

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

ANNEE: 2012

THESE N°:

**LE DERMATOFIBROSARCOME DE DARIER ET FERRAND:
EXPERIENCE DE L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE A PROPOS DE 38 CAS :
CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES,
DIAGNOSTIQUES, THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIVES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Abdellah AISSA

Né le 10 Mai 1983 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Dermatofibrosarcome - Darier et Ferrand - Tumeur cutanée -
Récidive - Exérèse large.

JURY

Mr. N. BENJAAFAR
Professeur de Radiothérapie

PRESIDENT

Mr. A. BOUGTAB
Professeur de Chirurgie Générale

RAPPORTEUR

Mr. T. KEBDANI
Professeur de Radiothérapie

Mr. H. HACHI
Professeur de Chirurgie Générale

JUGES

سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ الْعَلِيمُ الرَّحِيمُ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّا أَنْتَ الْعَلِيمُ الرَّحِيمُ

اللَّهُ
صَلَّى
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|-------------------------------------|--------------------------|
| 49. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. | Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. | Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 56. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. | Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | | |
|-----|--------------------------------------|--|
| 63. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. | Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. | Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. | Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. | Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. | Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. | Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. | Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. | Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. | Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. | Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. | Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. | Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. | Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 83. | Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

84. Décembre 1992

85. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
86. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
87. Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
88. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
89. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
90. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
91. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
92. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
94. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
95. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
96. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
97. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
98. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
99. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
100. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

101. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
102. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
103. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
104. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
105. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
106. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
107. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
108. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
109. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
110. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
111. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
112. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
113. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
114. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
115. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
116. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
117. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
118. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
119. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
120. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
121. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
122. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
123. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
124. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
125. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
126. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
127. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

128.	<u>Mars 1994</u>	
129.	Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
130.	Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
131.	Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
132.	Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
133.	Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
134.	Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
135.	Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
136.	Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
137.	Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
138.	Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
139.	Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
140.	Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
141.	Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
142.	Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

143.	Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
144.	Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
145.	Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
146.	Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
147.	Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
148.	Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
149.	Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
150.	Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
151.	Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
152.	Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
153.	Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
154.	Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
155.	Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
156.	Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
157.	Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
158.	Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
159.	Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
160.	Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
161.	Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
162.	Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
163.	Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

- | | |
|--|------------------------------------|
| 164. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 165. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 166. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 167. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 168. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 169. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 170. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 171. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 172. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 173. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 174. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-ptisiologie |
| 175. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 176. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 177. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 179. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 180. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 181. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 182. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 183. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 184. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 185. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 186. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 187. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 188. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 189. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 190. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 191. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 192. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 193. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 194. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 195. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 196. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 197. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 198. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|------------------------|
| 199. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 200. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-ptisiologie |
| 201. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 202. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 203. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 204. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 205. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 206. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 207. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 208. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 209. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 210. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- | | |
|---|--------------------------|
| 211. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 212. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 213. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophtalmologie |
| 214. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |
| 215. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-phtisiologie |
| 216. Pr. CHAOUI Zineb | Ophtalmologie |
| 217. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| 218. Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| 219. Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-phtisiologie |
| 220. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| 221. Pr. EL OTMANY Azzedine | Chirurgie Générale |
| 222. Pr. GHANNAM Rachid | Cardiologie |
| 223. Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 224. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 225. Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 226. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |
| 227. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 228. Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 229. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

Novembre 2000

- | | |
|--------------------------------------|------------------------|
| 230. Pr. AIDI Saadia | Neurologie |
| 231. Pr. AIT OURHROUI Mohamed | Dermatologie |
| 232. Pr. AJANA Fatima Zohra | Gastro-Entérologie |
| 233. Pr. BENAMR Said | Chirurgie Générale |
| 234. Pr. BENCHEKROUN Nabiha | Ophtalmologie |
| 235. Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| 236. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| 237. Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie |
| 238. Pr. EL IDGHIRI Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 239. Pr. EL KHADER Khalid | Urologie |
| 240. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* | Rhumatologie |

241. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
242. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
243. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
244. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
245. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
246. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
247. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
248. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
249. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

250. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
251. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
252. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
253. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
254. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
255. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
256. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-ptisiologie
257. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
258. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
259. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
260. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
261. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
262. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
263. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
264. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
265. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
266. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
267. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
268. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
269. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
270. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
271. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
272. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
273. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
274. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
275. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
276. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
277. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
278. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
279. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
280. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
281. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
282. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique

283. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
284. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
285. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
286. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
287. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
288. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
289. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
290. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
291. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
292. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
293. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
294. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
295. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

296. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
297. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
298. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
299. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
300. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
301. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
302. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
303. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
304. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
305. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
306. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
307. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
308. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
309. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
310. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
311. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
312. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
313. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
314. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
315. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
316. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
317. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
318. Pr. IKEN Ali	Urologie
319. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
320. Pr. JAAFAR Abdelouhab*	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
322. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
323. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique

325. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 326. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 327. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 328. Pr. OUJILAL Abdelilah
 329. Pr. RACHID Khalid *
 330. Pr. RAISS Mohamed
 331. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 332. Pr. RHOU Hakima
 333. Pr. SIAH Samir *
 334. Pr. THIMOU Amal
 335. Pr. ZENTAR Aziz*
 336. Pr. ZRARA Ibtisam*

Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

337. Pr. ABDELLAH El Hassan
 338. Pr. AMRANI Mariam
 339. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 340. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 341. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 342. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 343. Pr. BOULAADAS Malik
 344. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 345. Pr. CHAGAR Belkacem*
 346. Pr. CHERRADI Nadia
 347. Pr. EL FENNI Jamal*
 348. Pr. EL HANCHI ZAKI
 349. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 350. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 351. Pr. HACHI Hafid
 352. Pr. JABOUIRIK Fatima
 353. Pr. KARMANE Abdelouahed
 354. Pr. KHABOUZE Samira
 355. Pr. KHARMAZ Mohamed
 356. Pr. LEZREK Mohammed*
 357. Pr. MOUGHIL Said
 358. Pr. NAOUMI Asmae*
 359. Pr. SAADI Nozha
 360. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 361. Pr. TARIB Abdelilah*
 362. Pr. TIJAMI Fouad
 363. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

364. Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 365. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 366. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 367. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 368. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 369. Pr. AMAR Yamama | Néphrologie |
| 370. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 371. Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 372. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 373. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 374. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 375. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 376. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 377. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 378. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 379. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 380. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 381. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 382. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 383. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 384. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 385. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 386. Pr. KENDOSSI Mohamed* | Cardiologie |
| 387. Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 388. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 389. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 390. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 391. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 392. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 393. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 424. Pr. AFIFI Yasser | Dermatologie |
| 425. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 427Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 428. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 429Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |
| 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas | Gynécologie Obstétrique |

434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448.Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449.Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique

474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussein *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale

Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Remerciements

*A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.*

A notre Maître Président de thèse
Monsieur le professeur BENJAAFAR NEURDINE
Professeur et chef de Service de Radiothérapie

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités..

Nous avons la chance et le privilège d'être parmi vos résidant et de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre admiration et notre profonde gratitude.

A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur BOUGTAB ABDESLAM
Professeur agrégé de chirurgie générale

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Votre disponibilité et votre modestie font de vous un encadrant sérieux et à grandes qualités humaines.

Nous garderons toujours de votre enseignement de notre passage dans le service en tant qu'interne, un souvenir indélébile.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde admiration.

A notre Maître et juge de thèse
Monsieur le professeur KBDANI TAYEB
Professeur de Radiothérapie

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Nous avons la chance de travailler avec votre équipe et nous avons particulièrement touché par la simplicité, la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérisent.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous bénéficions, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur HACHI HAFID
Professeur de Chirurgie générale

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous accordez en acceptant de juger notre thèse.

Votre compétence et votre dynamisme ont suscité en nous une grande admiration et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Durant notre stage d'internat, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de nos respects les plus distingués.



Dédicaces

A Ma très chère Mère,

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.



A mon très cher père

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours pousser à me surpasser dans tout ce que j'entreprend, qui m'a transmit cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai chère père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerais d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.



CHERS PARENTS,

Mon diplôme vous appartient.

*Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie
afin que je puisse à mon tour vous combler.*



A mon cher frère IMAD

et sa femme WAFAA

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.



A mon très cher frère

DR. ISMAIL

Tu as toujours été un ami fidèle.

Ton grand cœur, tes qualités humaines m'ont toujours impressionnée

Tu m'as toujours accompagné dans les différentes étapes de ma vie et de mes études.

Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaulé inconditionnelle que tu représentez pour moi.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.



*A ma petite sœur
Fatima-Ezzahra*

En fait tu es mon petit bébé...

Tu es la fleur de notre famille...

Je me rappelle très bien encore du jour de ta naissance...

C'était le plus beau jour pour nous tous...

Je t'aime chère petite ...

Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège





A Mon Adorable femme

Dr SMILI MAJDA

Il y a tant de choses à en sécher toute l'encre de ce monde mais aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon profond amour.

Tes sacrifices, ton soutien, ta gentillesse sans égale, ton profond attachement m'ont permis de trouver le bonheur.

Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon sincère et fidèle amour.

Puisse ALLAH t'accorder santé, longue vie et bonheur .



A la mémoire de mes grands- pères

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous
en ce jour mémorable.*

*Que la clémence de dieu règne sur vous
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

A la mémoire de ma grande mère FATNA

A mes grands mères

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout
l'amour que je vous dois.*

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.



*A mes chers oncles AÏSSA, LHAJ, AHMAD
et BENBOUAZZA*

*J'espère, chers oncles, que j'ai gagné votre confiance,
votre satisfaction et votre fierté.*

*Que ALLAH vous protège et vous accorde santé,
longue vie et bonheur.*

A mes tantes et mes oncles

*Je vous remercie pour tous les moments
de joie et de fêtes que nous avons partagé,*

A mes cousins et cousines

*Je n'oublierai jamais les souvenirs d'enfance que, j'espère,
partagerons aussi avec nos enfants...*

A tous les membres de ma famille,

petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon
affection la plus sincère.*



A mes beaux parents

MOHAMED SMILI et SOUAD CHAARA

*En témoignage de ma grande considération
et de ma profonde affection.*

Que ALLAH vous protège et vous accorde santé et longue vie .

Aux familles

SMILI

CHAARA

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus sincère.*

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.



A mes chers amis

*Hamza laarach; Zaizi Abderrahim; Amine Lachgar ;
Amine Bazine; Ahmadou Tolba ;
kari Abderrahim ; Afif Mohamed*

A tous mes amis et camarades de l'internat

*Borahma, Bakloul, Mhamdi, azouz,
Belmki Allaoui, Sina, Lahya, Basir,
Ait Benali, Moutie, Omor, Taha, Statoua, Karabila, .*

A tous mes amis et camarades au service de radiothérapie

A tous mes amis et camarades de promotion

*Abdellatif, Charaf, Taha, Rachid, Adil, Yassine,
Badr, Belmki, Anis, Rafik, ..*

A tous mes amis de Lycée IBN ROCHD

A TEMARA :

Nabil, sakri, morad, faysal, jihad, Kinkou, ..

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



*A tous mes maitres de l'enseignement primaire, de l'enseignement
secondaire, et de l'enseignement supérieur,*

En témoignage

de mon affection et respect

A tous le personnel de l'institut national d'oncologie

Zoufi, Samir, Karim, Hmed, Hassan, Lahssan, Abid,

Mustapha, Hadou, Amine, Arroubi...

*A tout le personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de
RABAT*

A tous ceux qui me sont très chers

et que j'ai omis de citer

A toutes les personnes malades et qui souffrent

*Que Dieu vous garde et vous accorde
des jours meilleurs.*



Sommaire

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	4
RAPPEL HISTOLOGIQUE	7
I. L'EPIDERME	8
A. Les kératinocytes	8
1. La couche germinative	9
2. La couche à épines	9
3. La couche granuleuse	9
4. La couche cornée.....	9
B. Les mélanocytes.....	10
C. Les cellules de Langerhans	10
D. Les cellules de Merkel	11
II. LE DERME:.....	12
III. L'HYPODERME.....	12
RAPPEL CLINIQUE ET PARACLINIQUE	14
I. RAPPEL CLINIQUE	15
A. Forme clinique typique	15
B. Formes cliniques	17
1- Forme atrophique	17
2- Forme pigmentée	18
3- Forme multi-nodulaire d'emblée	19
4- Forme sclérodermique.....	19
5- Forme angiomateuse	20

II. RAPPEL PARACLINIQUE.....	21
A. Anatomopathologie.....	21
B. Radiologie.....	22
HISTOIRE NATURELLE	23
I.ONCOGENESE	24
II. EXTENSION LOCALE.....	25
III. EXTENSION A DISTANCE	26
A.Extension ganglionnaire.....	26
B. Métastases générales	26
IV. TRANSFORMATION SARCOMATEUSE	27
MALADES ET METHODES	28
I. SELECTION DES PATIENTS A ANALYSER.....	29
II.METHODES.....	29
A. Caractéristiques épidémiologiques.....	30
1-Sexe	30
2-Age au moment du diagnostic	30
3-Profession	30
4-ATCDs.....	30
B. Caractéristiques cliniques.....	30
1-Aspect clinique	30
2-Retard diagnostique	30
3-Localisation	30
4-Taille.....	30
C. Etude anatomopathologique	30
D. Bilan d'extension	30

1. Bilan d'extension locorégional	30
2. Bilan d'extension à distance	30
E. Traitement :	31
1. Traitement chirurgical	31
2. Traitements adjuvants.....	31
F. Suivie.....	31
RESULTATS	32
I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES	33
A. Sexe	33
B. Age	34
C. Profession	35
D. Antécédents	35
II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES	36
A. Aspect clinique	36
B. Retard diagnostique	36
C. Localisations	38
III. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	41
IV. BILAN D'EXTENSION.....	42
A. Bilan d'extension locale.....	42
B. Bilan d'extension à distance.....	43
V. TRAITEMENT	45
A. Traitement chirurgical.....	45
1. Exérèse chirurgicale	45
2. Réparation de la perte de substance	49
3. Analyse de la pièce opératoire.....	52

B. Traitements adjuvants	52
1. Radiothérapie	52
2. Chimiothérapie.....	53
3. Thérapie ciblée.....	53
VI. SUIVI	53
VII. RESULTATS THERAPEUTHIQUES:	54
A. survie:.....	54
B. Récidives:	54
C. Métastases:.....	54
DISCUSSION	55
I. EPIDEMIOLOGIE	56
A. Fréquence	56
B. Age	56
C. Sexe:.....	57
D. Race:.....	58
E. Facteurs déclenchants et Pathologies associées:	58
II. HISTOPATHOGENIE:.....	60
A.Origine fibroblastique:.....	60
B.Origine neurale:	61
C.Origine histiocytaire:	61
III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	62
A.Macroscopie	62
B.Microscopie	62
1- Forme typique.....	62
2- Formes histologiques	66

a. Forme myxoïde	66
b. Forme pigmentée ou tumeur de BEDNAR.....	67
c. Forme fibrosarcomateuse	67
d. Forme atrophique	68
C. Microscopie électronique:.....	70
D. Immunohistochimie:	70
VI. CYTOGÉNÉTIQUE:.....	75
A. Anomalies du caryotype	76
B. Anomalies génétiques	77
1. Rappels concernant les différentes structures impliquées :	77
2. Fusion des gènes COL1A1 et PDGFB.....	79
3. Anomalies cytogénétiques dans les tumeurs affiliées	80
V. CLINIQUE	82
A. Aspect clinique	82
B-Localisation	85
VI. EXAMENS PARACLINIQUES.....	87
A- Bilan d'extension locorégional :	87
B. Bilan d'extension général.....	88
VII. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	89
A. Diagnostic différentiel clinique	89
B. Diagnostic Différentiel Histologique	91
1- Les proliférations histiocytaires bénignes.....	91
a. L'histiocytofibrome bénin ou dermatofibrome	91
b. Les tumeurs nerveuses bénignes : schwannomes ou neurofibrome .	92
c. Les tumeurs des muscles lisses: léiomyomes et léiomyosarcomes ..	92

2- Les proliférations fibrohistiocytaires malignes	92
a. Fibrohistiocyte fibreux malin	92
b. Fibrosarcome	92
a. La tumeur desmoïde	93
b. La fasciite nodulaire	93
c. Le fibroxanthome atypique.....	93
C. Diagnostic différentiel immunologique	94
VIII. TRAITEMENT	96
A. But.....	96
B. Moyens	96
1-Moyens chirurgicaux	96
a .Chirurgie classique.....	97
b. Chirurgie micrographique de Mohs.....	102
c. curage ganglionnaire	104
2- Moyens de reconstruction	104
a. Suture directe	104
b. Cicatrisation dirigée	105
c. Greffe de peau.....	105
c. Lambeaux cutanés ou musculo-cutanés	109
3- Moyens adjuvants	110
a. Radiothérapie	110
b. Chimiothérapie	113
c. Thérapie ciblée.....	113

C- Indications:	117
a-Localisation au niveau de la tête et du cou	117
b- Localisation scapulaire et thoracique	119
c- Localisation au niveau des seins	120
d- Localisation abdominale	121
e- Localisation au niveau des extrémités	122
f- En cas de métastases:.....	122
IX. EVOLUTION ET RESULTATS CARCINOLOGIQUES :	124
A. Comportement tumoral :	124
B. Récidive:.....	124
C. Métastases:.....	127
X. PRONOSTIC	130
XI. SURVEILLANCE ET SUIVIE A LONG TERME	131
CONCLUSION	133
RESUMES	136
BIBLIOGRAPHIE	140

Liste Des Abréviations

OFS	: Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand
OFSP	: Dermatofibrosarcome protubérant
FCG	: Fibroblastome à cellules géantes
FISH	: Fluorescence in situ hybridation
OFSP-FS	: Forme fibrosarcomateuse du dermatofibrosarcome protubérant
CGH	: Comparative genomic hybridation
POGFB	: Chaîne bêta du Platelet-Derived Growth Factor
COL 1A1	: Collagène de type 1 Alpha 1
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique



Introduction

Le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand (DFS) est un sarcome des tissus mous de grade faible à intermédiaire provenant du derme de la peau. Bien qu'histologiquement une origine fibroblastique lui a été attribuée, des études immunohistochimiques récentes suggèrent qu'il pourrait provenir des cellules dendritiques de la peau. ^[1]

C'est une tumeur fibreuse cutanée rare représentant 0,1 % des tumeurs cutanées malignes et 2 à 6% de tous les sarcomes du tissu mou. L'incidence mondiale est estimée entre 0,8 et 4,2 cas par million par an ^[2,3]. Le DFS touche préférentiellement les adultes jeunes entre 20 et 50 ans, il n'y a pas de prédominance nette concernant le sexe, les patients de race noire sont quasiment deux fois plus concernés que les blancs. Il n'y a pas de facteur étiologique favorisant, le seul facteur environnemental relevé dans différentes études est l'existence d'une notion de traumatisme (10 à 20%) ou de cicatrice précédant l'apparition de la tumeur (vaccination, chirurgie, plaie ...).

Il se présente habituellement comme une masse cutanée nodulaire se localisant surtout au niveau du tronc et des extrémités

Bien que le dermatofibrosarcome de DARIER et FERRAND soit apparenté aux sarcomes des tissus mous, son degré de malignité est intermédiaire. Son agressivité est avant tout locale, il n'existe pas de dissémination lymphatique et le taux de métastases générales est inférieur à 5%.

La prise en charge thérapeutique fait donc appel à une seule modalité thérapeutique : la chirurgie. La littérature établit clairement qu'une exérèse marginale s'accompagne d'un taux de récurrences locales de l'ordre de 40%.^{[4] [5]}

C'est pourquoi l'attitude générale consiste à prendre des marges larges de 3 à 5cm pour réduire le taux de récurrence.

Ces grandes mises à plat engendrent des séquelles cicatricielles importantes chez une population de patients jeunes, et pour une tumeur exceptionnellement métastatique ne mettant pas en péril le pronostic vital dans la grande majorité des cas.

Son pronostic est uniquement lié à la qualité de son exérèse chirurgicale. Pour supprimer définitivement tout risque de récurrence locale l'expérience du laboratoire d'anatomopathologie (analyse histologique) est en cela tout aussi importante que celle du chirurgien.

Nous rapporterons l'expérience de l'institut national d'oncologie 'I.N.O' par une étude rétrospective de 38 cas sur 10 ans entre 2000 et 2009. Dans un premier temps, nous étudierons en détails le DFSP puis à partir de cas recensés dans la littérature nous comparons et nous essaierons d'en apprécier les caractéristiques épidémiologiques, clinique, histologique, thérapeutique et évolutives dans le but de proposer une meilleure conduite thérapeutique afin de réduire le risque de récurrence et donc d'améliorer le pronostic.



Historique

1890: Le dermatofibrosarcome a été décrit pour la première fois par TAYLOR RW comme tumeur sarcomateuse ressemblant à une cicatrice chéloïde. Il s'agissait d'une tumeur dermique de l'épaule gauche d'un patient de 43 ans. La tumeur a été opérée à 4 reprises suite à des récurrences locales.^[6]

Dans la même année SHERWELL rapporte un cas semblable à la Société Dermatologique de New York sous le nom de «Morphée hypertrophique».^[7]

1921 : Le dermatofibrosarcome a été rapporté par KUZNITSKY et GRADISH. Il s'agissait de 3 cas de DFS localisés à la paroi thoracique.^[8]

1924: C'est DARIER et FERRAND qui décrivent le dermatofibrosarcome pour la première fois comme une entité clinico-pathologique distincte sous le nom de dermatofibrosarcome progressif et récidivant à partir de 4 observations. La tumeur est décrite comme une plaque ferme et fibreuse, évoluant lentement sur plusieurs années vers de multiples nodules. L'agressivité de la tumeur est dite locale et ses métastases sont extrêmement rares.^[9]

1925: HOFFMAN publiait 3 nouveaux cas et donnait à cette tumeur le terme de dermatofibrosarcome protuberant.^[10]

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

1957: La forme pigmentée du dermatofibrosarcome a été décrite pour la première fois par BEDNAR.^[11]

1962: La première grande série de 115 cas (provenant de l'armée américaine) est rapportée par TAYLOR, H.B. avec des données démographiques et la description détaillée clinique et histologique de la tumeur.^[12]

1985: La forme atrophique du dermatofibrosarcome a été rapportée pour la première fois par LAMBERT. ^[13]

1990: RAMANI et collaborateurs furent les premiers à détecter l'expression de l'antigène CD34 dans 4 des 5 DFSP de leur étude. ^[14]

1995: DOMINIGUEZ et collaborateurs confirment l'origine fibroblastique et /ou myofibroblastique du DFSP sur une étude de 38 cas. ^[1]



Rappel histologique

La peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

I. L'EPIDERME

L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé dans la constitution duquel entrent 4 populations cellulaires différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

A. Les kératinocytes

Les kératinocytes subissent en permanence une évolution morphologique témoignant de leur kératinisation sous-tendant le rôle de barrière protectrice (mécanique et chimique) de l'épiderme. Cette évolution se fait de la profondeur vers la surface et permet de distinguer sur une coupe d'épiderme quatre couches superposées de la profondeur vers la surface : la couche germinative (ou basale), la couche à épines (ou spinieuse), la couche granuleuse et la couche cornée (compacte, puis desquamante):

1. La couche germinative

La couche germinative assure par les mitoses de ses cellules le renouvellement de l'épiderme ; les cellules, cubiques ou prismatiques, contiennent de nombreux grains de mélanine phagocytés qui permettent à l'épiderme d'assurer son rôle de protection de la lumière et qui sous-tendent le rôle de régulation de la pigmentation cutanée qu'ont les kératinocytes.

2. La couche à épines

Dans la couche à épines, les cellules commencent à s'aplatir, mais le noyau et les organites cytoplasmiques sont intacts, les filaments intermédiaires de kératine groupés en faisceaux denses, les desmosomes normaux.

3. La couche granuleuse

Dans la couche granuleuse, la cellule est très aplatie, le noyau commence à dégénérer et surtout apparaissent au sein des trousseaux de filaments de kératine de nombreux grains de kératohyaline et des kératinosomes.

4. La couche cornée

Enfin, dans la couche cornée, le kératinocyte (qui prend maintenant le nom de cornéocyte) est complètement aplati, le noyau et les organites cytoplasmiques ont totalement disparu et le cytoplasme est rempli de trousseaux fibrillaires formés à partir des filaments de kératine et des grains de kératohyaline. Les membranes plasmiques sont devenues très denses et épaisses et les desmosomes (qui prennent alors le nom de cornéodesmosomes) sont profondément modifiés, avec une ligne dense extra-cellulaire très épaisse ; en surface de la couche cornée, les cornéocytes se détachent de l'épiderme (desquamation) après la lyse du ciment intercellulaire et des cornéodesmosomes (principalement sous l'action d'une enzyme sécrétée par les kératinosomes, la stéroïde-sulfatase).

B. Les mélanocytes

Dans l'épiderme, les mélanocytes sont situés principalement dans la couche basale. Ils ont un aspect étoilé et leurs prolongements cytoplasmiques s'insinuent entre les kératinocytes. Ils sont dépourvus de systèmes de jonction inter-cellulaire avec les cellules voisines. En microscopie optique, les mélanocytes ne sont identifiables qu'avec des colorations argentiques ou par des techniques immunocytochimiques (HMB 45, anticorps anti-protéine S100, par exemple).

La mélanine est le pigment produit par les mélanocytes au niveau d'organites cytoplasmiques. La biochimie de la synthèse de la mélanine n'est pas encore parfaitement connue. On décrit deux types de pigments mélaniques l'eumélanine qui est noir-marron et la phémélanine qui est jaune orangée. La tyrosinase est l'enzyme clé de la synthèse de la mélanine.

La synthèse de la mélanine est soumise à des régulations complexes, en particulier par des hormones et des cytokines (alpha-MSH, FGF basique, HGF, insuline) ainsi que par certaines prostaglandines.

La mélanine est, en grande partie, responsable de la couleur de la peau et des phanères.

C. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans font partie du groupe des cellules dendritiques. Elles dérivent des cellules souches hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse et sont présentes dans tous les épithéliums pavimenteux stratifiés des mammifères. Elles sont en particulier dispersées entre les kératinocytes de la

couche à épines de l'épiderme. La microscopie électronique permet de distinguer les cellules de Langerhans des mélanocytes, en mettant en évidence dans leur cytoplasme d'une part, l'absence de prémélanosomes et de mélanosomes et d'autre part, la présence de petits organites discoïdes pathognomoniques (granules de Birbeck). Les cellules de Langerhans initient et propagent les réponses immunes dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau. Elles sont capables d'ingérer des particules étrangères, y compris des micro-organismes. Après avoir capté l'antigène, les cellules de Langerhans activées quittent l'épiderme et gagnent les ganglions lymphatiques satellites où elles présentent les déterminants antigéniques aux lymphocytes T. Le GM-CSF induit la prolifération et la différenciation des précurseurs des cellules de Langerhans, ainsi que leur activation.

Plusieurs marqueurs immunocytochimiques permettent de les identifier (CD1a par exemple).

