « case report » rapportant deux cas de réponses prolongées chez deux patients traités par l'association de carboplatine et d'étoposide [165].

Enfin, une étude rétrospective a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne entre patients NF1 et sporadiques dans des populations pédiatriques. Ce travail a colligé les données de 167 patients, exclusivement pédiatriques (âge médian 11 ans) inclus dans 8 études comparatives menées par les groupes sarcome allemands (CWS) et italiens (ICG) [157].

Les traitements de première ligne utilisés dans ces études étaient des poly-chimiothérapies variées, ne comportant pas systématiquement une anthracycline. Ce travail témoigne de la moindre chimosensibilité des TMGNP sur NF1 par rapport aux sporadiques, avec des taux de réponse objective de 17,6% versus 55% pour les sporadiques.

b. Thérapies ciblées [159]:

Les résultats décevants des chimiothérapies conventionnelles et l'identification d'anomalies moléculaires dans les TMGNP, ont conduit à évaluer l'apport de thérapies ciblées dans un petit nombre d'essais.

Ainsi, le constat d'une forte expression, ou de la surexpression de l'EGFR par certaines MPNST ont conduit à évaluer l'efficacité de l'Erlotinib, inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR dans une étude de phase II [166] chez 24 patients, dont 15 avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie. Toutefois, les résultats sont décevants, puisqu'aucune réponse objective n'a été observée, et la survie sans progression médiane est de 2 mois.

Aucune réponse objective parmi les patients porteurs de MPNST (douze patients inclus) n'a été observée dans une étude de phase 2 évaluant le Sorafenib (un inhibiteur de nombreuse tyrosine kinases, dont le VEGFR) chez des patients porteurs de STM métastatiques prétraités [167].

Il convient de souligner l'efficacité du Pazopanib (inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de nombreux récepteurs transmembranaires, dont les VEGFR 1, 2 et 3, et les PDGFRα et β) validé par l'essai PALETTE [168]. Il s'agissait d'une étude de phase 3, randomisée contre placebo, ayant inclus 373 patients atteint de STM progressifs après un traitement de référence par anthracyclines. Les résultats ce cette étude, avec une amélioration de la survie sans progression médiane par le pazopanib (4,6 mois) comparé au placebo (1,6 mois), a permis l'obtention d'AMM du Pazopanib dans le traitement des STM (à l'exception des liposarcomes) métastatiques en échec des anthracyclines. On notera que dans cette étude, le nombre de patients porteurs de TMGNP (classés dans le groupe « autres types », non leiomyosarcome, non liposarcome et non synovialosarcome) n'est toutefois pas précisé.

Enfin, des cas de réponses spectaculaires et prolongées ont été rapportés dans la littérature sous traitement par Vémurafenib [169] chez des patients dont la tumeur était porteuse de la mutation V600E de BRAF.

XII- Résultats du traitement et pronostic :

Les TMGNP sont des sarcomes agressifs, de mauvais pronostic, la survie globale des patients varie de 23 à 69% à 5 ans en fonction des séries [5, 41, 42, 47, 50,170] (Tableau XIV).

Ces tumeurs, tout comme les autres sarcomes des tissus mous, présentent une diffusion métastatique par voie hématogène atteignant en premier lieu le poumon, suivi par l'os, la plèvre, le foie, le cerveau. Une atteinte ganglionnaire est exceptionnelle (sauf dans les MPNST épithélioïdes) [2, 171].

Les données de la littérature, basées sur des séries rétrospectives, (dont les plus volumineuses comportent entre 120 et 205 patients), souvent monocentriques, s'accordent pour dire que les TMGNP sont des maladies agressives à haut risque d'extension métastatique, et de pronostic péjoratif.

Tableau XIV: Montre le taux de survie et de mortalité à 5ans dans différentes séries.

	5 ans de survie %		
	Récidive locale	**Métastase à distance**	**Mortalité**
Ducatman et al [5]	42%	28%	34%
Hurban et al [48]	40%	65%	39%
Wong et al [41]	49%	49%	52%
Anghileli et al [42]	27,3%	26,2%	39,9%
Longhi et al [43]	33%	41%	NR
Casanova et al [47]	21%	33%	21%
Decou et al [32]	25%	14%	64%

Les facteurs pronostiques sont [41, 50, 159] :

a-La taille tumorale, avec un seuil néanmoins variable en fonction des études (entre 5 et 15cm). C'est le seul facteur pronostique identifié dans la quasi-totalité des études publiées [38]. HRUBAN et al [36] ont constaté que des patients atteints de tumeurs de moins de 10 cm avaient une meilleure survie que ceux qui ont des tumeurs de plus de 10 cm. DUCATMAN et al [5] ont rapporté que les patients atteints de tumeurs de moins de 5 cm avaient 54% de survie à 5 ans.

