

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N° 064/22

# SARCOMES D'EWING CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE JEUNE : EXPÉRIENCE DU SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE AU SEIN DU CHU HASSAN II (À propos de 15 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/02/2022

PAR

Mlle. TNIFASSE NOUHAILA

Née le 08 juin 1996 à EL KELAA DES SRAGHNA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Sarcome d'Ewing - Radiothérapie - Chimiothérapie - Chirurgie - Anatomie pathologique - Biologie moléculaire

JURY

M. AFIFI MOULAY ABDERRAHMANE..... Professeur de Chirurgie pédiatrique	PRÉSIDENT
Mme. BOUHAFI TOURIA ..... Professeur de Radiothérapie	RAPPORTEUR
Mme. CHBANI LAILA..... Professeur d'Anatomie pathologique	} JUGES
M. EL IDRISI MOHAMMED..... Professeur Agrégé de Traumatologie-orthopédie	
Mme. HASSANI WISSAL ..... Professeur Assistant de Radiothérapie	MEMBRE ASSOCIÉE

# PLAN

**LISTE DES FIGURES****LISTE DES TABLEAUX****LISTE DES ABREVIATIONS..... 4****INTRODUCTION ..... 7****MATERIELS ET METHODES ..... 11****I. Type et période de l'étude : ..... 12****II. Modalités de recrutement des patients et recueil des données :..... 12****III. Critères d'inclusion :..... 13****IV. Critères d'exclusion :..... 13****V. Considérations éthiques: ..... 13****VI. But de l'étude : ..... 13****RESULTATS ..... 19****I. Données épidémiologiques : ..... 20****II. Données anamnestiques : ..... 23****A. ATCDS : ..... 23****B. Délai de consultation : ..... 23****C. Motifs de consultation : ..... 23****III. Données de l'examen clinique et paraclinique:..... 25****A. Signes généraux : ..... 25****B. Signes physiques : ..... 25****C. Bilan biologique ..... 27****D. Bilan radiologique initial : ..... 28****E. Biopsie : ..... 31****F. Immunohistochimie : ..... 31****G. Bilan extension : ..... 33**

IV. Traitement :	36
V. Suivi :	41
<b>DISCUSSION</b>	<b>46</b>
I. Historique des tumeurs de la famille Ewing/PNET :	47
II. Epidémiologie	50
III. Diagnostic des tumeurs d'Ewing :	56
IV. Bilan d'extension:	89
V. Pronostic :	95
VI. Traitement :	106
A.HISTORIQUE:	109
B.Traitement local:	111
1.Chirurgie.....	111
2.Radiothérapie.....	129
C.Traitement systémique:	149
D.Recommandations internationales:	161
VII. Complications du traitement :	164
VIII. Surveillance :	172
IX. Devenir des patients :	173
<b>CONCLUSION</b>	<b>177</b>
<b>RESUMÉ</b>	<b>180</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>196</b>

# Liste des Abréviations

<b>AYAs</b>	: Adolescents and Young Adults classification
<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>ALB</b>	: Albumine
<b>BB</b>	: Bilan biologique
<b>BOM</b>	: Biopsie ostéomédullaire
<b>CTCAE-V4</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>CMT</b>	: Chimiothérapie
<b>EWS</b>	: Ewing sarcoma
<b>ETT</b>	: Echographie trans-thoracique
<b>ETS</b>	: Erythroblast Transformation Specific
<b>FC</b>	: Fréquence cardiaque
<b>Fig</b>	: Figure
<b>FISH</b>	: Hybridation in situ en fluorescence
<b>FR</b>	: Fréquence respiratoire
<b>GB</b>	: Globule blanc
<b>GCS</b>	: Score de Glasgow
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HES</b>	: L'hématoxyline éosine safran
<b>HTIC</b>	: Hypertension intracrânienne
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IGF-1</b>	: Insulin-like growth factor-1
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase
<b>MI</b>	: Membre inférieur
<b>MS</b>	: Membre supérieur
<b>BR</b>	: Bon répondeur
<b>MR</b>	: Mauvais répondeur
<b>MEP</b>	: Mise en place
<b>MAIO</b>	: Mesna adria ifosfamide oncovin
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PAS</b>	: Periodic Acid Schiff

<b>PCR</b>	: Réaction en chaîne par polymérase
<b>PDC</b>	: Produit de contraste
<b>PDV</b>	: Perdu de vue
<b>PEC</b>	: Prise en charge
<b>PLQ</b>	: Plaquette
<b>PM</b>	: Parties molles
<b>PNET</b>	: Tumeurs neuro-ectodermique primitive
<b>PNN</b>	: Polynucléaire neutrophile
<b>RTH</b>	: Radiothérapie
<b>SE</b>	: Sarcome d'Ewing
<b>SPE</b>	: Sciatique poplitée externe
<b>STIR</b>	: Short Tau Inversion-Recuperation
<b>T</b>	: Température
<b>TA</b>	: Tension artérielle
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TDM-TAP</b>	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
<b>TE</b>	: Tumeurs d'Ewing
<b>TM</b>	: Tumeur
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>VAC</b>	: Vincristine actinomycine cyclophosphamide
<b>VAC-IE</b>	: Vincristine actinomycine cyclophosphamide ifosfamide étoposide
<b>VAI</b>	: Vincristine actinomycine ifosfamide
<b>VIDE</b>	: Vincristine actinomycine doxorubicine étoposide

# INTRODUCTION



Le sarcome d'Ewing se définit comme sarcome à cellules rondes de différenciation neuroectodermique, pouvant intéresser l'os, le plus souvent mais également les tissus mous. Ces tumeurs appartiennent à la famille d'Ewing partageant la même anomalie génétique, cette famille regroupe : le sarcome d'Ewing, la tumeur neuroectodermique primitive (PNET), le neuroépithéliome et la tumeur d'Askin [1].

Il existe un continuum entre ces différentes entités mais avec des degrés variables de différenciation. Le sarcome d'Ewing est la tumeur la plus indifférenciée de la famille d'Ewing dont l'origine est les cellules souches mésenchymateuses. Le terme de sarcome n'est pas tout à fait approprié mais a été conservé [2], [3].

Le sarcome d'Ewing représente 6% de l'ensemble des tumeurs osseuses malignes à tout âge confondu et 3% des cancers pédiatriques. Chez l'enfant, il représente la deuxième tumeur osseuse maligne (40%), derrière l'ostéosarcome (50%) [4].

Le point d'appel le plus fréquent est la douleur parfois rapportée à un traumatisme. Une fracture pathologique peut être révélatrice dans de rares cas, Il peut également s'agir d'une tuméfaction d'apparition récente et d'évolution rapide.

Cependant, dans 30 % des cas, la tumeur est diagnostiquée au stade de métastases (signes de compression neurologiques, urinaires, pleuro- pulmonaires etc.) [5], [6].

Il peut se développer partout dans le corps, mais c'est principalement au niveau des os longs des membres inférieurs (fémur, tibia, péroné) ou dans le bassin qu'il apparaît. L'humérus et les côtes sont d'autres os particulièrement touchés [7].

Sur le plan radiologique, La lésion est le plus souvent métaphysodiaphysaire partant de la médullaire osseuse. Il peut s'agir d'une d'ostéolyse perméative (type III de Lodwick), mitée (type II) ou bien d'une ostéolyse géographique à limites floues

(type Ic) [8].

L'immunohistochimie (IHC) permet d'orienter le diagnostic en révélant un marquage positif à l'anticorps anti-CD99. La CD99 est une glycoprotéine (codée par le gène MIC2) surexprimée par les cellules de la famille des tumeurs d'Ewing. L'anti MIC2 membranaire est présent dans 90% des cas.

Les autres diagnostics différentiels sont écartés par la recherche de marqueurs tissulaires par exemple : CD45 et marqueurs T et B pour les lymphomes, desmine pour les rhabdomyosarcomes ou marqueurs nerveux et NB84 pour le neuroblastome [9], [10].

La biologie moléculaire prend une place prépondérante dans le diagnostic, mettant en évidence une translocation spécifique des bras longs des chromosomes 11 et 22 t(11 ; 22) (q24 : q12), présente dans 90% des cas donnant un transcrite de fusion EWS-FLI1. La recherche de cette translocation est faite par l'analyse des bandes chromosomiques par hybridation in situ par fluorescence (FISH) ou par RT PCR (réaction en chaîne par polymérase) [11].

Les modalités de traitement sont standardisées et font appel à l'association d'une chimiothérapie et d'un traitement local chirurgical, parfois complété d'une radiothérapie. Les indications de la radiothérapie sont larges, et suivent les recommandations des différents protocoles européens et américains [12].

La prise en charge thérapeutique ne peut se concevoir en dehors d'une concertation pluridisciplinaire constituée de : radiologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes, oncologues médicaux et psychologues.

Les sarcomes d'Ewing ont un pronostic sombre, l'évolution fatale est habituellement rapide, avec apparition de métastases [12], [13].

Les facteurs de mauvais pronostic comportent en général :

- La présence de métastases au diagnostic.
- La mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients opérables.
- L'âge supérieur à 20 ans, le sexe masculin et la survenue chez un patient noir.
- Un volume tumoral supérieur à 200 ml ou une tumeur de plus de 10 cm de grand axe.
- La localisation axiale et notamment au bassin est également de mauvais pronostic, du fait d'une découverte plus tardive [11], [12], [13], [14].

L'objectif de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif du sarcome d'Ewing, tout en traçant l'expérience du service de radiothérapie au CHU HASSAN II de Fès, en matière de prise en charge de cette pathologie et en comparant nos résultats à ceux de la littérature.

# MATERIELS ET METHODES

Notre étude s'intéresse aux patients porteurs de tumeurs de la famille Ewing/PNET suivis au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

### **I.Type et période de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série portant sur les dossiers de 15 cas des tumeurs de la famille Ewing/PNET sur une période de 9 ans allant de janvier 2012 à décembre 2020 colligée au sein du service de radiothérapie au CHU Hassan II de Fès.

### **II.Modalités de recrutement des patients et recueil des données:**

Tous les patients présentant une tumeur de la famille Ewing/PNET diagnostiqués et pris en charge au sein du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

Les données des patients ont été recueillies à partir des registres hospitaliers, et du système de gestion hospitalière informatisée HOSIX.

Pour accéder à des informations plus pertinentes et détaillées afin de compléter notre étude, on avait recours à collaborer avec d'autres structures hospitalières telles :

- Service d'oncologie–radiothérapie où on a eu accès aux dossiers de prise en charge (complément thérapeutique).
- Service de radiologie où on a eu accès aux dossiers et aux interprétations radiologiques des examens radiologiques.
- Service d'anatomo–pathologie où on a pu obtenir plusieurs comptes rendus des examens anatomo–pathologiques effectués chez nos malades.

### **A. Critères d'inclusion :**

Preuve histologique obligatoire.

Patients moins de 39 ans pris en charge au service de radiothérapie au sein du CHU-HASSAN II au cours de la période d'étude.

Patients ayant bénéficiés d'une radiothérapie.

Dossier médical exploitable.

**NB.** la tranche d'âge a été sélectionnée en se basant sur la classification AYAs [15].

### **B. Critères d'exclusion :**

Absence de preuve histologique.

Dossier médical non exploitable.

Patients non traités par la radiothérapie.

Nous avons ainsi colligé 35 cas de tumeurs de la famille Ewing/PNET. Nous n'avons retenu que 15 cas, les autres ne répondaient pas aux conditions de l'étude.

### **C. Considérations éthiques:**

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

### **III. But de l'étude :**

L'objectif de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif du sarcome d'Ewing, tout en traçant l'expérience du service de radiothérapie au CHU HASSAN II de Fès, en matière de prise en charge de cette pathologie et en comparant nos résultats à ceux de la littérature.

## FICHE D'EXPLOITATION

N dossier :

### I / Identité :

Nom, Prénom :            Age :            Sexe : F     M   
Résidence :  
N° de téléphone :  
Niveau socio-économique :  
Bas                             Moyen                             Haut   
Mutualiste : oui     non

### II/ ATCD :

#### A/ ATCD personnels :

Médicaux :  
Chirurgicaux :  
Toxiques :

#### B/ ATCD familiaux :

### III/DIAGNOSTIC POSITIF :

#### A / Interrogatoire :

##### 1 – Signes fonctionnels :

##### La douleur :

Début :  
Brutal  Rapidement progressif  Progressif   
Evolution :  
Aiguë (< 3 semaines)  Chronique (> 3 semaines)   
Localisation :

Tronc  Membre supérieur  Membre inférieur

Caractère : mécanique  inflammatoire  mixte

Facteurs déclenchants:

Facteurs calmants :

##### Impotence fonctionnelle :

Début : brutal  progressif  rapidement progressif

Caractère : total/partielle

Localisation : Membre supérieur / inférieur

##### Autres signes :

Anorexie :   
Asthénie :   
Amaigrissement :   
Fièvre :

**B / Examen clinique :****1/Inspection :**Signes inflammatoires : Rougeur  tuméfaction 

Siège :

**2/Palpation :**⇒ **Tuméfaction :**Début : Brutal  Rapidement progressif  Progressif 

Localisation : Membre supérieur

épaule  bras  avant bras  main  Tronc 

Membre inférieur

Hanche  cuisse  genou  jambe  cheville  pied 

Taille :

< 5 cm > 5cm Consistance : Molle  Dure  Pierreuse 

Contours :

Bien limités  Irréguliers  Mal limités 

Mobilité : Mobile

Plan superficiel Plan profond Les 2 plans 

Fixe

Plan superficiel Plan profond Les 2 plans 

Peau en regard :

Rougeur Rétraction Caractère douloureux : oui  non 

Autres signes inflammatoires :

Rougeur Chaleur 

Evolution :

Aigue Chronique **3/ ADP :**Oui  Non 

Caractéristiques :

Aspect : Fistulisée  Non fistulisée 

Siège :

Taille:

Consistance : Molle Dure Pierreuse



**4/Mobilité du membre atteint :**Mobilité active : Normale  Réduite  Absente Mobilité passive : Normale  Réduite  Absente **5/ Examen de la sensibilité :**Conservée : oui  non Si non :signe subjectif  Signe objectif **6/ Examen vasculaire en aval :**Présence de pouls : oui  non  Coloration cutanée :  
Normale  Anormale Chaleur cutanée :  
Normale  Anormale **7/ Examen neurologique en aval :**Sensibilité : conservée oui  non Motricité : conservée oui  non **8/ Le reste de l'examen de l'appareil locomoteur :****9/ Examen général :** poids :  taille :  IMC : **C / Examen paraclinique :****1. Bilan radiologique :**

Radiographie standard :

Incidence : face  profil TDM : Echographie : 

IRM :

**2. Bilan biologique :**

CRP..... VS .....CPK ..... LDH.....