D. Les cellules de Merkel

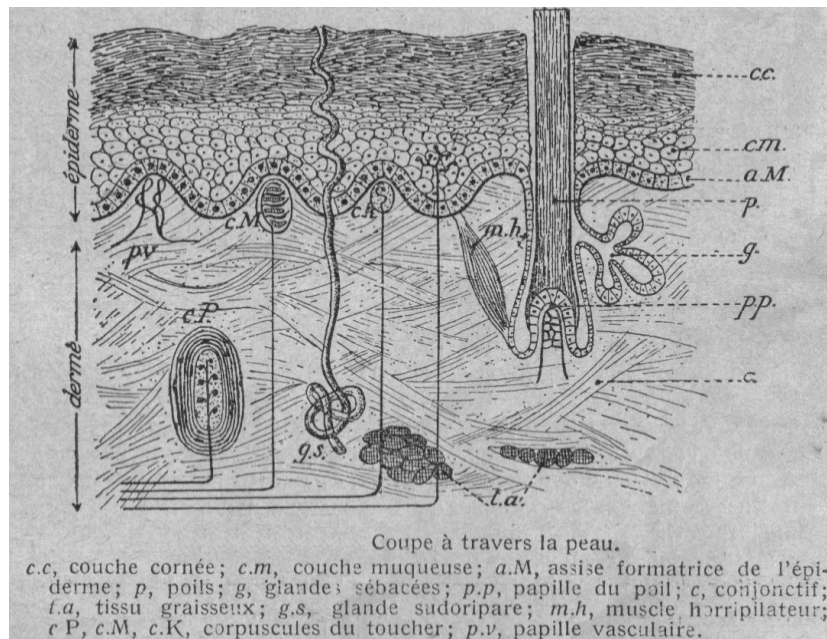
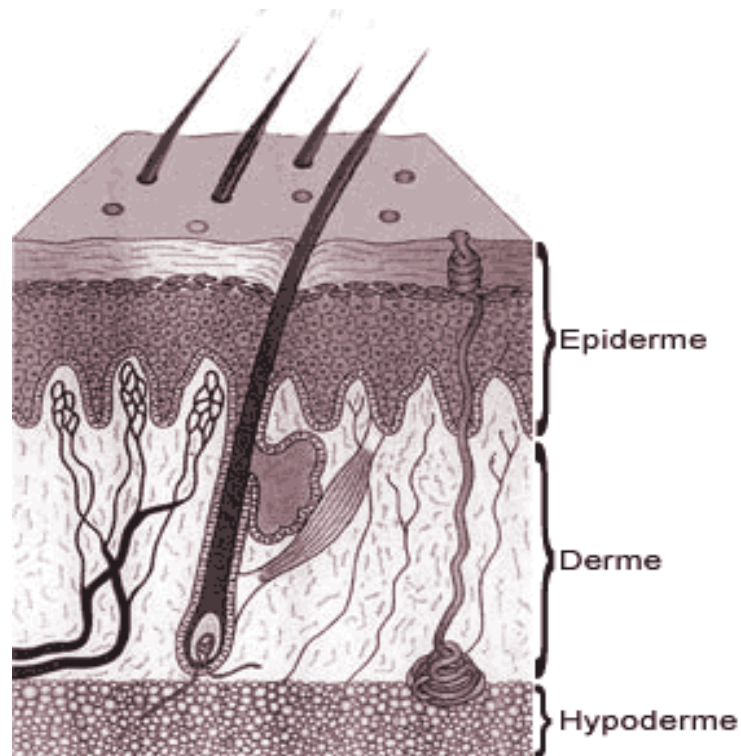
Situées, de façon dispersée, dans la couche germinative, entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse libre, les cellules de Merkel sont caractérisées en microscopie électronique par la présence dans leur cytoplasme de très nombreuses vésicules à centre dense entouré d'un halo clair. Les cellules de Merkel sont des cellules neuro-endocrines qui expriment des marqueurs neuronaux (chromogranine, synaptophysine, nombreux neuropeptides) et des marqueurs épithéliaux (nombreuses kératines, notamment la K20, qui, au niveau de la peau et de ses annexes, serait spécifique des cellules de Merkel). Les cellules de Merkel sont des mécanorécepteurs qui auraient également des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses de l'épiderme et sur les annexes cutanées.

II. LE DERME:

Le derme est un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et plus dense (fibreux) en profondeur. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles libres et corpusculaires, ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme et plongeant dans le derme.

III. L'HYPODERME

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux.



SCHEMA N° 1 : coupes sagittales de la peau montrant ses différentes couches



Rappel clinique et paraclinique

I. RAPPEL CLINIQUE

L'aspect clinique est souvent trompeur et conduit à un retard diagnostique trop souvent conséquent. Cette lésion est le plus souvent nodulaire ou pseudo-cicatricielle et d'évolution insidieuse. ^[2,12,15]

Les signes fonctionnels d'alerte sont la douleur et la croissance rapide, mais ne sont retrouvés que dans moins de 30% des cas. ^[12,16]

A. Forme clinique typique

La forme type est très évocatrice et fait partie intégrante du diagnostic qui sera confirmé par l'étude histologique.

La lésion initiale est une petite plaque fibreuse rosée asymptomatique, ou un nodule ferme enchâssé dans la peau, qui s'étend lentement sur une période de quelques mois à quelques années ^[17] pour aboutir à une formation tumorale indolore évocatrice: plaque parsemée de nodules, d'une dureté ligneuse, polychrome blanc jaunâtre, brun ou rose et parfois télangiectasique avec absence d'adénopathies satellites à ce stade ^[8]. (Image n°1)



IMAGE N°1 ^[15]: DFSP multinodulaire

Une fois les nodules apparaissent, dans 10 à 20% des cas, la croissance est accélérée et la tumeur peut s'exulcérer, saigner ou devenir douloureuse.

La tumeur est habituellement adhérente à la peau mais mobile par rapport au plan profond sauf pour les tumeurs anciennes ou récidivantes où il y a possibilité d'atteinte des structures profondes (aponévrose, muscle, os).

Rarement le DFSP se présente comme nodule cutané fin ^[18], plaque molle ^[19], ou plaque sclérotique jaune ^[13].

Le caractère asymptomatique et non spécifique de la tumeur est la cause d'un retard significatif du diagnostic, et on peut se retrouver lors de la première consultation devant une tumeur volumineuse, ulcérée ou hémorragique avec possibilité de présence d'adénopathies satellites et métastases ^[17].

Le DFSP de l'enfant se présente le plus souvent sous la forme d'une plaque non douloureuse, parfois atrophique, dont la couleur va de celle de la peau normale au rouge violacé. Cela est la forme de début classique d'un DFS et ce

n'est que secondairement qu'apparaissent des nodules dont la juxtaposition conduit à la sémiologie classique observée chez l'adulte avec un aspect de plaque lobulée, mobile par rapport au plan profond, de consistance dure, un peu élastique recouverte d'une peau lisse et tendue. [20]

A la naissance le DFSP apparaît comme une macule violacée d'allure vasculaire ou une plaque avec progression lente vers une plaque nodulaire [20].

B. Formes cliniques

A coté de cette lésion type, d'autres formes cliniques ont été décrites constituant ainsi une autre source du retard diagnostic. [15]

1- Forme atrophique

Elle a été rapportée pour la première fois par Lambert en 1985 [13]. La tumeur, en général plus petite, 2 à 6cm, se présente sous forme d'une lésion dépressive pouvant mimer un carcinome baso-cellulaire ou apparaître comme une morphée (Image n°2). Ces lésions sont plus observées dans la partie supérieure du tronc, soit dans les régions sus et sous claviculaires et les épaules sur une population plutôt féminine. Son pronostic est semblable à celui de la forme classique.

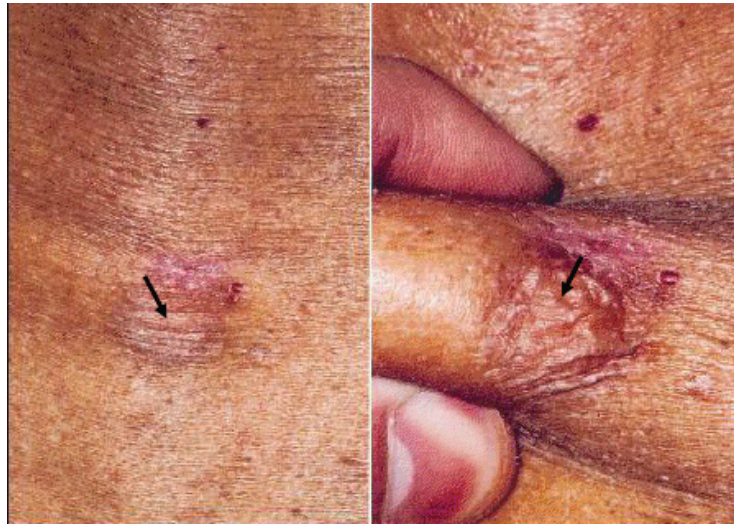


IMAGE N°2 ^[20]:DFS prenant l'aspect d'une plaque atrophique

La variante atrophique du DFS est rare,préfèrentiellement observée chez le sujet jeune, une vingtaine de cas de DFS atrophique à début pédiatrique ont été publiés. ^[21 22]

Cette forme atrophique pourrait correspondre au stade prètumoral du DFSP, le délai entre l'apparition sous forme atrophique et le développement en une forme tumorale est extrêmement variable pouvant même excéder 50 ans. ^[21]

2- Forme pigmentée

La forme pigmentée a été décrite en 1957 par BEDNAR sous le nom de « storiform neurofibroma ». ^[23]

Elle touche essentiellement les sujets de race noire et représente moins de 5% de tous les DFSP. Il est difficile de la distinguer cliniquement de la forme ordinaire. ^[23 24 25]

3- Forme multi-nodulaire d'emblée

Il s'agit de micronodules coalescents en plaque non protubérante, diagnostic différentiel de lipoatrophie.

4- Forme sclérodermiforme

Plaque blanche à brune, éventuellement couleur chaire, dure, plate voire invaginée, pose problème diagnostique avec une lésion de sclérodémie, ou un carcinome basocellulaire superficiel.



IMAGE N°3 ^[19] : DFS prenant l'aspect d'une plaque sclérodermiforme

5- Forme angiomateuse

Plaque rougeâtre ou bleutée, dure ou souple, plate voir invaginée, doit être distinguée d'un angiome ou hématome.



IMAGE N°4 ^[20] : DFS prenant l'aspect d'une plaque angiomateuse

II. RAPPEL PARACLINIQUE

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

A. Anatomopathologie

Bien que reconnu comme entité clinique par Darrier et Ferrand en 1924, le profil histologique du DFSP ne fut décrit qu'en 1962 par Taylor et Helwig ^[26]. Cette prolifération tumorale est composée de cellules fusiformes ne présentant que de rares atypies cytonucléaires et de rares mitoses. Elles s'arrangent classiquement de façon « storiforme » (dérivant du latin *storea*, signifiant natte) en formant des spirales irrégulières, au sein de zones plus ou moins denses. Elle s'étend latéralement par coulées ondulées et dissocie les lobules adipeux en « rayons de miel ».

La dégénérescence fibrosarcomateuse se caractérise par la présence de foyers de cellules fusiformes présentant une anisocaryose marquée avec de nombreuses mitoses et s'organisant en arrêtes de poisson.

Dans certains cas, le diagnostic histologique est difficile et l'utilisation de technique immunohistochimique ou moléculaire est nécessaire. Le CD34, glycoprotéine normalement exprimée à la surface des progéniteurs hématopoïétiques, est le marqueur le plus utile. Cependant, 10- 20% des DFSP sont négatifs pour le CD34 ^[27,28] et d'autres sarcomes, même certaines tumeurs bénignes fibrohistiocytaires, peuvent l'exprimer.

B. Radiologie

L'aspect radiologique du DFSP est peu documenté dans la littérature [15,29]. L'IRM est l'examen de première intention car elle permet de délimiter avec précision le contingent tumoral au sein des tissus mous. Le scanner permet quant à lui d'étudier l'envahissement des structures osseuses, particulièrement dans la région cervico-faciale. L'utilisation de l'échographie est plus anecdotique, mais la corrélation radio-clinique de certaines publications est néanmoins encourageante [29].



Histoire naturelle

La connaissance de l'histoire naturelle de dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand permet de comprendre les principes thérapeutiques et d'expliquer les échecs éventuels.

I.ONCOGENESE

L'oncogénèse du DFSP n'est pas élucidée. À l'image des cellules souches du bulge folliculaire donnant naissance aux kératinocytes et aux mélanocytes, des études récentes suggèrent l'existence de cellules souches mésenchymateuses dont l'expansion clonale pourrait conduire au DFSP. ^[31]

La technique de FISH a permis d'identifier la translocation chromosomique t(17;22) au sein du matériel tumoral.

Ces deux chromosomes portent un gène de fusion entre le gène *COL1A1* et le gène PDGFB issu de la translocation soit linéaire, soit intégrée en anneau des chromosomes 17 et 22.

La protéine chimère issue de l'expression de ce gène de fusion correspond au ligand homodimère PBGFB-B qui active le récepteur PDGFR β qui est une protéine kinase.

L'activation de ce récepteur entraîne des cascades auto et paracrines aboutissant à une mitogénèse intensive, et à la transformation cellulaire en cellule fusiforme tumorale.

II. EXTENSION LOCALE

Les cellules fusiformes fibroblastiques vont diverger à partir d'une zone centrale collagène ou vasculaire et vont disposer en faisceaux irréguliers, plus ou moins entrelacés, tourbillonnants, selon un agencement appelé «storiforme».

Elles vont présenter des projections irrégulières telles des tentacules qui infiltrent le derme et le tissu sous cutané. En périphérie, ses extensions peuvent avoir une apparence trompeuse de collagène normal. Ainsi malgré leur apparence bien circonscrite, les limites de la tumeur sont difficiles à déterminer histologiquement et impossible cliniquement, ce qui explique la survenue de récurrences par excisions insuffisantes. ^[32]

En général, la tumeur n'atteint pas l'épiderme. Latéralement, elle s'étend entre les faisceaux de collagène préexistants. En profondeur, elle pénètre dans la graisse sous cutanée. Elle peut envahir les fascias sous jacents, les muscles ou l'os, surtout dans les lésions évoluées ou récurrentes. ^[33,34]

Elle émet des coulées néoplasiques dissociant les lobules adipeux hypodermiques, s'étend le long des cloisons inter-lobulaires et des plans aponévrotiques, souvent bien plus loin que ne le laissent supposer la clinique ou l'aspect macroscopique.

Elle diffuse dans la graisse hypodermique en laissant persister des vacuoles adipeuses qu'elle englobe sans destruction et classiquement sans réaction inflammatoire ; les annexes sont souvent englobées par la tumeur. Les vaisseaux sont nombreux avec épaissement hyalin des parois mais il n'existe pas de lacs sanguins. La tumeur est infiltrante mais non destructrice.

Cliniquement, cela va se traduire initialement par une petite plaque fibreuse rosée asymptomatique, ou un nodule ferme enchâssé dans la peau, qui apparaît généralement sur peau saine, parfois sur des cicatrices de traumatismes ou de brûlures et qui s'étend lentement sur une période de quelques mois à quelques années ^[17] pour aboutir à une formation tumorale indolore évocatrice: plaque parsemée de nodules, d'une dureté ligneuse, polychrome blanc jaunâtre, brun ou rose et parfois télangiectasique ^[8]. La décoloration de la peau peut précéder cet aspect clinique ^[18]. Une fois les nodules apparaissent, dans 10 à 20% des cas, la croissance est accélérée et la tumeur peut s'exulcérer, saigner ou devenir douloureuse et va refouler les tissus avoisinants en surface mais aussi en profondeur, s'étendant volontiers le long des fascias.

III. EXTENSION A DISTANCE

Malgré son aspect inquiétant, le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand garde une malignité locale et ne métastase qu'exceptionnellement. ^[35]

La dissémination se fait plus par voie hématogène que par extension lymphatique. ^[36]

A. Extension ganglionnaire

Le dermatofibrosarcome n'est pas une tumeur lymphophile. Les extensions lymphatiques prouvées histologiquement sont de l'ordre de 1% de l'ensemble des extensions tumorales à distance ^[37].

Il est donc inutile de réaliser un curage ganglionnaire systématique dans le territoire de drainage de la tumeur ^[38].

B. Métastases générales

Le dermatofibrosarcome ne métastase que rarement. Différentes séries retrouvent un taux de métastases générales de 3 à 5%. ^[39]

IV. TRANSFORMATION SARCOMATEUSE

Le dermatofibrosarcome protubérant peut comporter un ou plusieurs contingents de cellules sarcomateuses de haut grade de malignité : d'après la littérature, il s'agit de plages de fibrosarcome ou d'histiocytome fibreux malin. Ces plages concomitantes peuvent s'observer dans la tumeur initiale ou apparaître à l'occasion d'une récurrence de la tumeur après exérèse. [37]

La transition entre l'aspect histologique habituel du dermatofibrosarcome et les plages de transformation sarcomateuse se fait de façon graduelle ou abrupte.

Les récurrences semblent être secondaires à une exérèse incomplète et de survenue plus rapide en cas de présence de plages sarcomateuses

Quant au potentiel métastatique, ces tumeurs sont plus à risque de métastases essentiellement pulmonaires.



Malades et méthodes

I. SELECTION DES PATIENTS A ANALYSER

Notre étude est une analyse rétrospective étalée sur une durée de 10 ans entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009, incluant tous les patients porteurs d'un dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand recrutés à l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat pendant cette période.

Les données analysées ont été extraites à partir du registre situé à l'unité d'épidémiologie de l'institut et qui est enregistré dans une data base sous forme d'un fichier Excel qui nous a permis d'avoir les numéros de dossier de 58 malades enregistrés.

Toutes les données enregistrées dans les dossiers ont été exploitées et analysées.

Dans une première étape, nous avons éliminé tous les dossiers ne répondant pas aux critères de l'inclusion dans notre étude, notamment les erreurs d'enregistrement, les patients n'ayant pas le diagnostic de DFSP. Finalement nous avons inclus dans notre analyse, 38 patients colligés à l'INO.

II.METHODES

Plusieurs paramètres ont été analysés notamment les données épidémiologiques, les données cliniques, les données anatomopathologiques, les données thérapeutiques et évolutives que nous allons étudier séparément dans des chapitres :

A. Caractéristiques épidémiologiques

1-Sexe

2-Age au moment du diagnostic

Nous avons analysé la médiane d'âge, et ses extrêmes.

La répartition des patientes a été faite selon des tranches d'âge de 10 ans.

3-Profession

4-ATCDs

B. Caractéristiques cliniques

1-Aspect clinique

2-Retard diagnostique

3-Localisation

4-Taille

C. Etude anatomopathologique

D. Bilan d'extension

1. Bilan d'extension locorégional

2. Bilan d'extension à distance

E. Traitement :

1. Traitement chirurgical

- ✧ Geste
 - Marge d'exérèse
 - Barrière anatomique emporter
- ✧ Réparation
 - Suture directe
 - Cicatrisation dirigée
 - Greffe de peau
 - Lambeaux
- ✧ Analyse de la pièce opératoire
 - Taille de la pièce
 - Taille de la tumeur
 - Limites latérales
 - Limites profondes
- ✧ Reprise chirurgicale

2. Traitements adjuvants

- ✧ Radiothérapie
- ✧ Chimiothérapie
- ✧ Thérapie ciblée

F. Suivie



Résultats

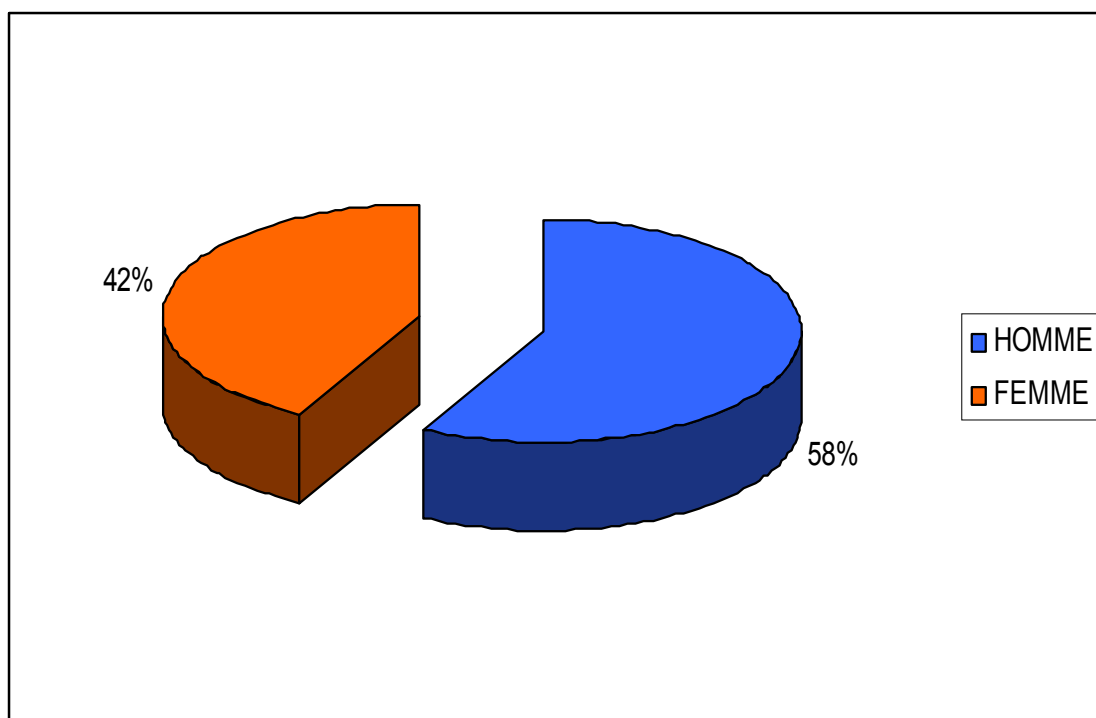
Dans notre série, nos patients se répartissent ainsi :

- ✧ 15 étaient de première main.
- ✧ 16 ont été pris en charge à un stade de récurrence.
- ✧ 7 ont été adressés pour complément d'exérèse d'une chirurgie incomplète effectuée dans un autre centre.

I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

A. Sexe

Les 38 patients se répartissent en 22 hommes (58%) et 16 femmes (42%), soit un sexe ratio de 3h/2f. (Graphique n°1)



GRAPHIQUE N° 1 : Répartition des malades selon le sexe.

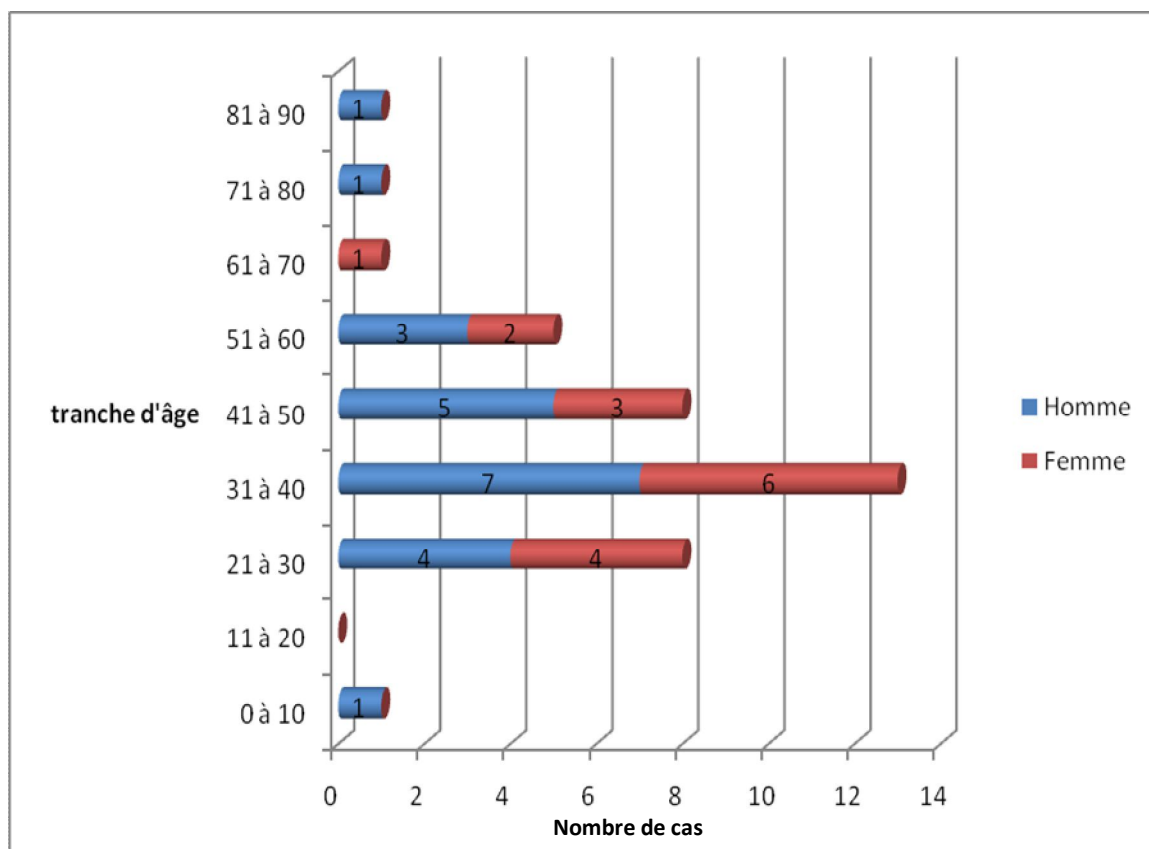
B. Age

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

L'âge médian était de 41,5 ans avec des extrêmes de 9 ans à 85 ans. (Tableau n° 1 ; Graphique n° 2).

TABLEAU N° 1 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Age (ans)	Homme	Femme	TOTAL
0-10	1	0	1
11-20	0	0	0
21-30	4	4	8
31-40	7	6	13
41-50	5	3	8
51-60	3	2	5
61-70	0	1	1
71-80	1	0	1
81-90	1	0	1
Total	22	16	38



GRAPHIQUE N° 2 : Répartition des malades selon l'âge et le sexe

C. Profession

Précisée dans 16%, 5 malades sur 6 sont paysans, éleveurs ou pêcheurs.

D. Antécédents

Notion de brûlure antérieure au site de développement de la lésion dans 2 cas soit 5,2%.

Notion de traumatisme antérieur au site de développement de la lésion dans 1 cas soit 2,6%.

II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES

A. Aspect clinique

La tumeur était bosselée, irrégulière, d'aspect marronné, d'une dureté ligneuse, très bien délimitée, mobile par rapport aux plans profonds, avec la peau adhérente polychrome ayant, suivant les zones, une teinte blanc jaunâtre, ou brune, ou rose, souvent parcourue de télangiectasies.(Image n° 5)

Dans les récurrences, elle était d'aspect grisâtre ou rose violet. (Image n° 6)

Dans tous les cas, elle était asymptomatique, indolore et mobile par rapport au plan profond.

Souvent les patients ont consulté suite à une croissance soudaine de la tumeur. Elle peut atteindre de très grandes tailles. Même dans ces cas, l'état général du patient était bien conservé.

B. Retard diagnostique

Le retard diagnostique est monnaie courante: la tendance à banaliser cette tumeur qui évolue lentement et le bas niveau socio intellectuel expliquent le retard de consultation chez nos malades. (Tableau n° 2).



IMAGE N°5 : Aspect typique d'un DFSP



IMAGE N°6 : Aspect d'une récurrence d'un DFSP.