Par contre chez l'enfant, le nombre réduit des cas de TMGNP, ne permet pas de déterminer avec précision le poids du facteur taille tumorale.

b-La localisation axiale de la tumeur a également été désignée pour être un facteur important pour la survie [50], cela pourrait être lié à la différence de taille de la tumeur et la possibilité de réaliser une résection chirurgicale complète à des sites différents. Les patients atteints de tumeurs dans l'abdomen, du bassin, ou de la poitrine auraient pu rester asymptomatique jusqu'à ce que la lésion atteigne une grande taille. D'autre part, les tumeurs localisées au niveau des extrémités, la tête et du cou, ces régions sont plus visibles et les tumeurs pourraient être diagnostiquées plutôt. SORDILLO et al [170] ont signalé que le taux de survie est significativement meilleur chez les patients ayant une atteinte au niveau des extrémités.

c-Le grade de la tumeur et le stade de la maladie sont significativement corrélées à la survie. Le grade tumoral a été en partie déterminé par le taux mitotique et la présence de la nécrose [50]. HRUBAN et al [48] ont constaté que les patients atteints de tumeurs contenant plus de 20 mitoses / 10 HPF avaient un

taux de survie inférieur à ceux avec moins de mitoses. Ce qui concorde aussi avec l'étude de RANEY et al [171]. Une autre étude avait rapporté que la présence de nécrose tumorale supérieure à 25% de la superficie de la tumeur était un facteur pronostique défavorable [50]. En revanche, l'étude DUCATMAN et al [5], n'ont trouvé aucune corrélation significative entre la survie et la teneur ou taux mitotique. Leur étude a révélé d'autres facteurs pronostiques défavorables, tels que la taille de la tumeur, la présence de NF1, pour remplacer l'effet de grade histologique.

d-L'impact pronostique du statut NF1 reste encore débattu. Il est essentiellement retrouvé dans les séries les plus anciennes [5, 41, 170].

Une méta analyse sur des données publiées, parue en 2012, a analysé l'effet pronostique du statut NF1 sur plus de 1800 patients atteints de MPNST (inclus dans 48 études rétrospectives, auxquels s'ajoutaient les données d'une nouvelle série de 179 patients, traités dans 3 institutions) [172]. Celle-ci a montré qu'en analysant les publications les plus anciennes (antérieures aux années 2000), le pronostic des patients atteints de NF1 était significativement plus péjoratif [5, 50, 170] .Ces données sont en accord avec celles d'une étude observationnelle britannique [173], qui témoigne que la survie des patients NF1 atteints d'une MPNST s'est améliorée au cours des dernières années. L'ensemble de ces résultats suggère que la prise en compte de la problématique spécifique de la surveillance des patients porteurs de neurofibromes plexiformes, la meilleure connaissance des facteurs de risque et le développement des moyens d'imagerie (IRM, PET-TDM) ont permis ces dernières années de diagnostiquer plus précocement la survenue d'une MPNST et de gommer ainsi la différence pronostique imputable à la NF1.

e-La qualité de résection chirurgicale est le temps essentiel pour la prise en charge des TMGNP, la réalisation d'une Chirurgie large avec des marges d'exérèse saines (R0) augmente le taux de survie par rapport à une exérèse locale ou subtotale [47]. Ceci est essentiellement retrouvé dans la littérature [5,44, 46, 50] et concorde aussi avec notre étude.

Dans la littérature, seule la série d'ANGHILERI [42] a identifié l'absence de traitement par radiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante, non précisée) comme de mauvais pronostic.

Conclusion

Les TMGNP sont des tumeurs rares dans la population pédiatrique, elles surviennent souvent dans le contexte d'une neurofibromatose type 1, rarement radio-induites.

En raison de la rareté de cette entité de tumeur peu d'informations sont disponibles sur la gestion clinique en particulier dans le groupe d'âge pédiatrique. L'IRM est l'examen de choix pour faire la distinction entre les tumeurs malignes et les autres diagnostics différentiels. Le diagnostic définitif est établi par l'histologie. La qualité de la première résection chirurgicale représente le pilier du traitement et constitue un facteur pronostique déterminant. Le rôle du traitement adjuvant n'est pas encore clair. Ces tumeurs sont habituellement considérées comme ayant une chimio-sensibilité incertaine mais le pronostic reste péjoratif.

Pour l'avenir, nos espoirs résident dans le développement des nouvelles thérapies dirigé spécifiquement contre les cellules néoplasiques particulièrement la thérapie cible.

A la lumière de nos résultats et de la littérature un certain nombre de recommandations peuvent être proposé :

- A la découverte d'une lésion évoquant une masse d'allure tumorale, une biopsie avec étude anatomopathologique est obligatoire pour poser le diagnostic.
- Le traitement de choix de la TMGNP est la résection chirurgicale complète, la tumeur étant classiquement chimio et radio résistante. Seule une résection totale de la lésion pourrait prétendre prévenir la récidive locale et les métastases à distance.
- Une tumeur de taille <5 cm n'exclut pas une malignité d'une petite masse. Cette notion est d'autant plus vraie qu'il s'agisse d'un enfant.



Résumé

RESUME

Titre : Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques chez l'enfant. A propos de 3 observations originales.

Auteur : M^{lle} Jihane BELAMALEM

Mots clés : Tumeur maligne des gaines nerveuses, schwanome malin, neurofibromatose type 1, nerf, enfant.

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques sont des tumeurs malignes très agressives extrêmement rares chez l'enfant, survenant souvent dans un contexte de neurofibromatose type 1.

Nous avons réalisée au sein du service de traumato-orthopédie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat une étude rétrospective étalée sur une période de 25 ans (entre 1990-2015).

Nous avons colligé 3 cas de tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques. L'âge moyen était de 7,5 ans. Le motif principal de consultation était une masse des parties molles associée à une douleur. Les localisations concernaient la branche motrice du nerf radial, le plexus brachial et le nerf crural. Aucune neurofibromatose n'a été notée. Le traitement chirurgical était l'unique traitement. L'évolution était bonne dans un cas, mauvaise dans un cas et problématique pour le 3ème patient.