**3. ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :**

Matériel d'étude :

Biopsie percutanée  biopsie chirurgicale  Biopsie exérèse 

Résultats :

A - type histologique :

B- grade histologique :

Grade1  grade2  grade3 

C- étude immunohistochimique :

Oui 

CD 99++ :

Non 

D/ étude génétique :

Oui  non

**D / Bilan d'extension :****1) Clinique :**

Troubles de transit     Signes bronchiques     Signes osseux     Troubles neurologiques

**2) Paraclinique :**

Radiographie thoracique :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
TDM thoracique :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Echographie abdominale :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
TDM cérébrale :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
PET-SCAN :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
SCINTIGRAPHIE :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

**3) Résultats obtenus :**

Classification TNM :

**IV/ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE****A/ chirurgie :**

Date :

Type d'exérèse chirurgicale :

Qualité d'exérèse :

Marges d'exérèse :

Complications :

Etude anatomo-pathologique de la pièce opératoire :

Procédés de réparation et de reconstruction : oui     non

**B/ Radiothérapie :**

Visée thérapeutique :

Curative

palliative

Indications :

Dose totale :

Fractionnement :    Dose par fraction :    Nombre de fractions :    Etalement :

Date de début :    date de fin :

Complications aiguës et tardives :

**C/Chimiothérapie :**

**Visée thérapeutique :**

- **Chimiothérapie d'induction:**

Protocole utilisé :

Drogues :

Date de début :    date de fin :

Nombre de cures :

- **Chimiothérapie de consolidation:**

Protocole utilisé :

Drogues :

Date de début :                      date de fin :

Nombre de cures :

**Complications:**

Aigues       tardives

**V/SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE :**

Examen clinique :

    Examen général :

    Examen local :

Bilan biologique :

Rythme de surveillance :

Évolution :

**Patients initialement M0 :**

    Rechute métastatique :

    Progression métastatique :

    Rémission de la maladie :

**Patients initialement M+ :**

    Rechute métastatique :

    Progression métastatique :

    Régession métastatique :

    Stabilité métastatique :

    Rémission de la maladie :

**Perdu de vue :** date de dernière consultation

**Décès :** date du décès

# RESULTATS

L'analyse des observations ainsi que les fiches d'exploitations établies nous a permis de relever les données suivantes :

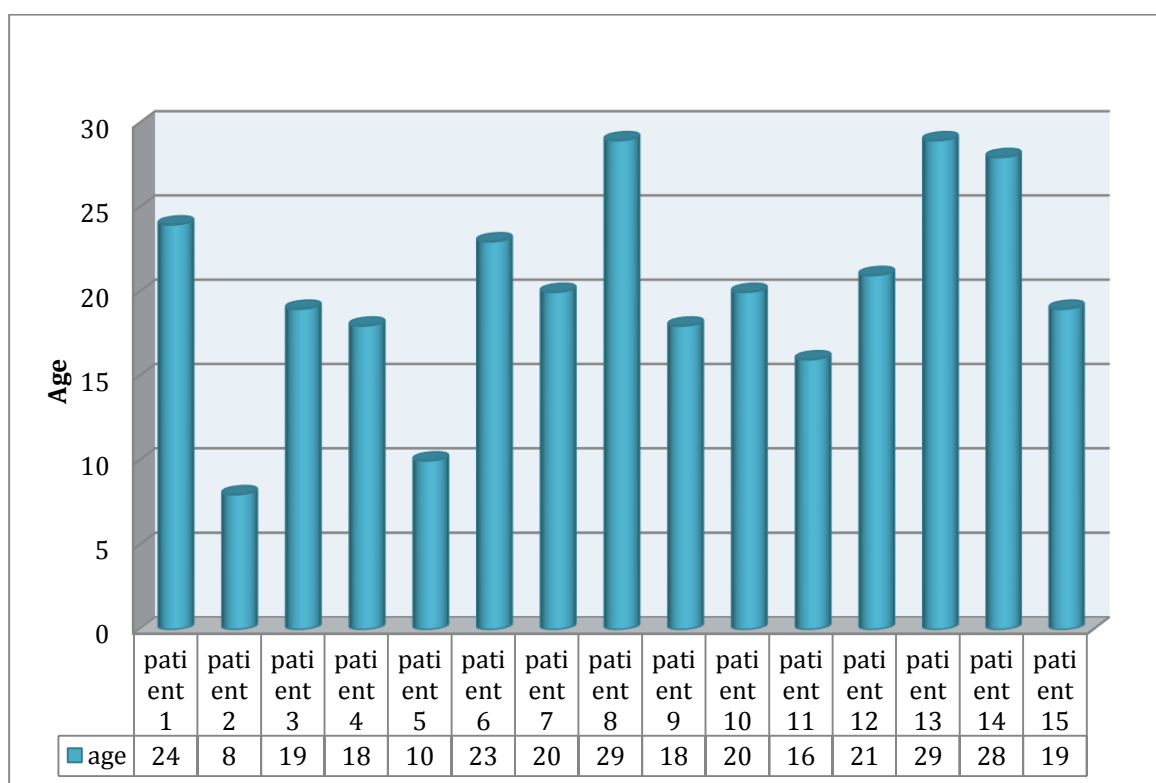
15 malades se répartissent en :

- 11 cas de tumeurs de la famille Ewing/PNETS à localisation osseuses.
- 4 cas de tumeurs de la famille Ewing/PNETS extra-osseuses (parties molles).

## I. Données épidémiologiques :

### A. Age :

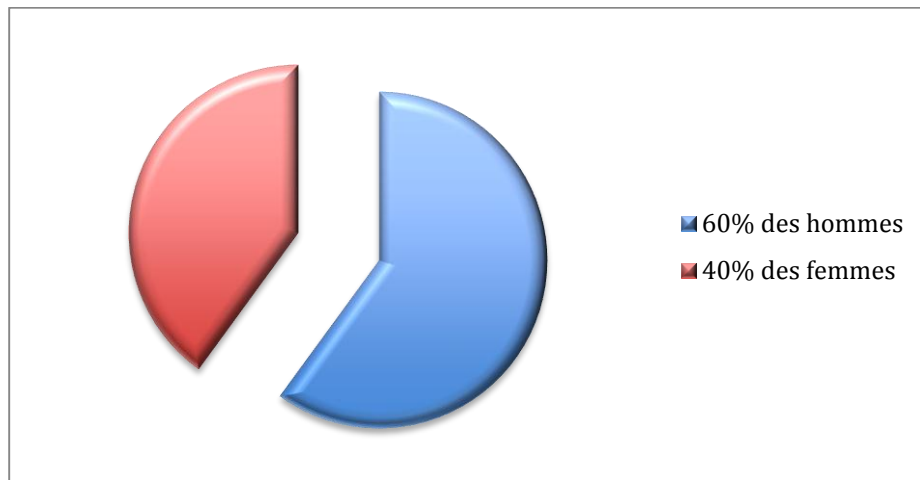
L'âge des patients de notre série varie entre 8 ans et 29 ans avec une moyenne de 20 ans.



**Figure 1: Répartition des patients selon l'age**

### **B. Sexe :**

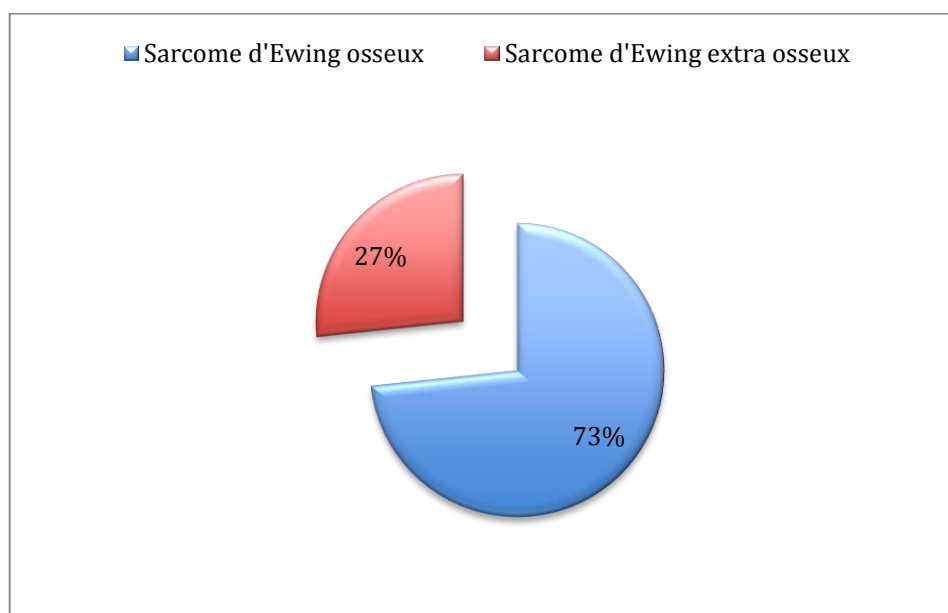
Notre série est marquée par une prédominance masculine : 9 patients de sexe masculin et 5 de sexe féminin :



**Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe**

### **C. Topographie :**

La localisation au niveau osseux était dominante (11 cas) par rapport au niveau extra osseux (4 cas).



**Figure 3 : Topographie des Sarcome d'Ewing de notre série**

Les localisations tumorales de notre série ont été résumées dans ce tableau.

**Tableau 1: Localisation des Sarcomes d'Ewing**

	Localisation	Nombre de cas	Pourcentage
Sarcomes d'Ewing osseux	Bassin	4	28%
	Cote	2	14%
	Humérus	2	14%
	Péroné	2	8%
	Fémur	1	8%
Sarcomes d'Ewing extra osseux	Région pelvienne	2	14%
	Cuisse	2	14%

**Tableau 2: Numérotation des cas en fonction des localisations des Sarcomes d'Ewing**

CAS	Localisation du sarcome d'Ewing
CAS N1	L'extrémité inférieure de l'humérus gauche
CAS N2	La branche ischio pubienne droite
CAS N3	La première côte droite
CAS N4	Les parties molles du pelvis
CAS N5	Le sacrum
CAS N6	Le 1/3 proximal du fémur
CAS N7	L'articulation sacro iliaque gauche
CAS N8	Les parties molles du pelvis
CAS N9	<u>Le cotyle gauche</u>
CAS N10	La huitième côte
CAS N11	Le péroné droit
CAS N12	Les parties molles de la cuisse droite
CAS N13	Le péroné gauche
CAS N14	Les parties molles de la cuisse gauche
CAS N15	La diaphyse inferieure de l'humérus

## II. Données anamnestiques :

### A. ATCDS :

5 patients qui avaient des antécédents :

Le patient N1 ayant comme ATCD personnels : un tabagisme chronique et ATCD familiaux : une cousine suivie pour un cancer du palais.

Le patient N5 ayant comme ATCD familiaux : un néo du col

Le patient N12 est suivi pour un retard psychomoteur.

Le patient N13 ayant comme ATCD personnels : un sarcome d'Ewing opéré en 2003 et traité par chimiothérapie et déclaré guéri.

Le patient 14 ayant comme ATCD familiaux : un cancer gastrique sous surveillance.

### B. Délai de consultation :

C'est le délai écoulé entre le début des symptômes et la première consultation.

Dans notre étude, cette période variait entre 04 et 12mois avec une moyenne de 7mois.

### C. Motifs de consultation :

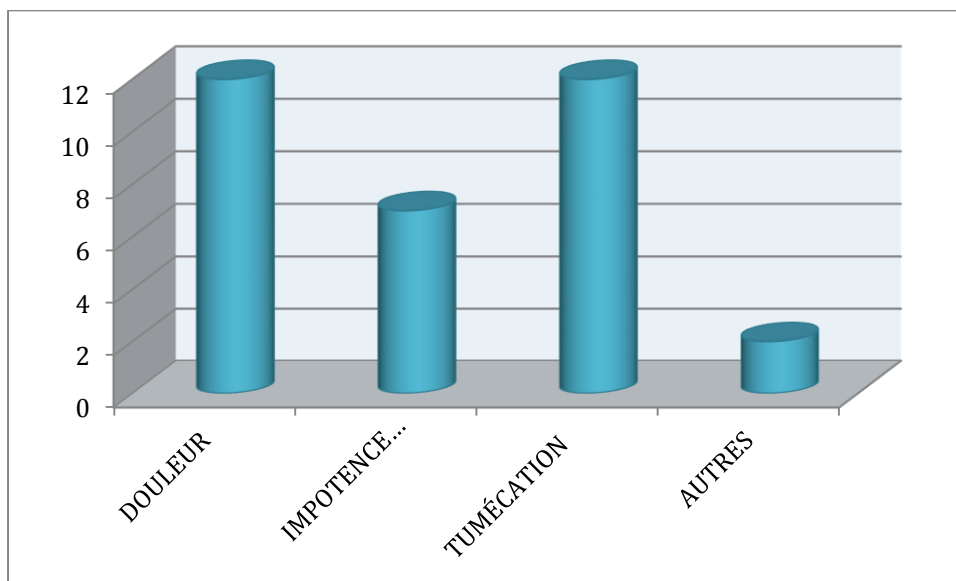
La douleur a été retrouvée chez 12 de nos malades soit 80% des cas dont 4 ont une douleur de type inflammatoire ; 4 de type mécanique et 4 de type mixte.

La tuméfaction a été retrouvée également chez 12 patients soit 80% des cas.

L'impotence fonctionnelle a été retrouvée chez 7 patients soit 47 % des cas.

Les autres motifs de consultation sont moins fréquemment retrouvés dans notre série (compression médullaire chez le cas N5, dyspnée associée à une toux chez le cas N13).





**Figure 4 : Répartition des patients selon le motif de consultation**

### III. Données de l'examen clinique et paraclinique:

#### A. Signes généraux :

2 de nos patients (14%) s'étaient présentés avec une altération de l'état général, et 13 en bon état général (86%).