TABLEAU n° 2: retard au diagnostique

Retard au diagnostic (ans)	Nombre de cas
Moins de 1	15
1-2	5
2-3	6
3-5	5
5-10	5
Plus de 10	2
total	38

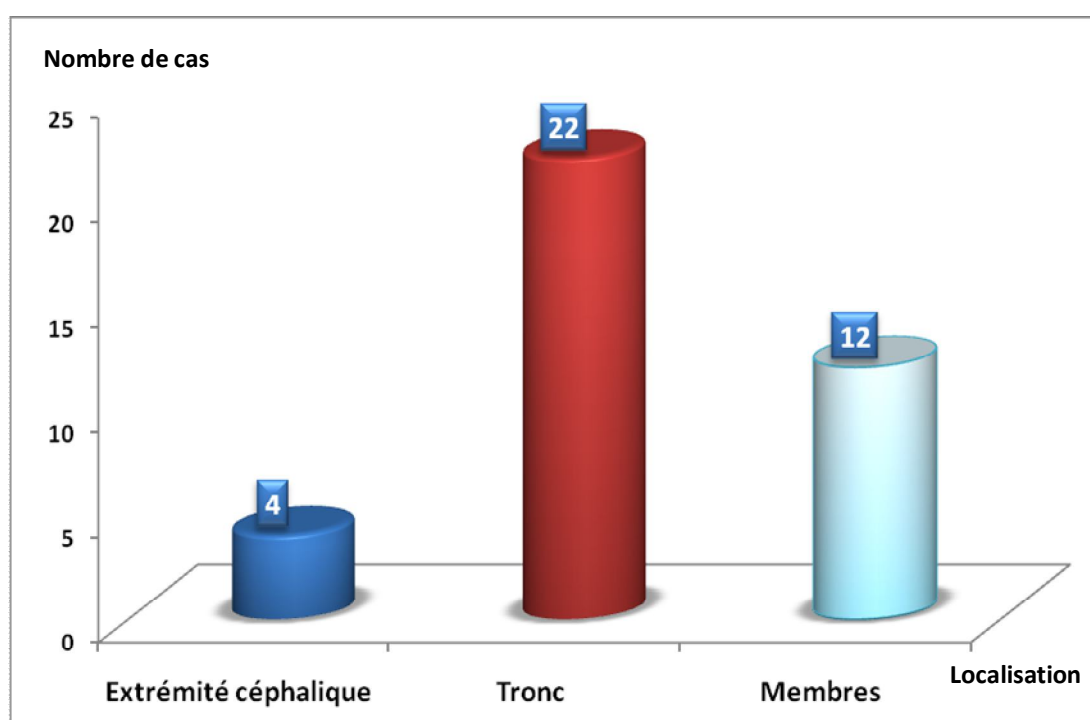
C. Localisations

Vingt deux cas siègent au niveau du tronc (14 au niveau de la paroi thoracique antérieure, 4 au niveau abdominal et 4 au niveau dorsal), 12 cas au niveau des membres (7 cas au niveau des membres supérieurs et 5 au niveau des membres inférieurs) et 4 cas au niveau cervicocéphalique (1 cas au niveau du scalp, 1 cas au niveau du front et 2 cas sur la joue).

Le tableau n°3 représente les différentes localisations retrouvées dans notre série.

TABLEAU N° 3 : Différentes localisations tumorales dans notre série.

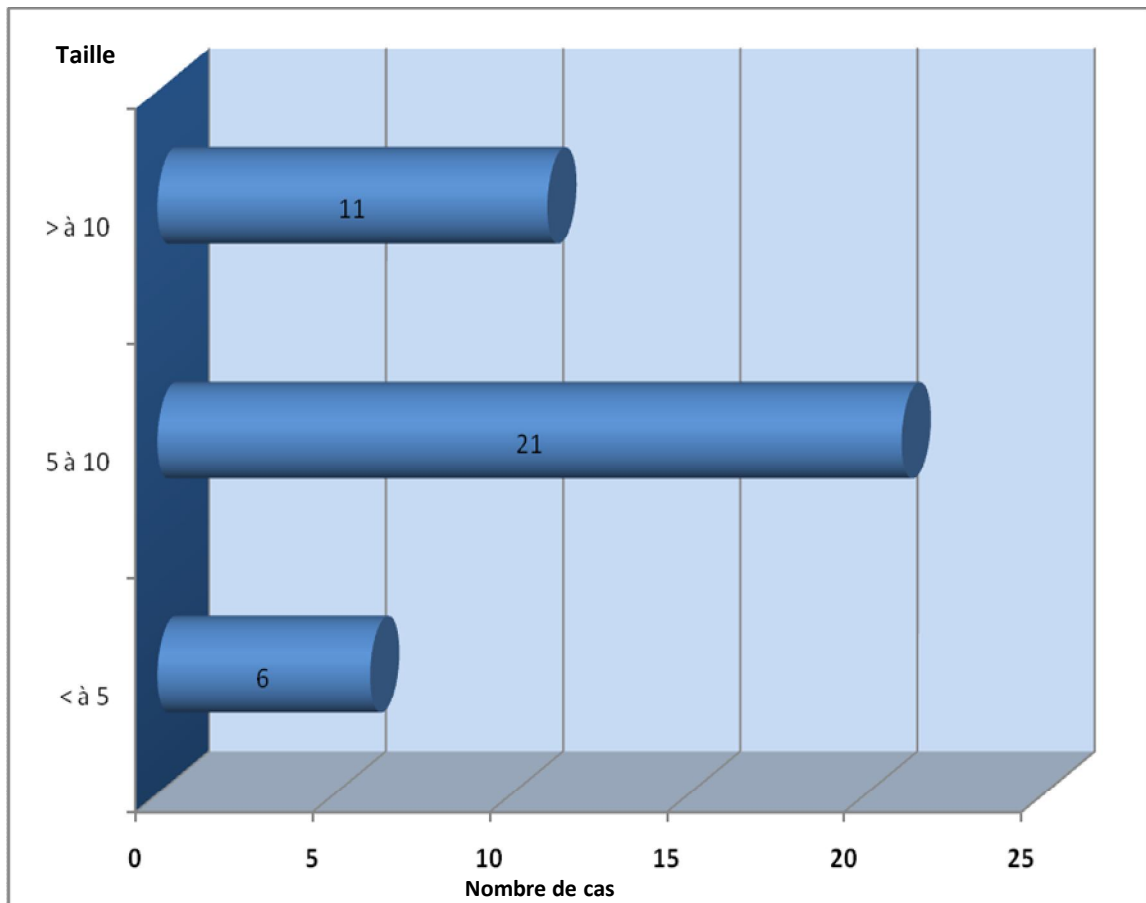
Siège	Nombre	Total
Extrémité céphalique		
scalp	1	4
face	3	
cou	0	
Tronc		
thorax	14	22
abdomen	4	
dos	4	
Membre supérieur	7	7
Membre inférieur	5	5
Total	38	38



GRAPHIQUE N°3 : Différentes localisations dans notre série

D. Taille de la tumeur

La taille des lésions dans notre série est variable allant de 1,5 cm à 24cm; la graphique n° 4 résume les différentes tailles trouvées dans cette série.



GRAPHIQUE N° 4 : Taille de la tumeur dans notre série.

III. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Dans tous les cas, il existait une preuve histologique du diagnostic de DFSP: présence d'une prolifération mal limitée dermo-hypodermique, faite de cellules fusiformes, fibroblastiques disposées en rayon de roue. Les cellules tumorales avaient des noyaux de taille variable, ovalaires, sans atypie notable ni activité mitotique.

L'examen immunohistochimique à l'anticorps CD34 était réalisé dans 14 cas (47%) montrant une positivité de l'anticorps anti-CD34, avec un marquage CD34 cytoplasmique et membranaire .

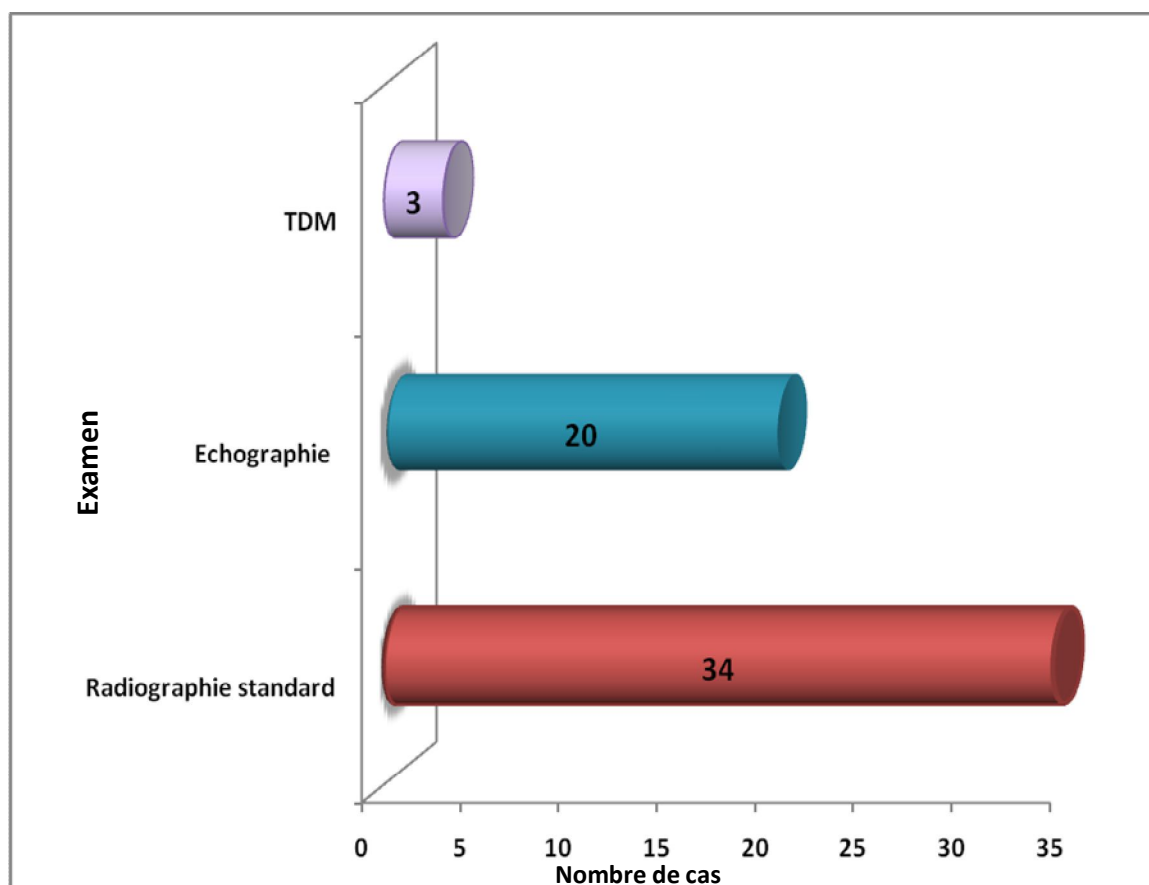
L'étude cytogénétique n'a pas été réalisée.

IV. BILAN D'EXTENSION

A. Bilan d'extension locale

Pour évaluer l'extension locorégionale, des radiographies standard ont été réalisées dans 34 cas, une échographie dans 20 cas et une TDM dans trois cas.

La graphique n°5 présente les différents examens radiologiques effectués chez nos malades pour évaluer le bilan d'extension locorégional.



GRAPHIQUE N° 5 : Bilan d'extension locorégionale dans notre série.

Les trois TDM demandées :

- Une TDM crânienne, réalisée chez une patiente porteuse de DFS du cuir chevelu récidivant, ayant objectivé la présence d'une image lytique de l'os frontal atteignant les tables externe et interne mais sans lésion endocrânienne visible.

- Une TDM abdominale, réalisée chez un patient porteur d'un DFS épigastrique, ayant objectivé la présence d'une formation nodulaire végétante développée dans l'épaisseur du panicule adipeux de la paroi abdominale, se rehausse après injection du produit de contraste.

- Une TDM du rachis lombaire, réalisée chez un patient porteur d'un DFS lombaire, ayant objectivé la présence d'une image lytique intéressant deux apophyses épineuses lombaires.

B. Bilan d'extension à distance

1. Radiographie thoracique

Réalisée chez tous les patients. Elle était normale dans 34 patient, et montrant des lésions suspectes chez 4 patients.

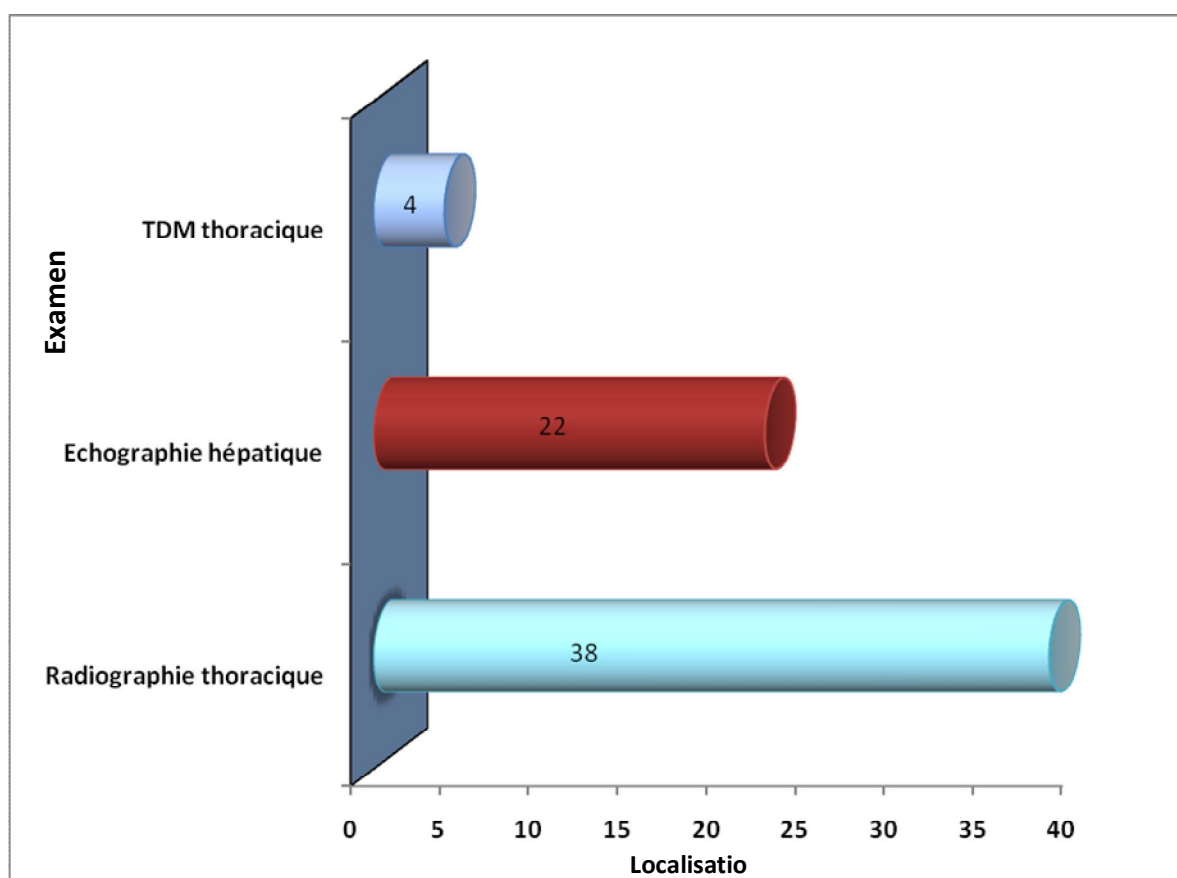
2. Echographie hépatique

Réalisée chez 22 malades et n'ayant pas objectivé de lésions hépatiques suspectes.

3. TDM thoracique :

Elle a été indiquée en cas de lésions suspectes au niveau de la radiographie standard dans 4 cas (8%). Elle avait objectivé 1 cas de métastase pulmonaire chez un patient présentant une troisième récidive (2.6%).

La graphique n°6 présente les différents examens radiologiques effectués chez nos malades pour évaluer le bilan d'extension à distance.



GRAPHIQUE N°6 : Bilan d'extension à distance.

V. TRAITEMENT

Seulement 30 patients ont été traités au sein de l'INO (79%). Les autres patients ont été perdus de vue après leur première consultation et n'avaient reçu aucun traitement et ils ne sont jamais revenus. Ces patients ont été exclus des résultats thérapeutiques.

Les 30 malades traités dans notre institut se répartissent comme suite :

-12 de première main.

-18 traités ailleurs puis adresser soit pour complément thérapeutique soit pour récives.

A. Traitement chirurgical

Tous les patients traités ont été opérés sous anesthésie générale avec monitoring hémodynamique et respiratoire.

L'installation des malades s'est faite en fonction de la localisation du DFS, c'est-à-dire en décubitus dorsal, ventral, ou encore latéral dans les cas où un lambeau de grand dorsal était indiqué.

1. Exérèse chirurgicale

L'exérèse chirurgicale du DFS était large, avec des marges de sécurité de :

✧ 6-10 cm chez 6 patients,

✧ 5 cm chez 16 patients,

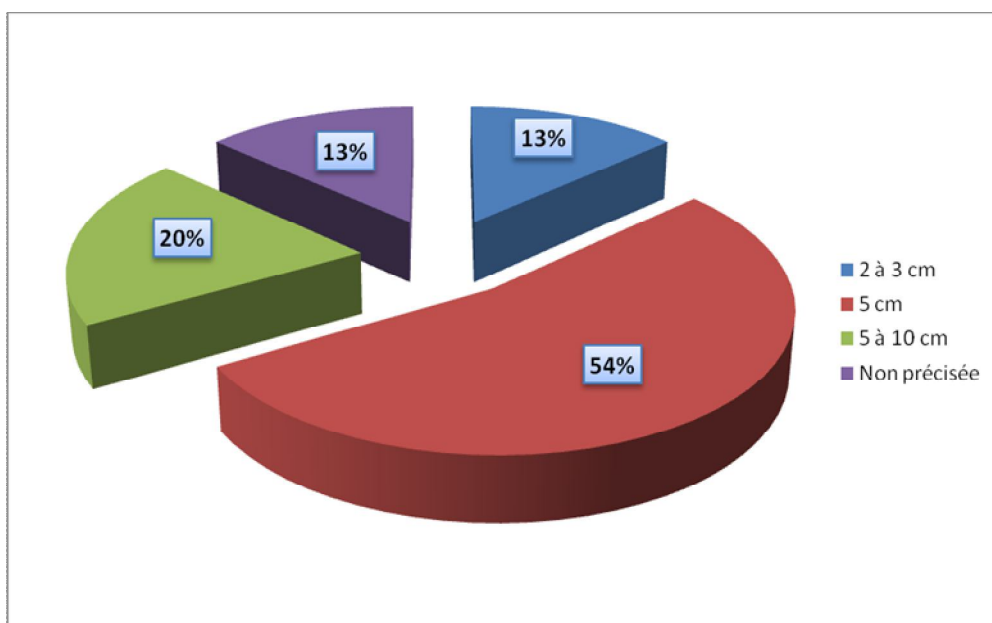
✧ 2-3 cm chez 4 patients présentant un DFSP de l'extrémité céphalique,

✧ Non précisées chez 4 patients.



IMAGE N°7 : Marge d'exérèse décidée

La graphique n°6 présente les différentes marges réalisées.



GRAPHIQUE N°7 : Marge d'exérèse réalisée.

En profondeur, l'exérèse emportait systématiquement une barrière anatomique saine :

- ✧ le plus souvent l'aponévrose musculaire lorsqu'elle existait
- ✧ le muscle sous-jacent (13 cas) ;
- ✧ le périoste sous-jacent (dans 2 localisations sus claviculaire)
- ✧ voire de l'os :
 - Résection de deux apophyses épineuses lombaires chez un patient présentant un DFS de la région lombaire
 - Résection partielle de la clavicule chez 2 patients ayant un DFS du creux sus-claviculaire multirécidivant.
 - Volet osseux chez un patient porteur d'un DFS du cuir chevelu récidivant.



IMAGE N°8: Aspect préopératoire d'un DFSP du dos.



IMAGE N°9 : Pièce d'exerce



IMAGE N°10 : Aspect postopératoire

2. Réparation de la perte de substance

La réparation de la perte de substance engendrée par l'exérèse chirurgicale faisait appel aux différents procédés de la chirurgie plastique (Graphique n° 5):

➤ Suture direct

On a pu réaliser une suture directe chez 7 patients, soit 23 % de l'ensemble des patients :

- ✧ chez 3 patientes ayant un DFSP de la région mammaire ;
- ✧ chez 3 patients ayant un DFSP de l'abdomen ;
- ✧ chez 1 patiente ayant un DFSP de la face interne de la cuisse.

Ceci, grâce à la laxité de la peau au niveau de ces zones.

➤ Cicatrisation dirigée

Réalisée chez 6 patients, soit 20% de l'ensemble des patients, ayant des lésions de 3-5 cm. Là aussi, la paroi abdominale, la cuisse ou la fesse ont permis, grâce à leur laxité, la réalisation de cette technique.

➤ Greffe de peau

Réalisée chez 11 patients, soit 43 % de l'ensemble des patients

- ✧ greffe de peau fine chez 2 patients
- ✧ greffe de peau semi épaisse chez 9 patients
- ✧ greffe de peau totale chez 2 patients porteurs de DFS du dos

Toutes ces greffes ont été réalisées immédiatement après l'exérèse et prélevées au niveau d'une cuisse, la greffe de peau totale était prélevée au niveau des régions inguinales.

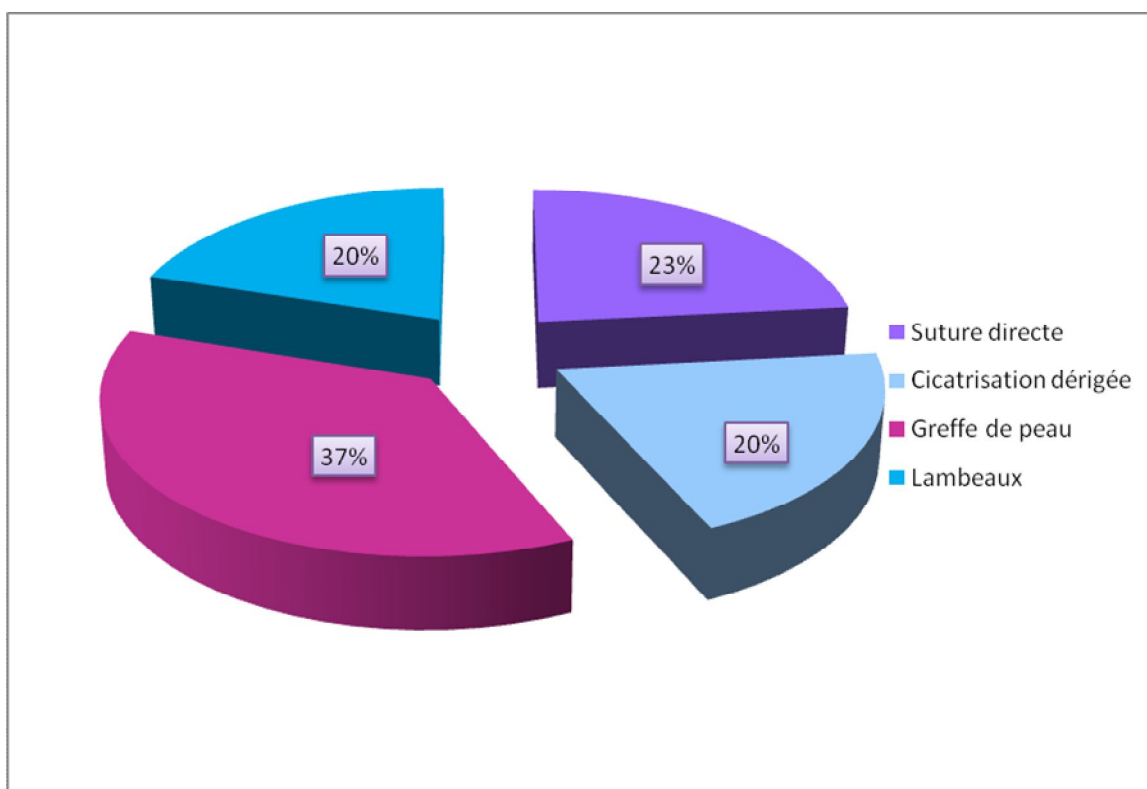
Le pansement de la zone donneuse est fait à base de corticotulles et ne sera ouvert qu'au 21^{ème} jour. Quant au pansement de greffe on utilise des tulles gras, il est ouvert au 5^{ème} jours.

➤ **Lambeaux**

La couverture par lambeau était réalisée chez 6 patients, soit 14 % de l'ensemble des patients. Ces lambeaux ont été choisis en fonction de la localisation et de la nature du tissu à reconstruire. Ainsi :

- ✧ le patient porteur d'un DFS récidivant du cuir chevelu avec envahissement osseux, a bénéficié d'une exérèse large avec volet osseux, la reconstruction a fait appel à une cranioplastie par du Methyilmétacrylate et la couverture par lambeau musculocutané de grand dorsal semi-libre .
- ✧ Le patient porteur d'un DFS de la région lombaire multi récidivant traité par une exérèse large et profonde avec résection des apophyses épineuses et mise a nue des dernières vertèbres, a bénéficié d'un lambeau musculo-cutané de grand fessier pédiculé permettant ainsi la couverture du plan osseux déperiosté.

- ✧ Les deux patients porteurs de DFS multi récidivant du creux sus claviculaire traités tous les deux par une exérese large et profonde avec résection partielle de la clavicule et exposition des vaisseaux sous claviers, ont bénéficié d'un lambeau musculaire pur de grand pectoral pédiculé puis greffé.
- ✧ Deux patients avec des lésions thoraciques ont bénéficié de lambeaux musculo-cutanés du grand dorsal.



GRAPHIQUE N°8 : réparation de la perte de substance

3. Analyse de la pièce opératoire

7 patients de notre série ont été repris chirurgicalement après analyse de la pièce d'exérèse qui a montré :

- ✧ Limites profondes atteintes dans 5 cas ;
- ✧ Limite latérale interne tumorale dans 2 cas.
- ✧ Les 23 autres cas présentaient des limites profondes saines avec une marge médiane de 0,7 cm (de 2mm à 1,5cm), et des limites latérales saines avec une marge de sécurité médiane de 1,8 cm (de 0,5 cm à 3 cm).

B. Traitements adjuvants

1. Radiothérapie

Dans notre série, 5 malades ont bénéficié d'une radiothérapie externe,

- Dans 2 cas pour des localisations empêchant une chirurgie large :
 - localisation au niveau du sillon nasogénien
 - localisation mandibulaire
- Dans 1 cas après une deuxième récurrence.
- Dans 1 cas après des marges d'exérèse insuffisante.

La définition des volumes était basée sur l'évaluation préopératoire de la tumeur par l'examen clinique et les moyens iconographiques disponibles (scanographie, IRM).

La dose médiane délivrée était de 59,5 Gy avec un fractionnement standard. L'étalement médian du traitement était de 34j.

Deux patients ont été irradiés avec un accélérateur linéaire et trois patients avec un appareil de cobalt.

2. Chimiothérapie

Un seul patient a reçu une chimiothérapie adjuvante, il s'agissait d'un DFSP transformé en un fibrosarcome ayant disséminé au niveau pulmonaire. Le protocole était basé sur l'utilisation d'adriamycine-ifosfamide.

3. Thérapie ciblée

Aucun de nos patients n'a reçu une thérapie ciblée.

VI. SUIVI

Tous nos patients ont été régulièrement suivis en consultation à des intervalles réguliers soit 1 consultation tous les 3 mois pendant les 2 premières années et tous les 6 mois par la suite. Une importance particulière a été attachée à l'éducation des patients afin de détecter rapidement les premiers signes de récurrence et la nécessité d'une surveillance permanente sans qu'ils puissent être perdus de vue.

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

VII. RESULTATS THERAPEUTHIQUES:

Exprimés en terme de récurrences, survenue de métastases et d'issue fatale, ils étaient appréciés avec un recul médian de 64,4 mois (28mois à 138mois).

A. survie:

Dans notre série un cas de décès a été enregistré. Il s'agit d'un DFSP transformé en un fibrosarcome de grade II ayant disséminé au niveau pulmonaire. Le décès est survenu cinq mois après la découverte de métastase pulmonaire.

B. Récurrences:

Sur les 12 patients traités en première intention à l'INO, aucun n'a récidivé à ce jour.