Ces tumeurs sont difficiles à diagnostiquer. La prise en charge thérapeutique est commune avec celle des autres sarcomes des parties molles mais présente quelques spécificités.

ABSTRACT

Title: Malignant peripheral nerve sheath tumors in children. About 3 original observations

Auther: M^{lle} Jihane BELAMALEM

Keys words:Malignant nerve sheath, malignant schwannoma, neurofibromatosis type 1, nerve, child.

Malignant peripheral nerve sheath tumors are highly aggressive malignancies extremely rare in children, often occurring in a context of neurofibromatosis type 1.

We performed in the pediatric traumatology-orthopedic department of the children's hospital in Rabat spread a retrospective study over a period of 25 years (between 1990-2015).

We collected 3 cases of malignant peripheral nerve sheath. The average age was 7,5 years old. The main reason for consultation was a soft tissue mass associated with pain. The locations involved the motor branch of the radial nerve, brachial plexus and femoral nerve. No neurofibromatosis was noted. Surgery was the only treatment. The evolution was good in one case, in a case bad and problematic for the third patient.

These tumors are difficult to diagnose. The therapeutic management is shared with that of other soft tissue sarcoma but has some specific features.

ملخص

العنوان: الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب لدى الأطفال. حول ثلاث ملاحظات أصلية

من طرف : الانسة جهان بلمعلم

الكلمات الأساسية: غمد الخبيث العصبية، شفاني الخبيث، نوع الورم العصبي الليفي 1، الأعصاب، الأطفال.

الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب هي أورام خبيثة جد عدوانية، نادرة للغاية لدى الأطفال، وغالبا تأتي في سياق نوع الورم الليفي 1.

أجرينا دراسة استرجاعية في قسم جراحة العظام والكسور في مستشفى الأطفال بالرباط مدة 25 سنة (مابين 1990ـــــ2015).

لقد قدمنا تقرير 3 حالات يعانون من المرض الخبيثة الطرفية الأورام غمد الأعصاب، وكان متوسط سن لدينا 5, 7 سنوات، و كان السبب الرئيسي للاستشارة الطبية هي كتلة الأنسجة اللينة المرافقة بالألم. وكان مكان الإصابة هو العصب الكعبري، الضفيرة العضدية والعصب الفخذي. يلاحظ عدم وجود أي أعراض الورم العصبي الليفي 1. و كانت نتائج العلاج الجراحي جيدة في حالة واحدة، سيئة في حالة و معقدة بالنسبة للحالة الثالثة.

هذا النوع من الاورام يصعب تشخيصه ولديه نفس خصائص العلاج ساركوما آلأنسجة الرخوة. إلا أن لديه بعض الخصائص المحددة.

Bibliographie

[1] **Weiss SW, Goldblum JR**. Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors. Elsevier Health Sciences, 6th Edith. ISBN 978-0-323-04628-2. 2013 Chapitre 28: 855-879.

[2] **Soualhi M, Elouazani H, Chaibainou A, Bouchantouf R**. Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques type épithélioide. Rev Pneumol Clin. 2004;60:50-54.

[3] **Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F**, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. Cancer 2012;118(21): 5339–5348.

[4] **Porter DE, Prasad V, Foster L, Dall GF** et al. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumors: a comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumors. Sarcoma. 2009;756395.

[5] **Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. Cancer. 1986; 5(10):2006-2021.

[6] **Coulon A, Milin S, Laban E, Debiais C, Jamet C, Goujon JM.** Aspect histologique des principales tumeurs des nerfs périphériques. Neurochirurgie. 2009;55:454–8.

[7] **Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder J.-F, Chaix Y, Rodriguez D, Sanson M** et al. Recommandations pour la prise en charge de la NF-1. J Fr Ophtalmol. 2002;2:423-33.

[8] **Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ**, **Tsilout ET** et al. Neurofibromatosis type 2. The Lancet. 2009; 373 (9679):1974-1986.

[9] **Hans VHS, Surov A, Kornhuber M, Behrmann C**. Schwannomatosis. Neurology. 2009; 72 (13) :1188-1189.

[10] **Lapierre F, Rigoard P, Wager M.** Tumeurs des nerfs périphériques. Neurochirurgie, 2009 ; 55 (4) : 413-420.

[11] **Wolkenstein P, Zeller J, Ismaïli N**. Neurofibromatosis. EMC-Pediatr, 2002; 37(4) :1-10.

[12] **Wolkenstein P**. La neurofibromatose 1. Médecine/Science. 2001; 11(17): 1158-67.

[13] **Verocay J**. Zur kenntnis der " Neurofibrome". Beiter Pathol Anat Allg Pathol. 1910; 48:1-68.

[14] **Antoni NRE**. Uber Ruckenmarkstumoren und Neurofibrome. München; Wiesbaden : J.F. Bergmann, 1920, Part 2 ; 03205: 45120354.

[15] **Mason ML**. Presentation of cases. Proceedings of the American Society of Surgery of the Hand. J Bone Joint Surg Am. 1953; 35 (1): 273-275.

[16] **Stout AP.** The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor (neurilemoma). The Am J Cancer. 1935; 24 (4): 751-780.