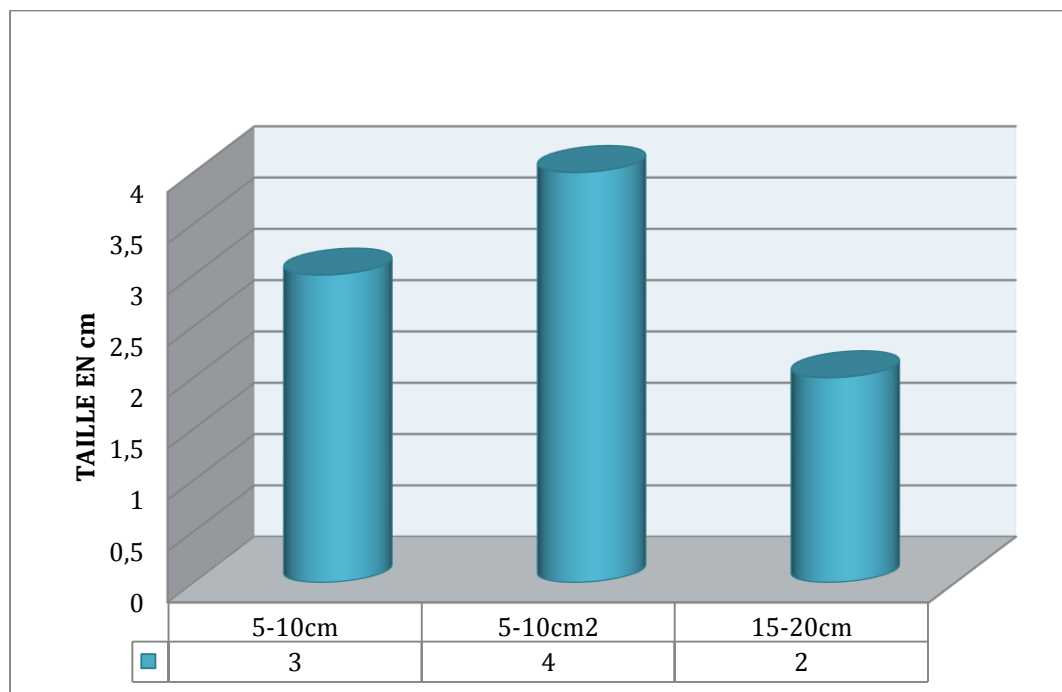
#### B. Signes physiques :

- *a. Tuméfaction :*

Caractéristiques de la tuméfaction :

- Taille :

Etait précisée dans 9 cas, varient entre 5 et 16 cm



**Figure 5 : MENSURATIONS DU PROCESSUS TUMORAL**

- Consistance :

9 cas avaient une tuméfaction à consistance dure.

- Sensibilité :

Était précisée dans 12 cas.

4 patients avaient une douleur de type mécanique.

4 patients avaient une douleur de type mixte.

*4 patients avaient une douleur de type inflammatoire.*

**Tableau 4 : SENSIBILITÉ DU PROCESSUS TUMORAL**

Sensibilité	Nombre de cas	Pourcentage
Indolore	3	20%
Douleur	12	80%

- Contours :

**Tableau 5 : DESCRIPTION CLINIQUE DES LIMITES DES TUMÉFACTIONS**

Contours	Nombres de cas	Pourcentage
Bien limitée	3	20%
Mal limitée	8	53.33%

- Mobilité :

L'analyse des résultats montre que la tumeur était de caractère fixe dans 11 cas, soit 73% et ce par rapport aux deux plans profond et superficiel.

- *b. les signes inflammatoires :*

Étaient présents dans 2 cas (13,33%) à type de rougeur cutanée en regard de la tuméfaction.

- *c. Troubles moteurs :*

La mobilité active a été réduite dans 7 cas soit 46.47%.

La mobilité passive a été réduite dans 4 cas soit 26.67%.

- *d. Troubles sensitifs :*

Ils ont été objectivés que chez un seul patient soit 6,67% des cas à type d'anesthésie en selle.

- *e. Etat vasculaire en amont :*

La présence de pouls a été conservée dans tous les cas.

- *f Aires ganglionnaires :*

La présence des adénopathies dans 2 cas, un patient avait des ADP sus claviculaires, sous claviculaires, et axillaires homolatérales et l'autre siègent au niveau inguinal homolatéral.

## C. Bilan biologique

Des examens biologiques standards ont été réalisés:

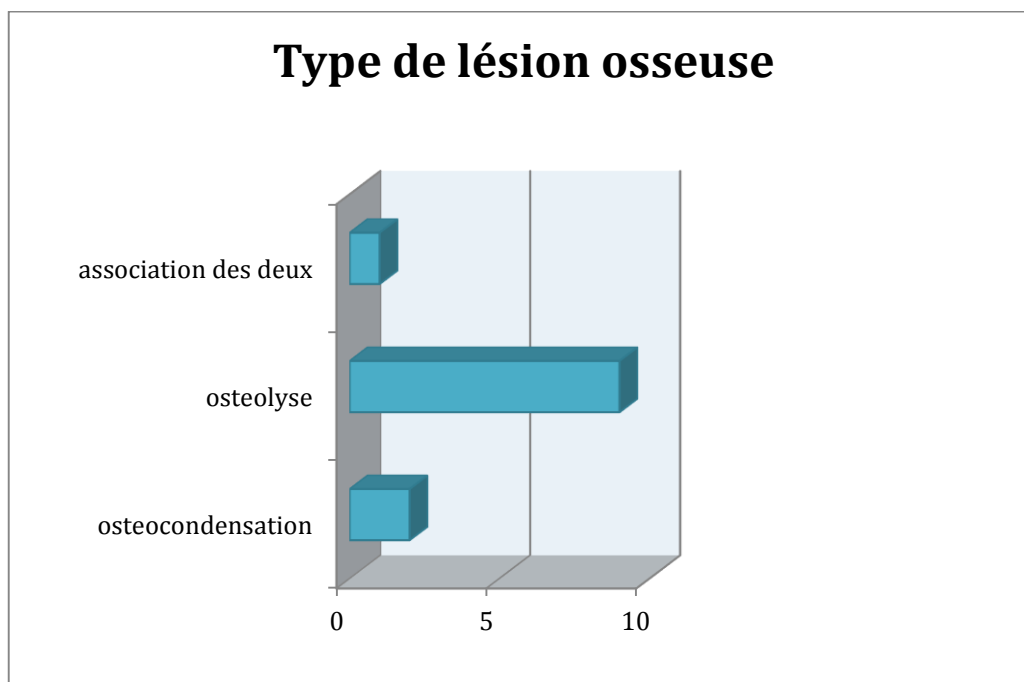
- La CRP (La protéine C-réactive) a été réalisée chez 10 cas, 2 revenant normales et 8 élevée.
- La vitesse de sédimentation (VS) a été réalisée chez 1 cas revenant élevée.
- Le Lactate déshydrogénase (LDH) a été réalisée chez 1 cas revenant normale.
- La Créatine Phosphokinase (CPK) a été réalisée chez 1 cas revenant normale.
- La Calcémie a été réalisée chez 9 cas dont 5 élevées et 4 normales.

## D.Bilan radiologique initial :

- *1.Radiographie standard :*

Cet examen a été réalisé chez tous nos patients porteurs d'une tumeur d'Ewing en particulier ceux à localisation osseuse et a mis en évidence une lésion maligne avec une tumeur à limites floues, rupture de la corticale, présence d'une réaction périostée et envahissement des parties molles.

- Une ostéolyse a été retrouvée chez 9 cas.
- Une ostéocondensation a été retrouvée chez 2 cas.
- L'association des deux a été retrouvée chez 1 cas.



**Figure 6 :Fréquence des différentes lésions radiologiques**

- *2.Echographie des Parties Molles :*

Dans notre série, cinq patients ont bénéficié d'une échographie des parties molles qui a montré :

- Patient N° 8 : grosse masse tissulaire hétérogène finement vascularisée

rétro vésicale dont le volume est estimé à 16cm\*15\*13cm surélevant la vessie qui est normale.

- Patient N° 9 : masse tumorale thoracique mesurant 20\*12cm.
- Patient N° 12 : masse à double composante tissulaire au niveau de sa partie supérieure, liquidienne cloisonnée au niveau de sa partie inférieure mesurant 12,5cm/5,5cm.
- Patient N° 13 : Masse tissulaire du lobe inférieur du poumon droit.

- *3.Imagerie par résonance magnétique (IRM) :*

Une IRM initiale a été faite chez huit patients.

**TABLEAU 6 :RESULTATS DE L'IRM INITIALE**

IRM initiale	
<b>Patient N°1</b>	Processus tumoral agressif de l'extrémité inférieure de l'humérus associé à des signes d'envahissement articulaires et des parties molles en regard.
<b>Patient N°5</b>	Processus tumoral du sacrum avec importante extension endo canalaire et aux trous sacrés engainant les racines de la queue de cheval, sans extension endo pelvienne.
<b>Patient N°6</b>	Processus tumoral métaphyso-diaphysaire du 1/3 supérieur du fémur gauche localement avancé, mesurant 133*150*200mm de diamètre, il envahit les loges musculaires en regard et engage le pédicule fémoral .
<b>Patient N°9</b>	processu lésionnel cotyloïdien gauche ,localement avancé, un sarcome d'Ewing est à évoquer en premier.
<b>Patient N°11</b>	Processus tumoral centré sur le péroné droit avec des localisations secondaires de la région métaphysaire des 02 tibias.
<b>Patient N°12</b>	Masse liquidienne des parties molles de la fosse interne de la cuisse droite située au niveau du tissu graisseux mesurant 125mm de hauteur ,80mm de diamètre antéro postérieur et 80mm de largeur, non rehaussé après injection du produit de contraste : aspect en faveur avec un hémangiome ayant saigné.
<b>Patient N°13</b>	Processus tumoral pleural gauche à la hauteur de D8 présentant une extension endo-canalaire, venant au contact de la moelle sans signes de souffrance médullaire en regard.
<b>Patient N°14</b>	Formation hétérogène du muscle vaste intermédiaire gauche en hyposignal T1 se rehaussant en logette à cloisons fines après injection de Gadolinium mesurant 16*13cm évoquant un hématome subaigu en voie de résorption.

### **E.Biopsie :**

12 patients ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale soit 80% des cas . Trois patients ont bénéficié d'une biopsie percutanée soit 20% des cas. Toutes les biopsies sont revenues en faveur d'une prolifération tumorale maligne à petites cellules rondes évoquant une tumeur du groupe PNET /Ewing.

Un seul cas (cas N9) qui est revenu en faveur d'une prolifération tumorale indifférenciée.

### **F.Immunohistochimie :**

L'analyse immunohistochimique a deux fonctions principales. Elle permet d'écartier certains diagnostics différentiels et d'apporter des éléments positifs en faveur du diagnostic du sarcome d'Ewing.

### **G.Tous nos patients ont bénéficié de cet examen.**

L'anatomopathologie et l'immunomarquage du CD99 ne sont pas spécifiques et ne permettent donc pas d'établir le diagnostic avec certitude.

La biologie moléculaire est un élément essentiel au diagnostic car elle va permettre de mettre en évidence une translocation chromosomique\* spécifique de la tumeur d'Ewing.

6 patients ont bénéficié d'une étude génétique type FISH (Hybridation in situ en fluorescence) ayant objectivée la présence de réarrangement du gène EWS.



**TABLEAU 7 : RESULTATS DE L'IMMUNOHISTOCHIMIE**

Cas	CD 99	CD 3	AUTRES	ETUDE GENETIQUE
Cas N1	POSITIF	NEGATIF		Présence de réarrangement du gène EWS en faveur d'un sarcome d'Ewing.
Cas N2	POSITIF	NEGATIF		
Cas N3	POSITIF	NEGATIF		
Cas N4	POSITIF	NEGATIF	CD34, CD31, PS100, CK et CD45 sont négatives.	
Cas N5	POSITIF	NEGATIF		Présence de réarrangement du gène EWS en faveur d'un sarcome d'Ewing.
Cas N6	POSITIF	NEGATIF	Desmine, Myogénine sont négatives.	
Cas N7	POSITIF	NEGATIF		Présence de réarrangement du gène EWS en faveur d'un sarcome d'Ewing.
Cas N8	POSITIF	NEGATIF		
Cas N9	POSITIF	NEGATIF	CD45, Desmine sont négatives	
Cas N10	POSITIF	NEGATIF		
Cas N11	POSITIF	NEGATIF		
Cas N12	POSITIF		Desmine, Myogénine, CD20 et CD30 sont négatives.	Présence de réarrangement du gène EWS en faveur d'un sarcome d'Ewing.
Cas N13	POSITIF	NEGATIF		
Cas N14	POSITIF	NEGATIF	Desmine, Myogénine, CD20 et CD30 sont négatives.	Présence de réarrangement du gène EWS en faveur d'un sarcome d'Ewing.
Cas N15	POSITIF	NEGATIF		Présence de réarrangement du gène EWS en faveur d'un sarcome d'Ewing.

**H.Bilan extension :**

Basé sur la TDM thoraco–abdomino–pelvienne la biopsie ostéomédullaire et la scintigraphie osseuse.

Tous nos patients ont bénéficié d'une TDM TAP et d'une scintigraphie osseuse, 11 ont bénéficié d'une biopsie ostéomédullaire.

**TABLEAU 8 :RESULTATS DU BILAN D'EXTENSION**

PATIENTS	TDM TAP DE CONTROLE	BIOPSIE OSTEOMEDULLAIRE	SCINTIGRAPHIE OSSEUSE
PATIENT N°1	Absence d'anomalie suspecte à l'étage TAP.	Absence d'envahissement médullaire.	Absence d'argument scintigraphique en faveur de localisations osseuses secondaires.
PATIENT N°2	Aspect en faveur de la persistance du processus tumoral centré sur la branche pubienne droite, lésions ostéolytiques intéressant l'os frontal gauche et pariétal bilatérale.	Absence d'envahissement médullaire.	Anomalie de la fixation de la branche ischio pubienne droite et de l'articulation coxo fémorale droite. Discret foyer hyperfixant pariéto-occipital droite.
PATIENT N°3	Processus tumoral de 13 cm de gd axe centré sur l'arc latéral de la première cote droite qui est lysée et se développant en endo et exo thoracique, mal délimitée, engainant les structures vasculaires sus claviculaires droite. Extension ganglionnaire sus, sous claviculaire et axillaire droite. Lésion lytique sternale sup suspectant une localisation secondaire.	Faite mais résultats Non documentés.	Faite mais résultats Non documentés.
PATIENT N°4	Processus lésionnel ostéolytique de l'aile iliaque droite accompagné d'une lyse corticale avec apposition périostée et important envahissement des parties molles endo–pelviennes en regard. Aspect évocateur d'un processus tumoral osseux malin (ostéosarcome ? sarcome d'Ewing?). Absence de localisations secondaires.	Absence d'envahissement médullaire.	Absence d'argument scintigraphique en faveur de localisations osseuses secondaires.