Sur les 20 patients traités en seconde intention dans notre formation, nous avons observé deux cas de récurrences.

Nous avons eu 3 perdus de vue dans cette série.

C. Métastases:

Nous avons observé un seul cas de métastase à distance survenu après 7ans d'évolution d'un DFSP ; il s'agit d'une localisation pulmonaire d'un DFSP transformé en un fibrosarcome de grade II après une troisième récurrence.



Discussion

I. EPIDEMIOLOGIE

A. Fréquence

Le DFSP est une tumeur rare représentant 0,1 % des tumeurs cutanées malignes et 2 à 6% de tous les sarcomes du tissu mou. L'incidence mondiale est estimée entre 0,8 et 4,2 cas par million par an ^[2]. Une étude rétrospective ^[3] portant sur 38484 patients de l'«ARMED FORCES OF PATHOLOGY », évalue la répartition des tumeurs des tissus mous et classe le DFSP, qui représente 6% de ces tumeurs, en cinquième position derrière l'histiocytofibrome malin (24%), le liposarcome (14%), le leiomyosarcome (8%) et le schwannome malin (6%).

B. Age

L'âge de survenue du DFSP se situe généralement entre 20 et 50ans. Quoique dans la littérature la fourchette d'âge peut aller de la naissance à 80 ans.

L'âge médian de nos patients était de 41,5ans avec des extrêmes de 9 ans à 85 ans.

Le DFSP est exceptionnel chez l'enfant et le nouveau né (seulement une vingtaine de cas pédiatriques sont rapportés ^[3,32]). Mais il reste que la fréquence chez l'enfant reste mal rapportée car plusieurs de ces tumeurs diagnostiquées à l'âge jeune ont débuté plusieurs années auparavant dans l'enfance.

Enfin, la forme congénitale est exceptionnelle, seulement 27 cas ont été publiés ^[20, 40,41].

Dans notre série, on note un seul cas de DFS de l'enfant, c'est un patient de 9 ans présentant un DFS de l'épaule.

C. Sexe:

Le DFSP intéresse les deux sexes avec une légère prédominance masculine rapportée par la littérature ^[17].

- 57% d'hommes dans une série de 902 cas étudiés par RUTGERS ^[42].
- 55% d'hommes dans une analyse rétrospective de 81 cas sur dix ans (1983-1993) de JOUCDAR ^[43].

Dans les formes congénitales, il y a une nette prédominance féminine (66%) ^[44].

Dans notre série, les 30 patients se répartissent entre 18 hommes (59%) et 12 femmes (41%), soit un sex ratio de 3H/2F.

TABLEAU N°4 : Répartition selon le sexe dans différentes séries

AUTEUR	HOMMES	FEMMES
RUTGERS	57%	43%
JOUCDAR	55%	45%
NOTRE SERIE	59%	41%

D. Race:

Toutes les races peuvent être intéressées par le DFSP mais il est difficile d'estimer l'incidence raciale de la tumeur car dans la majorité des séries ce facteur n'est souvent pas rapporté ^[17].

Les données de la littérature sont contradictoires concernant l'incidence raciale de la tumeur, TAYLOR dénombre une majorité de patients blancs au sein d'une population de militaires américains mais cette étude était d'emblée biaisée car le recrutement des patients a été réalisé dans un hôpital militaire (l'Armed Forces Institut of Pathology) et non au sein de la population générale ^[12], alors que dans une étude rétrospective multicentrique américaine, les patients de race noire sont deux fois plus concernés que ceux de race blanche. ^[45]

Dans notre série ce facteur n'est pas rapporté.

E. Facteurs déclenchants et Pathologies associées:

Aucune relation de cause à effet n'a été démontrée ; cependant, une notion de traumatisme antérieur est retrouvée dans 10 à 20 % des cas, précédant la tumeur entre 2 mois et 20 ans.

Ainsi, Taylor étudiant une série de 115 cas, retrouve une notion de traumatisme antérieur au site de développement de la lésion chez 19 cas soit 16.5 % des patients ^[12]. La sévérité du traumatisme est très variable allant d'une vaccination à une blessure de guerre; chez d'autres patients le traumatisme semble être contemporain à une accélération de la tumeur.

En 1979, MORMAN rapporte le cas d'un patient de 33 ans présentant un DFS de la région deltoïdienne suite à des vaccinations itératives dans le muscle deltoïde. ^[46]

Un cas de DFS survenant sur une cicatrice de vaccination au BCG (bacille de Calmette-Guérin) faite 15 ans auparavant, a été noté. ^[47]

Dans la littérature, chez l'enfant un traumatisme local initial n'est signalé que dans deux cas de la littérature il s'agit d'un traumatisme non précisé dans un cas ^[48] et d'une vaccination dans l'autre cas. ^[49]

De ce fait, il est très difficile en cancérogenèse d'établir la relation de cause à effet entre un traumatisme et la survenue de la tumeur car cela n'est pas vérifiable expérimentalement.

Dans notre série, deux patients ont rapporté une notion de brûlure et un patient une notion de traumatisme par arme blanche au site de développement de DFSP .

Des associations avec quelques pathologies ont été rapportées dans la littérature tel que l'aconthosis nigricans ^[50], l'exposition à l'arsenic ^[51], l'acrodermite entéropathique ^[52], et enfin la grossesse qui, semble-t-il, permet une croissance plus rapide du DFSP ^[12].

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

II. HISTOPATHOGENIE:

L'origine histologique du DFSP reste incertaine et discutée. Différentes origines sont évoquées par confrontation des données de l'immunohistochimie et de l'analyse en microscopie électronique : fibroblastique, histiocytaire, neuroectodermale ^[17].

A. Origine fibroblastique:

Les dernières études sont en faveur d'une origine fibroblastique ^[53,54].

En 1995, sur une étude de 38 cas de DFSP, Dominguez et col. ^[1] confirme l'origine fibroblastique et/ou myofibroblastique en s'appuyant sur:

- La morphologie des cellules tumorales en microscopie électronique: en effet, ce sont des cellules fusiformes avec un noyau semblable à celui d'un fibroblaste contenant au sein de leur cytoplasme des réticulums endoplasmiques fabriquant du collagène in vitro.
- La présence à la périphérie des cellules de myofilaments musculaires lisses dans plus de 85% des cas, signe d'une différenciation myofibroblastique tumorale.
- La positivité en immunohistochimie du marquage par anticorps antiactine.
- La positivité pour l'anticorps anti-vimentine.

Par contre, la positivité du DFSP au CD34 va à l'encontre de cette origine. En effet, les proliférations fibroblastiques sont le plus souvent CD34 négatives.

B. Origine neurale:

Cette hypothèse était auparavant la plus admise, actuellement elle semble exclue.^[17]

La tumeur se développerait d'une cellule péri neurale ou endoneurale^[55].

Weis et Nickoloff^[56] remarquent la présence de cellules CD34+ dans l'aponévrose normale et dans un grand nombre de tumeurs des nerfs périphériques tel le neurofibrome, positivité retrouvée aussi dans le DFSP.

De même, pour Enzinger^[57] la découverte de l'expression par cette tumeur d'un antigène parfois exprimé par quelques cellules de l'endonévrite renforce l'idée qu'elle puisse représenter une variante inhabituelle de la tumeur des gaines nerveuses.

C. Origine histiocytaire:

Elle est évoquée devant:

- La présence de cellules tumorales ressemblant à des histiocytes^[58].
- La présence d'enzymes de type histiocytaire (alpha 1 antitrypsine et alpha 1 anti-chymotrypsine) identifiés dans les cellules tumorales mises en cultures^[58].

L'hypothèse d'une cellule mésenchymateuse unique indifférenciée originale est soutenue par plusieurs auteurs sur la récente mise en évidence du potentiel de différenciation d'une cellule mésenchymateuse souche^[59].

III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A. Macroscopie

Le DFSP apparaît comme une masse tissulaire solitaire blanche, grisâtre, indurée, élastique, infiltrant la peau et le tissu sous cutané. En profondeur, elle semble entourée d'une pseudo capsule, qui est constituée, en fait, de tissu conjonctif refoulé et comprimé par la tumeur ^[17].

La peau en regard est tendue, amincie et lisse, parfois pigmentée plus rarement ulcérée surtout quand la masse tumorale est volumineuse.

Les limites sont imprécises latéralement et des nodules satellites à distance de la masse sont observés à un stade tardif ou lors des récives. En profondeur, la tumeur peut atteindre le plan aponévrotique mais infiltre rarement les muscles ou l'os, sauf lorsqu'elle est volumineuse ou récurrente ^[17].

Parfois, la tumeur présente des zones d'hémorragie, la nécrose est rare.

B. Microscopie

1- Forme typique

L'aspect microscopique caractéristique est décrit pour la première fois par Taylor et Helwing en 1962 ^[12].

L'aspect typique du DFSP est une prolifération cellulaire dermohypodermique en nappe dense, faite de cellules fusiformes supposées fibroblastiques, divergentes à partir d'une zone centrale collagène ou vasculaire, disposées en faisceaux irréguliers, plus ou moins entrelacés, tourbillonnants, selon un agencement appelé «storiforme» par les auteurs anglo-saxons ^[17].

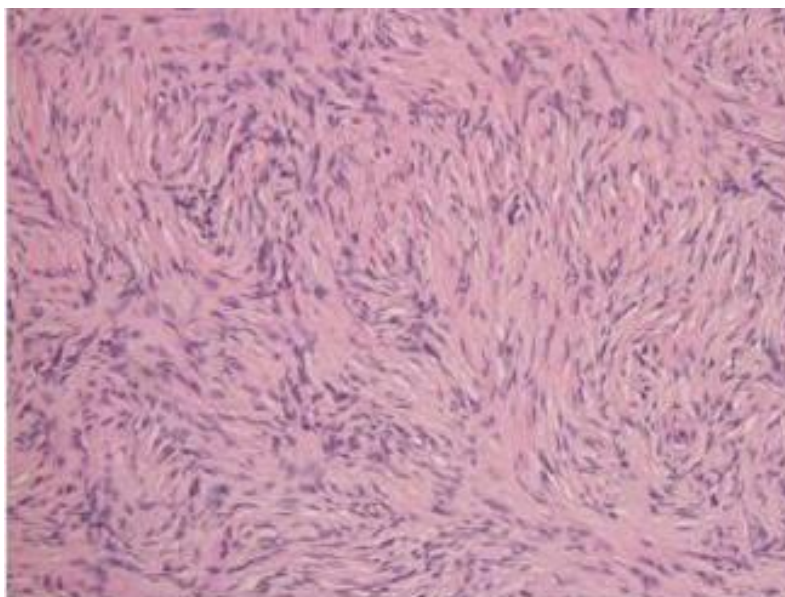


IMAGE N°11 [71] : un DFS composé de fibroblastes minces disposés selon un motif storiforme

La tumeur est mal limitée et dépourvue de capsule propre. La zone centrale est plus cellulaire que la périphérie où les cellules tumorales présentent des projections irrégulières telles des tentacules qui infiltrent le derme et le tissu sous cutané. En périphérie, ses extensions peuvent avoir une apparence trompeuse de collagène normal. Ainsi malgré leur apparence bien circonscrite, les limites de la tumeur sont difficiles à déterminer histologiquement et impossible cliniquement, ce qui explique la survenue de récurrences par excisions insuffisantes ^[32].

En général, la tumeur n'atteint pas l'épiderme. Elle y est séparée par un mince liseré scléreux. L'épiderme peut être aminci, mais il ne montre habituellement pas d'hyperplasie. Parfois, elle peut finir par l'éroder; ceci dépend de l'extension des cellules tumorales à l'épiderme ^[12]. L'épiderme peut donc être normal, atrophique ou ulcéré.

Latéralement, elle s'étend entre les faisceaux de collagène préexistants. En profondeur, elle pénètre dans la graisse sous cutanée. Elle peut envahir les fascias sous jacents, les muscles ou l'os, surtout dans les lésions évoluées ou récurrentes ^[33,34].

Elle émet des coulées néoplasiques dissociant les lobules adipeux hypodermiques, s'étend le long des cloisons inter-lobulaires et des plans aponévrotiques, souvent bien plus loin que ne le laissent supposer la clinique ou l'aspect macroscopique.

Elle diffuse dans la graisse hypodermique en laissant persister des vacuoles adipeuses qu'elle englobe sans destruction et classiquement sans réaction inflammatoire ; les annexes sont souvent englobées par la tumeur. Les vaisseaux sont nombreux avec épaissement hyalin des parois mais il n'existe pas de lacs sanguins. La tumeur est infiltrante mais non destructrice.

Dans sa forme classique, la tumeur est constituée de cellules tumorales fusiformes d'aspect fibroblastique, plus rarement globoïdes au cytoplasme peu abondant.

Sur le plan cytologique, elles présentent un noyau allongé relativement régulier en taille et en forme. Il n'y a pas d'atypie nucléaire et les mitoses sont rares; généralement ne dépassant pas 5 mitoses par 10 champs au fort grossissement; et régulières mais peuvent être en nombre augmenté comme dans un fibrosarcome.

La trame collagène est fibrillaire, peu abondante, non biréfringente ^[60] au sein d'une substance PAS positive, sauf au centre de certaines tumeurs.

La cellularité et la richesse en collagène sont variables.

D'autres éléments peuvent être retrouvés :

- Des petits dépôts de mucine sous l'épiderme, ^[17]
- Des modifications cystiques, des espaces vasculaires dilatés et des zones hémorragiques, mais la nécrose et l'invasion angiolymphatique sont rares, ^[12,57]
- Des zones de dégénérescence myxoïde péri-vasculaires. Elles sont plus visibles dans les lésions récurrentes que les lésions primaires ^[61]. Dans les tumeurs récurrentes, l'histologie montre des petites cellules fusiformes, étoilées, à noyau picnotique, éparpillées dans un stroma myxoïde. Les cellules géantes multinuclées, les dépôts d'hémosidérine, les histiocytes spumeux et les éléments inflammatoires sont rares et en règle absents ^[62].

Certains aspects atypiques posent un problème de distinction des autres tumeurs fibrohistiocytaires. Parmi celles-ci on trouve:

- Une abondance de fibres collagène et réticulinique disposées entre les cellules et l'absence d'hyperplasie épidermique sus-jacente rappelant l'histiocytofibrome.

- La pauvreté de la trame fibrillaire, la richesse cellulaire, avec de nombreuses monstruosité nucléaires, et absence de mitoses, d'éventuelles lacunes vasculaires sont évocatrices d'un fibrosarcome
- Une prolifération cellulaire en rayon de roue, dont les vaisseaux peuvent subir une hyalinisation de leur paroi et avec un stroma myxoïde par endroit ressemblant à un schwannome.
- Présence au sein de la même tumeur d'un tissu conjonctif peu cellulaire avec faisceaux storiforme et d'un aspect très cellulaire avec mitoses et atypies nucléo cytoplasmique tel un fibrosarcome bien différencié.

Les formes intermédiaires avec des aspects différents d'un endroit à l'autre sont plus fréquentes.

2- Formes histologiques

a. Forme myxoïde

Elle représente 10 à 20% des DFSP.

Dans cette forme l'aspect habituel des cellules fusiformes en rayon de roue est moins présent voir absent rendant le diagnostic histologique difficile. La vascularisation est importante tandis que la cellularité est modérée faite de cellules sans anomalies importantes ni mitoses. ^[17]

Le DFSP myxoïde est plus fréquent dans les récives plutôt que dans la tumeur primaire. ^[12,32]

Sur le plan histologique cette forme peut être confondue au liposarcome [63,64], l'histiocytome fibreux malin [65] ou les neurofibromes diffus [17] mais le diagnostic est favorisé par la localisation relativement superficielle du DFSP myxoïde et l'absence complète de lipoblastes [17].

b. Forme pigmentée ou tumeur de BEDNAR

Décrite pour la première fois par Bednar en 1957 [11], cette forme pigmentée représente 1 à 5% de tous les cas de DFSP et touche essentiellement les sujets de race noire. [65]

Sur le plan clinique cette tumeur ne peut être distinguée de la forme classique alors qu'histologiquement elle est caractérisée par la présence de cellules fusiformes rangées en rayon de roue, au sein desquelles sont disposées des cellules dendritiques contenant de la mélanine. [17]

La fréquence des récurrences de la tumeur de Bednar est inférieure à celle de la forme classique. [17]

La présence de cellules dendritiques dans cette forme a amené certains auteurs à considérer cette tumeur comme étant d'origine neuroectodermique [66], d'autres ont émis l'hypothèse d'une colonisation secondaire de la prolifération par des mélanocytes de l'épiderme.

c. Forme fibrosarcomateuse

C'est une forme rare du DFSP. Elle est caractérisée par des plages de grande densité cellulaire agencée en «arête de poisson» ayant une grande activité mitotique et un pléomorphisme nucléaire [44]. Ces plages occupent en général la partie centrale de la tumeur concernant moins de 10% de la tumeur.

Le pronostic de ce type de tumeur n'est pas certain, mais il ne semble pas plus péjoratif que la forme habituelle.

Cette forme ne doit pas être confondue avec un fibrosarcome classique susceptible de compliquer l'évolution d'un DFSP récidivant ou irradié. En effet, la transformation fibrosarcomateuse de la tumeur est caractérisée par des zones immunohistologiquement CD34 négatives, une activité proliférative plus importante authentifiée par des valeurs élevées du coefficient de prolifération Ki67 et de l'index cytométrique de prolifération, ainsi qu'une augmentation de l'immunoréactivité de la p53. L'évolution est défavorable avec augmentation des récurrences à 58%, diminution de leur délai d'apparition et un potentiel métastatique plus élevé pouvant atteindre 14,7% [17,44,67,68].

Le pronostic est donc moins favorable que le DFSP, mais mieux que le fibrosarcome. Cette phase de transformation peut ne pas avoir lieu, avec absence d'atypies au niveau de la tumeur primitive, des récurrences et des métastases [35,69]. Des cas de tumeurs primitives incluant des zones fibrosarcomateuse ayant évolué en DFSP classiques ont été décrits [70].

d. Forme atrophique

La forme atrophique présente une atrophie dermique de plus de 50% ainsi qu'une possible hyperplasie épidermique sans sclérose [71]. La cellularité est souvent importante. Les cellules gardent l'aspect fusiforme, l'infiltration en profondeur dans la graisse est irrégulière.

Elle peut être confondue avec la variété atrophique de l'histiocytofibrome. Cependant celui-ci exprime le facteur XIIIa et la métallothionine mais pas le CD34, alors que le DFSP atrophique est CD34 positif, facteur XIIIa négatif, métallothionine négative [22].

e. Fibroblastome à cellules géantes (FCG):

Elle est présente surtout chez l'enfant. Chung [72] a été le premier en 1985 à supposer que le FCG pouvait être une forme juvénile de Darier et Ferrand. Les FCG contiennent des contingents de cellules fusiformes rangées en faisceaux sans aspect storiforme et un contingent de cellules multinuclées géantes avec chromatine densifiée.

L'immunomarquage de cette tumeur est similaire au DFSP avec une réaction positive au CD34, mais inconstante [60].

Tout comme le DFSP, cette tumeur a tendance à la récurrence mais il n'a pas été décrit de métastases.

Le FCG peut se transformer en DFSP; certains DFSP ont des zones de FCG [73]. Des récurrences de FCG en tumeur associant DFSP et FCG, puis à l'âge adulte en DFSP ont été décrites. Aussi, des FCG ont récidivé en DFSP [14], et à l'inverse un cas de DFSP a récidivé en FCG [73].

Dans notre série l'examen histologique des pièces d'exérèse met en évidence l'aspect typique du DFSP.

C. Microscopie électronique:

Trois aspects sont décrits

- Pour la plupart des auteurs, il s'agit de cellules fusiformes à noyaux ovales riches en ribosomes libres et en ergastoplasme avec de nombreux faisceaux de micro filaments près de la membrane plasmique. La matrice extracellulaire est riche en fibres de collagène mature, pro collagène et matériel granuleux amorphe. [74]

- Pour d'autres, le DFSP est formé d'histiocytes. Les cellules sont allongées à noyaux ovoïdes pauvres en réticulum endoplasmique rugueux, ribosomes libres et appareil de Golgi. En milieu de culture, ces cellules tumorales prennent les caractères de fibroblastes vers le vingtième jour. [75]

- Enfin, certains décrivent des cellules pauvres en réticulum endoplasmique avec jonction intercellulaire et lame basale discontinue autour des cellules évoquant des cellules péri et endoneurales agencées en rayon de roue. [14]

D. Immunohistochimie:

Cette étape est indispensable au diagnostic du DFS. L'examen histologique seul ne permet pas un diagnostic de certitude car le DFSP est une tumeur à cellules fusiformes difficile à différencier en microscopie des autres tumeurs fibrohistiocytaïres.

L'utilisation des anticorps monoclonaux permet d'identifier les antigènes caractéristiques des cellules tumorales.

Ainsi, AIBA et coll. ont observé que le DFSP était la seule tumeur fibrohistiocytaire exprimant l'antigène CD34.

RAMANI et coll, furent les premiers à détecter l'expression de l'antigène CD34 dans 4 des 5 DFSP de leur étude. [14]

L'antigène CD34 est une glycoprotéine de 115 kd (kilodalton), exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, des précurseurs des lignées lymphoïdes et myéloïdes, ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, des cellules dendritiques du derme réticulaire normal et de certaines cellules de l'endonerve normal.

Le CD34 intervient dans l'adhésion ou la migration cellulaire, la traduction du signal par la présence de sites de phosphorylation sur la portion cytoplasmique de la glycoprotéine.

Son gène est localisé sur le chromosome 1q 64

L'immuno-marquage au niveau des cellules tumorales fusiformes du DFSP est le plus souvent intense et linéaire localisé au niveau de la membrane basale. [64,76]

L'anticorps monoclonal anti-CD34 (anti-human progenitor cell antigen-1; HPCA-1) reconnaît l'antigène CD34 et est utilisé à l'origine pour la reconnaissance des leucémies aiguës. Deux anticorps commerciaux sont fréquemment utilisés dans les études immunohistochimiques de tissus sains et pathologiques : QB-END/10 et MY10. [77]

L'antigène CD34 est un marqueur sensible et relativement spécifique des tumeurs d'origine vasculaire tels l'hémangiome, l'angiosarcome, le sarcome de Kaposi et l'hémangio-endothéliome épithéloïdes ^[78], de tumeurs nerveuses tel le neurofibrome ^[79].

Pour les tumeurs musculaires lisses, la réactivité vis-à-vis du CD34 est variable: négative pour le fibrosarcome ^[64], faible pour les tumeurs musculaires lisses de l'utérus ^[80], rarement positifs pour les léiomyosarcomes ^[81], intense pour les «gastrointestinal stromal tumors» ^[81], positivité focale pour un certains nombre de sarcomes épithéloïdes ^[82], positive pour la tumeur fibreuse solitaire ^[83].

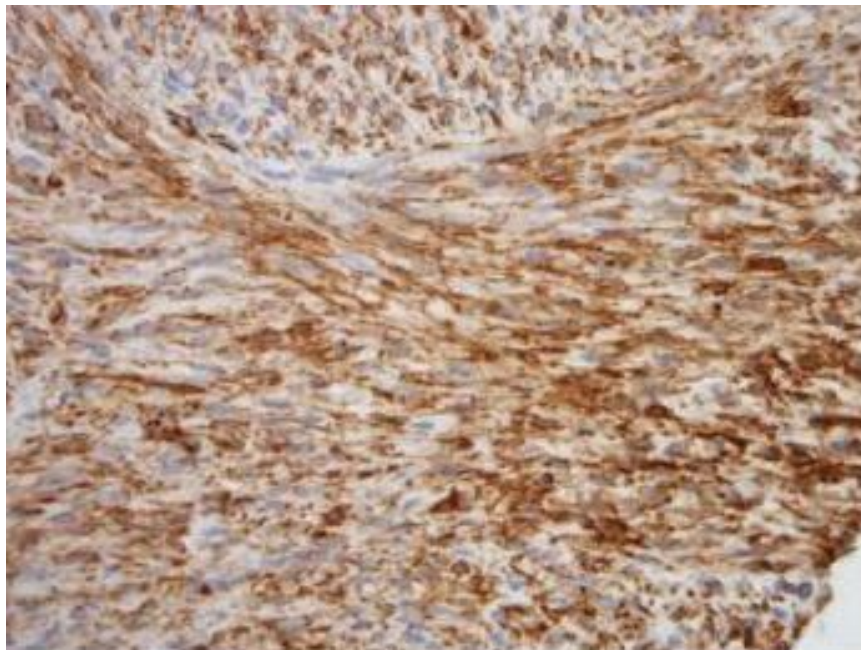


IMAGE N° 12[71] : Immunomarquage CD34 positive

Par ailleurs, le DFSP est retrouvé fortement positif pour la vimentine ^[17] et négatif pour:

- Les marqueurs épithéliaux: cytokératine, Epithelial Membran Antigen;
- Marqueurs de cellules mélanocytaires : protéine S100
- Marqueurs musculaires : desmine
- Marqueurs nerveux: NSE (neuron-specific-enolase), protéine basique de la myéline
- Alpha 1-antitrypsine

Certains cas de DFSP positifs au facteur XIIIa et actine muscle lisse sont décrits. ^[84]

Le tableau n° : 4 ^[84] montre les différences immunohistochimiques présentées par les formes histologiques de DFSP.

TABLEAU 4: différences immunohistochimiques présentées par les formes histologiques du DFSP.

	Vimentine	PS 10	CD 34	Action	HHF 35	Desmine
DESP classique	+	+/-	+	-	-	-
DESP myxoïde	+	-	-	-	-	-
Tumeur de bednar	+	+	+	-	-	-
DESP atrophique	+	+/-	+	-	-	-
FCG	+	-	+/-	-	-	-
DESP-FS	+	-	-	-	-	-

L'immunohistochimie n'apporte qu'une orientation diagnostique qui doit être considérée dans le contexte anatomoclinique ^[53].

Dans notre série l'examen immunohistochimique à l'anticorps CD34 était réalisé dans 14 cas (47%) montrant une positivité de l'anticorps anti-CD34, avec un marquage CD34 cytoplasmique et membranaire .

IV.CYTOGENETIQUE:

La cytogénétique et la biologie moléculaire interviennent de plus en plus dans le diagnostic des sarcomes mous par la détection des anomalies chromosomiques et la compréhension des mécanismes physiologiques responsables du processus tumoral ^[86]. Ces techniques sont non nécessaires à la confirmation du diagnostic de DFSP dans la majorité des cas.

Depuis 1990, des travaux menés par plusieurs équipes ont mis en évidence l'existence d'anomalies génétiques ayant pour origine une fusion des gènes COL1A1 et PDGFB dans la majorité des dermatofibrosarcomes et des tumeurs affiliées.

On connaît actuellement deux types d'anomalies du caryotype mises en évidence dans 95% des dermatofibrosarcomes.

- Dans plus de 75% des cas, on observe un chromosome en anneau surnuméraire r(17,22)
- Dans 10% des cas, on observe une translocation t(17,22), plus souvent retrouvée dans les formes juvéniles et dans le fibroblastome à cellules géantes.

Ces deux chromosomes portent un gène de fusion entre le gène COL1A1 et le gène PDGFB issu de la translocation soit linéaire, soit intégrée en anneau des chromosomes 17 et 22.

La protéine chimère issue de l'expression de ce gène de fusion correspond au ligand homodimère PDGFB-B qui active le récepteur PDGFR β qui est une protéine kinase.

A. Anomalies du caryotype

Bridge et al. sont les premiers à avoir mis en évidence l'existence d'un chromosome surnuméraire en anneau au sein du caryotype d'une cellule tumorale de dermatofibrosarcome ^[87]. L'étude du caryotype de cette cellule a révélé deux types d'anomalies : une trisomie 8(47, XY, +8) et une trisomie 8 avec chromosome surnuméraire en anneau (48, XY, +8, +r).