[17] **Crowe FW, Schull WJ**. Diagnostic importance of café-au-lait spot in neurofibromatosis. Arch intern Med. 1953; 91 (6): 758-766.

[18] **Pietrantoni L, Leonardelli GB**. I Neurilemmomi solitari extracranici dell'estremo cefalico. Tumori, 1958; 44: 1-36.

[19] **Friedman JM, Birch P, Greene C**. National neurofibromatosis foundation international database. Am J Med Genet, 1993; 45(1): 88-91.

[20] **Tchernin D, Aubert S, Lesage A, Cohen M, Maynou C, Cotten A**, et al. Tumeurs des tissus mous. Imagerie Musculo-squelettique : Pathologies Générales (2ème Edition Elsevier Masson. Paris). ISBN: 9782294719240. 2013 ; chapitre 17:529-597.

[21] **Ross MH, Pawlina W**. Histology. Lippincott Williams & Wilkins. Florida. Fifth Edition. ISBN : 0-7817-6790-3 ; 2006; 888 p.

[22] **Stevens A, James L**. Histologie humaine. DeBoeck & Larcier, Bruxelles. Second Edition ISBN : 0-7234-2485-3 ; 1997; 397 p.

[23] **Goujon JM, Bataille B, Menet E** et al. Neurinomas-neurofibromas. Neuro-Chirurgie. 1997; 43 (1): 35-38.

[24] **Woodruff JM**. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. Am J Med Genet.1999; 89 (1):23-30.

[25] **Le Guellec S**. Les tumeurs des gaines des nerfs périphériques. Ann Pathol. Elsevier Masson. 2015: 54-70.

[26] **Ng VY, Scharschmidt TJ, Mayerson JL** et al, Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions. Anticancer Res. 2013; 33(6): 2597-604.

[27] **Grobmyer SR.** et al, Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: molecular pathogenesis and current management considerations. J Surg Oncol. 2008; 97(4): 340-9.

[28] **Sommelet D, Lacour B, Clavel J.** Epidemiologie des cancers de l'enfant. Bull Acad Natl Med. 2003; 187(4): 711-742.

[29] **Kransdorf M J**. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. A. J.R. 1995; 164 (1):129-134.

[30] **Serban O, Poanta L I, Mihaileanu F** et al. Schwannoma of the Lower Leg with Malignant Transformation. A Case Report. Eur J Case Report intern Med. 2015; 2 (5).

[31] **Ferrari A, Bisogno G, Carli M.** Management of childhood malignant peripheral nerve sheath tumor. Pediatric Drugs. 2007; 9 (4): 239-248.

[32] **DeCou JM, Rao BN, Parham DM** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Ann surg oncol. 1995; 2 (6): 524-529.

[33] **Ellison DA, Parham DM, Jackson RJ**. Malignant triton tumor presenting as a rectal mass in an 11 month old. Pediatr Dev Pathol. 2005; 8: 235-9.

[34] **McCaughan JA, Holloway SM, Davidson R, Lam WW**. Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumor from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1. J Med Genet. 2007; 44: 463-6.

[35] **Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A**. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2002; 39(5):311-4.

[36] **Zou C, Smith KD, Liu J**, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. Ann Surg. 2009; 249(6):1014–1022.

[37] **Gladdy RA, Qin LX, Moraco N**, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas. J Clin Oncol, 2010; 28 (12): 2064-2069.

[38] **Italiano A, Delva F, Mathoulin-pelissier S,** et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. Ann Oncol. 2010; 21(12): 2436-2441.

[39] **Vraa S, Keller J, Nielsen OS**, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. Euro J Cancer. 1998; 34(12):1876-1882.

[40] **Coffin CM, Dehner LP**, et al. Peripheral neurogenic tumors of the soft tissues in children and adolescents: a clinicopathologic study of 139 cases. Pediatr Pathol, 1989; 9 (4): 387-407.

[41] **Wong WW, Hirose T, Scheithauser BW**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1998; 42(2): p. 351-60.

[42] **Anghileri M, Miceli R, Fiore M, Mariani L**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: pronosic factors and survival a series of patients treated at a single institution. Cancer 2006; 107(5):1065-1074.

[43] **Longhi A, Errani C, Magagnoli G**, et al., High grade malignant peripheral nerve sheath tumors: outcome of 62 patients with localized disease and review of the literature. J Chemother. 2010; 22(6): 413-8.

[44] **Lafemina J, QIN LX, Moraco NH**, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. Ann surg oncol, 2013; 20 (1): 66-72.

[45] **Friedrich RE, Korf B, Fünsterer C**, et al. Growth type of plexiform neurofibromas in NF1 determined on magnetic resonance images. Anticancer res, 2002; 23 (2): 949-952.

[46] **Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in childhood. J neur oncol, 1984; 2 (3): 241-248.

[47] **Casanova M, Ferrari A, Spreafico F**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in children: a single-institution twenty-year experience. J pediatr hemato oncol, 1999; 21 (6):509-513.

[48] **Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, Woodruff JM.** Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. Cancer 1990; 66(6):1253-1265.

[49] **Jo VY, Fletcher CD**. Epithelioid Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: Clinicopathologic Analysis of 63 Cases. Am J surg pathol 2015; 39(5): 673-682.

[50] **Wanebo JE, Malik JM, Vandenberg SR, Wanebo HJ, Driesen N, Persing JA.** Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 28 cases. Cancer 1993; 71(4): 1247-1253.