<b>PATIENT N°5</b>	Absence de localisations secondaires.	Absence d'envahissement médullaire.	Absence d'argument scintigraphique en faveur de localisations osseuses secondaires.
<b>PATIENT N°6</b>	A l'étage TAP: pas d'anomalie Au niveau de la cuisse : processus tumoral métaphyso-diaphysaire proximal du fémur gauche, mal limité avec rupture de la corticale Il présente également une extension intra médullaire.	Absence d'envahissement médullaire.	Absence d'argument scintigraphique en faveur de localisations osseuses secondaires.
<b>PATIENT N°7</b>	Processus tumoral ostéolytique de l'articulation sacro-iliaque gauche et de l'aileron sacré gauche localement avancé avec métastases pulmonaires.	Faite mais résultats Non documentés.	Faite mais résultats Non documentés.
<b>PATIENT N°8</b>	Volumineux processus tumoral tissulaire pelvien sous vésical mesurant 14cm de diamètre, envahissant la symphyse pubienne, les branches ilio pubiennes et ischio pubiennes droites, le muscle obturateur interne homolatéral. Ce processus refoule la vessie en haut et à gauche, et s'accompagne d'une utéro hydronéphrose droite modérée. Ce processus est très suspect de malignité (sarcome très probable) Présence de multiples nodules parenchymateux des deux champs pulmonaires, de taille variable, évoquant des lésions métastatiques.	Non faite.	Hyperfixation cotyloïdienne droite et de la hanche ilio-pubienne droite suspecte d'une atteinte osseuse secondaire ou par contiguïté.
<b>PATIENT N°9</b>	Tumeur osseuse du toit du cotyle gauche avec volumineuse masse pelvienne en regard de 74 mm de grand axe et ADPs satellites de taille infra-centimétrique. Absence de localisations secondaires.	Non faite.	Absence d'argument scintigraphique en faveur de localisations osseuses secondaires.
<b>PATIENT N°10</b>	Volumineux processus tissulaire d'allure tumorale qui envahit l'arc moyen et postérieur de la 8ème cote et les parties molles pariétales en regard avec lyse de cet arc, et qui refoule le parenchyme pulmonaire contre le médiastin. Ce processus mesurant 20*15cm Absence de localisations secondaires.	Tissu fibreux et ostéo-cartilagineux sensiblement normal	Absence d'argument scintigraphique en faveur de localisations osseuses secondaires.
<b>PATIENT N°11</b>	Masse du péroné droit sans autres anomalies décelables. Pas d'anomalie à l'étage TAP	Infiltration médullaire par le sarcome d'Ewing connu.	Absence d'argument scintigraphique en faveur de localisations osseuses secondaires.

<b>PATIENT N°12</b>	Micronodule pulmonaire lobaire supérieur droit surveiller. Absence d'autre anomalie par ailleurs.	Moelle osseuse normale. Absence d'infiltration dans la limite du prélèvement examiné.	Absence d'argument scintigraphique en faveur de localisations osseuses secondaires.
<b>PATIENT N°13</b>	Masses tumorales pleurales dont une à extension vertébrale endo-canaulaire avec localisations secondaires pulmonaires : à confronter aux données histologiques.	Non faite.	Anomalies de fixation du gril costal postérieur droits liés à la masse pleurale qui prend tout le poumon droit et qui entre en contact de la paroi thoracique. Par ailleurs sur le reste du squelette, pas d'autres anomalies de fixation osseuse suspecte de localisations osseuses secondaires.
<b>PATIENT N°14</b>	Présence de multiples nodules diffus au niveau des 2 champs pulmonaires en lâcher de ballon Présence d'ADPs médiastinales antérieures gauches sus et sous carnaies. Absence d'autres anomalies.	Faite mais résultats Non documentés.	Faite mais résultats Non documentés.
<b>PATIENT N°15</b>	Nodules et micronodules parenchymateux pulmonaires faisant évoquer des localisations secondaires vu le contexte. ADPs axillaires gauches supra- centimétriques pour la plus grande.	Non faite.	Faite mais résultats Non documentés.

## IV. Traitement :

### A. Chimiothérapie d'induction :

Tous nos patients ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction dont 8 a base de VIDE et 7 a base de VAC-IE.

**TABLEAU 9 : TYPE ET NOMBRE DE CURES DE CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION**

	protocole	Nb de cycles
PATIENT N° 1	VIDE	4 cures
PATIENT N° 2	VIDE	2 cures
PATIENT N° 3	VIDE	6 cures
PATIENT N° 4	VIDE	9 cures
PATIENT N° 5	VAC-IE	7 cures
PATIENT N° 6	VAC-IE	4 cures
PATIENT N° 7	VAC-IE	7 cures
PATIENT N° 8	VIDE	3 cures
PATIENT N° 9	VAC-IE	7 cures
PATIENT N° 10	VIDE	6 cures
PATIENT N° 11	VAC-IE	6 cures
PATIENT N° 12	VIDE	6 cures
PATIENT N° 13	VAC-IE	6 cures
PATIENT N° 14	VAC-IE	2 cures
PATIENT N° 15	VIDE	6 cures

**B. Chimiothérapie de consolidation :**

9 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de consolidation.

**TABLEAU 10 : TYPE ET NOMBRE DE CURES DE CHIMIOThERAPIE DE CONSOLIDATION**

	Protocole	Nb de cycles
PATIENT N° 1	Gemcitabine +Docétaxel	8 cures
PATIENT N° 2	Chimiothérapie métronomique	2 cures
PATIENT N° 3	Non reçue (PDV)	
PATIENT N° 4	VAC-IE puis	9 cures
	Gemcitabine +Docétaxel	5 cures
PATIENT N° 5	Chimiothérapie métronomique	5 cures
PATIENT N° 6	Gemcitabine +Docétaxel	3 cures
PATIENT N° 7	Gemcitabine +Docétaxel Puis Irinotécan et Témodal	3 cures Nombre de cure non documenté
PATIENT N° 8	Non reçue (PDV)	
PATIENT N° 9	Non reçue (PDV)	
PATIENT N° 10	Non reçue (PDV)	
PATIENT N° 11	Non reçue (Décès)	
PATIENT N° 12	Gemcitabine +Docétaxel	3 cures
PATIENT N° 13	Gemcitabine +Docé3taxel	3 cures
PATIENT N° 14	Non reçue (Décès)	
PATIENT N° 15	VIDE	6 cures

### **C. Chirurgie :**

Dans notre série seulement trois qui ont bénéficiés d'une chirurgie (CAS N5 ; N7 et N13)

- Le cas N5 a été porteur d'un sarcome d'Ewing du sacrum a bénéficié d'une résection subtotala du sacrum R1 (le compte rendu opératoire non disponible).
- Le cas N7 a été porteur d'un sarcome d'Ewing sacro-iliaque et a bénéficié d'une résection chirurgicale non carcinologique (le compte rendu opératoire non disponible).
- Le cas N13 a été porteur d'un sarcome du péroné et a bénéficié d'un traitement radical R0 type Amputation transfémorale distale (le compte rendu opératoire non disponible).
- une chirurgie radicale a été proposée chez le patient N15 présentant un sarcome d'Ewing de l'extrémité inférieure de l'humérus qui a été refusée par celui ci, la RCP a donc décidé de poursuivre la CMT par le protocole VIDE suivie d'une RTH . l'évolution a été marquée par une progression locale et pulmonaire.

**D. Radiothérapie :**

Tous nos patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe ,11 à but curatif et 4 à but palliatif soit 40%.

**TABLEAU 11: CARACTERISTIQUES DE LA RADIOTHÉRAPIE CURATIVE CHEZ NOS****MALADES**

	Localisation	RTH curative	Dose totale	Dose /Fr	ETALEMENT
PATIENT N° 1	Extrémité inférieure de l'humérus	Oui	54.4 GY	1.8 GY	06/12/2018 au 04/02/2019
PATIENT N° 2	Branche ischio pubienne droite	Oui	40 GY	2 GY	08/12/2017 au 19/12/2018
PATIENT N° 3	Jambe gauche	Oui	50 GY	2GY	21/03/2016 au 10/05/2016.
PATIENT N° 4	Pelvis	Oui	60 GY	2GY	13/08/2014 au 03/10/2014
PATIENT N° 5	Sacrum	Oui	55.8 GY	1.8 GY	Du 23/10/13 au 17/12/13
PATIENT N° 7	Sacro iliaque gauche	Oui	54.4 GY	1.8 GY	Du 11/03/19 au 15/04/19
PATIENT N° 8	Pelvis	Oui	60 GY	2GY	23/01/2018 au 10/03/2018
PATIENT N° 9	Cotyle gauche	Oui	55.8 GY	1.8 GY	Du 09/08/2016 au 05/10/2016
PATIENT N°10	Costal	Oui	55.8 GY	2GY	06/09/2016 au 26/10/2016
PATIENT N°11	Péroné droit	Oui	45 GY	1.8 GY	
PATIENT N°12	Cuisse droite	Oui	66 GY	0 GY	13/08/18 au 21/08/18



**TABLEAU 12 : CARACTERISTIQUES DE LA RADIOTHERAPIE PALIATIVE CHEZ NOS****MALADES**

	<b>LOCALISATION</b>	<b>RTH palliative</b>	<b>Dose totale</b>	<b>dose/fr</b>	<b>ETALEMENT</b>
<b>PATIENT N° 6</b>	Jambe gauche	Oui (décompressive)	8 GY	8 GY	7/19/2018
<b>PATIENT N° 13</b>	Péroné gauche	Oui (consolidation)	8 GY	8 GY	1/20/2017
<b>PATIENT N° 14</b>	Cuisse gauche	Oui (hémostatique)	8 GY	8 GY	6/14/2017
<b>PATIENT N° 15</b>	Bras gauche	Oui	30 GY	3 GY	07/04/2015 au 20/01/2015

## V. Suivi :

### A. Recul :

Le recul moyen dans notre série est de 22.6 mois, avec un minimum de 3 mois et un maximum de 62 mois.

### B. Les suites postopératoires :

Tous nos patients opérés, avaient des suites postopératoires simples, sauf un seul patient (Patient N°5) qui a présenté une encoprésie associée à une incontinence urinaire

### C. Complications aiguës du traitement :

#### 1. Complications aiguës de la chimiothérapie:

En ce qui est des complications de la chimiothérapie 5 patients avaient présenté des effets secondaires type : neutropénie fébrile, mucite ; cystite hémorragique et pan cytopénie.

**TABLEAU 13: COMPLICATIONS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ NOS MALADES**

<i>CAS</i>	<i>COMPLICATIONS AIGUES DE LA CMT</i>
PATIENT N° 1	Mucite grade 1 +thrombopénie
PATIENT N° 6	Cystite hémorragique
PATIENT N° 10	Mucite grade1 + pancytopénie
PATIENT N° 12	Neutropénie fébrile
PATIENT N° 15	Mucite grade1

#### 2. Complications aiguës de la radiothérapie:

5 patients (33.33%) ayant reçus une radiothérapie ont développé une toxicité aiguë type radiodermite grade II selon la classification CTACE V4 chez deux patients, radiodermite grade I chez deux patients et une cystite grade II chez un seul patient [16].

**TABLEAU 14: COMPLICATIONS DE LA RADIOTHÉRAPIE CHEZ NOS MALADES**

<i>TOXICITÉ AIGUE DE LA RTH</i>	
PATIENT N° 1	Radiodermite grade II
PATIENT N° 7	Radiodermite + cystite grade II
PATIENT N° 10	Radiodermite grade II
PATIENT N° 11	Radiodermite grade I
PATIENT N° 12	Radiodermite grade I

**D. Complications tardives du traitement :**

Aucun patient n'a développé de toxicité tardive

**E. Suivi des patients initialement M0 :**

7 malades étaient initialement non métastatiques soit 46.67% de nos patients.

5 de ces malades ont présenté une rechute métastatique et 2 ont présenté une progression métastatique.

Aucun de ces malades n'a présenté de rémission.

- *1.Rechute métastatique :*

Cinq malades ont présenté une rechute métastatique avec un délai moyen de 12.6mois d'apparition des métastases après la fin de chimiothérapie d'induction.

- Le patient N°04 a présenté des métastases osseuses 14 mois après la dernière cure de la chimiothérapie d'induction.
- Le patient N°05 a présenté des métastases osseuses 23 mois après la dernière cure de la chimiothérapie d'induction.
- Le patient N°09 a présenté des métastases pulmonaires, osseuses et hépatiques 7 mois après la dernière cure de la chimiothérapie d'induction.
- Le patient N°10 a présenté des métastases cérébrales et osseuses 9

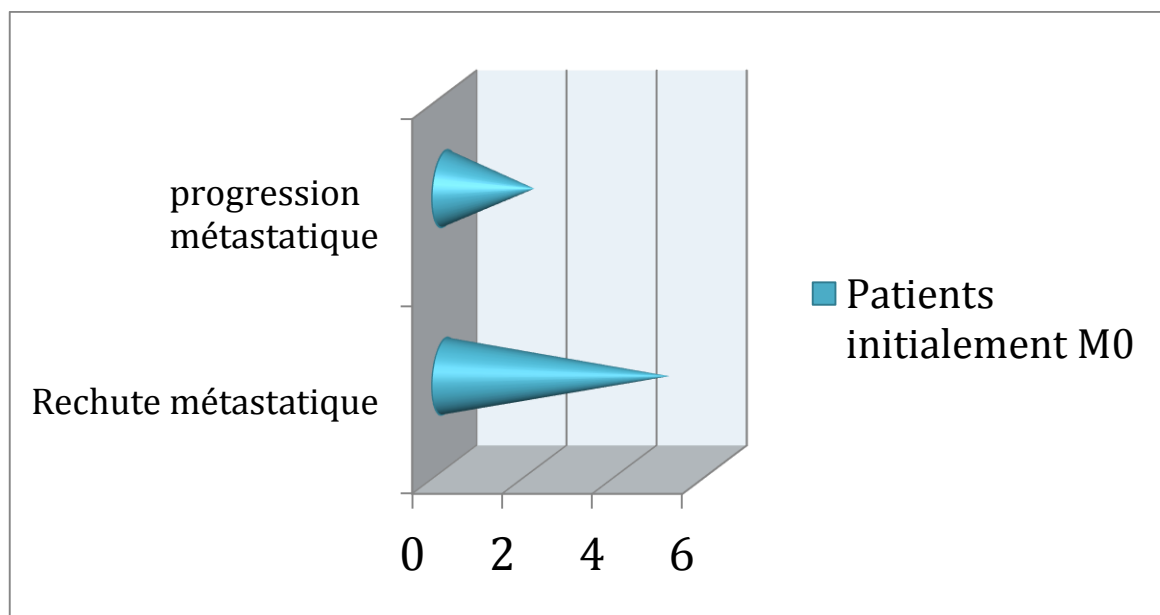
mois après la dernière cure de la chimiothérapie d'induction.