Pedeutour et al ont montré en 1993 l'implication des chromosomes 17 et 22 dans la formation de ce chromosome en anneau r (17,22). ^[88]

D'autres équipes ont mis en évidence une translocation impliquant les mêmes chromosomes 17 et 22. ^[89]

L'anomalie spécifique du DFSP correspond donc à des réarrangements t(17,22)(q22 ;q13) toujours présents. Il s'agit de la translocation t (17,22) linéaire ou intégrée à des anneaux. ^[90]

Ces deux anomalies chromosomiques ont été retrouvées dans les tumeurs affiliées au dermatofibrosarcome protubérans, ainsi que dans les dermatofibrosarcomes contenant des plages de transformation sarcomateuse. Il semblerait que la translocation soit l'anomalie majoritaire dans les formes juvéniles. ^[91]

Ces anomalies de caryotype sont secondaires à la fusion de deux gènes COL1A1 et PDGFB.

B. Anomalies génétiques

1. Rappels concernant les différentes structures impliquées :

a. PDGFB et son récepteur PDGFR β

Le couple PDGFR (récepteur)/ PDGF comprend deux récepteurs : PDGFR α et PDGFR β et quatre ligands : PDGF A, B, C et D.

Le gène PDGFB est situé sur le chromosome 22 (position 22q13). Il est formé de 7 exons. Il code la protéine PDGFB qui est également connue sous le nom de c-sis, un des premiers proto-oncogènes découverts. Le PDGFB doit former un homodimère BB ou un hétérodimère AB pour pouvoir lier le récepteur PDGFR β .

Les récepteurs PDGFR α et β ont une structure protéinique proche (30% de similitudes des acides aminés) et appartiennent à la famille des récepteurs tyrosine kinase de classe III.

Ce sont des protéines transmembranaires avec

- un domaine extracellulaire (ligand binding domain) composée de cinq structures immunoglobulin-like.
- un domaine trans-membranaire unique.
- un domaine régulateur juxtamembranaire.
- un domaine intracytoplasmique.

Le récepteur PDGFR β est une protéine de 1067 acides aminés, d'un poids moléculaire de 160 kDa. Il provient du gène *PDGFRB* de 5,5 kb localisé sur le chromosome 5q33.

Ce récepteur se lie fortement aux homodimères PDGF-BB et DD, faiblement l'hétérodimère AB mais ne lie jamais le PDGF-AA.

Lorsque le dimère ligand se fixe sur le récepteur, celui-ci se dimérise à son tour et subit des changements de conformation permettant l'autophosphorylation des résidus tyrosine du domaine intracytoplasmique. Ces sites phosphorylés lient différents types de molécules intracytoplasmiques à l'origine de cascades de signaux spécifiques. Ceux-ci engendrent diverses réponses cellulaires, dont la mitogénèse, la protection contre l'apoptose, l'augmentation de la mobilisation du calcium, ou encore la promotion de signaux intercellulaires par phosphorylation des protéines de jonction GAP. Ils modulent la tension interstitielle tissulaire et l'inflammation en interférant avec l'action des monocytes, macrophages et plaquettes, notamment au niveau des cellules de la paroi vasculaire. Il a été prouvé que les cellules d'une paroi vasculaire abîmée surexpriment PDGFR β qui permet par son action une surproduction de ces mêmes cellules. Ce récepteur est effectivement impliqué dans la formation des plaques d'athérosclérose.

Dans les conditions normales, les signaux transmis par les tyrosines kinases sont sujets à une régulation négative par différents mécanismes.

b. Collagène de type 1 $\alpha 1$ (COL1A1)

Le gène COL1A1 est situé sur le chromosome 17 (position 17q22). Il code la protéine de collagène de type $1\alpha 1$. Il est formé de 52 exons. Les exons 6 à 52 codent la partie α hélicoïdale de la protéine COL1A1.

La protéine COL1A1 est la protéine la plus abondante dans le corps humain. C'est une protéine structurelle de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif. Elle est présente dans la peau, dans l'os et dans les tendons.

La molécule de collagène est un hétérotrimère composé de deux chaînes $\alpha 1$ et d'une chaîne $\alpha 2$, produits de l'expression des gènes COL1A1 et COL1A2.

2. Fusion des gènes COL1A1 et PDGFB

A l'origine des deux anomalies chromosomiques, on retrouve une fusion des deux gènes COL1A1 et PDGFB. ^[92]

Cette fusion n'a, à ce jour, été mise en évidence que dans le dermatofibrosarcome protubérant et les tumeurs affiliées.

Dans tous les cas étudiés dans la littérature, il ressort que le « break point » sur le gène PDGFB est toujours le même, alors qu'il existe une multitude de « break points » différents sur le gène COL1A1 (14 selon ^[91]).

La fusion des deux gènes entraîne l'élimination de l'exon 1 de PDGFB qui retrocontrôle négativement la production de la protéine PDGFB. L'exon 2 de PDGFB se trouve ainsi sous le contrôle de la séquence promoteur de COL1A1, ce qui engendre une surproduction de protéine PDGFB.

Le diagnostic génétique de cette fusion peut se faire selon deux techniques: la technique dite de FISH (Hybridation fluorescente in situ) et la RT-PCR, qui est la plus fiable mais la plus difficile. Les deux techniques sont possibles sur des tissus inclus en paraffine. Il faut noter que dans 8% des cas on ne retrouve pas la fusion à cause des réarrangements génétiques variables impliquant d'autres régions que 17q22 et 22q13.^[59]

La protéine chimère provenant de la fusion des gènes COL1A1 et PDGFB est en fait identique à l'homodimère PDGFB-B et lie le récepteur PDGFR β , entraînant ainsi la stimulation autocrine de celui-ci.

La partie COL1A1 n'a pas de rôle oncogène mais sert de promoteur et de peptide signal à la protéine PDGFB. Par ailleurs, la translocation efface l'élément régulateur négatif à la partie 5' de PDGFB, entraînant une surproduction de PDGFB et une surstimulation des récepteurs.

L'activation du récepteur entraîne des cascades auto et paracrines aboutissant à une mitogénèse intensive, et à la transformation cellulaire en cellule fusiforme tumorale.

L'activation de ce récepteur par la protéine chimère entraîne l'envoi de signaux prolifératifs et anti-apoptotiques à la cellule productrice de collagène (fibrocyte). Il s'agit donc d'une protéine jouant un rôle d'oncogène.

3. Anomalies cytogénétiques dans les tumeurs affiliées

Dans un article de 2003, Sirvent et al. rapportent l'ensemble de 49 caryotypes retrouvés dans la littérature concernant des dermatofibrosarcomes protubérants, des fibrosarcomes à cellules géantes, des tumeurs de BEDNAR et

des transformations sarcomateuses de dermatofibrosarcomes ^[59]. La présence de la même anomalie cytogénétique dans les différentes formes tumorales conforte la théorie selon laquelle ces tumeurs sont fortement affiliées.

Il en ressort par ailleurs que l'anomalie majoritaire dans les formes infantiles est la translocation contrairement aux formes tumorales développées chez l'adulte. L'anomalie de 32 cas adultes sur 40 est constituée par la présence d'un chromosome annulaire surnuméraire alors que l'ensemble des 9 cas pédiatriques (4 dermatofibrosarcomes, 4 fibroblastomes à cellules géantes et un cas hybride fibroblastome-tumeur de BEDNAR) révèlent une translocation.

C. Intérêts du cytodiagnostics

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

- elle permet tout d'abord d'affirmer que la cellule à l'origine de cette tumeur est le fibroblaste, et de dissiper les doutes quant à son origine histiocytaire.
- elle a permis d'affilier génétiquement plusieurs entités tumorales qui présentent des caractéristiques similaires.
- la recherche de cette fusion peut permettre de confirmer un diagnostic douteux (histologie et immunohistochimies non contributives).
- enfin, plus intéressant encore, nous disposons d'une molécule anti-tyrosine kinase qui inhibe le récepteur PDGFRB et a une action sur la prolifération tumorale du DFSP et des tumeurs affiliées. Il s'agit de l'Imatinib Mesylate .

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

V. CLINIQUE

A. Aspect clinique

1-Dermatofibrosarcome protubérant

La forme classiquement décrite, protubérante, correspond à un stade avancé de la tumeur.

C'est une masse ferme, multinodulaire, fixée à la peau en regard mais mobile par rapport aux plans sous jacents. La tumeur n'est pas douloureuse, sauf en cas d'ulcération. Sa coloration est variable (couleur chaire, bleutée ou télangiectasique).

Souvent les patients consultent suite à une croissance soudaine de la tumeur. Elle peut atteindre de très grandes tailles. Même dans ces cas, l'état général du patient est bien conservé.

Dans 43% des cas, cette forme multi nodulaire peut se développer, après un délai de latence variable de quelques mois à plusieurs années (en moyenne 7,6 ans), à partir d'une lésion plane, qualifiée de « non protubérante » par Martin et al. ^[15]. Ces auteurs ont relevé quatre catégories cliniques de dermatofibrosarcome non protubérants à l'occasion d'une étude rétrospective multicentrique portant sur 143 cas confirmés par l'histologie :

- Plaque sclérodermiforme: plaque blanche à brune, éventuellement couleur chaire, dure, plate voire invaginée. Diagnostics différentiels : une cicatrice, une lésion de sclérodermie, ou un carcinome basocellulaire superficiel.

- Plaque atrophique : plaque blanche à brune, éventuellement couleur chair, souple, plate voire invaginée. Diagnostic différentiel : dermite atrophique.
- Plaque angiomateuse : plaque rougeâtre ou bleutée, dure ou souple, plate voire invaginée. Diagnostics différentiels : angiome, hématome, tache de naissance.
- Autres : micronodules coalescentes en plaque non protubérante. Diagnostic différentiel : lipoatrophie.

Dans cette étude, les auteurs notaient que les lésions non protubérantes apparaissaient à un âge plus jeune (26 ans versus 34 ans) et que le délai diagnostique était plus important (12 ans versus 8 ans).

La diversité des formes cliniques est une autre source du retard diagnostique.

Il faut préciser en outre que les formes protubérantes et non protubérantes partagent les mêmes caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et cytogénétiques.

2-Dermatofibrosarcome pigmenté ou tumeur de BEDNAR

Cette variante pigmentée de dermatofibrosarcome est rare (<5% des dermatofibrosarcomes) et a été décrite en 1957 par BEDNAR.

Cliniquement, les différentes lésions relevées dans la littérature sont semblables à celles observées dans le dermatofibrosarcome (formes non protubérantes et protubérantes), à ceci près qu'elles sont plus ou moins pigmentées

La répartition des localisations tumorales semble être la même.

La tumeur de BEDNAR est caractérisée par la présence de pigments de mélanine au sein de cellules dendritiques dans une structure histologique identique à celle du dermatofibrosarcome. Le nombre de cellules pigmentées varie d'une tumeur à l'autre. Ainsi, le diagnostic n'est parfois posé qu'après examen anatomopathologique.

La tumeur de BEDNAR surviendrait préférentiellement chez les sujets noirs. Quelques cas d'enfants atteints ont été rapportés (1 forme congénitale et plusieurs cas d'enfants de moins de 10 ans) ^[94].

Il existe peu de cas décrits dans la littérature, mais il semblerait que cette variante se comporte de la même manière que le dermatofibrosarcome en terme de récurrences (11%) ^[65] et de métastases (qui sont très rares).

3-Fibroblastome à cellules géantes

Shmookler et al. font le parallèle entre les deux tumeurs en 1989 ^[95].

Il est actuellement admis que cette variété tumorale est la forme juvénile du dermatofibrosarcome. ^[96]

Cette tumeur se développe dans la première décennie (87,5% chez des patients de moins de 10 ans) ^[97], bien qu'elle soit également observée chez l'adulte.

Elle serait plus fréquente chez l'homme (70%) ^[98].

Elle présente les mêmes caractéristiques cliniques et structurales que le dermatofibrosarcome : c'est une tumeur dermique et hypodermique de croissance lente, se localisant préférentiellement au tronc et racines de membres (région inguinale, thorax, face postérieure de cuisse)

L'évolution est également jalonnée de récurrences locales dans 40 à 50% des cas [95].

Aucune métastase n'a été rapportée à ce jour.

Dans notre série, l'aspect clinique était identifiable dans 25 cas :

- 23 patients présentent la forme protubérante multinodulaire
- 2 patients présentent la forme angiomateuse.

B-Localisation

Le DFSP peut survenir sur n'importe quelle partie du corps avec une prédominance au niveau du tronc et des extrémités [17].

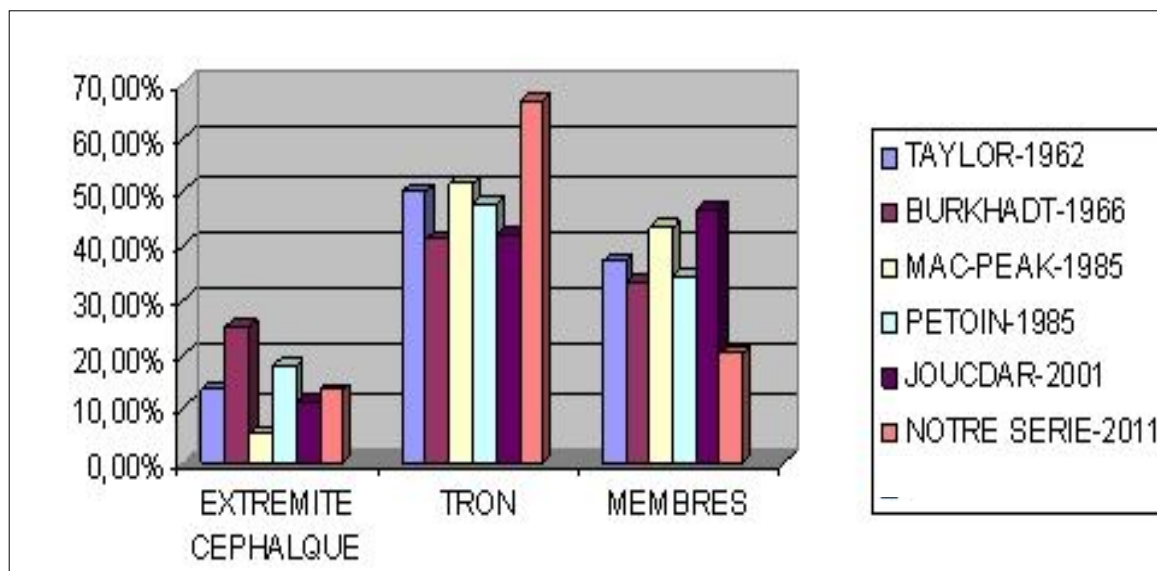
Certaines localisations sont exceptionnelles:

- 23 cas de DFSP vulvaires sont rapportés dans la littérature dont le plus récent décrit par Moodley en 1999. [99]
- 1 cas de DFSP de la muqueuse buccale. [100]
- La face est rarement atteinte, Maggoudi a décrit en 2006 2 cas de DFSP de la face [101].

Dans notre série, la localisation au tronc est la plus fréquente (67%) (Tableau n° 6). Nous n'avons pas retrouvé de localisations au niveau des mains ni aux niveau des pieds comme publiée par Taylor [12], Mcpeak [2], Smola [102].

TABLEAU N° 5 : les différentes localisations de la tumeur dans différentes séries

Siège	Taylor	Burkhadt	Mac-peak	Petoin	Joucdar	Notre série
Extrémité céphalique	17 (13,7%)	14 (25,2%)	4 (5,1%)	17 (17,8%)	9 (11,2%)	4 (13,3%)
-scalp	12 (10%)	6(10,8%)	1(1,3%)	7 (7,3%)	5 (6,2%)	1(3,3%)
-face	3 (2%)	6(10,8%)	2(2,5%)	9 (9,4%)	1(1,3%)	3(10%)
-cou	2 (1.7%)	2 (3.6%)	1(1,3%)	1 (1,1%)	3 (3,7%)	0
Tronc	58(50%)	23(41,3)	41(51,4%)	46(48%)	34(42,1%)	20(66,7%)
-thorax	12 (10%)	6(10,8%)	13 (16,3%)	13 (13,6%)	4(5%)	13(43,4%)
-abdomen	23 (20%)	12(21,5%)	17(21,3%)	17(17,7%)	17(21%)	3(10%)
- dos	23(20%)	5(9%)	11(13,8%)	16(16,7%)	13 (16,1%)	4(13,3%)
Membre supérieur	25 (21.8%)	12(21,5%)	21(26,3%)	29(30,2%)	16(19,7%)	4(13,3%)
Membre inférieur	15 (15.5)	7(12%)	14 (17,2%)	4 (4,05%)	22 (27%)	2 (6,7%)
Total	115(100%)	56(100%)	80(100%)	96(100%)	81(100%)	30(100%)



Graphique n°9 : Comparaison des localisations dans différentes séries.

VI. EXAMENS PARACLINIQUES

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

A- Bilan d'extension locorégional

Selon les localisations du DFSP, on demandera des radiographies standards, une échographie des parties molles, un scanner ou encore une imagerie par résonance magnétique (IRM) qui nous renseignera sur l'envahissement en profondeur.

La tomodensitométrie (TDM) garde cependant sa supériorité pour l'analyse des structures osseuses. L'aspect scanographique de la tumeur est celui d'une masse des parties molles de densité tissulaire sans spécificité particulière.

L'injection de produit de contraste montre un rehaussement tissulaire hétérogène de la lésion, en rapport avec la vascularisation tumorale.^[93]

L'IRM délimite avec précision le contingent tumoral dans les tissus mous. La tumeur se présente en IRM d'une manière peu spécifique, elle apparaît hypo intense par rapport à la graisse sous cutanée en T1, iso ou hyper intense par rapport à la graisse en T2.^[103]

Dans notre série, pour évaluer l'extension locorégionale, une radiographie standard a été réalisée dans 34 cas, une échographie dans 20 cas et une TDM dans trois cas.

B. Bilan d'extension général

Le DFS est une tumeur qui donne rarement des métastases et le site métastatique préférentiel est le poumon. La radiographie pulmonaire est donc systématique voire même une TDM thoracique. ^[103]

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

Dans notre série, une radiographie pulmonaire a été réalisée systématiquement chez tous les malades, une échographie abdominale dans 22 cas et une TDM thoracique dans 4 cas suite à des lésions suspectes au niveau de la radiographie standard.

VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A. Diagnostic différentiel clinique [104,105,106]

➤ Devant un DFS ayant un aspect de plaque :

- Carcinome baso-cellulaire sclérodermiiforme
- Une sclérodermie de type Morphée
- Un hémangiome sclérosant

➤ Devant un DFS ayant un aspect de nodule, il faut penser à :

- L'histiocytofibrome
- Une cicatrice chéloïde
- Des fibromes, lipome, verrue vulgaire, kyste sébacé.

➤ Devant un DFSP ayant un aspect de placard multinodulaire, les diagnostics à évoquer sont :

- Neurofibrome
- Lymphome malin
- Nodules des hématodermies
- Sarcoïdose
- Mélanome malin achromique
- Gomme
- Tumeurs pseudo sarcomateuses

- Fibrosarcome
 - Histiocytome fibreux malin
 - Sarcome neurogénique
 - Carcinome de la glande sudorale
 - Métastases cutanées
 - Sarcome de Kaposi
- **Devant la forme pigmentée du DFSP ou tumeur de BEDNAR**
- Neurofibrome pigmenté
 - Schwannome pigmenté
 - Hamartome
 - Mélanome
- **Devant la forme atrophique de l'enfant**
- Atrophodermie idiopathique
 - Lipoatrophie localisée essentielle quand la plaque est souple
 - Fibromatose congénitale solitaire quand la plaque est scléreuse
- **Devant la forme congénitale**
- Tumeurs vasculaires comme l'hémangiome
 - Malformations vasculaires

B. Diagnostic Différentiel Histologique ^[106,107]

Histologiquement, le DFSP est à distinguer des proliférations tumorales fibrohistiocytaires bénignes ou malignes.

1- Les proliférations histiocytaires bénignes

a. L'histiocytofibrome bénin ou dermatofibrome

C'est le diagnostic différentiel le plus fréquent.

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

Il se distingue par certains caractères absents au niveau du DFSP tel l'hyperplasie de l'épiderme avec hyperpigmentation, la présence de sclérose, un marquage par l'anticorps anti-métallothionine positif.

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

Leur distinction est parfois difficile ^[71] : au stade de plaque, dans les formes fibreuses ou profondes, et/ou à extension hypodermique; et quand la biopsie est superficielle ou périphérique.

b. Les tumeurs nerveuses bénignes : schwannomes ou neurofibrome [57]

Le fibrome myxoïde du DFSP est à différencier du neurofibrome.

Le neurofibrome est fait de cellules à disposition uniforme en faisceaux et non storiforme avec des caractères cellulaires de différenciation nerveuse. Il est positif pour la protéine S 100.

Le schwannome se distingue par une hyalinisation des parois vasculaire et une prolifération cellulaire moins dense.

c. Les tumeurs des muscles lisses: léiomyomes et léiomyosarcomes [17]

Elles sont positives à la desmine et la myosine. Il s'agit d'une prolifération de cellules fusiformes fasciculées contenant des myofibrilles intracytoplasmiques positives au trichrome de Masson.

2- Les proliférations fibrohistiocytaires malignes[58]

a. Fibrohistiocytome fibreux malin

Il n'est pas souvent confondu avec le DFSP.

Il est éliminé en l'absence de mitoses, d'atypies cytonucléaires marquées, de nécrose, d'hémorragies intra tumorales et sa situation plus profonde dans le muscle et sa croissance.

b. Fibrosarcome

Il est composé de cellules hautement pléomorphes disposées en arête de poisson.

3- Les proliférations Pseudosarcomateuses

a. La tumeur desmoïde

Elle est localisée profondément dans la paroi abdominale.

Elle est peu cellulaire et infiltre plus les faisceaux musculaires. Elle se différencie par des réactions : actine musculaire positives, CD34 négatives.

b. La fasciite nodulaire ou fibromatose sous cutanée pseudo sarcomateuse

C'est une prolifération myofibroblastique avec fibroblastes plus ou moins différenciés dans un stroma conjonctif mature et richement vascularisé de situation profonde sous-cutanée ou aponévrotique. Elle est fréquente sur les membres des adolescents.

c. Le fibroxanthome atypique

Il s'agit d'une prolifération dermique dense, polymorphe comportant des fibroblastes et de nombreuses cellules monstrueuses, avec des mitoses atypiques, des histiocytes xanthomisés et multi-nuclées, quelques lymphocytes et des vaisseaux abondants avec souvent des dépôts d'hémosidérine.

C. Diagnostic différentiel immunologique

L'immunomarquage prend son importance lorsque le DFS est difficile à distinguer histologiquement des autres tumeurs à cellules fusiformes ^[108].

L'immunoréactivité au CD34 est particulièrement utile dans le diagnostic différentiel du DFSP des autres lésions fibrohistiocytaires, dans lesquels l'expression du CD34 est habituellement absente ^[88].

La distinction entre DFSP et dermatofibrome est spécialement difficile au stade de plaque et lorsque le dermatofibrome pénètre profondément ou est riche en fibroblastes dans sa variante fibreuse. Ainsi, AIBA et al ont étudié l'expression de l'antigène CD34 dans diverses tumeurs fibrohistiocytaires et ont comparé l'immunoréactivité du DFSP avec celle du dermatofibrome. Tous les DFS étaient positifs à l'anticorps anti-CD34 et négatifs dans les dermatofibromes.

Le facteur XIIIa (fibrin stabilizing factor) présent dans 90% des dermatofibromes n'est pas exprimé par la plupart des DFS. Ainsi, la différence d'expression du facteur XIIIa et du CD34 dans le DFS et dermatofibrome aide au diagnostic.

Les marqueurs CD34 et le facteur XIIIa se chevauchent et manquent de spécificité : certains DF expriment faiblement le facteur XIIIa, de même certains DFS pour le CD34 ; et inversement des cas de DF sont positifs au CD34 et des foyers du facteur XIIIa sont mis en évidence au niveau de quelques DFS. Ainsi, d'autres marqueurs tels le CD44s et le hyluronate (HA) viennent appuyer le diagnostic différentiel DF/DFSP. En effet, le DF exprime fortement le CD44s et

faiblement le HA contrairement au DFSP où il y a une forte concentration en HA du stroma avec positivité faible ou absente en CD44 ^[109].

De plus, la détection de la stromélysine 3 appartenant au métalloprotéinase est proposée dans le diagnostic différentiel de ces deux tumeurs. En effet, elle est positive dans le dermatofibrome et négative dans le DFSP ^[110].

Le tableau n° 6 compare les résultats immunohistochimiques du DFSP et des autres tumeurs dermiques à cellules fusiformes ^[105].

Tableau n° 6: résultats immunohistochimiques du DFS et des autres tumeurs dermiques à cellules fusiformes

	CD 34	Facteur XIII a	Pi S100	Actine muscle lisse	Desmine	Vimentine
DFS	+	-	-	-	-	-
Dermatofibrome	-	+	-	+	-	-
Fasciite modulaire	-	-	-	+	-	-
Tumeurs nerveuses	+/-	-	+	-	-	-
Fibrosacome	-	-	-	+	-	-
Histiocytome fibreux malin	+/-	-	-	-	+/-	+

Positif: plus de 80% des cas

Négatif: moins de 20% des cas

+/- : colorations variables

VIII. TRAITEMENT

A. But

Le traitement du DFSP doit être d'abord carcinologique sans tenir compte ni de l'esthétique ni des possibilités de réparation locale. Ensuite, il sera réparateur de la perte de substance.

B. Moyens

En matière du traitement du DFS, la chirurgie constitue la pierre angulaire. Les autres traitements (radiothérapie ou chimiothérapie) peuvent être indiqués dans certains cas en complément du traitement chirurgical ^[6,23,42]. Les chercheurs s'efforcent de trouver un traitement médical par la biologie moléculaire qui permettrait de réduire le volume tumoral des cas tardifs et faciliter l'exérèse et la reconstruction.

1-Moyens chirurgicaux

La chirurgie tient un rôle majeur dans le traitement curatif du dermatofibrosarcome. Deux techniques d'exérèse permettent d'obtenir le contrôle tumoral dans plus de 90 % des cas : l'exérèse large d'une part, emportant une marge périphérique en peau saine de 3 à 5cm en fonction des équipes, la chirurgie micrographique d'autre part permettant une exérèse tumorale avec réduction de la marge sous contrôle histologique de l'absence de cellules tumorales des berges d'exérèse.

a .Chirurgie classique

Le traitement classique consiste à effectuer nécessairement des excisions larges et profondes afin de réduire le risque de récurrence dont la marge d'exérèse reste à établir^[32, 90, 111, 112,113].

En 1903, JOHNSTON^[32,114] conseille une marge d'exérèse d'environ 2,5 cm; les autres chirurgiens prônent pour une excision large sans valeur précise.

En 1951, PACK et TABAH^[32] conseillent l'ablation du fascia sous jacent.

En 1959, DUFOURMENTEL insiste sur une marge d'exérèse d'au moins 4 cm et emportant en profondeur une barrière anatomique saine.^[17]

En 1962, sur une série de 86 cas, Mc PEAK^[104,115] juge qu'une marge d'exérèse d'au moins 3cm à partir des limites macroscopiques du DFSP avec ablation du fascia sous jacent semble nécessaire.

ROSES^[42] montre sur une série de 48 patients que le taux de récurrences passe de 45% si la marge de sécurité au cours de l'exérèse était inférieur à 2cm, à 20% si elle dépassait 3cm, et constate un taux de récurrences important chez les patients n'ayant pas bénéficié de l'excision du fascia sous jacent.