[51] **Cashen DV, Parisien RC, Raskin K, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ.** Survival data for patients with malignant schwannoma. Clin orthop relate research 2004; 426: 69-73.

[52] **Beer TC**. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST): An overview with emphasis on pathology, imaging and management strategies. 2012.

[53] **Lechqar M, Elbiache I, Atarraf K**, et al. Le schwannome malin du nerf grand sciatique chez l'enfant. Pan African Med J, 2012; 12.

[54] **Hasan NU, Kazi T**. Malignant schwannoma of facial nerve. J of pediatr surg, 1986; 21 (11): 926-928.

[55] **Thomas W J., Bevan HE, Hooper DG**, et al. Malignant schwannoma of the clitoris in a 1-year-old child. Cancer, 1989; 63 (11): 2216-2219.

[56] **Bees NR, Ng CS, DICKS-MIREAUX C**, et al. Gastric malignant schwannoma in a child. Br J Radiol, 1997; 70, (837): 952-955.

[57] **De Cambourg G, Messer L, Musacchio M, et al**. Une cruralgie symptomatique révélatrice d'une neurofibromatose. Lett rhumato, 2011; 374: 30-32.

[58] **Stark AM, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM.** Malignant peripheral nerve sheath tumours–report of 8 cases and review of the literature. Acta neurochirurgica 2001; 143(4): 357-364.

[59] **Kim JG, Sung WJ, Kim DH**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis type I: unusual presentation of intraabdominal or, intrathoracic mass. Kore J int med, 2005; 20(1):100-104.

[60] **Nagao T, Shigenobu M, Teramoto S**, et al. [A case of malignant schwannoma of the mesentery in a patient with von Recklinghausen's disease]. Gan no rinsho. Japan j of cancer clin. 1984; 30 (8): 968-974.

[61] **Sukkarieh F, Van Meerhaeghe A, Delree P, Brasseur P**. Tumeur maligne de la gaine d'un nerf périphérique: une lésion rare du médiastin postérieur. Rev Pneumol Clin. 2006 ; 62(3), 175-178.

[62] **Manger T, Pross M, Haeckel C,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the esophagus. Dig surg. 2001; 17 (6): 627-631.

[63] **Sanchez A, Mariangel P, Carrasco C**, et al. Malignant nerve sheath tumor of the esophagus (malignant esophageal schwannoma). Gastroenterol hepatol. 2004; 27 (8): 467-469.

[64] **Carter JM, O'hara C, Dundas G**, et al. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a schwannoma, in a patient with "neuroblastoma-like" schwannomatosis and a novel germline SMARCB1 mutation. Am J surg pathol. 2012; 36 (1): 154.

[65] **Brems H**, et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. Lancet Oncol. 2009; 10(5): 508-15.

[66] **Carroll SL**, Molecular mechanisms promoting the pathogenesis of Schwann cell neoplasms. Acta Neuropathol. 2012; 123(3): 321-48.

[67] **Beert E**, et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. Genes Chromosomes Cancer, 2011; 50(12):1021-32.

[68] **Zheng H**, et al. Induction of abnormal proliferation by non myelinating Schwann cells triggers neurofibroma formation. Cancer Cell, 2008; 13(2):117-28.

[69] **Knudson AG**. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971; 68(4): 820-3.

[70] **Perry A,** et al. Differential NF1, p16, and EGFR patterns by interphase cytogenetics (FISH) in malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) and morphologically similar spindle cell neoplasms. J Neuropathol Exp Neurol. 2002; 61(8): 702-9.

[71] **Upadhyaya M**, et al. Germline and somatic NF1 gene mutation spectrum in NF1- associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs). Hum Mutat. 2008; 29(1): 74-82

[72] **Pasmant E**, et al. Different sized somatic NF1 locus rearrangements in neurofibromatosis 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. J Neuro oncol, 2011; 102(3): 341-6.

[73] **Johannessen CM,** et al. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(24): 8573-8.

[74] **Guha A**, et al. Ras-GTP levels are elevated in human NF1 peripheral nerve tumors. Oncogene. 1996; 12(3): 507-13.

[75] **Sherman LS**, et al. Single cell Ras-GTP analysis reveals altered Ras activity in a Sub population of neurofibroma Schwann cells but not fibroblasts. J Biol Chem. 2000; 275(39): 30740-5.

[76] **Holtkamp N**, et al. MMP-13 and p53 in the progression of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neoplasia, 2007; 9(8): 671-7.

[77] **Verdijk R.M**, et al.TP53 mutation analysis of malignant peripheral nerve sheath tumors. J Neuropathol Exp Neurol. 2010; 69 (1): 16-26.

[78] **Bradtmöller M**, et al. Impaired Pten expression in human malignant peripheral nerve sheath tumours. PLoS One.2012; 7 (11): 47595.

[79] **Perrone F, Dariva L, Orsenigo M**, et al. PDGFRA, PDGFRB, EGFR, and downstream signaling activation in malignant peripheral nerve sheath tumor. Neuro-oncol.2009; 11 (6): 725-736.

[80] **Mawrin C,** et al. Critical role of PTEN for development and progression of nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. Future Oncol. 2010; 6 (4): 499-501.