- Le patient N°12 a présenté des métastases pulmonaires, péritonéales et ganglionnaire 10 mois après la dernière cure de la chimiothérapie d'induction.

- *2. Progression métastatique :*

Deux malades ont présenté une progression métastatique avec un délai moyen de 4 mois du début de traitement.

- Le patient N°01 a présenté une progression pulmonaire après 4 mois du début de traitement.
- Le patient N°06 a présenté une progression osseuse après 4 mois du début de traitement.



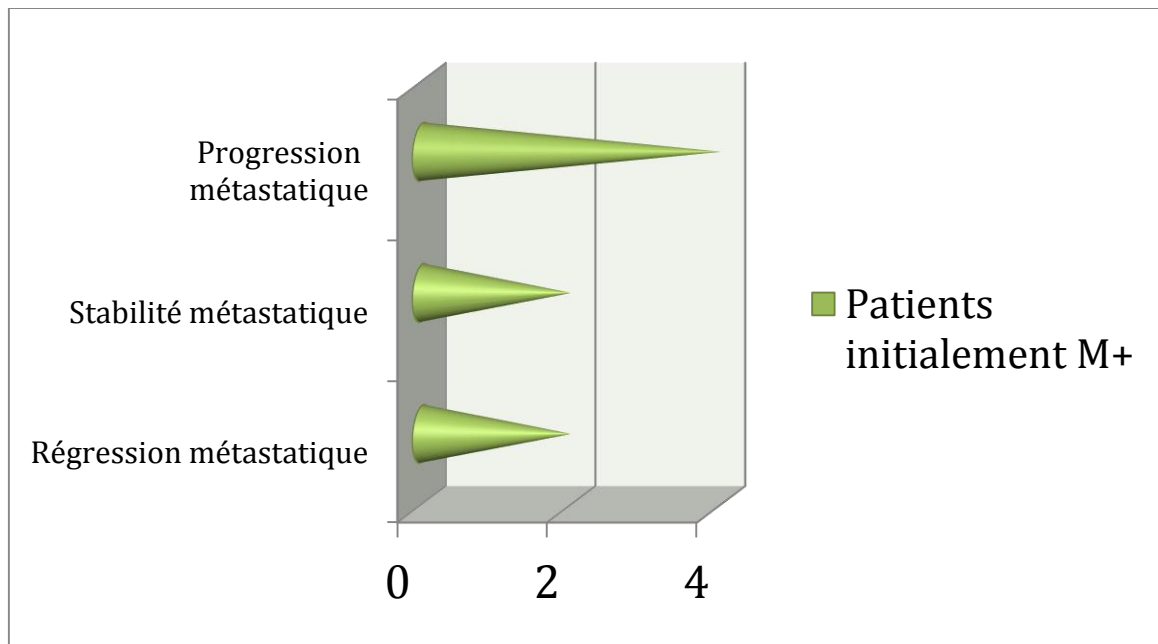
**Figure 7: Suivi des patients initialement M0**

## **F. Suivi des patients initialement M+ :**

8 patients avaient présenté des métastases au diagnostic initial soit 53.33% de nos malades.

- Le patient N°02 avait des métastases osseuses.
- Le patient N°03 avait des métastases ganglionnaires et osseuses.
- Le patient N°07 avait des métastases pulmonaires.
- Le patient N°08 avait des métastases pulmonaires et osseuses.
- Le patient N°11 a présenté une infiltration médullaire.
- Le patient N°13 avait une métastase pleurale.
- Le patient N°14 avait des métastases pulmonaires.
- Le patient N°15 avait des métastases pulmonaires.
  - ***1.Régression métastatique :***
    - Le patient N°08 avait présenté une régression de ses localisations secondaires pulmonaires (disparition complète).
    - Le patient N°13 avait présenté une régression de ses localisations secondaires pulmonaires et pleurales (régression en nombre et en taille).
  - ***2.Stabilité métastatique :***
    - Le patient N°03 avait présenté une stabilité de ses localisations secondaires ganglionnaires et osseuses.
    - Le patient N°14 avait présenté une stabilité de ses localisations secondaires pulmonaires.
  - ***3.Progression métastatique :***
    - Le patient N°02 avait présenté une progression métastatique osseuse (apparition d'une métastase mandibulaire secondaire).
    - Le patient N°07 avait présenté une progression métastatique pulmonaire, pleurale.

- Le patient N°11 avait présenté une progression métastatique cérébrale.
- Le patient N°15 avait présenté une progression métastatique pulmonaire.



**Figure 8 : Suivi des patients initialement M+ :**

### **G. Les patients perdus de vue :**

6 malades ont été perdus de vue (les patients N°1, 2, 3, 4, 6,15) soit 40% de nos malades.

### **H. Décès :**

9 malades sont décédés (les patients N°5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,14) soit 60% de nos malades.

La survie globale chez ces malades était de l'ordre de **14.8 mois**.

La date de décès ainsi que la cause n'ont pas été documentée.

# DISCUSSION

## **I. Historique des tumeurs de la famille Ewing/PNET :**

Le Sarcome d'Ewing a été décrit pour la première fois par James Stephen Ewing, en 1921 dans son article princeps (L'article a été republié en tant in Clinical Orthopaedics and Related Research en 2006) comme étant "un endothéliome diffus du tissu osseux "[1]. Ewing a commenté : « Depuis quelques années, j'ai rencontré dans le matériel cureté de tumeurs osseuses une structure qui différait nettement de celle d'ostéosarcome, ne ressemblait à aucune forme connue de myélome, et qui devait être désigné par le terme vague de « sarcome à cellules rondes » d'origine et de nature inconnues et qui était très sensible à la radiothérapie [7], [12].

En 1940, WILLIS a assimilé ce sarcome à des métastases d'un neuroblastome occulte [4].

En 1968, JOHNSON et HUMPHREY ont proposé l'hypothèse d'une maladie d'emblée diffuse, en suggérant la présence de micrométastases lors du diagnostic, d'où le recours d'une polychimiothérapie adjuvante dans le protocole thérapeutique [7].

En 1969, TEFT, VAUTER et MITUS décrivent pour la première fois une localisation extra-squelettique du sarcome d'Ewing [12].

C'est à l'Institut Curie qu'a été découverte, en 1984, et caractérisée, en 1992 par l'équipe dirigée par Olivier Delattre, directeur de l'unité Inserm 8303, la translocation chromosomique responsable de la synthèse d'une protéine anormale, montrant que cette tumeur était due à un échange accidentel de matériel génétique entre les chromosomes 11 et 22, les deux gènes cassés et recollés de façon anormale aboutissaient à la naissance d'un gène muté dirigeant la mise en place d'un programme aberrant. Cette découverte permit la mise au point, en 1994, d'un test diagnostique de la tumeur d'Ewing, mais les cellules au sein desquelles se produisait l'échange restaient inconnues : endothéliales, neurales, épithéliales, etc [7],[17].



## A. Nosologie :

Plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été proposées

- *1.La théorie endothéliovasculaire :*

L'origine endothéliovasculaire a été avancée par JAMES EWING, en la décrivant comme une tumeur à capacité angio-blastique. Cette hypothèse était suggérée également par L.LOMBART et Coll [18].

- *2.La théorie réticulaire :*

OBERLING a rattaché le sarcome d'Ewing à une origine réticulaire en affirmant que la cellule tumorale d'origine correspondait à la cellule réticulaire souche de la moelle osseuse.

- *3.La théorie neurale :*

WILLIS a assimilé ce sarcome à des métastases d'un neuroblastome occulte. Un autre argument vient pour approuver cette théorie reposant sur le fait que certaines tumeurs peuvent se différencier in vitro vers la voie neurale en présence d'agents inducteurs de différenciation [18].

- *4.La théorie mésenchymateuse :*

En 1959, LISCHTENSTEIN a proposé une origine mésenchymateuse du sarcome d'Ewing, en le considérant comme un dérivé du tissu conjonctif mésenchymateux formant le tissu de soutien de la moelle osseuse.

En 2005, l'équipe du Professeur Stamenkovic de l'Université de Lausanne a montré que la translocation t (11 ; 22) entraîne une activation continue du facteur de croissance IGF1 (voie de signalisation active en période de croissance d'où la fréquence de ce sarcome durant cette période), de transformer des cellules mésenchymateuses normales en cellules tumorales, constituant l'événement initiateur du développement de cette tumeur [18], [19].

- **4. Autres théories :**

Une origine épithéliale a été évoquée en raison de l'expression de la cytokératine et de protéines de la jonction serrée mais de manière constante.

Une origine virale a été évoquée également à titre d'hypothèse, dans la genèse du sarcome d'Ewing a été citée, par M.C. VACHER et Coll. lors de la découverte d'inclusions nucléaires dans le contingent osseux réactionnel non tumoral [18].

## **B. Facteurs étiologiques :**

Il n'existe pas d'étiologie précise mais plutôt des facteurs héréditaires puisque cela touche les blancs de façon préférentielle ainsi que l'existence de formes familiales

Certaines infections virales joueraient un rôle dans l'induction des transformations génétiques nécessaires au développement des tumeurs d'Ewing.

La physiopathologie du sarcome d'Ewing est dans 85% des cas une translocation t(11,22) qui est un échange du matériel génétique entre les deux bras longs des chromosomes 11 et 22 conduisant à la formation d'un gène muté EWS/FLI-1 (EWS est porté par le chromosome 11, FLI-1 est porté par le chromosome 22).[20]

Ce gène code pour une protéine de fusion dont la fonction est mal connue, sous le contrôle d'un promoteur du sarcome d'Ewing sachant que le gène FLI-1 est facteur de transcription.

Dans 15% des cas, il s'agit de la translocation (21,22) entraînant la formation d'une protéine anormale EWS-ERG [17].

D'autres translocations ont été décrites mais toutes donnent lieu à une protéine de fusion du gène EWS et d'un gène de la famille ETS (facteurs de transcription) avec comme résultante une activation continue du récepteur membranaire IGF-1, responsable de la prolifération cellulaire [19].

Les études ont montré que les taux de survie des patients portant l'une ou

l'autre des translocations sont similaires [17].

## II. Epidémiologie

### A. Fréquence :

Le sarcome d'Ewing survient approximativement chez 2.8 cas par million d'enfant ; il représente 5% des tumeurs pédiatriques, c'est la 2ème tumeur (30%) des tumeurs malignes primitives osseuses après l'ostéosarcome (60%) [21].

Il constitue 3 % des cancers chez les enfants de 10 à 19 an

En France, Le sarcome d'Ewing touche environ 80 à 100 nouveaux patients par an, alors qu'aux états unis d'Amérique, elle est de 2-3 nouveaux cas par an/1.000.000[21].

Au Maroc, l'incidence annuelle de cette tumeur n'a été pas évaluée, vu le manque d'études épidémiologiques dans ce domaine.

Dans notre série , l'incidence annuelle du sarcome d'Ewing est de l'ordre de 2 cas/an

Dans 20 % des cas, ces tumeurs surviennent dans les tissus mous [21].

### B. Age :

Le sarcome d'Ewing touche dans 90% des cas les enfants et les adolescents (5-25 ans) avec un pic dans la deuxième décennie de la vie (0-15ans), il est rare après les 25 ans ,65% des cas surviennent entre 10ans et 20 ans, 25% des cas surviennent avant 25 ans.10% des cas surviennent après 20 ans [22].

Selon l'OMS près de 80 % des patients atteints d'un sarcome d'Ewing ont moins de 20 ans[4].

L'étude K.K.Unni faite sur 388 patients atteint d'un sarcome d'Ewing [23]:

- La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 10 et 20 ans avec un pourcentage de 78,6% par rapport à 21,4%chez les enfants entre 0 et 10 ans.

L'étude N. Sirvent faite sur 57 patients atteint d'un sarcome d'Ewing : la médiane était de 12ans [24].

Une étude américaine de l'Intergroupe Ewing's sarcoma study (IESS) portant sur 7299montre la répartition suivante en fonction de l'âge [25].

- 9% des cas sont âgés de moins de 5 ans
- 60% des cas sont âgés entre 5 et 15 ans
- 25% des cas sont âgés entre 15 et 20 ans et 6% plus de 20 ans.

Dans notre série l'âge de nos patients varie entre 8 ans et 29 ans avec une moyenne de 20 ans :

- 0% patient âgé de moins de 5 ans.
- 6,67% des cas sont âgés entre 5 ans et 15 ans.
- 60% des cas sont âgés d entre 15 ans et 20 ans.
- 40% des cas sont âgés plus de 20 ans.

Ces résultats concordent avec ceux de l'étude K.K.Unni pourtant c'est légèrement plus élevé que l'âge décrit dans l'étude américaine IESS [23] ,[25].

**TABLEAU N 15: Répartition de l'âge des malades selon différentes séries**

[23],[24],[25]

Séries	Nombre de malade	Age
K.K.Unni	388	10–20ans
N. Sirvent	57	12ans
IESS	7299	5 et 15 ans
Dans notre série	15	20ans

### C. Sexe :

Le sarcome d'Ewing est prédominant chez le sexe masculin pour les tumeurs à localisation osseuse, pourtant le pourcentage est égal entre les deux sexes pour les tumeurs à localisation extra-osseuse [26].

Dans l'étude de N. Sirvent portant sur 57 patients on note un pourcentage d'atteinte masculine de 44% [24].

Dans l'étude américaine de l'Intergroupe Ewing's sarcoma study (IESS) portant sur 7299 patients on note une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 3,2[25].

Une étude a été faite à l'institut Curie chez 30 patients atteints d'un sarcome d'Ewing osseux entre 1980 et 1990 a objectivé une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,3[13].

Selon l'OMS, il existe une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,4 à 1[4].

Selon l'ESMO (Société Européenne d'Oncologie Médicale) il existe prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,51 [27].

Dans notre étude 60% des cas sont de sexe masculin avec un sexe ratio de 1.5.