VENDROUX et col.^[116] respectent une marge de sécurité de principe de 5cm en superficie avec sacrifice d'une barrière anatomique saine en profondeur. Ce plan est habituellement l'aponévrose musculaire ou le muscle. Ce type d'exérèse chirurgicale ne pose pas de problème notable de reconstruction dans les localisations habituelles des DFS hormis les cas suivants : exérèse transfixiante d'une paroi abdominale ou thoracique.

Mais, le sacrifice d'une barrière anatomique saine en profondeur reste une nécessité absolue et ne saurait être transgressé pour des impératifs de reconstruction ^[116]. La résection en profondeur est guidée par les constatations opératoires du chirurgien et par le résultat des biopsies préopératoires. L'extension ne peut être prévue exactement par la TDM ou, l'IRM ^[116]. La pièce opératoire, prélevée en monobloc, est orientée et envoyée au laboratoire d'anatomopathologie.

Il est évident que pour certaines localisations, telle que la face, cette marge de sécurité ne peut être respectée et devient même impossible. L'exérèse chirurgicale est alors réglée en fonction des notions de territoires anatomiques, fonctionnels et d'unités esthétiques. Ainsi, le DFSP touchant la paupière, le nez ou la joue nécessitera l'exérèse totale du territoire anatomique, fonctionnel et esthétique concerné. Cette exérèse pouvant naturellement déborder sur les territoires adjacents en fonction notamment de l'impression clinique et des constatations opératoires du chirurgien.

C'est ainsi que certains chirurgiens essaient d'établir la marge d'exérèse la plus réduite possible applicable à un territoire quelconque du corps, tout en minimisant les récives. ^[117]

Le tableau n° 7 mentionne les pourcentages de récurrences selon la marge d'exérèse dans différentes séries.

TABLEAU N° 7 : Taux de récurrences dans différentes séries

Auteur	Année	Nombre de patients	Marge (cm)	Suivi (année)	Nombre de récurrences	Pourcentage de récurrences
PACK	1951	39	large	0,5 - 20	8	21
GENTELE	1951	38	≤2		16	42
TAYLOR	1962	98	large	1 à 17	48	49
BURKHARDT	1966	21	large	□5	7	33
MC PEAK	1967	82	3	3 à 15	8	10
HADJU	1979	119	≤2	□2	64	53
PETOIN	1985	96	≥4	1 à 15	6	6
RUTGERS	1992	14	3	2 à 28	0	0
MARK	1993	15	≤2	3 à 16	9	60
VENDROUX	1994	20	03-mai	0,5 à 12	0	0
KOH	1995	19	≤2	□3	5	26
GLOSTER	1996	39	large	0,5 à 14	5	13
ARNAUD	1997	107	5cm	5	2	1,87
JOUCDAR	2001	81	5cm	5	14	17,3
CHANG	2003	60	plus de 3 cm	5	10	16,7
Notre série	2011	38(30)	Plus de 3 cm	3 à 12	2	6,7

Les pourcentages de récurrences sont bien plus élevés lorsque la marge d'exérèse est inférieure à 2 cm. ^[118] :

- 5 % de récurrences pour des marges de 5 cm.
- 16 % pour des marges de 3cm.
- 39 % pour des marges de 2 cm.
- Jusqu'à 70% pour des marges de 1 cm.

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

En 1985, PÉTOIN, sur une série de 96 cas, insistait sur l'importance de la première exérèse chirurgicale avec une marge de sécurité de 4 cm et le sacrifice d'une barrière anatomique saine en profondeur. Il a fait la distinction entre les patients vus en première intention et les patients déjà porteurs de récurrences et réopérés dans leur service : il observait des taux de récurrences de 1,75 % sur les tumeurs vues en première intention et de 10,3 % pour les tumeurs opérées au stade de récurrence. ^[119]

En 1997, Arnaud, avec des marges de 5 cm, a observé un pourcentage de récurrence de 0% pour les traitements primaires et de 4,8 % pour les traitements secondaires. ^[113]

Ainsi, l'efficacité du traitement primaire est primordial et reste le principal facteur pronostic.

On retiendra donc :

- L'importance du traitement primaire des DFS avec une marge de sécurité de 5 cm afin d'éviter au maximum toute récurrences.
- Dans le cas particulier des tumeurs localisées au niveau du visage et de la main, une marge de 3 cm est pratiquée, ce n'est qu'en cas de récurrence, que l'exérèse doit être de 5 cm.
- En profondeur, l'excision doit emporter une barrière anatomique saine créant ainsi une brèche importante indispensable pour prévenir les récurrences ultérieures.

En ce qui concerne notre série, Les 30 malades traités dans notre institut se répartissent comme suite :

- 12 de première main.
- 18 traités ailleurs puis adresser soit pour complément thérapeutique soit pour récurrences.

Le protocole chirurgical a été homogène puisque plus de 70% des patients ont bénéficié d'une marge d'excision supérieure ou égale à 5cm, avec le sacrifice en profondeur d'une barrière anatomique saine.

Seuls les DFS localisés au niveau du visage ou du cou n'obéissent pas à cette règle des 5 cm de sécurité, mais une marge de 3 cm a été respectée. Cela a été le cas de 4 patients.

Malgré cela, 7 de nos patients ont subi une reprise chirurgicale après une exérèse jugée larges car les limites étaient envahies.

Sur les 12 patients vus en première intention, aucun n'a récidivé, avec un recul médian de 64 mois (130 à 28 mois).

Sur les 18 patients traités en deuxième intention, deux patients ont récidivé.

Cette constatation rejoint la littérature témoignant ainsi de l'importance du premier acte chirurgical.

b. Chirurgie micrographique de Mohs

La technique de Mohs ^[120, 121,122] s'oppose au traitement chirurgical classique. Elle est moins mutilante. C'est une nouvelle technique initiée par Frédéric Mohs dès 1930 et pratiquée surtout depuis une dizaine d'années aux Etats-Unis.

La technique de Mohs semble devenir le traitement de choix du DFS. Le tissu tumoral est excisé dans sa totalité avec des marges d'exérèse proches des limites macroscopiques de la tumeur sans valeur exacte pré-établie. La pièce est ensuite orientée anatomiquement puis cartographiée. Celle-ci est ensuite immédiatement découpée en segments plus petits qui permettent la section après congélation avec marquage au colorant des angles de chaque segment.

Les coupes sont réalisées en périphérie légèrement tangentielle aux bords et horizontalement en profondeur sur la totalité de la pièce opératoire. Ainsi, est constituée une topographie précise de la surface jusqu'en profondeur en partant des berges. Les coupes congelées sont ensuite colorées à l'éosine et à l'hématoxyline.

Cette technique établit une cartographie précise des coupes, localisant précisément les cellules malignes. Les recoupes ne seront réalisées que dans les zones envahies microscopiquement par des cellules néoplasiques. Elles seront répétées jusqu'à l'obtention de berges saines. Les pièces seront ensuite envoyées au laboratoire d'anatomopathologie pour examen final.

Cette technique dont l'excision se fait sous contrôle histologique immédiat avec vérifications multiples des tranches périphériques de la pièce d'exérèse, a pour but de rendre la chirurgie aussi peu délabrante que possible tout en effectuant une exérèse complète.

Elle est utile lorsque la tumeur est localisée dans des zones esthétiquement et fonctionnellement importantes telles la face ou les régions acrales limitant ainsi les séquelles.

La chirurgie micrographique de Mohs combinée aux techniques d'immunohistochimie selon Jimenez augmenterait la mise en évidence du tissu tumoral ainsi que la marge d'exérèse, et diminuerait le risque de récives. [123,124]

Aucun traitement adjuvant n'est indiqué après cette chirurgie. Malheureusement, les séries sont de nombre limité avec un court recul, et le temps opératoire est long. Les fréquentes variabilités histologiques du DFSP rendent l'interprétation d'examens extemporanés peu fiable et très délicate même pour des anatomopathologistes entraînés. Le coût opératoire reste élevé.

Dans notre série, aucun de nos patients n'a bénéficié de cette technique.

c. curage ganglionnaire

La dissémination pour le DFSP se fait plus par voie hémotogène que par extension lymphatique ^[36]. Les métastases lymphatiques sont rares ^[42]. De plus, les quelques curages ganglionnaires effectués à titre préventif ne retrouvent pas d'envahissement tumoral. De ce fait, le curage ganglionnaire systématique n'a aucun intérêt ^[12, 103, 104].

Dans notre série, aucun patients n'a subit un curage ganglionnaire

2- Moyens de reconstruction

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

a. Suture directe

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

C'est la technique la plus simple et la plus satisfaisante sur le plan esthétique. Lorsque la laxité cutanée ne le permet pas, la couverture est faite par cicatrisation dirigée, greffes de peau ou lambeaux musculocutanés.

Dans notre série, On a pu réaliser une suture directe chez 7 patients, soit 23 % de l'ensemble des patients. Il s'agissait de DFS localisés au niveau des zones dont la peau est dotée d'une grande laxité.

b. Cicatrisation dirigée

Au même titre que la greffe de peau et les lambeaux, la cicatrisation dirigée est une méthode de la chirurgie plastique à part entière. Il s'agit d'obtenir une épidermisation de la perte de substance après bourgeonnement de cette dernière. Malheureusement cette méthode est longue et responsable d'une rétraction de la peau avoisinante.

Cette technique est donc utilisée pour des tumeurs de 3 à 5 cm de diamètre apparent et au niveau des zones non fonctionnelles, c'est-à-dire loin des zones péri-orificielles et articulaires.

Dans notre série, cette technique a été réalisée chez 6 patients, soit 20% de l'ensemble des patients, ayant des lésions de 3-5 cm. Là aussi, la paroi abdominale, la cuisse ou la fesse ont permis, grâce à leur laxité, la réalisation de cette technique.

c. Greffe de peau

Une greffe est un fragment de peau prélevé sur un site donneur et déposé sur un site receveur, à partir duquel il sera revascularisé. Ce sont des autogreffes pour le DFSP.

La greffe constitue le moyen de réparation le plus simple et permet une meilleure surveillance post-opératoire pour la détection précoce d'une récurrence. Mais parfois une simple greffe n'est pas suffisante, soit pour des raisons techniques: éléments nobles, soit pour des raisons esthétiques: au niveau de la face, cette greffe ne permet que rarement une reconstruction esthétiquement acceptable lorsque l'exérèse s'étend en profondeur, ou par visibilité des fibres musculaires par transparence lors du sacrifice de l'aponévrose. On distingue différents types de greffes selon leur épaisseur, à savoir:

➤ *greffe de peau mince :*

La greffe de peau mince emporte l'épiderme jusqu'au niveau des papilles dermiques. Elle mesure 1,5 à 2,5 dixièmes de mm.

La zone donneuse cicatrise spontanément par épidermisation insulaire spontanée en 8 jours à partir des crêtes de la basale laissées en place. Une légère dyschromie peut persister sur la zone donneuse.

La greffe est prélevée au dermatome manuel, électrique ou pneumatique, et un piqueté hémorragique très fin doit apparaître.

Les zones de prélèvement sont les membres surtout les cuisses et les fesses, le thorax, l'abdomen ou le dos. La peau mince prend facilement sur un sous-sol bien vascularisé et peut s'appliquer sur des structures variées : péri-chondre, fascia péri-aponévrotique. La greffe peut déborder sur les limites de la zone receveuse sans inconvénient cicatriciel.

L'inconvénient de ce type de greffe est la survenue d'une rétraction dans les 2 à 3 mois, ce qui pose problème à proximité d'une structure anatomique rétractable.

La greffe est immobilisée par un bourdonnet composé de compresses froissées et de tulle gras laissé en place pendant 5 jours. Lorsqu'elle est située au niveau d'un membre, une attelle plâtrée est mise en place.

Ce type de greffe peut être utilisé chez les patients prédisposés aux chéloïdes pour éviter celle de la zone donneuse.

➤ ***greffe de peau semi épaisse :***

La greffe de peau semi épaisse emporte l'épiderme et une partie plus ou moins profonde du derme. Elle respecte certaines annexes épithéliales. Elle mesure 3 à 4 dixièmes de mm.

La zone donneuse de ces greffes cicatrise par épidermisation insulaire spontanée à partir des annexes épidermiques en 15 à 21 jours. La durée de cicatrisation et le risque d'hypertrophie cicatricielle sont d'autant plus grands que la greffe est épaisse. Les zones de prélèvements sont habituellement les membres surtout les cuisses et les fesses mais peuvent être aussi le thorax, l'abdomen, le dos et le cuir chevelu.

La greffe est immobilisée 5 jours par un bourdonnet très compressif qui permet la prise de greffe par vascularisation à partir de la profondeur.

Ce type de greffe est à éviter chez les patients à risque de chéloïde.

➤ ***greffe de peau totale :***

La greffe de peau totale emporte toute l'épaisseur de la peau, épiderme et derme avec ses annexes pilo-sébacées. Elle mesure 8 à 15 dixièmes de mm.

La zone donneuse, incapable d'épidermisation insulaire à partir de son soussol, doit être suturée. Les zones de prélèvement possibles ont une bonne laxité.

Le prélèvement est fait au bistouri. La face profonde du derme doit être parfaitement dégraissée à l'aide de fins ciseaux, surtout lorsque le derme est épais. La greffe de peau totale est mise en place immédiatement après l'excision chirurgicale sans attendre le bourgeonnement. Cette greffe doit être suturée bord à bord à la zone receveuse pour éviter une cicatrice en marche d'escalier. Il faut

une immobilisation parfaite avec bonne hémostasie de la zone receveuse due à une prise difficile. Après ablation du bourdonnet au bout d'une semaine, lorsque la greffe est bien prise, il faut éviter sa dessiccation par des pansements au tulle gras quotidien. Même lorsque la greffe n'est pas parfaite, il ne faut pas se précipiter pour l'exciser, et poursuivre longtemps les pansements gras. Comme pour les autres types de greffes, une attelle plâtrée sera éventuellement mise en place si la zone greffée se situe en regard d'une structure mobile.

La peau de la greffe totale reprend une couleur normale au bout de quelques mois et se rétracte très peu.

Les avantages esthétiques de la greffe de peau totale rendent très fréquentes ses indications au visage sauf pour les grandes surfaces du front ou des joues, ou il est préférable d'utiliser une greffe semi épaisse au dermatome à tambour de Padgett.



IMAGE N° 13[113] : greffe de peau totale.

➤ **surveillance:**

Après ablation du bourdonnet, la greffe doit avoir une couleur rosée homogène. Des pansements gras sont réalisés pendant 2 à 3 semaines pour éviter le dessèchement de la peau, puis la greffe peut être laissée à l'air. La greffe doit être protégée du soleil pendant plusieurs mois pour éviter une pigmentation.

Dans la surveillance, il faut rechercher des signes locaux : douleur, rougeur, oedème périphérique, pansement malodorant ou des signes généraux: fièvre, frisson, tachycardie signalant la présence probable d'une complication qui doivent amener à ouvrir plus rapidement le pansement.

Dans notre série, la greffe de peau a été réalisée chez 13 patients, soit 43 % de l'ensemble des patients.

c. Lambeaux cutanés ou musculo-cutanés ^[43, 125]

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

Les lambeaux musculo-cutanés sont constitués de muscle et de peau sus-jacente.

Les lambeaux cutanés sont taillés soit au hasard soit en fonction de la densité du réseau vasculaire sous-jacent. Les lambeaux taillés au hasard ne sont viables que si la longueur ne dépasse pas une fois et demi leur base, sauf dans certaines régions à riche réseau vasculaire où la longueur peut être égale à trois fois la base.

Les lambeaux musculo-cutanés peuvent être levés à partir du thorax, de l'abdomen ou de la partie proximale des membres. Ils peuvent être plus longs que les lambeaux cutanés car les pédicules vasculaires des muscles sont plus longs et plus gros.

Dans notre série, La couverture par lambeau a été réalisée chez 4 patients, soit 14 % de l'ensemble des patients.

3- Moyens adjuvants

a. Radiothérapie

La plupart des auteurs rapportent le DFS comme une tumeur radio-résistante. ^[12,32,102, 126]

Toutefois, d'autres ont affirmé que la radiothérapie diminuait le taux de récurrences locales et permettait une chirurgie plus limitée. ^[127, 128,129]

Ainsi, selon une étude menée par HAAS en 1996 concernant 38 malades, le contrôle tumoral local était de 82% avec une radiothérapie adjuvante pour des marges d'exérèse insuffisantes ou envahies, avec un recul de 1 à 22 ans. ^[128]

La radiothérapie est préconisée dans les cas suivants : ^[4]

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

L'association chirurgie radiothérapie semble avoir une efficacité sur la prévention des récurrences :

- En 1996, SUIZ a étudié 18 patients de DFSP :^[129]
 - Chez 15 patients traités par chirurgie combinée à la radiothérapie, le taux de récurrences était de 20 %
 - Chez 3 patients traités par radiothérapie seule, aucune récurrence n'est survenue avec un recul de 9 ans
- En 1997, HAAS a étudié 38 cas de DFSP^[128]
 - Chez 21 malades traités avec chirurgie seule, 33,3% de récurrences avec un recul de 22 ans.
 - Chez 17 malades traités avec chirurgie et radiothérapie, 17% de récurrences avec un suivi de 22 ans
- En 2006, WANG a étudié 74 patients, après 5 ans de suivi, le taux de survie sans récurrences est de :^[130]
 - 90 % pour les malades ayant bénéficié de chirurgie + radiothérapie.
 - 58 % pour les malades ayant bénéficié de chirurgie seule.

La dose préconisée est de 50 Gray si chirurgie R0 et 60 Gray si chirurgie R1 répartis en 2 Gray par fraction, 5 jours par semaine.^[131]

Quant à la radiothérapie exclusive, elle peut être tentée dans les tumeurs inextirpables, on cas de patients inopérables ou refusant tout traitement chirurgical et la dose peut aller jusqu'à 66 Gray.^[4, 35]

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

Dans notre série, 5 patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe et aucun d'eux n'a récidivé avec un recul médian de 5,3 ans.

Le tableau ci après reprend les séries les plus importantes rapportant des cas de traitement par radiothérapie :

TABLAEU N° 8 : des séries rapportant des cas de traitement par radiothérapie.

Auteur	Année	N° cas	Récidives après CH seule	Récidives après CH+RTH	Récidives après RTH seule
Mc GREGOR	1961	10	0/8 suivi 2-6 ans	0/1 perdu de vue	0/1 suivi 20 ans
OEHLER	1988	19	0/4 suivi 2-17 ans	4/19 suivi 3-29 ans	-
MRAKS	1989	10	-	0/9 suivi 1-8 ans	0/1
SUIT	1996	18	-	3/15	0/3 suivi 9 ans
HAAS	1997	38	7/21 suivi 1-22 ans	3/17 suivi 1-22 ans	-
NOTRE SERIE	2011	30	2/25 suivi 3-12ans	0/5 suivi 2-10 ans	-

b. Chimiothérapie

Elle est utilisée en palliatif en association avec la radiothérapie. Mais elle ne semble pas être efficace dans les DFSP : absence d'amélioration de la morbidité ou de la mortalité, même dans les formes évoluées et métastatiques.

En effet, les multiples protocoles antinéoplasiques utilisant la doxorubicine, l'ifosfamide, le méthotrexate et la dacarbazine, n'ont montré aucune amélioration significative en terme de survie. ^[90,132]

Dans notre série, la chimiothérapie a été utilisée dans un seul cas chez un patient présentant une métastase pulmonaire mais elle n'a pu éviter l'évolution vers le décès du patient. Le protocole était basé sur l'utilisation d'adriamycine-ifosfamide.

c. Thérapie ciblée

Il s'agit d'un traitement ciblé de la cellule tumorale issu des recherches sur les anomalies cytogénétiques impliquant les protéines kinases, comme c'est le cas dans le dermatofibrosarcome.

➤ LA MOLECULE

Il s'agit d'une adénosine triphosphate, inhibiteur sélectif des protéines kinases ABL, KIT et PDGFR.

L'Imatinib Mesylate a récemment permis de traiter la leucémie myéloïde chronique et les tumeurs stromales gastrointestinales qui ont une hyperactivation anormale des protéines kinases ABL et KIT respectivement. Cette molécule semble avoir également une efficacité sur le syndrome hyperéosinophilique impliquant aussi le PDGFR.

Dans la littérature, l'Imatinib Mesylate est aussi appelé ST-571

➤ MODES D'ACTION

L'Imatinib Mesylate se fixe sur le PDGFR au niveau du site receveur de l'adénosine triphosphate, liaison indispensable en temps normal à l'autophosphorylation et donc à l'activation du récepteur.

La liaison de l'Imatinib Mesylate au récepteur PDGFR inhibe donc la prolifération et entraîne l'apoptose des cellules tumorales du dermatofibrosarcome.

➤ EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires connus de la molécule sont :

- Neutropénie, thrombopénie, anémie,
- Rétention hydrique et oedème,
- Nausées, vomissements, diarrhée,
- Myalgies, crampes musculaires,
- Rash,
- Elévation des enzymes hépatiques et insuffisance rénale,
- 10 cas rapportés de diminution significative de la fraction d'éjection avec insuffisance cardiaque congestive.

Aucun effet secondaire majeur n'a jusqu'à présent été rapporté parmi les cas de dermatofibrosarcome traités.

➤ IMATINIB MESYLATE ET DERMATOFIBROSARCOME

En 1998, Greco et al. ont mis en évidence la régression de la prolifération de cultures de cellules de DFSP en présence d'Imatinib Mesylate in vitro^[133].

En 2001, Sjoblom et al. ont étudié l'action de la molécule sur six échantillons tumoraux (4 dermatofibrosarcome et 2 fibroblastomes à cellules géantes)^[134]. Ils concluent également que l'Imatinib Mesylate inhibe les récepteurs PDGFR β , empêchant ainsi l'envoi de signaux antiapoptotiques par ces récepteurs qui sont à l'origine de la multiplication des cellules tumorales.

Cette molécule n'a été testée in vivo que dans des cas de tumeurs non résécables (grande taille ou cas pédiatrique), et dans des cas de dermatofibrosarcome métastatiques.

Son efficacité n'est pas totale et peut être nulle en l'absence de la translocation t(17,22)^[135].

La dose la plus communément utilisée est de 400mg/ 24h, plusieurs auteurs utilisent la dose doublée.

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des cas reportés dans la littérature.

TABLAEU N° 9 : les séries rapportant des cas de traitement par L'Imatinib Mesylate

Auteurs	Auteurs	n° cas	Récidives	Métastases	Dose GLIVEC® (mg)	Effets II	Réponse
KASPER ^[136]	2006	1	OUI	OUI	400 puis 800mg	NON	COMPLETE
SAVOIA ^[137]	2006	1	OUI	NON	?	?	?
MEHRANY ^[138]	2006	1	?	?	?	?	PARTIELLE
LABROPOULOS ^[139]	2005	1	OUI	OUI	400	NON	COMPLETE
McARTHUR ^[140]	2005	10	8	2	800	NON	4 COMPLETE 5 PARTIELLE
PRICE ^[141]	2005	1	NON	NON	400	NON	PARTIELLE
MIZUTANI ^[142]	2004	1	NON	OUI	400	NON	PARTIELLE
BAARS ^[143]	2003	1	?	OUI	?	?	PARTIELLE
MAKI ^[135]	2002	2	2	2	400	NON	PARTIELLE
RUBIN ^[144]	2002	1		OUI	400	NON	COMPLETE

Dans le cas rapporté par Rubin, le patient a répondu au traitement à 75% en 4 mois de traitement et l'analyse histologique de l'exérèse de la tumeur restante ne retrouve pas de cellules tumorales ^[144].

Dans les deux cas de métastases rapportés par McArthur celui qui n'a pas répondu au traitement ne présentait pas de t (17, 22) ^[140].

Dans le cas n° 6 : Il s'agit d'un enfant de 18 mois, présentant un dermatofibrosarcome de la jambe de 9,8x8,1mm à l'IRM, infiltrant l'aponévrose. Après 23 semaines de traitement quotidien par 400mg d'Imatinib Mesylate, la tumeur ne mesure que 5,2x6,2 mm et n'est plus palpable. Celle-ci a néanmoins été réséquée par la suite.

Des études randomisées sont nécessaires pour une évaluation plus poussée de ce traitement dans l'indication du dermatofibrosarcome.

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

C- Indications:

Les indications varient selon la localisation du DFSP.

a-Localisation au niveau de la tête et du cou : ^[33,63,116,121,145,146,147]

Lorsque le DFSP siège au niveau de la face, il devient impossible de respecter une marge de sécurité de 5cm. L'exérèse chirurgicale est alors fonction des notions de territoires anatomiques et fonctionnels, et d'unités esthétiques. L'exérèse d'une barrière anatomique saine en profondeur ne peut être transgressée.

Rappelons que le principal facteur prévenant la récurrence du DFSP est la marge d'exérèse. Une résection initiale adéquate est importante car une excision initiale incomplète peut aboutir à une récurrence localement invasive, incontrôlable et potentiellement fatale. Le pronostic est par contre excellent pour un DFSP bien traité : le taux de survie à 5 ans est de 93% à 100%.

Un taux de récurrence élevé est observé pour une résection inférieure à 2cm. Stojadinovic A et al. ^[146] définissent une marge supérieure ou égale à 2cm. Cette marge reste encore indéfinie mais la plupart des auteurs sont pour une exérèse de 2-3cm des limites macroscopiques de la tumeur.

Au Etats-Unis, la technique de Mohs est le traitement de référence. Elle est particulièrement efficace au niveau de la tête et du cou permettant la conservation d'un maximum de tissu sain tout en assurant un contrôle carcinologique précis de la tumeur. La perte de substance est moindre et la reconstruction est plus aisée.

David et coll. ^[121] proposent, pour cette localisation du DFSP, l'utilisation de la technique de Mohs avec section de paraffine horizontale inversée pour une détection de tumeur résiduelle accrue au lieu d'une section congelée horizontale inversée de faible sensibilité ; et estiment insuffisante qu'une marge d'exérèse pré-établie de 2-3cm puisse éradiquer histologiquement le tissu tumoral.

La reconstruction peut se faire par suture simple, greffe de peau semi épaisse, greffe de peau totale, lambeaux locorégionaux, lambeaux à distance ou lambeaux libres.

Dans notre série, trois patients porteurs de DFS au niveau de la face ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale de 2-3 cm.

Le patient porteur d'un DFS récidivant du cuir chevelu avec envahissement osseux, a bénéficié d'une exérèse large avec volet osseux, la reconstruction a fait appel à une cranioplastie par du Methylmétacrylate et la couverture par lambeau musculocutané de grand dorsal semi-libre.

b- Localisation scapulaire et thoracique :

La marge d'exérèse large est respectée.

La barrière saine est généralement le muscle deltoïde, le muscle grand pectoral, le trapèze, ou le périoste de la clavicule. L'os est moins souvent excisé. La perte de substance est donc généralement importante.

L'exérèse suture n'est pas possible dans la majorité des cas.

La greffe de peau, procédé usuel de reconstruction des DFS, peut être insuffisante pour une localisation scapulaire ou du tronc.

Barbant et coll ^[148] utilisent le lambeau musculo-cutané du grand dorsal pédiculé dans la couverture des pertes de substances thoraciques et scapulaires.

En effet, la reconstruction par le lambeau du muscle grand dorsal est une technique simple. Elle permet une couverture de la clavicule dépériostée ou d'une perte tissulaire importante, et un résultat esthétique correct spécialement chez la femme. Le lambeau musculaire du grand dorsal avec greffe de peau est utilisé quand la clavicule est dépériostée avec nécessité d'une couche tissulaire musculaire.