[81] **Perrone F, Tabano S, Colombo F**, et al. p15INK4b, p14ARF, and p16INK4a inactivation in sporadic and neurofibromatosis type 1-related malignant peripheral nerve sheath tumors. Clin Cancer Res.2003; 9 (11): 4132-4138.

[82] **Declue JE,** et al.Epidermal growth factor receptor expression in neurofibromatosis type1 related tumors and NF1 animal models. J Clin Invest.2000; 105(9): 1233-41

[83] **Bottillo I**, et al. Germline and somatic NF1 mutations in sporadic and NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumours. J Pathol. 2009; 217(5): 693-701.

[84] **Keng VW**, et al., PTEN and NF1 Inactivation in Schwann Cells Produces a Severe Phenotype in the Peripheral Nervous System That Promotes the Development and Malignant Progression of Peripheral Nerve Sheath Tumors. Cancer Res. 2012; 72(13): 3405-13

[85] **Serrano C,** et al, BRAF V600E and KRAS G12S mutations in peripheral nerve sheath tumours. Histopathol. 2013; 62(3): 499-504.

[86] **Kaplan HG**. Vemurafenib treatment of BRAF V600E-mutated malignant peripheral nerve sheath tumor. J Natl Compr Canc Netw.2013; 11(12):1466-70.

[87] **Beer TC.** Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST): An overview with emphasis on pathology, imaging and management strategies. Department of Neurosurgery Faculty Papers 2012:18.

[88] **KAR M**, et al. "Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. World J Surg Oncol.2006; 4(55): 1-8.

[89] **Jeong YH, Choi EJ, Nahm FS.** Concurrence of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor at the Site of Complex Regional Pain Syndrome Type 1-A Case Report. Kor J pain. 2013; 26(2): 160-163.

[90] **Pinson S, Wolkenstein P.**"La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen."Rev Med Int. 2005 ; 26(3): 196-215.

[91] **Charfeddine I, Mnejja M, Hammami B, Hasnaoui M, Hadj KA, Frikha I** et al. Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques révélant une neurofibromatose type 1. Rev Laryngol Otol Rhinol(Bord).2009; 130: 327-30.

[92] **Ferner RE**. Neurofibromatosis1. Eur J Hum Genet.2007; 15(2): 131-8.

[93] **Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM**. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet.2001; 68(5): 1110-8.

[94] **Lewis RA,** et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis II. Incidence of optic gliomata. J Ophthalmol.1984; 91(8): 929-35.

[95] **Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M**. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/ lymphoma: a population-based UKCCSG study. Br J Cancer. 1994; 70(5): 969-72.

[96] **Mcgaughran JM**, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. J Med Genet,1999; 36(3): 197-203.

[97] **Doorn PF**, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with and without neurofibromatosis. Eur J Surg Oncol. 1995; 21(1):78-82.

[98] **Kumar K,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from plexiform neurofibroma of the mesentery in a patient with neurofibromatosis 1. Oncol Gastroenterol Hepatol Rep. 2015; 4(1):58

[99] **Wu CC, Peng HL, Su CT, Lu TN, Lee CC, Chen LK**. Mesenteric and retroperitoneal malignant peripheral nerve sheath tumors in a patient with neurofibromatosis type 1. Chin J Radiol 2003; 28:193-8.

[100] **Riad S**, et al. The clinical and functional outcome for patients with radiation induced soft tissue sarcoma. Cancer, 2012; 118(10):2682-92.

[101] **Puataweepong P**, et al. Radiation-induced peripheral malignant nerve sheath tumor arising from vestibular schwanoma after linac-based stereotactic radiation therapy: a case report and review of literatures. Case Report Med, 2012; 648191.

[102] **Ricci A, Parham DM, Woodruff JM,** et al.Malignant peripheral nerve sheath tumors arising from ganglioneuromas. Am j surg pathol. 1984; 8(1):19-30.

[103] **Navarro O, Nunez-santos E, Daneman A,** et al. Malignant peripheral nerve-sheath tumor arising in a previously irradiated neuroblastoma: report of 2 cases and a review of the literature. Pediatr radiol, 2000; 30(3): 176-180.

[104] **Combemale P,** et al. Utility of 18F-FDG PET with a semi-quantitative index in the detection of sarcomatous transformation in patients with neurofibromatosis type 1. PLoS One, 2014; 9(2): 85954.

[105] **Dendane MA**, et al. "Le schwanome malin des membres: à propos d'un cas. Rev magh pediatr. 2004; 14 (1): 37-40.

[106] **Abreu E, Aubert S, Wavreille G,** et al. Peripheral tumor and tumor like neurogenic lesions. Eur J Radiol. 2013; 82: 38–50.

[107] **Reynolds DL, Jacobson JA, Inampudi P**, et al. Sonographic characteristics of peripheral nerve sheath tumors. Am J Roentgenol. 2004; 182:741-4.

[108] **Martinoli C, Bianchi S, Cohen M**, et al. Échographie des nerfs périphériques. J radiol, 2005; 86 (12) : 1869-1877.

[109] **Ben Maitigue M, Osman W, Mtaoumi M**, et al. Tumeurs primitives des gaines des nerfs périphériques. À propos de 20 cas et revue de la littérature. Tun Orthop 2009; 2 (2) :156.

[110] **Bianchi S**. Échographie des nerfs périphériques. Rev Rhum. 2008; 75(10): 911-7.

[111] **Chhabra A**, et al., The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of malignant peripheral nerve sheath tumors. Ind J Cancer.2011; 48(3): 328-34.