**TABLEAU N 16: Sexe Ratio des malades selon différentes séries**[4], [13].

[23],[24],[25]

Séries	Nombre de malade	Sexe
IESS	7299	Sexe ratio : 3,2
N.Sirvent	57	M : 44%
O'keeffe	22	Sexe ratio : 1,5
L'étude de l'institut Curie	30	Sexe ratio : 1,3
Notre série	15	Sexe ratio : 1,5 M : 60%

## **D. Ethnie :**

Le sarcome d'Ewing est 10 fois plus fréquent chez la population blanche que la population afro-américaine, africaine ou asiatique [13].

96% des patients touchés par le sarcome d'Ewing sont d'origine européenne avec une incidence de 0.3/100000/an[13].

Dans une étude américaine (SEER) faite entre 1973–1988 sur 650 patients touchés par le sarcome d'Ewing, il y avait que 3 patients de race noire [4].

## **E. Topographie :**

### **1. Sarcome d'Ewing à localisation osseuse :**

L'atteinte du squelette osseux est plus fréquente que celle des parties molles dites extra osseuse.

Le sarcome d'Ewing peut toucher n'importe quel os mais on note une légère prédominance au niveau des os longs (50%–60% des cas) ainsi qu'au niveau des os plats du squelette axial [13].

L'atteinte du fémur peut atteindre 15%–27%, puis le tibia, l'humérus et le péroné [4].

Le membre inférieur est souvent plus atteint que le membre supérieur.

Selon l'étude Mirra la localisation la plus fréquente du sarcome d'Ewing osseux sur les os longs est au niveau méta-diaphysaire (44%) [28].

La deuxième localisation est au niveau diaphysaire moyenne (33%).

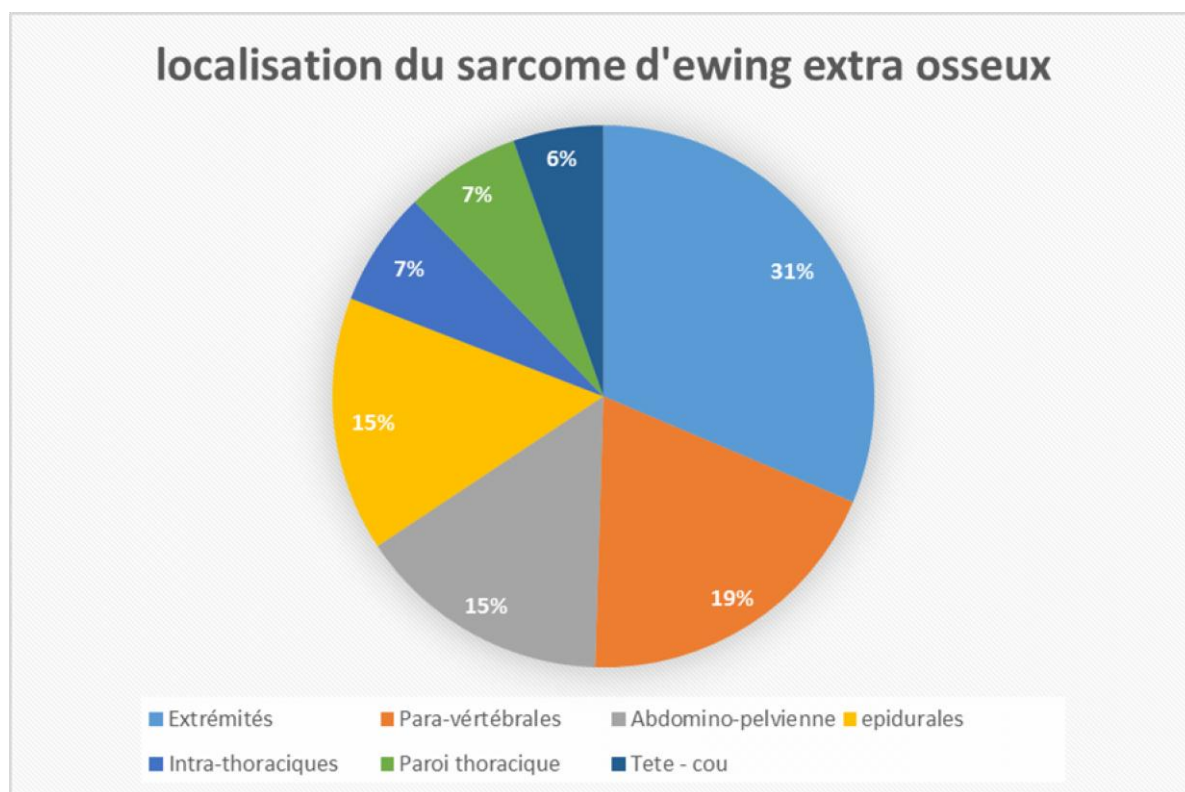
La troisième localisation est au niveau métaphysaire (15%).

Concernant l'atteinte des os plats, le bassin constitue la localisation la plus fréquente (20% de l'ensemble des cas), puis les côtes (troisième localisation en fréquence), l'omoplate ou les vertèbres [28].

Des cas d'atteintes du pied, ou plus exceptionnellement de la main et du crâne (la mandibule est plus fréquemment atteinte par rapport au maxillaire et à la base du crâne), peuvent aussi se voir.

## 2. Sarcome d'Ewing à localisation extra-osseuse:

Ubiquitaires, mais elles atteignent préférentiellement les extrémités plutôt inférieures que supérieures, la région para vertébrale, la paroi thoracique, le retro péritoine, mais également la tête, le larynx et les fosses nasales [29].



**FIGURE 9: Les principales localisations du sarcome d'Ewing extra osseux**[30]

Dans notre série la localisation de la maladie était variable :

**Tableau N 17: Localisation du sarcome d'Ewing osseux selon les différentes séries [23],[31]**

	Localisation	Nombre de cas	Pourcentage
Sarcomes d'Ewing osseux	Bassin	4	28%
	Cote	2	14%
	Humérus	2	14%
	Péroné	2	8%
	Fémur	1	8%
Sarcomes d'Ewing extra osseux	Région pelvienne	2	14%
	Cuisse	2	14%



### III. Diagnostic des tumeurs d'Ewing :

#### A. Etude clinique :

##### 1. *Signes généraux :*

La fièvre est un élément péjoratif selon Pacquement, elle est présente dans 10 % des cas [32].

L'altération de l'état général peut apparaître après un certain temps d'évolution, son association avec la fièvre doit faire rechercher des métastases, en particulier, médullaires ou bien dans le cas d'un sarcome d'Ewing pelvien.

Le syndrome inflammatoire Clinique doit faire penser à une ostéomyélite ou une ostéo-arthrite, d'autant qu'un syndrome inflammatoire biologique peut se voir [32].

Sur le plan biologique : l'hyperleucocytose, l'élévation de la vitesse de sédimentation et de la lactate-déshydrogénase (LDH) sont des signes de gravité.

Dans notre série deux patients avaient des signes inflammatoires [12].

##### 2. *Douleur :*

C'est le signe révélateur le plus fréquent d'un sarcome d'Ewing ; souvent siégeant au niveau du site tumoral parfois projetée [2].

Elle n'a pas de caractère spécifique souvent banal d'où le retard diagnostique.

D'abord elle est intermittente, capricieuse puis devenant permanente et croissante [18].

La douleur peut être de rythme mécanique ou inflammatoire.

Dans notre série la douleur a été retrouvée chez 12 de nos malades soit 80% des cas dont 4 avaient une douleur de type inflammatoire ; 4 de type mécanique et 4 de type mixte.

##### 3. *Tuméfaction :*

La tuméfaction est un signe quasi constant qui se présente chez un patient sur deux au diagnostic, solidaire à l'os souvent associée à des signes inflammatoires.

Son volume est variable caractérisé par une croissance rapide surtout au niveau des os plats ce qui motive le patient à consulter[33].



**FIGURE 10: Tumescence de la cuisse droite[34]**

Dans notre série, la tumescence était précisée dans 9 cas.

#### *4. Formes particulières :*

Dans certaines localisations, les circonstances de diagnostic sont variables et trompeuses le volume tumoral, responsable des signes de compression, permet de conduire au diagnostic.

- Les localisations costales peuvent se manifester par une symptomatologie respiratoire en rapport avec un épanchement pleural. Habituellement, elles se révèlent par une tumescence douloureuse parfois absentes sans les formes endothoracique [35].
- Les localisations pelviennes sont souvent muettes d'où le retard diagnostique avec des lésions très volumineuses. Dans les formes profondes elles peuvent entraîner des signes urologiques par compression de la vessie, voir par retentissement sur les cavités hautes. Des troubles vésico-sphinctériens peuvent aussi être en rapport avec l'envahissement du plexus sacré [36].

- Les localisations rachidiennes peuvent se manifester par des signes neurologiques (compression médullaire), une attitude scoliotique dont le caractère raide et douloureux doit alerter. Le premier symptôme peut aussi être une paraplégie [37].

Les sarcomes d'Ewing du sacrum ou de la sacro-iliaque peuvent être révélés par une sciatalgie.

Dans notre série un seul patient qui avait une anesthésie en selle.

## **B. Etude radiologique :**

- *1. Radiographie standard :*

Examen de première intention, la radiographie va permettre de confronter l'image obtenue avec le contexte clinique. Mais ce n'est que couplée au contexte clinique, que l'imagerie permet d'envisager plusieurs hypothèses diagnostiques et d'en réfuter d'autres.

En effet, certains critères cliniques constituent un faisceau d'arguments en faveur de telle ou telle hypothèse diagnostique.

Ainsi trois critères principaux sont à envisager car porteurs de nombreux renseignements :

- L'âge de l'enfant : chaque décennie est exposée de façon préférentielle à un ou plusieurs types de lésions.
- Y-a-t-il un syndrome douloureux associé ? La présence de douleurs oriente davantage vers le diagnostic de tumeur osseuse maligne.
- L'ancienneté du tableau clinique : une progression lente sera en faveur d'une tumeur osseuse bénigne ; a contrario une progression rapide sera en faveur d'une tumeur osseuse maligne.

Cependant ces deux derniers critères ne sont pas toujours confirmés.

Les signes radiologiques sont, au début, discrètes et minimes et peuvent échapper à l'interprétation d'où l'intérêt d'une excellence qualité des clichés afin de bien montrer les anomalies osseuses et/ou périostées, ainsi que celles des parties molles. Les signes radiologiques du sarcome d'Ewing sont variables, mais prennent habituellement les caractéristiques d'une tumeur maligne agressive [38].

On distingue :

### 1. L'ostéolyse :

Selon Diard, C'est la manifestation la plus constante. Souvent mal limitée, irrégulière. Celle-ci est le plus souvent de type perméative (multiples petits trous), intra médullaire, dans la diaphyse d'un os long dont les limites avec l'os sain sont indistinctes [39].

Selon la classification de Lodwick l'ostéolyse peut se présenter sous trois formes radiologiques :

#### **Type I : OSTÉOLYSE EN CARTE DE GÉOGRAPHIE**

La destruction est géographique, en ce sens les détails des limites sont comme ce que l'on verrait sur une carte. Les bords dits en carte de géographie peuvent être incurvés, lobulés ou irréguliers [40].

Ce stade est lui-même subdivisé en 3 sous grades en fonction de l'aspect de la limite périphérique :

la : Ostéolyse bien limitée entourée d'un liseré de condensation périphérique

Ib: ostéolyse bien limitée, à l'emporte-pièce, à contours nets, sans ostéosclérose / ostéocondensation périphérique, mais dont la zone de transition entre os sain et os pathologique est inférieure à 1 cm.

Ic : lacune aux bords mal définis mais dont la zone de transition entre os sain et os pathologique est supérieur à 1 cm (contour marginal flou et imprécis).

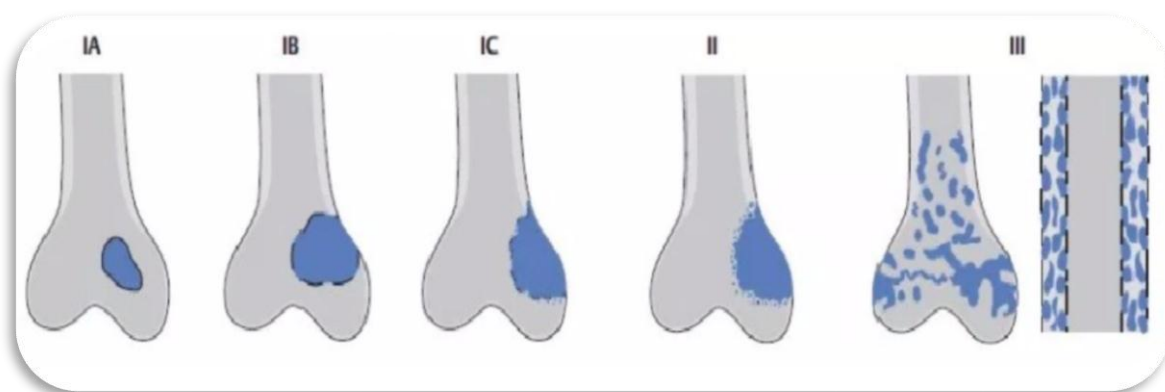
**Type II : Aspect mité**

L'ostéolyse se traduit par de multiples petites lacunes rondes parfois aux bords irréguliers, parfois confluentes en plage à limites floues détruisant la corticale.

**Type III : Destruction perméative ou ponctuée.**

L'os compact est le siège d'une tunnelisation ostéoclastique, donnant un aspect de multiples fines traînées devenant des clartés ovales avec raréfaction corticale sur une grande étendue (lacunes de perméation).

Elle traduit le caractère extensif trans-cortical du processus médullaire vers l'espace sous cortical [39],[40].



**Figure 11: Classification de Lodwick[40].**

On peut trouver également, une association d'une ostéogénèse réactionnelle à l'ostéolyse. Celle-ci est irrégulière en plage, inconstante, mais relativement fréquente au niveau du bassin et des côtes.