Le lambeau du grand pectoral est aussi indiqué. ^[148]

Dans notre série, deux patients porteurs de DFS multi récidivant du creux sus claviculaire traités tous les deux par une exérèse large et profonde avec résection partielle de la clavicule et exposition des vaisseaux sous claviers, ont bénéficié d'un lambeau musculaire pur de grand pectoral pédiculé puis greffé.

Deux autres cas de DSF de localisation thoracique ont bénéficié de lambeaux musculo-cutanés du grand dorsal.

c- Localisation au niveau des seins ^[149,150,151]

Le traitement de DFSP du sein chez la femme ne doit pas consister uniquement en une exérèse large mais aussi à la prévention de l'aspect esthétique du sein. Ces deux critères doivent être pris en compte simultanément dans cette localisation. La mammoplastie de réduction incluant la marge d'exérèse et adaptée à la localisation du DFSP du sein semble efficace. Pour un DFSP du pole inférieur du sein, une mammoplastie en T inversé peut être satisfaisante ^[113]. La symétrie des seins est rétablie, immédiatement ou ultérieurement, par une mammoplastie de réduction controlatérale ou l'insertion d'une prothèse mammaire dont le volume est fonction du poids des tissus réséqués.

d- Localisation abdominale : ^[116]

La marge d'exérèse à 5cm avec sacrifice d'une barrière saine est maintenue.

Lorsque le sous-sol le permet, la réparation de la grande perte de substance réalisée par un DFSP est en règle générale faite par une greffe dermoépidermique

Dans les autres cas, la réalisation d'un lambeau de couverture devient nécessaire pour traiter avec succès des pertes de substance intéressant une partie localisée de la paroi abdominale. Les lambeaux loco-régionaux sont le plus souvent utilisés : lambeau du tenseur du fascia latae, lambeau musculo-cutané du rectus femoris, lambeau du grand droit à pédicule épigastrique inférieur, à condition que la perte de substance ne concerne pas l'un des muscles grand droit de l'abdomen.

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

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

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

Dans notre série, les quatre patients présentant une localisation abdominale de DFS ont bénéficié d'une exérèse large, supérieur à 5cm, avec sacrifice d'une barrière saine .

e- Localisation au niveau des extrémités : ^[11]

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

La reconstruction du DFSP après exérèse au niveau des membres se fait soit par suture simple ou par greffe de peau semi épaisse le plus souvent. Le lambeau musculo-cutané radial ou «chinois» couvre les pertes de substances des membres, surtout au niveau des parties distales où les tendons sont généralement exposés.

Dans notre série, sept patients porteur de DFS au niveau des extrémités ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale de 5 cm.

f- En cas de métastases:

La chimiothérapie n'a aucun effet sur la survie ^[152].

La radiothérapie utilisée dans certains cas n'a pu éviter l'évolution vers le décès du patient. Aucun argument n'a pu être retenu sur son efficacité dans les séries publiées ^[127].

La chirurgie reste le seul moyen efficace ^[90].

Westermann ^[153] décrit un cas de métastase pulmonaire survenu après 7ans d'évolution d'un DFSP traitée par résection segmentaire avec absence de récives et de métastases sur 12 mois.

De même, Grodidier ^[154] rapporte la réalisation d'une pneumonectomie gauche sur métastase pulmonaire d'un DFSP ayant évolué depuis 13ans avec 3 récurrences locales. L'évolution a été bonne sur un suivi de 1 an. Pétoin ^[90] et Rademcker ^[155] notent des cas de survie après traitement chirurgical de métastases pulmonaires.

Le traitement par l'Imatinib myselate semble avoir une certaine efficacité qui reste à évaluer.

La survie lors d'une métastase de DFSP sur 5 ans est inférieure à 20 %. La prise en charge codifiée des métastases de DFSP nécessite encore des études.

Dans notre série, le patient ayant présenté une métastase pulmonaire a reçu une chimiothérapie à base d'adriamycine-ifosfamide mais le décès est survenu cinq mois plus tard.

IX. EVOLUTION ET RESULTATS CARCINOLOGIQUES :

A. Comportement tumoral :

Le DFS évolue lentement et de façon asymptomatique.

La tumeur se développe sur une période de quelques mois à plusieurs années avec un état général conservé. [9, 156, 157]

La plaque se développe progressivement de proche en proche et plus en surface qu'en profondeur, avec une augmentation de volume des nodules préexistants et apparition de nouveaux nodules coalescents.

L'évolution peut être marquée par une alternance de phase de croissance et de stabilisation. [158]

Cependant, certaines circonstances peuvent accélérer le développement tumoral, telle que la grossesse ou encore un traumatisme [33,156,159].

Des complications peuvent se voir, surtout dans les formes négligées, évoluant depuis plusieurs années : décès par envahissement du cerveau dans le DFS du scalp, ulcération, saignement spontané ou provoqué par des frottements répétés ou par un traumatisme [12].

B. Récidive:

Le DFSP a un fort potentiel de récurrences ce qui rend cette lésion difficilement contrôlable sur le plan clinique. [160]

Le pourcentage de récurrences semble être corrélé à la marge d'exérèse.

Une exérèse avec des marges de 4 à 5cm et emportant une barrière anatomique saine a un taux de récurrences allant de 13% à 49%. ^[160]

Plusieurs équipes utilisant la technique de Mohs avec un examen extemporané, ont montré que des marges de 3cm étaient suffisantes avec un taux global de récurrence de 0% à 8,3%. ^[160]

La technique de Mohs semble être le traitement de choix mais difficile dans son application car elle impose la présence d'un anatomopathologiste au bloc opératoire.

Les taux de récurrences du DFSP de la tête et du cou sont extrêmement importants s'étendant de 50% à 75% ^[17], ceci peut être en rapport avec la restriction de la marge d'exérèse pour des raisons esthétiques et fonctionnelles.

Dans 50 à 75% des cas les récurrences apparaissent dans un délai de 3ans après l'exérèse ^[102,104] ; les récurrences tardives sont rares.

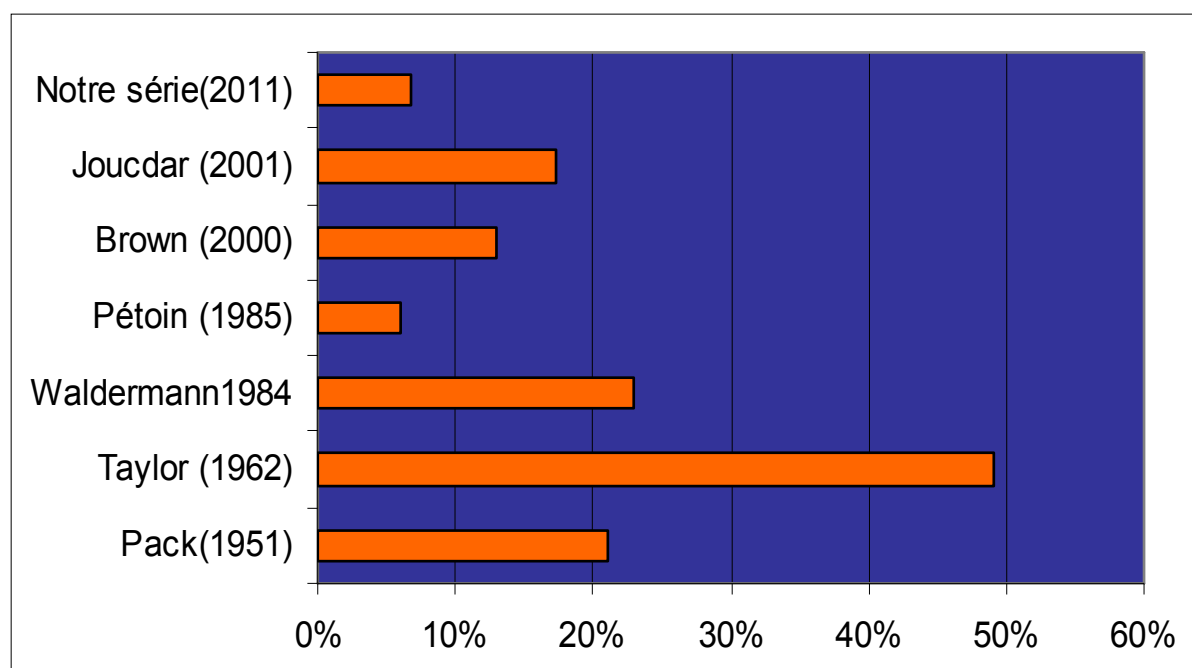
La taille de la tumeur ne semble pas avoir une influence significative sur le taux des récurrences.

Sur le plan histologique, après chaque récurrences, des signes d'aggravation de la malignité tumorale sont retrouvés tel que: l'augmentation de la cellularité, l'élévation de l'indice mitotique, l'apparition d'aneuploïdie et des foyers de nécrose ainsi que des signes immunohistochimiques.

Dans notre série nous n'avons observé 2 cas de récurrence avec un recul médian de 64 mois (tableau n° 10).

TABLAEU N°10: taux de récurrences globaux après la chirurgie conventionnelle du DFSP.

<i>Auteur</i>	<i>Nombre</i>	<i>Marge</i>	<i>Recul (ans)</i>	<i>Nombre de récurrences</i>
Pack (1951)	39	Large	6mois-2ans	8(21%)
Taylor (1962)	98	Large	1-6	48 (49%)
Waldermann (1984)	13	4-5 cm	1-7	3 (23%)
Pétoin (1985)	96	4cm	1-15	6 (6%)
Brown (2000)	159	Large	1 mois-14ans	5 (13%)
Joucdar (2001)	81	5cm	5	14 (17,3%)
Notre série (2011)	30	Large	2 ans- 12 ans	2(6,7%)

**Graphique n° 10 : taux de récurrences dans les différentes séries**

C. Métastases:

Le dermatofibrosarcome ne métastase que rarement. Différentes séries retrouvent un taux de métastases de 3 à 5%.

Berbis et al ont étudié 15 séries de plus de 10 cas de dermatofibrosarcomes regroupant ainsi 711 cas : seules 17 métastases prouvées histologiquement seraient survenues sur ces 711 cas. ^[36]

On recense une centaine de cas de tumeurs métastatiques dans la littérature, ce qui permet de dégager les principales caractéristiques de ces différents rapports :

- Le mode de dissémination est hématogène
- Le siège le plus fréquent des métastases est le poumon
- Les autres localisations rapportées sont intra-abdominales (pancréas, foie, estomac), rétropéritonéales, pariétales ou osseuses
- Le délai d'apparition des métastases varie de 1 à 33 ans. Elles surviennent en moyenne dans les 6 ans suivant la première exérèse tumorale.

Le mode de découverte dépend des signes indirects secondaires au développement de la métastase, celle-ci étant la plus part du temps indolente et latente d'où la nécessité d'un suivi systématique et prolongé pour détecter une métastase asymptomatique.

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

Le pronostic des formes métastatiques est sombre. La survie à 5 ans est estimée à 20% sur une revue de 30 cas. Dans la majorité de ces cas, le décès est survenu dans l'année suivant la découverte de la métastase [38].

Plusieurs facteurs favorisant la survenue de métastases ressortent :

- Une exérèse initiale de la tumeur primitive insuffisante notamment dans les zones où une exérèse avec marge importante est difficile à obtenir (visage) ,
- Un retard diagnostic et thérapeutique,
- Les récurrences tumorales locales : 24/27 cas de métastases ont présenté au moins un épisode de récurrence,
- L'immunosuppression semble aussi favoriser la survenue de métastases [37,161].
- Facteurs histologiques :
 - Un index mitotique élevé: plus de 8 mitoses par 10 champs fait au fort grossissement augmentent le risque de métastases. [102,105]

- La composante fibrosarcomateuse du DFSP est de mauvais pronostic par rapport au DFSP classique mais meilleure que le fibrosarcome. Elle est corrélée à une augmentation des récurrences et à une diminution de leur délai d'apparition et à un potentiel métastatique plus élevé.
- La présence d'ADN aneuploïde associée à un fort degré d'atypies morphologique est signe de mauvais pronostic selon Rockley et coll.

En ce qui concerne les tumeurs affiliées, le comportement tumoral est identique en matière de métastases. Plusieurs cas de métastases de tumeurs de BEDNAR ont été rapportés ^[162,163].

D'après Suehara et al.^[164] la tumeur de BEDNAR est plus agressive lorsqu'elle comporte des plages de transformation sarcomateuse.

Dans notre série, un patient a fait une métastase pulmonaire après 4 ans d'évolution post-opératoire.

X. PRONOSTIC

Le pronostic du DFS est caractérisé par son fort potentiel de récurrences. Le pourcentage de récurrences, quant à lui, varie en fonction des marges d'exérèses.

L'exérèse chirurgicale initiale radicale est donc le facteur pronostique essentiel, conditionnant le risque de rechute locale.

Quelques facteurs de mauvais pronostic ressortent des différentes séries publiées [165, 166]:

- L'exérèse incomplète, systématiquement à l'origine de récurrence locale.
- La localisation au niveau de l'extrémité céphalique, où les principes de l'exérèse large sont plus difficiles à respecter.
- L'existence de plages de fibrosarcome au sein de la tumeur, la rendant plus agressive. Mais il semble qu'après exérèse complète, le pronostic soit identique à celui d'un dermatofibrosarcome.
- la profondeur de la tumeur.

En cas de métastase, le pronostic devient particulièrement sombre, la plupart des décès surviennent lors de la première année qui suit la découverte de la métastase.

XI. SURVEILLANCE ET SUIVIE A LONG TERME

Du fait du potentiel évolutif et du risque élevé de récurrence une surveillance rigoureuse est obligatoire : tous les 3mois puis tous les 6 mois sur une période de 3 ans, puis une fois par an à vie en raison des risques de récurrences tardives pouvant survenir jusqu'à 22ans post-opératoire ^[32].

En l'absence de récurrences, la surveillance clinique est suffisante. Elle consiste en une palpation de la cicatrice et de la zone périphérique à la recherche de nodules. Elle est plus aisée au niveau d'une greffe qu'au niveau d'un lambeau. Les aires ganglionnaires seront à examiner même si l'atteinte lymphatique est rare. Il faut également apprécier la qualité de la reconstruction et le gène du patient.

Dès la première récurrence, les examens complémentaires seront demandés en fonction de la clinique dans le cadre d'un bilan d'extension.

Dans le cas d'un DFSP multi récidivant, il s'agit de détecter les métastases. Le délai de survenue des métastases est variable allant de 1 an à 33ans avec des fréquences élevées au cours des 12 premières années. La surveillance doit être étroite pour ces patients.

Une fois le diagnostic de DFSP est posé, un examen complet doit être fait contenant l'examen cutané et la palpation des aires ganglionnaires.

Puisque seulement 5% des cas présente des métastases, une échographie hépatique, TDM cérébrale et la biopsie ganglionnaire ne sont pas indiqués de façon systématique sauf si l'examen clinique suspecte une métastase qui nécessite un de ses examens complémentaires ^[17].

La radiographie pulmonaire, quant à elle, doit être demandée une fois par an sur 10 ans vu la fréquence des métastases pulmonaires d'où la nécessité d'un suivi avec des fréquences de consultation comme suit : une visite à 3 mois après l'intervention puis à 6 mois et enfin une visite annuelle à vie ^[43].

L'intérêt d'une IRM de surveillance qui permettrait la visualisation d'un processus expansif reste à démontrer car le gain en temps entre le diagnostic clinique et le diagnostic radiologique n'est pas démontré et ce en plus de son coût très élevé.

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

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



Conclusion

Le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand est une tumeur cutanée rare, à évolution locale lente s'effectuant sur plusieurs années. Elle se distingue par sa difficulté diagnostic, sa tendance à la récurrence et la rareté de ses métastases qui sont essentiellement pulmonaires.

Le diagnostic est souvent évoqué cliniquement et confirmé histologiquement, le recours à l'immunohistochimie se fait en cas de doute diagnostic (marquage de l'antigène CD34).

Le traitement du DFS est chirurgical et doit répondre à un double objectif :

- ✧ Pratiquer d'emblée une exérèse large passant entre 3 et 5 cm des berges selon la localisation et selon le caractère primaire ou récidivant de la tumeur, tout en s'efforçant d'emporter un plan sain en profondeur quel qu'il soit.
- ✧ Réaliser une couverture de la perte de substance engendrée par l'exérèse, la greffe de peau constitue le moyen de réparation le plus simple et facilite la surveillance ultérieure.

Ce n'est qu'à ce prix que l'on peut espérer une guérison définitive.

Une alternative au traitement chirurgical classique est la résection selon la technique de MOHS qui permet d'économiser du tissu sain en se basant sur l'examen extemporané des berges de la pièce. Mais cette technique n'est pas encore pratiquée au Maroc en raison de son coût élevé et l'absence d'équipes entraînées. De plus, même si les premiers résultats sont encourageants, ils doivent être tempérés par le manque de recul et le faible nombre de cas publiés.

Notre série de 38 cas présente des similitudes épidémiologiques, cliniques, histologiques et évolutives avec les données de la littérature. Sur le plan thérapeutique, nos patients ont bénéficié d'une exérèse large et nous avons observé 2 cas de récurrence et un cas de métastase pulmonaire avec un recul médian de 64 mois.

Il nous semble donc, à la lumière de notre expérience, que le pronostic de cette maladie dépend du geste chirurgical pratiqué en première intention qui doit être large d'emblée et ne pas être limité par des considérations esthétiques. Tout acte chirurgical inadéquat majore le risque de récurrence, de dégénérescence sarcomateuse et l'apparition de métastases.

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



Résumés

Résumé

Titre : Le DERMATOFIBROSARCOME DE DARIER ET FERRAND: expérience de l'institut national d'oncologie a propos de 38 cas : caracteristiques epidemiologiques, cliniques, diagnostiques, therapeutiques et EVOLUTIVES

Auteur : Abdellah AISSA

Mots clés : Dermatofibrosarcome-Darier et Ferrand- tumeur cutanée- récidives- exérèse large

Individualisé comme une véritable entité anatomo-clinique en 1924 par Darier et Ferrand, le dermatofibrosarcome protubérans est une tumeur cutanée rare, à malignité essentiellement locale, se distinguant par son évolution lente, sa difficulté diagnostique, son agressivité locale, son haut pouvoir de récurrence et la rareté des métastases.

Après avoir étudié en détails le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand, nous rapportons l'expérience de l'institut national d'oncologie 'I.N.O' par une étude rétrospective de 38 cas sur 10 ans de 2000 à 2009 et nous l'analysons comparativement aux différentes séries recensées dans la littérature.

La série étudiée présente des similitudes épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives avec les données de la littérature.

Le DFS touche essentiellement l'adulte jeune avec une légère prédominance masculine.

L'aspect clinique de la tumeur est variable, allant d'un simple nodule à une tumeur volumineuse ulcérée ou hémorragique.

L'histologie est l'examen clé du diagnostic. L'immunohistochimie confirme le diagnostic en cas de doute histologique facilitant ainsi le diagnostic différentiel.

Son traitement est chirurgical, il consiste en une exérèse large et profonde avec sacrifice d'une barrière anatomique saine.

Son pronostic dépend avant tout de la qualité de l'exérèse initiale chirurgicale.

Compte tenu du fort potentiel de récurrence et du risque métastatique, une surveillance à vie est nécessaire.

Abstract

Title : The dermatofibrosarcoma of Darier and Ferrand: Experience of the National Institute of Oncology 'NIO' by a retrospective study of 38 cases: epidemiological, clinical, histological, therapeutic and development characters.

Author : Abdellah AISSA

Keywords : Dermatofibrosarcoma- Darier and Ferrand- skin tumor- recurrence- wide excision

The dermatofibrosarcoma protuberans is considered a real anatomical and clinical entity by Darier and Ferrand since 1924. It is a rare skin tumor, with a local malignity, distinguished by a slow development, difficulties of diagnostic, local aggressiveness, high recurrence and the rarity of metastases.

We report the experience of the National Institute of Oncology 'INO' by a retrospective study of 38 cases over 10 years from 2000 to 2009 and we analyze it in comparison to different series reported in the literature.

The studied series has epidemiological, clinical, histological, therapeutic and development similarities with the literature data.

The DFS affects mainly young adults with a slight male predominance.

The clinical appearance of the tumor is variable, ranging from a simple nodule to a voluminous ulcerated or hemorrhagic tumor

The Histological examination is the key to diagnosis. Immunohistochemistry confirmed the diagnosis in doubt and facilitating the histological differential diagnosis.

Its treatment is a wide and deep surgical excision with sacrifice of a healthy anatomical barrier.

Its prognosis depends primarily on the quality of the initial surgical resection.

Given the potential risk of recurrence and metastasis, a monitoring is necessary for life.

ملخص

العنوان : الغرن الليفي الجلدي لداريي وفيراند: تجربة المعهد الوطني للأنكولوجيا بصدد 38 حالة: المميزات الوبائية والسريرية والتشخيصية والعلاجية والتطورية

من طرف : عبد الله عيسى

الكلمات الأساسية: الغرن الليفي الجلدي – داريي وفيراند – ورم جلدي – انتكاس – استئصال واسع

لقد تم تشخيص الغرن الليفي الجلدي الناشز كظاهرة تشريحية سريرية سنة 1924 على يد دريي و فيراند ، فهو ورم جلدي نادر ، خبيث محليا ويتميز بتطوره البطيء ، صعوبة تشخيصه ، قدرته العالية على الانتكاس وندرة النقائل.

نورد تجربة المعهد الوطني للأنكولوجيا من خلال دراسة 38 حالة تم إنتقائها على امتداد 10 سنوات من سنة 2000 إلى سنة 2009 ونحللها مقارنة مع الحالات الموصوفة في الأدبيات.

- تسجل السلسلة المدروسة تشابها مع الحالات الموجودة في الأدبيات وذلك على المستوى الوبائي، السريري، النسيجي، العلاجي والتطوري.
- يصيب الغرن الليفي لداريي وفيراند الشباب مع نسبة أكبر شيئا ما عند الذكور.
- سريرية الورم مختلفة تذهب من عقدة بسيطة إلى ورم كبير مقرح أو ينزف.
- علم الأنسجة هو مفتاح التشخيص، الكيمياء النسيجية المناعية تؤكد التشخيص في حالة الشك مسهلة التشخيص التفريقي .

علاجه جراحي يتطلب استئصالا واسعا وعميقا مع التضحية بحاجز تشريحي نظيف.

التنبؤ به يرتبط بالدرجة الأولى على جودة الاستئصال الجراحي الأولي.

المراقبة مدى الحياة ضرورية نظرا للقدرة القوية على الانتكاس والخطر النقيلي.



Bibliographie

- [1] **DOMINGUEZ-MALAGON HR, HORDONEZ NG, MACKAY B;** Dermatofibrosarcoma protuberans: ultrastructural and immunochemical observations. *Ultrastruct Pathol* 1995; 19:281-289.
- [2] **MAC PEAK CJ, CRUZ T, NICASTRI A.** Dermatofibrosarcoma protuberans. An analysis of 86 cases with 5 metastasis. *Ann Surg* 1967;166:803-816.
- [3] **KRANSDORF MJ.BENIGN** soft-tissue tumors in a large referral population:distribution of specific diagnoses by age, sex and location.*AJR Am J Roentgenol* 1995;164(2):395-402.
- [4] **MARKS LB, SUIT HD, ROSENBERG AE, WOOD WC.** Dermatofibrosarcoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(2):379-384.
- [5] **RUTGERS EJ, KROON BB, BUS-LUTTER CE, GORTZAK E.** Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18(3):241-248.
- [6] **TAYLOR RW.** Sarcomatous tumors resembling in some respects keloid. *Arch Dermatol* 1890;8:384-387.
- [7] **SHERWELL S .** Morphea. *J Cutan & Genito-Urin* 1890;8:72-73 .
- [8] **KRUTZINSKY E, GRABISCH A.** Uber myxomatöse Fibrosarcome der vorderen brüstwand. *Arch dermatol and Syph* 1921; 131:24-32 .

- [9] **DARIER J, FERRAND M.** Dermatofibromes progressifs et récidivants de la peau ou fibrosarcomes de la peau. *Ann Derm Syph Paris* 1924; 5:545-562.
- [10] **HOFFMANN E.** Uber das knollentreibende fibrosarkom der haut. *Dermat Ztschr* 1925;43:1-280 .
- [11] **BEDNAR B ET AL.** Storiform neurofibromas of the skin, pigmented and non pigmented. *Cancer* 1957;10:368-76.
- [12] **TAYLOR HB, HELWING EB.** Dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 115 cases. *Cancer* 1962; 15:717-725.
- [13] **LAMBERT WC, ABRAMOVITS W, GONZALES-SEVRA A ET AL.** Dermatofibrosarcoma protuberans: description and report of five cases of morpheaform variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Surg Oncol* 1985;28:7-11.
- [14] **ALGUACIL GARCIA, UNNI KK, GOELLNR JR;** Histogenesis of dermatofibrosarcoma protuberans. An ultrastructural study. *Am J Clin Pathol* 1978; 69:427-434.
- [15] **MARTIN L, PIETTE F, BLANC P ET AL.** Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol* 2005; 153(5):932-936.
- [16] **BOWNE WB, ANTONESCU CR, LEUNG DH, ET AL.** Dermatofibrosarcoma protuberans:A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer*.2000;88:2711-20.

- [17] **HUGH MG ET AL.** Dermatofibrosarcoma protuberans. American Academy of Dermato vol 35 num 3 part 1 Sept 1996.
- [18] **BURKHARDT BR, SOULE EH, WINKELMANN HK ET AL.** dermatofibrosarcoma protuberans: study of fifty six cases. Am J Surg 1966; 111:638-644.
- [19] **PEDEUTOUR F ET AL.** Supernumery ring chromosomes containing chromosome 17 sequences: a specific feature of dermatofibrosarcoma protuberans. Cancer Genet Cytogenet 1994; 76:1-9.
- [20] **CHECKETTS SR, HAMILTON TIC, BAUGHMAN RI.** Congenital and childhood dermatofibrosarcoma protuberans: a case report and review of literature. J Am Acad Dermatol 2000; 42:907-913.
- [21] **MARTIN L,CAMBEMALE P,DUPIN M,CHOUVET S,KANITAKIS J,BOUYSSON GAUTHIER ET AL.**The Atrophic Variant of IWSP in childhood,a report of six cases.Br J Dermatol 1998;139:719-725.
- [22] **FUJIMOTO M, KIKUCHI K, OKOCHI H, FURUE M.** Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: a case report and review of literature: Dermatology 1998; 196:422-424.
- [23] **DUPREE WB, LANGLOSS JM, WEISS SW.** Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). A pathologic, ultrastructural and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 1985 Sep ; 9(9) :630-639 .

- [24] **DESCAMPS V, GROSSIN M.** Tumeur de Darier et Ferrand, dermatofibrosarcome protuberans. *Objectif peau* 1998 ; Vol.6 ; 45 :427-430.
- [25] **GLOSTER HM JR.** Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1996 Sep; 35(3 N fl:335-374. Erratum in: *J Am Acad Dermatol* 1997 Apr;36(4):526.
- [26] **SEI JF, TCHAKERIAN A, ZIMMERMANN U, ET AL.** Dermatofibrosarcome de Darier Ferrand : traitement par chirurgie micrographique de Mohs avec inclusion en paraffine. *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131:158-160.
- [27] **CRIBIER B, NOACCO G, PELTRE B, ET AL.** Stromelysin 3 expression: a useful marker for the differential diagnosis dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:408-13.
- [28] **KAHN HJ, FEKETE E, FROM L.** Tenascin differentiates dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with CD34 and factor XIIIa. *Hum Pathol.*2001;32:50-6.
- [29] **KRANSDORF MJ, MEIS-KINDBLOM JM.** Dermatofibrosarcoma protuberans: radiologic appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163:391-4.
- [30] **KAU T, LESNIK G, ARNOLD G, ET AL.** Sonography of dermatofibrosarcoma protuberans of the groin. *J Clin Ultrasound.* 2008; 36:520-2.