[112] **Wasa J,** et al. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. Am J Roentgenol.2010; 194 (6): 1568-74

[113] **Bhargava R, Parham DM, Lasater OE**, et al. MR imaging differentiation of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors: use of the target sign. Pediatr radiol. 1997 ; 27 (2) : 124-129.

[114] **Aubert J, Debiais F, Irani J,** et al. Schwannome et appareil urinaire. A propos d'une tumeur du nerf obturateur. Prog Urol.1999; 9:528-533.

[115] **Kao SCS, Parham, DM, Fuller C**. Malignant Tumors of Peripheral Nerves.In : Pediatric Malignancies: Pathol Imag.2015:399-414.

[116] **Ferner RE**, et al. [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs): a long-term clinical study. Ann Oncol.2008; 19(2):390-4.

[117] **Pohlig F, Kirchhoff, C, Lenze,** U, et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study. Eur J Med Res. 2012; 17(29):7.

[118] **Collin F, Gelly-marty M, Binh M**, et al. Sarcomes des tissus mous: données anatomopathologiques actuelles. Cancer/Radiothérapie, 2006 ; 10(1) :7-14.

[119] **Bonvalot S, Vanel D, Terrier P,** et al. Principes du traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte. EMC-Rhum Orthop.2004; 1(6): 521-541**,** 100- 58.

[120] **Mcgee RS, Ward W G, Kilpatrick SE**. Malignant peripheral nerve sheath tumor: A fine-needle aspiration biopsy study. Diagn cytopathol.1997; 17(4): 298-305.

[121] **Garrett KM, Fuller CE, Santana VM,** et al.Percutaneous biopsy of pediatric solid tumors. Cancer, 2005; 104 (3): 644-652.

[122] **Loeb DM, Thornton K, Shokek Ori**. Pediatric soft tissue sarcomas. Surg Clin North Am, 2008;88 (3): 615-627.

[123] **Balachandran VP, Karpeh MS.** Malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromatosis 1. Clinical observations, 2008.

[124] **Tucker T**, et al, Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology, 2005; 65(2):205-11.

[125] **Nambisan RN, Rao U, Moore R, Karakousis CP.** Malignant soft tissue tumors of nerve sheath origin. J Surg Oncol. 1984; 25:268-72

[126] **Mahdi Y, Zouaidia F, Jahida A**, et al. Une énorme tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques révélant la maladie de von Recklinghausen. J Afr Cancer. 2015; 7(2): 122-125.

[127] **Cunha KSG, Caruso AC, Defaria PAS**, et al.Malignant peripheral nerve sheath tumors: clinicopathological aspects, expression of p53 and survival. Clin, 2012; 67 (8): 963-968.

[128] **Shete S, Bolde S, Pandit G**, et al. Unusual histological variant of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation. World J Clin Cases.2015; 3 (4): 389.

[129] **Stasik CJ, Tawfik O**.Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyo sarcomatous differentiation (malignant triton tumor). Arch Pathol Lab Med. 2006; 130 (12): 1878.

[130] **Woodruff JM, Perino G**.Non–germ-cell or teratomatous malignant tumors showing additional rhabdomyoblastic differentiation, with emphasis on the malignant triton tumor. Semin Diagn Pathol.1994; 11: 69–81.

[131] Woodruff JM, Chernik NL, Smith MC, Millett WB, Foote FW.Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (Malignant ‘‘triton’’ tumors).Cancer. 1973; 32: 426–439.

[132] Christensen WN, Strong EW, Bains MS, Woodruff JM.Neuroendocrine differenciation in the glandular peripheral nerve sheath tumors : pathologic distinction with the biphasic synovial sarcoma with glands. Am J surg pathol.1988; 12: 417-26.

[133] Woodruff JM, Christensen WN, Glandular peripheral nerve sheath tumors.Cancer 1993; 72: 3618-28.

[134] Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma.Mod pathol.2006; 19(5): 659-668.

[135] Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics og bone and soft tissue. Synovial sarcoma. Cancer Genet cytogenet. 2002; 133: 1-23.

[136] Thway K, Hamarneh W, Miah AB, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor With Rhabdomyosarcomatous and Glandular Elements. Inter J surg pathol, 2015.

[137] **Hirose T, Scheithauer BW, Sano T**. Perineurial malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of seven cases. Am J Surg Pathol. 1998; 22:1368–78.

[138] **Mitchell A, Scheithauer BW, Doyon J,** et al. Malignant perineurioma (malignant peripheral nerve sheath tumor with perineural differentiation).Clin Neuro pathol. 2012; 31: 424–9.

[139] **Hirose T, Tani T, Shimada T,** et al.Immunohistochemical demonstration of EMA/Glut1-positive perineurial cells and CD34-positive fibroblastic cells in peripheral nerve sheath tumors. Mod Pathol.2003; 16:293–8.

[140] **Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F**. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2013.

[141] **Torres-mora J, Dry S, Li X, Binder S, Amin M, Folpe AL**. Malignant melanotic schwannian tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling study of 40 cases,with a proposal for the reclassification of ‘‘melanotic schwannoma’’. Am J Surg Pathol.2014; 38: 94-105.

[142] **Stasik CJ, Tawfi KO**.Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyo sarcomatous differentiation (malignant triton tumor). Arch Pathol Lab Med.2006; 130: 1878–81.