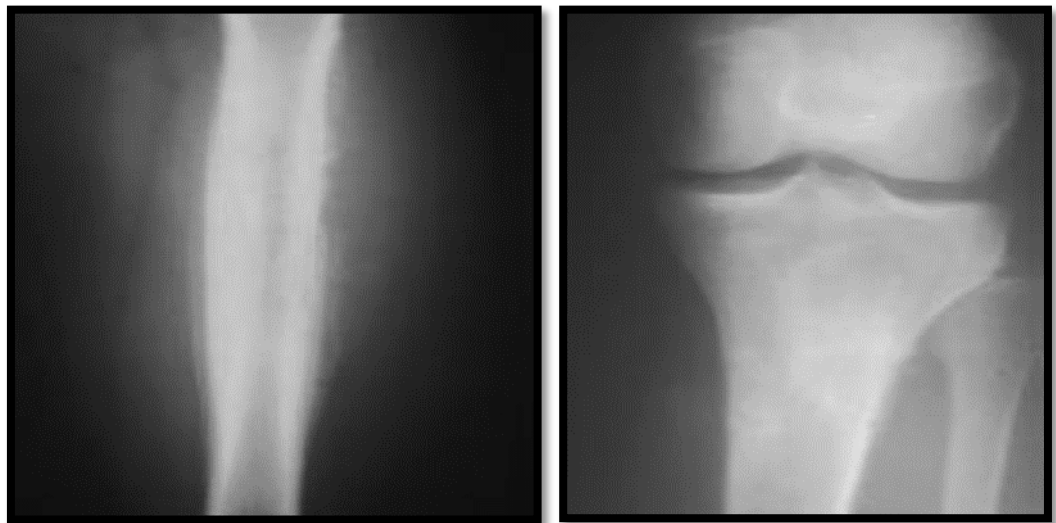
**2. Réaction périostée :**

S'observe en cas d'atteinte de la corticale, correspondant à un processus d'ostéogénèse réactionnelle

Elle est retrouvée dans 50% des cas. Ces réactions correspondent à des tumeurs déjà évoluées. Un des aspects caractéristiques est celui décrit sous le terme de

réaction périostée multi lamellaire dite « en bulbe d'oignon » (plusieurs lamelles osseuses mais qui n'ont pas eu le temps de fusionner avec la corticale) témoignant de la rapidité d'évolution contrairement à l'aspect uni lamellaire retrouvé dans l'ostéomyélite chronique par exemple. Cet aspect est présent dans 25,6% des cas selon Wenaden .

Il existe aussi des réactions périostes spiculées secondaires à des calcifications perpendiculaires à la corticale réalisant un aspect d'images en « feu d'herbe » et en « rayon de soleil », avec, même parfois, un aspect de triangle dit de Codman qui correspond à une réaction périostée interrompue par la croissance du processus tumoral rapidement évolutif. [39], [40].



**Figure 12: Sarcome d'Ewing de la diaphyse du fémur, chez un garçon de 9 ans. Aspect typique en radiographie conventionnelle, avec réaction périostée en « pelure d'oignon » [33].**

### 3. Infiltration des parties molles :

Elle est présente dans 90% des cas, en particulier au niveau des os plats et des ceintures, elle est volumineuse densifiée et peut masquer la lésion osseuse sous-jacente et parfois comprime les organes de voisinage dans certains cas l'infiltration n'est pas visible et nécessite le recours la TDM ou l'IRM [39], [40].

Dans notre série :

Une ostéolyse a été retrouvée chez 9 cas.

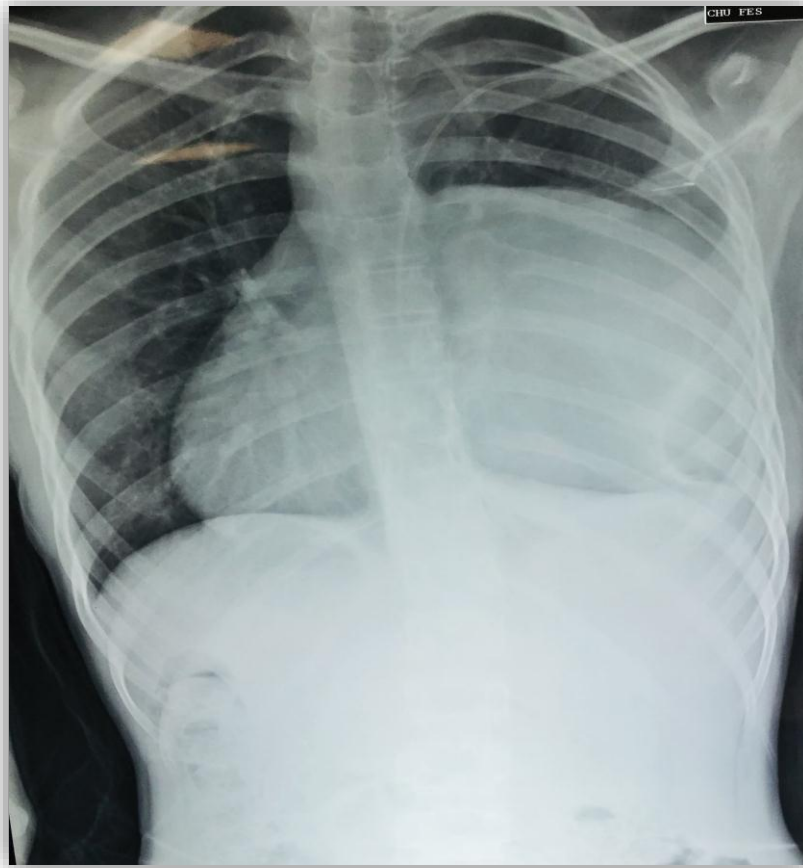
Une ostéocondensation a été retrouvée chez 2 cas.

L'association des deux a été retrouvée chez 1 cas.



**Figure 13: Sarcomes d'Ewing de présentation différente chez trois patients**

- a : Ostéolyse perméative b : Apposition périostée unilamellaire  
c : Ostéolyse avec éperon de Codman



**Figure 14: Sarcomes d'Ewing de l'arc costal de la septième cote**

**CHU-HASSAN II Fès**



- *2.La tomodensitométrie (TDM) :*

Par sa résolution spatiale, sa résolution en contraste et sa capacité à fournir des reconstructions multiplanaires de haute qualité, la TDM conserve un intérêt majeur dans l'exploration des tumeurs osseuses. D'autant qu'elle permet d'explorer des zones difficilement accessibles en radiographie standard telles que le pelvis, le rachis ou encore la base du crâne.

Le scanner n'est pas l'examen idéal dans les atteintes des os longs périphériques. Il n'est pas indiqué dans tous les cas, il précise mal l'envahissement intra-médullaire ainsi que l'infiltration des parties molles dans lesquelles il n'y a habituellement pas de calcifications mais peut avoir sa place comme complément pour préciser la sémiologie radiologique [12] , [36]. Elle précise :

- *L'ostéolyse d'allure agressive ;*
- *La destruction corticale souvent étendue ;*
- *Le type d'apposition périostée ;*

L'envahissement des parties molles, peu ou pas calcifié, asymétrique, homogène et isodense aux muscles, le plus souvent plus important que l'atteinte osseuse. Un scanner thoracique sera systématiquement réalisé pour le bilan d'extension [30].

Dans les lésions pelviennes, la TDM peut préciser une image douteuse en radiologie conventionnelle, en montrant un aspect spiculé, mité, irrégulier de la corticale osseuse et en montrant l'atteinte des parties molles [36].

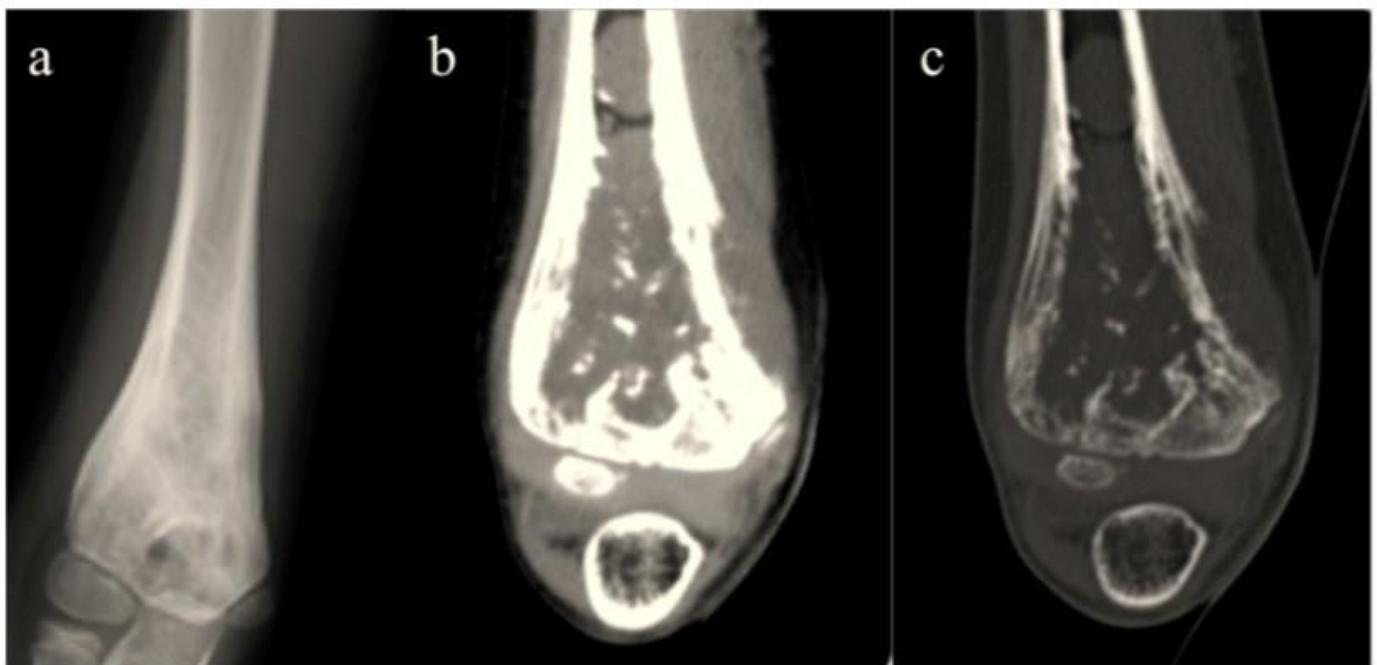
La TDM est plus intéressante dans les lésions des côtes où la masse des parties molles contraste avec le parenchyme pulmonaire.

Dans les localisations vertébrales la TDM est plus sensible que la radiographie simple, elle permet de préciser les limites supérieures et inférieures de la tumeur, l'existence d'une atteinte osseuse, souvent lytique, l'extension au canal rachidien et

l'envahissement des tissus de voisinage extra-rachidiens. Cet examen est parfois demandé dans le cadre du bilan d'une radiculalgie et il permet alors d'en rapporter la cause à une lésion tumorale et non discale.

La TDM est supérieure à l'IRM dans les localisations pelviennes costales et scapulaires (l'étude en IRM est artéfactée par la respiration). Elle objective le type de destruction osseuse, son étendue, le degré d'envahissement des parties molles. Pourtant On lui préfère d'emblée l'IRM, même si cette dernière donne de moins bonnes images de l'atteinte osseuse corticale que la TDM [36],[37].

Dans notre série : tous les patients ont bénéficié d'une TDM TAP .



**Figure 15 : sarcome d'Ewing chez un enfant de 8ans, confrontation radiographie (a) et scanner (b,c)précisant l'ostéolyse ,la réaction périostée et l'atteinte des parties molles [37].**

- **3.Imagerie par résonance magnétique(IRM):**

L'IRM est l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégional, c'est l'examen de première intention après les radiographies standards dans l'exploration des tumeurs malignes de l'os et en particulier du sarcome d'Ewing [41].

L'IRM a remplacé la TDM vue ses caractéristiques plus performantes

IRM a :

- Un caractère non invasif et non irradiant
- Le contraste élevé entre les tissus sains et la lésion
- Possibilité d'obtenir de multiples plans de coupes dans les trois plans de l'espace sans déplacer le patient
- Permet d'apprécier l'étendue de la tumeur dans les tissus mous et dans l'os.
- Caractérise mieux le cartilage et le canal médullaire et pour rechercher des lésions de petite taille

Sur le plan technique : le protocole IRM doit inclure la totalité de la lésion osseuse ainsi que les articulations sus et sous-jacentes, objectivant la tumeur dans son grand axe et dans au moins 2 plans orthogonaux avec les séquences suivantes [41]:

- Séquence pondérée T1 doit être faite dans le plan coronal ou sagittal : la tumeur est en hyposignal ce qui contraste dans l'os avec l'hypersignal de la moelle osseuse saine voisine, non envahie, permet également de montrer une atteinte intra-médullaire souvent plus visible que la radiologie conventionnelle dans les formes diaphysaires ou métaphyso-diaphysaires
- Les images en T1, FAT SAT (saturation de la graisse) après injection de gadolinium dans au moins 2 plans orthogonaux, donnent des images encore plus précises de l'atteinte des parties molles. La différence entre l'importance de l'envahissement des parties molles visible en IRM et l'atteinte radiologique parfois discrète est assez caractéristique du sarcome d'Ewing.
- Séquence axiale T2, la tumeur est en hypersignal par rapport aux muscles

voisins qui sont en hyposignal ; les zones de nécrose sont en hyposignal, en général moins importantes que dans l'ostéosarcome.

- Séquences pondérées T2 FAT SAT ou STIR (Short Inversion Time Imaging) dans le plan coronal et sagittal ;
- Séquences pondérées T1 et T2 avec injection intra veineuse d'un complexe de Gadolinium, le signal se renforce au sein de la tumeur, surtout en T1.
- Selon EGGLI et al.le renforcement s'observait seulement en zones tumorales, ce qui permettait de les différencier de l'œdème inflammatoire péri tumoral (plus marqué et probablement surestimé sur la séquence STIR) ; Par précaution, cette zone doit être prise en compte dans la planification chirurgicale.

L'injection du gadolinium lors de la séquence pondérée en T1, idéalement FAT SAT (une saturation du signal de la graisse) permet une analyse des vaisseaux et de la nécrose tumorale [41].