- [31] **SELLHEYER K, NELSON P, KRAHL D.** Dermatofibrosarcoma protuberans: a tumour of nestin-positive cutaneous mesenchymal stem cells? *Br J Dermatol.* 2009;161:1317-22.
- [32] **PACK GT, TABAH ES.** Dermatofibrosarcoma protuberans: a report of thirty-nine cases. *Arch surg* 1951; 62:391-411.
- [33] **BARNES L, COLEMAN SA, SOHNSON JT.** Dermatofibrosarcoma protuberans of head and neck. *Arch Otolaryngol* 1984; 110:398-404.
- [34] **REVOL M, SERVANT SM.** Manuel de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique. 1994.
- [35] **BERBIS PH, DEVANT O, ECHINARD CH, LE TREUT YP, DORAM, PRIVAT Y.** Metastatic Darier-Ferrand dermatofibrosarcoma. Review of the literature apropos of a case. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114(10):1217-1227.
- [36] **HAYCOX CL, ODLAND PB, OLBRICHT SM, CASEY B.** Dermatofibrosarcoma protuberans growth characteristics based on tumor modeling and review of cases treated with Mohs micrographic surgery. *Ann Plast Surg* 1997; 38:246-251.
- [37] **WESTERMANN GW, BUERGER H, KAPPES U, MATZKIES F, KISTERS K.**
Dermatofibrosarcoma protuberans with lung metastasis in a patient with progressive systemic sclerosis. *South Med J* 2002; 95(3):363-365.

- [38] **LINDNER NJ, SCARBOROUGH MT, POWELL GJ, SPANIER S, ENNEKING WF.** Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25(4):392-397.
- [39] **GOLDBLUM JR, REITH JD, WEISS SW.** Sarcomas arising in dermatofibrosarcoma protuberans: a reappraisal of biologic behavior in eighteen cases treated by wide local excision with extended clinical follow up. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(8):1125- 1130.
- [40] **MARINI M, SAPONARO A, MAGARTNOS G.** congenital atrophic dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Dermatol* 2001 ; 40 :448-450
- [41] **WEINSTEIN JM, DORLET BA, ESTERLY NB, ROGERS M, BAUER BS, WAGNER AM, MANCINI AJ.** Congenital dermatofibrosarcoma protuberans: variability in presentation. *Arch Dermatol* 2003;139:207-211.
- [42] **ROSES DF, VALENSI Q, LA TRENTA G, HARRIS MN.** Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Surg Gynecol* 1986; 162:449-452.
- [43] **S JOUCDAR ET AL.** Les dermatofibrosarcomes de Darier et Ferrand: analyse rétrospective de 81 cas sur dix ans (1983-1994). *Ann Chir Plast Esth* 2001; 46 :134-140.
- [44] **DING J, HASHIMOTO H, ENJOJI M.** dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas: a clinicopathologic study of nine cases and comparison with allied tumours. *Cancer* 1989;64:721-729

- [45] **CRISCIONE VD, WEINSTOCK MA.** Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2006;
- [46] **MORMAN MR, LIN RY, PETROZZI JW.** Dermatofibrosarcoma protuberans arising in a site of multiple immunizations. *Arch Dermatol* 1979 Dec; 115(12): 1453.
- [47] **MCLELLAND J, CHU T.** Dermatofibrosarcoma protuberans arising in BCG vaccination scar. *Arch Dermatol* 1988; 124:496 .
- [48] **MARCK Y, MEUNIER L, BARNEON ET AL.** Dermatofibrosarcome atrophique de l'enfant. Poster 2^{ème} journée de cancéro cutanée, Nantes, 10-11 juin 1994.
- [49] **MC KEE PH, FLETCHER COM.** Dermatofibrosarcoma protuberans presenting in infancy and childhood. *J Cutaneous Pathol* 1991; 18:241 - 246.
- [50] **MELEZER M, DVORSKY C.** Acanthosis nigricans and dermatofibrosarcoma protuberans. *Hautartz* 1957; 8:54.
- [51] **SCHOLLHAMNER M.** Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand de l'enfant. *Arch Pediatr*; 1995 ;2 :750-754.
- [52] **SCHOLLHAMMER M.** Un cas de dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand chez un enfant de 11 ans. Poster 2^{ème} journée de cancéro. Nantes 11-12 juin 1994.

- [53] **DECLERCK D, CLAYE C, ROTTELEUR G, LECOMTE HOUCKE M.** Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand. Etude immunohistochimique de 38 cas. *Ann Pathol* 1997 ;5 :324-328.
- [54] **LAUTIER R, WLFH HH, JONES RE.** An immunohistochemical study of dermatofibrosarcoma protuberans supports its fibroblastic character and contradicts neuroectodermale or histiocytic components. *Am J Dermatopathol* 1990; 12:30-35.
- [55] **HASHIMOTO K, BROWNSTEIN M, JAKOBIEC FA.** Dermatofibrosarcoma protuberans: a tumor with perineural and endoneural cell features. *Arch Dermatol* 1974; 110:874-885.
- [56] **WEISS SW, NICKOLOFF BJ.** CD34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumor related lesions. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:1039-1045.
- [57] **ENZINGER FM, WEISS SW,** Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. In: *Soft tissue tumors*. 3rd ed St Louis: CV Mosby; 1995:325-337.
- [58] **YOSIDA H, MATSUI K, HASHIMOTO K ET AL.** Dematofibrosarcoma protuberans and its tissue culture study: ultrastructural, enzyme, histochemical, immunological study. *Acta Pathol Jpn* 1982; 32:83.
- [59] **SIRVENT N, MAIRE G, PEDEUTOUR F.** Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Gene, Chromosomes & Cancer* 2003;37:1-19.

- [60] **BARR RJ, VOUNG EM JR, KING DF.** Non polarizable collagen in dermatofibrosarcoma protuberans: a useful diagnostic aid. *J Cutan Pathol* 1986; 13 :339-346.
- [61] **FLETCHER CD, THEAKER JM, FLANAGAN A ET AL.** Pigmented dermatofibrosarcome protuberans (Bednar tumor): Melanocytic colonization or neuroectodermale differenciation? *Histopathology* 1988; 13:631-643.
- [62] **KAMINO H, JACOBSON M.** Dermatofibrosarcoma extending into subcutaneous tissue: differential diagnosis for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am Plast Surg* 1995;35(6):633-637.
- [63] **GAYNER SM, LEWIS JE.** Effect of resection margins on dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head and neck Surg*; vol 123; apr 1997; 430-433.
- [64] **AIRA S, TALBATA N, OHTANI H, TAGAMI H,** Dermatofibrosarcoma protuberans is a unique fibrohistiocytic tumor expressing .CD34. *Br J Dermatol.*1992; 127:79-84.
- [65] **DUPREE WB, LANGLOSS JM, WEISS SW.** Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor): a pathologic, ultrastructural and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1985; 9:630-639.
- [66] **ENZINGER FM, WEISS SW,** Soft tissue tumors. 2nd ed St Louis: CV Mosby; 1988: 252-268.

- [67] **GLOSTER HM JR**; Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1996 ;35:355-374.
- [68] **HARVELL JD, KILPATRICK SW, WIYHE WL**, Histogenetic relations between giant cell fibroblastoma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol* 1998;20-4:339-345.
- [69] **HAUSBER RJ, VARGAS-CORTES F, ALEXANDER RW**. Dermatofibrosarcoma protuberans with lymph node involment. *Arch Dermatol* 1978;114:88-91.
- [70] **WROTNOWSI U, COOPER PU, SIHMOOKLER BM**. Fibrosarcomatous change in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J SurgPathol* 1988;12:287.
- [71] **ZELGER B, SIDORFF A, STANZEL U ET AL**. Deep penetrating dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathologic comparaisn. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 :677-686.
- [72] **CHUNG EB**, Pitfalls in diagnosing benign soft tissue tumours in infancy and childhood. *Path Ann* 1985; 2: 324-386.
- [73] **BONNABEAU R, STOUGHTON W, ARMANIOUS A ET AL**. DFSP report of case with pulmonary metastasis and multiple intrathoracic recurrences. *Oncology* 1974;29: 1-12.
- [74] **GUTIERREZ G, OSPINA JE, DE BAEZ MI, DE ESCORCIA EK, GUTIRREZ R**. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Dermatol* 1984; 23: 396.

- [75] **OZELLO L, HAMLS J.** The histiocytic nature of dermatofibrosarcoma protuberans. Tissue culture and electron microscopic study. *Am J Clin Pathol* 1976; 65:136-141.
- [76] **COHEN PR, RAPINI RP, FARITOOD AL;** Expression of human progenitor cell antigen CD34 in vascular and spindle cell tumours. *J Cutan Pathol* 1993;20:15-20.
- [77] **SUTHERLAND DR, MARSH JC, DAVIDSON J, BAKER MA, KEATING A, MELLORS A.** Differential sensitivity of CD34 epitopes to cleavage by *Pasteurella Hemolytica* glycoprotease: implication for purification of CD34 positive progenitor cells. *Exp Hematol* 1992; 20:590- 599.
- [78] **RAMAI P, BRADLEY NJ, FLETCHER CDM.** A new monoclonal antibody to endothelium: assessment of its diagnostic utility in paraffin sections. *Histopathology* 1990; 17:237-242.
- [79] **COHEN PR, RAPINI R.P.** CD34 expression in leiomyomas and fibrohistiocytic lesions. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(1):115-120.
- [80] **RICH JD, ZBYLSKY JK, LAROSSA DD.** Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Ann Surg* 1980; 46:208-215.
- [81] **VAN DE RIJN M, HENDRICKSON MR, ROUSE EV.** CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol* 1994; 25(8): 766-771.

- [82] **LOBAY G, WEIR B, CARTER R.** Dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp treated by radical excision, immediate cranioplasty and free groin flap. *J Neurosurg* 1981; 55:640-642.
- [83] **VAN DE RIJIN M, LOMBARD CM, ROUSE RV.** Expression of CD34 by solitary fibrous tumors of the pleura, mediastinum and lung. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(8):814-820.
- [84] **LEONG AS, LIM MH.** Immunohistochemical study of dermatofibrosarcoma protuberans supports in fibroblastic character and contradicts neuroectodermal or histiocytic components. *Am J Dermatopathol* 1990; 12:25-30.
- [85] **ORLANDI A, BIANCHI L, SPAGNOLI LG.** Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: morphological, ultrastructural and immunochemical features. *J Cutan Pathol* 1998; 25:386-393.
- [86] **SIMON MP.** Nouvelles données cytogénétiques et moléculaires dans les tumeurs de Darier et Ferrand. *Objectif Peau* 1998 ; vol 6(45) :431-135.
- [87] **BRIDGE JA, NEFF JR, SANDBERG AA.** Cytogenetic analysis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 49:199- 202.
- [88] **PEDEUTOUR F, SIMON MP, MINOLETTI F, SOZZI G, PIERROTI MA, HECHT F, TURC CAREL C.** Ring 22 chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans are low-level amplifiers of chromosomes 17 and 22 sequences. *Cancer* 1995; 55:2400-2403.

- [89] **MINOLETTI F, MIOZZO M, PEDEUTOUR F ET AL.** INVOLVEMENT OF Involvement of chromosomes 17 and 22 in dermatofibrosarcoma protuberans. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 13(1):62- 65.
- [90] **PETOIN DS, VEROLA O, BANZET P, DUFOURMENTEL CL, SERVANT JM.** Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand. *Chirurgie* 1995; 111:132-138.
- [91] **MAIRE G, PEDEUTOUR F, COINDRE JM.** COL1A1-PDGFB gene fusion demonstrates a common histogenetic origin for dermatofibrosarcoma protuberans and its granular cell variant. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(7):932-937.
- [92] **SIMON MP, PEDEUTOUR F, SIRVENT N ET AL.** Deregulation of, paletet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma and giant-cell fibroblastoma. *Nat Genet* 1997; 15:95-98.
- [93] **TALEB A, FAHOUME K, HOMMADI A, CHAKIR N, JIDDANE M.** Apport de l'imagerie dans le diagnostic du dermatofibrosarcome cranio-facial de Darier et Ferrand. *J neuroradiol* 2001;28:272-277
- [94] **MARCUS JR, FEW JW, SENGER C, REYNOLDS M.** Dermatofibrosarcoma protuberans and the Bednar tumor: treatment in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 1998; 33(12):1811-1814.

- [95] **SHMOOKLER BM, ENZINGER FM, WEISS SW.** Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 1989; 64(10):2154-2161.
- [96] **BILLINGS SD, FOLPE AL.** Cutaneous and subcutaneous fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy: an update. *Am J Dermatopathol* 2004; 26(2):141-155.
- [97] **FLETCHER CD.** Giant cell fibroblastoma of soft tissue: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 1988; 13(5):499-508.
- [98] **CHOU P, GONZALEZ-CRUSSI F, MANGKORNKANOK M.** Giant cell fibroblastoma. *Cancer* 1989; 63(4):756-762.
- [99] **MOODLEY M AND MOODLEY J.** Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: a case report and review of the literature. *Gynecologic Oncology* 78:74-75;2000.
- [100] **MEEHAN SA, NAPOLI SA, PERRY AE.** Dermatofibrosarcoma of the oral cavity. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:863-866.
- [101] **MAGGOUDI D ET AL.** Dermatofibrosarcoma protuberans of the face. *J Oral Maxillofac Surg* 64:140-1 44;2006.
- [102] **MC PEACK C, CRUZ T, NICASTRI A.** Dermatofibrosarcoma protuberans: an analysis of 86 cases-five with metastases. *Ann Surg* 1967; 166: 803-816.

- [103] **TORREGGIANI WC, AL ISMAIL K, MUNKPL, NICOLAOUS, O'CONNELL JX, KNOWLING MA;** Dermatofibrosarcoma protuberans. MR imaging features. *Am J Roentgenol* 2002;178(4):989-993.
- [104] **LAKSIHMAN DAS ET AL.** Intracranial extension of a dermatofibroma protuberans of the scalp: a case report with brief review of literature. *Surg Neurol* 2000; 54:452-454.
- [105] **ZEGLER BW, OFNER D, ZELGER BG.** Atrophic variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology* 1995; 26:519-527.
- [106] **HADJU SI.** Pathology of soft tissue tumors. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979:82-94.
- [107] **DOMS S, GOLDBERG M, YUNGST P, BANCROFT JG.** Dermatofibrosarcoma protuberans: a discussion and case presentation. *J Am Pediatr Med Assoc* 1982;72:63-69.
- [108] **SERVENT JM, REVOL M.** Greffes cutanées. EMC 1989:45070-75; EMC 1993 :45100
- [109] **CALIKOGLU E, AUGSBURGER E, CHAVEZ P, SAURAT JH, KAYA G.** CD44 and hyaluronate in differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol*; 2003; 30: 185-189.
- [110] **CIVIN CI, STRAUSS LC, BROVALL C, FACKLER MJ, SCHWARTZ JF, SHAPER JH.** Antigenic analysis of hematopoiesis.III.A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-la cells. *J Immunol* 1984; 133: 157-165

- [111] **VANDEWEYER E, SOMERHAUSEN D.** Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide is wide in surgical excision. *Acta Chir Belg* 2002; 102:455-458.
- [112] **SUN LM, WANG CJ.** Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment results of 35 cases. *Radiotherapy and Oncology* 2000;57:175-181.
- [113] **ARNAUD EJ, PERRAULT M, REVOL M, SERVANT JM, BANZET P.** Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Plast Reconstr Surg* 1997, 100(4); 884-895.
- [114] **JOHNSTON JC.** Fibrosarcoma cutis, *Jc Cutan. et Genito-Urin.Dis.* 2 1; 1903;23-26.
- [115] **RIZEQ MN, VAN DE RIJN M, HENDRICKSON MR, ROUSE RV.** A comparative immunohistochemical study of uterine smooth muscle neoplasms with emphasis on the epitheloid variant. *Hum Pathol* 1994; 25(7):671-677.
- [116] **VENDROUX J, REVOL M, BANZET P.** Traitement des tumeurs de Darier et ferrand de la tête et du cou. *Ann Plast Esth* 1996 ; 39 :184-190.
- [117] **HAR-SAI Y, GOVERIN-YEHUDAIN J, ULLMANN Y, KERNER H, COHEN HI, BERGMAN R, COHEN A, KUTEN A, FRIEDMANBIRNABAUM R, PELED IJ.** Dermatofibrosarcoma protuberans appearing during pregnancy. *Ann Plast Surg* 1993; 31: 91-93.

- [118] **RATNER D, THOMAS CO, JOHNSON TM, SONDAK VK, HAMILTON TA, NELSON BR, ET AL.** Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. Results of a multiinstitutional series with an analysis of the extent of microscopic spread. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 600-613.
- [119] **PETOIN DS, VEROLA O, BANZET P, DUFOURMENTEL C, SERVANT JM.** Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand. Etude de 96 cas sur 15 ans. *Chirurgie* 1985 ;111(2) :132-138
- [120] **NOURI K, RASHMI L.** Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: University of Miami and NYU experience. *Dermatol Surg* 2002;28: 1060-1064.
- [121] **TOM WD, HYBARGER CP.** Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck: treatment with Mohs surgery using inverted horizontal paraffin sections. *Laryngoscope* 113: August 2003; 1289-1293.
- [122] **JAMES W, FRANKS A.** A precision machine for mounting tissue for Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 1998;24:983-989.
- [123] **HAYCOX CL, ODLAND PB, OLBRICHT SM, PIEPKORN M;** Immunochemical characterization of dermatofibrosarcoma protuberans with practical applications for diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:4384-44.

- [124] **JIMENEZ FJ, GRINCKNIK JM, BUCHANAN MD ET AL.** Immunohistochemical margin control applied to Mohs micrographic surgical excision of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dermatol Surg Oncol*; 1994; 20:687-689.
- [125] **JEAN MARIE SERVENT, ERIC A, MARC R, DAMINO A.** Reconstruction of large thoraco-abdominal defect: using two stage free tissue transfers and prosthetic materials. *Journal of Plastic, Reconstructif & aesthetic surgery* 2006; 59:360-365.
- [126] **BURKHARDT BR, SOULE EH, WINKELMANN RK, IVINS JC.** Dermatofibrosarcoma protuberans. Study of 56 cases. *Am J Surg* 1966; 111:638- 644.
- [127] **MARK RJ, BALLETT JW, TRAN LM, POEN J, FU YS, CALCATERRA TC.** Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. A report of 16 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993 Aug;1 19(8):891-896.
- [128] **HAAS RL, KEUS RB, LOFTUS BM, RUTGERS EJ, VAN COEVORDEN F, BARTELINK H.** The role of radiotherapy in the local management of dermatofibrosarcoma protuberans. Soft Tissue Tumors Working Group. *Eur J Cancer* 1997 Jun; 33(7) :1055-1060.
- [129] **SUIT H, SPIRO I, MANKIN HJ, EFIRD J, ROSENBERG AE.** Radiation in management of patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 1996 Aug; 14(8) :2365-2369.

- [130] **XIUSHEN WANG, MENGZHONG LIV, HUI LIV, NIANJI CUI.** The role of radiotherapy in 74 patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *Chinese-german J Clin Oncol* 2006;5(6)
- [131] **SUN LM, WANG CJ, HUANG CC, LEUNG SW, CHEN HC, FANG FM ET AL.** Dermatofibrosarcoma protuberans : treatment results of 35 cases. *Radiother Oncol* 2000; 57 :175-181.
- [132] **MENDOZA CB, GERWIG WH, WATNE AL.** Dermatofibrosarcoma protuberans with metastasis treated with methotrexate. *Am J Surg* 1970; 120: 119.
- [133] **GRECO A, FUSETTI L, VILLA R ET AL.** Transforming activity of the chimeric sequence formed by the fusion of collagen gene COL1A1 and the platelet derived growth factor b-chain gene in dermatofibrosarcoma protuberans. *Oncogene* 1998; 17(10):1313-1319.
- [134] **SJOBLOM T, SHIMIZU A, O'BRIEN KP ET AL.** Growth inhibition of dermatofibrosarcoma protuberans tumors by the platelet-derived growth factor receptor antagonist STI571 through induction of apoptosis. *Cancer Res* 2001; 61(15):5778-5783.
- [135] **MAKI RG, AWAN RA, DIXON RH, JHANWAR S, ANTONESCU CR.** Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer* 2002; 100(6):623-626.

- [136] **KASPER B, LOSSIGNOL D, GIL T, FLAMEN P, DE SAINT AN, AWADA A.** Imatinib mesylate in a patient with metastatic disease originating from a dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp. *Anticancer Drugs* 2006; 17(10):1223-1225.
- [137] **SAVOIA P, Ortoncelli M, Quaglino P, Bernengo MG.** Imatinib mesylate in the treatment of a large unresectable dermatofibrosarcoma protuberans: a case study. *Dermatol Surg* 2006; 32(8):1097-1102.
- [138] **MEHRANY K, SWANSON NA, HEINRICH MC ET AL.** Dermatofibrosarcoma protuberans: a partial response to imatinib therapy. *Dermatol Surg* 2006; 32(3):456-459.
- [139] **LABROPOULOS SV, FLETCHER JA, OLIVEIRA AM, PAPAPOPOULOS S, RAZIS ED.** Sustained complete remission of metastatic dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate. *Anticancer Drugs* 2005; 16(4):461-466.
- [140] **MCARTHUR GA, DEMETRI GD, VAN OOSTEROM A ET AL.** Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol* 2005; 23(4):866-873.
- [141] **PRICE VE, FLETCHER JA, ZIELENSKA M ET AL.** Imatinib mesylate: an attractive alternative in young children with large, surgically challenging dermatofibrosarcoma protuberans. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(5):511-515.

- [142] **MIZUTANI K, TAMADA Y, HARA K ET AL.** Imatinib mesylate inhibits the growth of metastatic lung lesions in a patient with dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol* 2004; 151(1):235-237.
- [143] **BAARS A, PINEDO HM.** Good response to treatment with the selective tyrosine-kinase inhibitor imatinib in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003; 147(42):2072-2076.
- [144] **RUBIN BP, SCHUETZE SM, EARY JF ET AL.** Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3586-3591.
- [145] **LOBAY G, WEIR B, CARTER R.** Dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp treated by radical excision, immediate cranioplasty and free groin flap. *J Neurosurg* **1981**;55:640-642.
- [146] **STOJADINOVIC A , KARPOFF H.** Dermatofibrosarcoma protuberans of head and neck. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(9):696-704.
- [147] **VANDEWEYER E, SEYEIDI JV, DERAEMAECCKER R.** Dermatofibrosarcoma protuberans of the upper lip: an overview and case report. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23(3):275-277.
- [148] **BARBANT B, REVOL M.** Dermatofibrosarcoma protuberans of the chest and shoulder: wide and deep excisions with immediate reconstruction. *Plast and reconstr Surg* 1993 sept;92;3:462-599.

- [149] **CAVU T, YAVUZER R, TUNCER S.** Dermatofibrosarcoma of the breast. Aesthetic plastic surgery. 2003 June.
- [150] **AVERY A, SANDBERG ET AL.** Dermatofibrosarcoma protuberans of breast. Cancer Genetics and Cytogenetics 2003, 142; 56-59.
- [151] **SWAN MC, BUNWELL PE, HOLLOWOOD K, GOODACRE TE.** Late recurrence of DFSP in the Female breast: a case report. The British Association of Plastic Surg 2005; 58:84-87.
- [152] **LE FOURN B, LEJEUNE F, SARTRE JY, LOIRAT Y, PANNIER M.** Large reconstruction pariétale abdominale par lambeau libre après récurrence. Ann chir Plast Esth 41-6-déc 1996.
- [153] **WESTERMANN G, BUERGER H, KAPPES U, MÄTZKIES F, KISTERS K.** Dermatofibrosarcoma protuberans with lung metastasis in patient with progressive systemic sclerosis. Southern Medical J March 2002;95:363-365.
- [154] **GRODIDIER G, SIBILLE P, BORRELLY J, THOMAS C,** Métastase pulmonaire d'un dermatofibrosarcome. Ann Chir thorac cardio vasc, 1991,45 : 724-725.
- [155] **RADEMAKER B, ANGELILLO M, REIMEN HM, JACKSON IT.** Dermatofibrosarcoma protuberans: a review of 73 cases. Eur J Plast Sutg 1990; 13:25 1-255.

- [156] **BENDIX-HANSEN K, MYRRE-JENSEN O, KAAE S.** Dermatofibrosarcoma protuberans. A clinico-pathological study of 19 cases and review of world literature. Scand J Plast Reconstr Surg 1983;17(3):247-252
- [157] **COARD K, BRANDAY JM, LAGRENADE L.** Dermatofibrosarcoma protuberans : a 10 year clinicopathological review of an uncommon tumor. West Indian Med J 1994; 43:130
- [158] **CHAMPEAU F, VEROLA O, VIGNON-PENNAMEN MD.** Les sarcomes cutanés et sous-cutanés. Ann Chir Plast Esthet 1998 ; 43 ; n°4 :421-438
- [159] **PREAUX J, TEXIER M.** Quelle est la gravité du dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand? Que penser de sa malignité ? Ann Dermatol Syphiligr (Paris) 1970; 97(1) :49-56
- [160] **R BEHBAHANI ET AL.** Vers une réduction des marges latérales dans les dermatofibrosarcomes de Darier et Ferrand: étude rétrospective de 34 cas. Ann Chir Plast Esthetiq 2005; 50 :179-185.
- [161] **LAI KN, LAI FM, KING WW ET AL.** Dermatofibrosarcoma protuberans in a renal transplant patient. Aust N Z J Surg 1995; 65(12):900-902.
- [162] **ONODA N, TSUTSUMI Y, KAKUDO K ET AL.** Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). An autopsy case with systemic metastasis. Acta Pathol Jpn 1990; 40(12):935-940.

- [163] **BISCEGLIA M, VAIRO M, CALONJE E, FLETCHER CD.** Pigmented fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). 3 case reports, analogy with the "conventional" type and review of the literature. *Pathologica* 1997; 89(3):264-273.
- [164] **SUEHARA Y, YAZAWA Y, HITACHI K.** Metastatic Bednar tumor (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans) with fibrosarcomatous change: a case report. *J Orthop Sci* 2004; 9(6):662-665.
- [165] **GOLDBLUM JR, REITH JD, WEISS SW.** Sarcomas arising in dermatofibrosarcoma protuberans: a reappraisal of biologic behavior in eighteen cases treated by wide local excision with extended clinical follow up. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(8):1125- 1130.
- [166] **SNOW SN, GORDON EM, LARSON PO, BAGHERI MM, BENTZ ML, SABLE DB.** Dermatofibrosarcoma protuberans: a report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature. *Cancer* 2004; 101(1):28-38.

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 dès 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

أقسم بالله العظيم

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

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله العظيم.

والله على ما أقول شهيد .

الغرن الليفي الجلدي لداربي و فيراند:
تجربة المعهد الوطني للتكنولوجيا بسدد 38 حالة:
المميزات الباثية والسريية والتنشيفية والعلاجية والتطورية

أطروحة

أقدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : عبد الله عيسى

الزاد في: 10 ماي 1983 بالرباط

طبيبا داخلي بالمرکز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الغرن الليفي الجلدي - داربي و فيراند - ورم جلدي - انتكاس - استئصال واسع

تحت اشراف اللجنة الكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: نور الدين بنجعفر

أستاذ في العلاج بالأشعة

مشرف

السيد: عبد السلام بوكطاب

أستاذ في الجراحة العامة

أعضاء

{

السيد: الطيب كبداني

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيد: حفيظ حشي

أستاذ في الجراحة العامة