[143] Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 404-6.

[144] Millar WG. A malignant melanocytic tumour of ganglion cells arising from a thoracic sympathetic ganglion. J Pathol.1932; 35: 351-7.

[145] Bergeron C, Claude L, Ranchère-vince D. Sarcome des tissus mous chez l'enfant et l'adolescent. Oncologie, 2006 ; 8(6) : 563-567.

[146] Papillard-maréchal S, Brisse HJ, Pannier S, et al. Masses des tissus mous d'allure tumorale de l'enfant et de l'adolescent. Arch Pediatr, 2015; 22(1) : 14-23.

[147] Stoeckle E. Nouvelles techniques chirurgicales des sarcomes des tissus mous. Cancer/Radiother. 1997; 1(5): 453-456.

[148] Stoeckle E. Chirurgie des sarcomes des tissus mous des membres et de la paroi du tronc. Cancer/Radiother, 2006 ; 10(1) :34-40.

[149] Oncologik.Fr: Sarcome des tissus mous (STM) des membres. Groupe interregion.2014.

[150] Dunn GP, Spiliopoulos K, Plotkin SR, et al.Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1. J Neurosurg.2013; 118: 142–8.

[151] **Moretti VM, Crawford EA, Staddon AP**, et al.Early outcomes for malignant peripheral nerve sheath tumor treated with chemotherapy. Am J Clin Oncol. 2011; 34: 417–21.

[152] **Gachiani J,** Kim D, Nelson A, et al. Surgical management of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neuro surg Focus. 2007; 22: E13.

[153] **Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M**. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. Clin Oncol. 1987; 5:601-12

[154] **Bolton JS, Vauthey JN, Farrgh, Sauter EI**. Is limb-sparing surgery applicable to neurogenic sarcomas of the extremities. Arch Surg. 1989; 124:188-21.

[155] **Zelek L**. La chimiothérapie des sarcomes des tissus mous.Cancer/Radiother. 2006; 10 (1): 68-71.

[156] **Ferner RE, Gutmann H**. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1.Cancer Res. 2002; 62(5): 1573-1577.

157] **Gupta G, Maniker A**. Malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurosurg Focus. 2007; 22 (6):1-8.

[158] **Carli M,** et al., Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. J Clin Oncol. 2005 ; 23 (33): 8422-30.

[159] **VALENTIN T**. Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques: étude rétrospective d'une cohorte de patients traités dans les centres du Groupe Sarcome Français et du Groupe d'Étude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO). Toulouse-Paris. Thèse de doctorat.2014.

[160] **Antman K**, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol.1993; 11(7): 1276-85.

[161] **Judson I**, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(4): 415-23.

[162] **Kroep JR**, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. Ann Oncol. 2011; 22(1): 207-14.

[163] **Widemann B**, **Reinke D, Helman L**, et al. SARC006: Phase II trial of chemotherapy in sporadic and neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors. J Clin Oncol (Suppl: Abstr10522) 2013.

[164] **Skotheim RI**, et al. Topoisomerase-II alpha is upregulated in malignant peripheral nerve sheath tumors and associated with clinical outcome. J Clin Oncol. 2003; 21(24):4586-91.

[165] **Steins MB**, et al. Carboplatin/etoposide induces remission of metastasized malignant peripheral nerve tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy. Oncol Rep. 2002; 9(3): 627-30.

[166] **Albritton KH, Rankin C, Coffin M, Ratner N**, et al. Phase II study of erlotinib in metastatic or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol. 2006; 24(18):9518.

[167] **Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML,** et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. J Clin Oncol, 2009; 27(19): 3133-40.

[168] **Van der graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG,** et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet.2012; 379(9829): 1879-86.

[169] **Kaplan HG**, **Henry G.** Vemurafenib treatment of BRAF V600E-mutated malignant peripheral nerve sheath tumor. J Natl Compr Canc Netw.2013; 11(12):1466-70.

[170] **Sordillo PP, Helson L,Hajdu SI,** et al.Malignant schwannoma-clinical characteristics, survival, and response to therapy. Cancer, 1981; 47(10) 2503-9.

[171] **Raney B, Schnaufer L, Ziegler M,** et al.Treatment of children with neurogenic sarcoma. Cancer.1987; 59: 1–5.

[172] **Kolberg M**, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. Neuro Oncol, 2013; 15(2): 135-47.

[173 **Ingham S,** et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1: improved survival in women and in recent years. Eur J Cancer. 2011 ; 47(18): 2723-8.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dés la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـة : 2016 أطروحة رقم: 79

الخبيثة الطرفية غمد الأعصاب لدى الأطفال

حول ثلاث ملاحظات أصلية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: جهان بلمعلم
المزدادة في 29 يناير 1989 بالقنيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: غمد الخبيث العصبية – شفاني الخبيث – نوع الورم العصبي الليفي 1 – الأعصاب – الأطفال.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: مصطفى محفوظ أستاذ في جراحة العظام والمفاصل	رئيس
السيد: محمد أنور دندان أستاذ في جراحة العظام والمفاصل عند الأطفال	مشرف
السيدة: نجاة لمعلمي أستاذة في علم التشريح الدقيق	أعضاء
السيد: عبد الواحد عمراني أستاذ في جراحة العظام والمفاصل عند الأطفال	
السيد: محمد بنشقرون أستاذ في جراحة العظام والمفاصل	