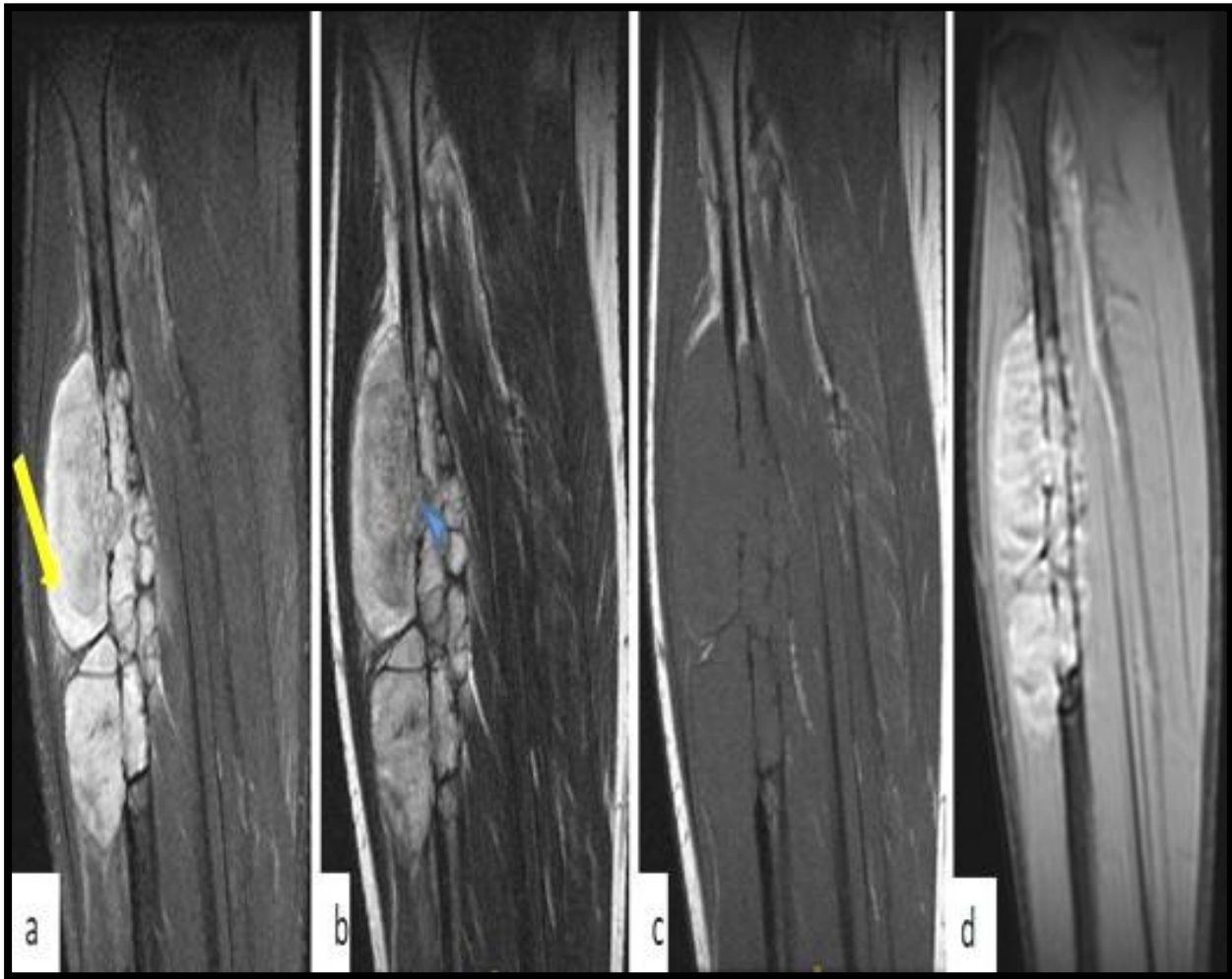


Figure 16: IRM initiale d'un patient atteint d'un sarcome d'Ewing diaphysaire de la fibula droite

CHU HASSAN II FÈS SERVICE DE RADIOLOGIE

- (a): coupe sagittale PD FAT SAT ,
- (b):coupe coronale T2
- (c):coupe coronale T1
- (d):coupe coronale T1 FAT SAT C+

L'IRM initiale sert à :

- Guider le trajet de la biopsie
- Eviter les anomalies de signal liées à l'abord chirurgical gênant l'interprétation.
- Délimiter l'étendue longitudinale de la tumeur, en particulier la distance entre la tumeur et les extrémités proximale et distale de l'os. De plus, l'IRM peut déterminer si la tumeur envahit le cartilage de conjugaison, s'il y a atteinte de l'interligne articulaire [42].

Celle-ci doit être réalisée 15 jours avant le début de la chimiothérapie et servira comme image de référence pour la surveillance de l'évolution sous traitement. Une seconde IRM sera réalisée à mi-parcours de la chimiothérapie, afin d'évaluer le volume tumoral, la nécrose tumorale, l'œdème péri-lésionnel et de dépister précocement les mauvais répondeurs. Une séquence de diffusion permet de calculer le coefficient apparent de diffusion (ADC). L'absence d'augmentation du coefficient ADC (technique reconnue pour l'ostéosarcome) serait en faveur d'une mauvaise réponse au traitement. Une troisième IRM sera réalisée en préopératoire immédiat afin de planifier le geste opératoire. L'IRM corps entier permet de détecter les métastases au sein de la moelle osseuse.

Dans notre série, huit patients ont bénéficié de cet examen.

L'IRM réalisée initialement avait évoqué en 1<sup>er</sup> lieu: un sarcome d'Ewing chez 6 patients, un hémangiome chez le cas N12 ,un hematoma subaigu chez le cas N14 [41].

- Evolution d'IRM sous chimiothérapie :

Les données de la littérature sont variables selon les études. Abudu avait déjà montré que chez les malades bons répondeurs, le pourcentage de réduction tumorale était supérieur à 60%, tandis que pour les malades mauvais répondeurs, la réduction du volume était inférieure à 20% voire une augmentation du volume tumoral [43].

Quant à Holsher et al il existe une très bonne corrélation entre la réduction de volume tumoral et la réponse histologique en étudiant les modifications de volume ainsi que l'évolution du signal tumoral sous chimiothérapie chez 20 patients [17].

- *4.La scintigraphie osseuse :*

La scintigraphie au technétium 99 se présente comme une lésion hyperfixante précoce osseuse en raison de l'augmentation de la vascularisation tumorale et la néoformation osseuse (l'activité ostéoblastique particulièrement marquée), elle est peu spécifique. Elle est plus utilisée pour le diagnostic d'extension que pour le diagnostic étiologique de la tumeur [44].

Néanmoins, une lésion hypofixante peut se voir dans le cadre des tumeurs agressives. Alfeeli et al. ont rapporté le cas d'un sarcome d'Ewing costal où la scintigraphie osseuse avait montré une hyperfixation au temps osseux sans aucune hyperfixation au temps précoce, en d'autres termes sans hyperhémie au temps vasculaire de l'examen [45].

Reinus et al[39]. , dans une étude sur les caractéristiques pronostiques de la scintigraphie osseuse dans le contrôle post-thérapeutique du sarcome d'Ewing, ont rappelé que l'aspect scintigraphique de la lésion primaire ne fournit que peu d'informations prédictives sur la progression de la maladie chez les malades non métastatiques et encore moins sur le pronostic et la survie [33].

En général, si le sarcome d'Ewing revêt l'aspect d'une lésion hyperfixante sur la scintigraphie osseuse, une lésion hypofixante ou froide peut se voir. Il s'agit alors d'un sarcome d'Ewing agressif d'évolution rapide avec lésions nécrotiques et lyse osseuse importante [37].

**En conclusion,** le recours à l'imagerie notamment l'IRM est indispensable pour restreindre les hypothèses diagnostiques et diriger la biopsie en repérant les zones les plus favorables au prélèvement et en évitant, en particulier, les zones nécrotiques.

### **C.Diagnostic positif :**

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique et donc sur la biopsie qui est indispensable avant tout traitement

Le sarcome d'Ewing appartient au groupe des «tumeurs à petites cellules rondes» groupe constitué d'entités bien définies sur le plan biologique et évolutif avec des caractéristiques histologiques proches [12].

Le diagnostic histologique nécessite souvent le recours à un complément des techniques d'études cytogénétiques actuelles.

#### ***1. Biopsie :***

La biopsie est une étape essentielle dans la prise en charge des tumeurs malignes. Idéalement, elle doit être réalisée par l'équipe qui va s'occuper par la suite de la prise en charge [46].

La biopsie doit obéir à des règles strictes pour éviter de compliquer la résection carcinologique et permettre un échantillonnage de qualité et de quantité suffisantes portant sur des tissus vivants. Elle doit être réalisée une fois le bilan d'extension locale effectué sans quoi des artefacts dus à un œdème ou un hématome postopératoire peuvent apparaître et compliquer la lecture des clichés en surévaluant les dimensions de la tumeur.

Ainsi la voie d'abord de la biopsie doit être longitudinale selon l'axe du membre et doit éviter la dissection d'éléments anatomiques nobles comme les vaisseaux et les nerfs. Le trajet biopsique et sa cicatrice devront être réséqués en bloc avec la tumeur lors de la chirurgie d'exérèse. D'où la nécessité que la biopsie et la chirurgie d'exérèse soient réalisées par la même équipe chirurgicale spécialisée et expérimentée. La biopsie s'intègre donc dans la stratégie globale de prise en charge de la tumeur.



Généralement quatre prélèvements sont réalisés puis conditionnés : un dans du formol, un dans du sérum physiologique et trois en flacon de RNA later pour conservation en tumorothèque et étude cytogénétique. Tous les prélèvements doivent être traités au même laboratoire. Le médecin anatomopathologiste doit savoir l'anamnèse du patient ainsi que l'iconographie. Un prélèvement bactériologique doit être également effectué de principe, car certaines infections peuvent mimer une tumeur maligne [47].

#### *a) Biopsie non chirurgicale :*

La biopsie doit être réalisée à l'aiguille ou au trocart, mais elle apporte un matériel limité en volume, ce qui peut poser des problèmes quand il est nécessaire de faire de nombreux marquages immunohistochimiques ainsi que pour conserver les prélèvements en tumorothèque.

Cependant elle peut être intéressante dans certaines localisations, surtout au niveau du rachis. Le point d'entrée du trocart doit être sur la voie d'abord de la future chirurgie. Le trajet doit être tatoué pour être enlevé lors de la résection carcinologique [13], [48].

#### *b) Biopsie chirurgicale :*

C'est un acte chirurgical majeur dont le but est de confirmer le diagnostic déjà évoqué cliniquement, biologiquement et par l'imagerie médicale.

Elle ne doit être faite qu'après avoir réalisé un bilan d'extension local et régional.

La biopsie chirurgicale à ciel ouvert reste la méthode de référence. Elle a pour avantage de prélever un tissu tumoral plus important qui permet d'étudier l'ensemble des techniques d'analyses anatomopathologiques.

La biopsie doit être de volume suffisant pour permettre les analyses anatomopathologiques, bactériologiques, de biologie moléculaire (recherche de transcrit), cytogénétiques (caryotype) [50].

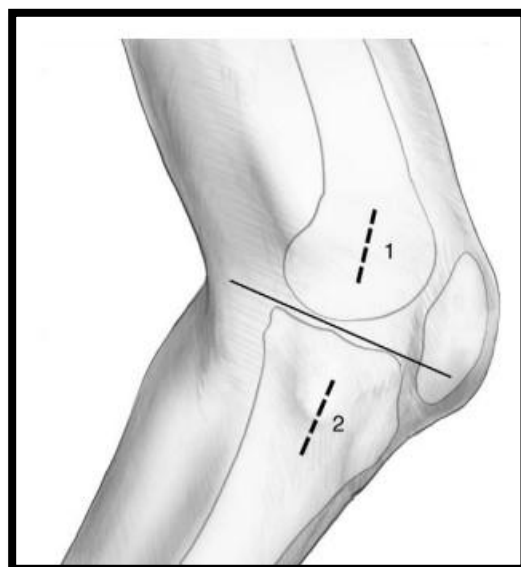
Il est préférable que la biopsie osseuse chirurgicale soit réalisée par un chirurgien expérimenté qui prendra en charge le patient par la suite car la chirurgie d'exérèse de la tumeur inclut le trajet biopsique et doit retirer la cicatrice [49].

L'ensemencement du champ opératoire par des cellules tumorales lors d'une biopsie mal faite peut compromettre voire rendre impossible la réalisation d'un traitement conservateur ultérieur [51].

L'histopathologie est indispensable pour préciser le diagnostic avant tout traitement. Elle est aussi primordiale pour évaluer l'efficacité et la qualité du traitement. Ainsi, la qualité de l'exérèse chirurgicale est analysée sur la pièce de résection [52].

Pour certaines zones anatomiquement difficiles d'accès comme les vertèbres ou le bassin, seulement une biopsie au trocart pourra être pratiquée. Elle devra être radioguidée de façon à suivre, impérativement, son trajet.

La biopsie doit être réalisée sur une portion charnue de la tumeur, en région non nécrotique.



**Figure 17 : Abords verticaux de biopsie chirurgicale [66]**

(1) Abord pour tumeur du condyle externe ;(2) Abord pour tumeur du plateau tibial externe (incision sur le tubercule de Gerdy, à distance du tendon rotulien).

**TABLEAU 18: Les bons et les mauvais gestes pour une biopsie [66]**

Siège de la tumeur	Ce qui nous semble bien	Ce qui est condamnable
Tumeur trochantérienne ou cervicale	Court abord vertical externe (2 ou 3 cm) en regard du grand trochanter dont on trépane la partie haute de la corticale externe.	Voie externe « longue comme pour un clou plaque » Voie postérieure ou antérieure
Tumeur du bas du fémur	Petite voie verticale (2 ou 3 cm) à travers les fibres les plus latérales du vaste interne ou du vaste externe ( <i>préférer la voie interne, plus commode pour une future résection, sauf si la tumeur est franchement externe</i> )	Voie dans le tendon quadricepsal Voie transarticulaire ! Voie postérieure à travers le creux poplité.
Tumeur de la diaphyse fémorale	Petite voie externe de 5 à 10 cm	Voie antérieure, postérieure ou antéro-interne
Tumeur du haut du tibia	Petite voie (1 cm) en regard du tubercule de Gerdy ou entre patte d'oie et tendon rotulien	Voie horizontale Voie au ras du tendon rotulien ou même le traversant !
Tumeur développée en arrière du haut du tibia	Petite voie postéro-interne derrière la patte d'oie	Voie à travers le creux poplité Voie en regard du sciatique poplité externe (SPE)
Tumeur du bas du tibia	Voie postéro-interne directe et courte	Voie à travers la loge antérieure
Tumeur de l'extrémité supérieure de l'humérus	Petite voie verticale à travers le faisceau antérieur du deltoïde (éviter le sillon deltopectoral si la lésion semble maligne)	Voie externe sous-acromiale Voie interne ou axillaire
Tumeur de l'aile iliaque et de la région sus-cotyloïdienne	Petite voie horizontale de 2 ou 3 cm le long de la crête iliaque puis descendre le long de l'aile ou bien descendre entre ses deux corticales	Voie « à travers la fesse » Voie à travers la paroi abdominale
Tumeur de la zone rétro-cotyloïdienne ou de l'ischion	Aucune bonne solution chirurgicale... ! Préférer les biopsies percutanées	Grande voie postéroexterne type Kocher-Langenbeck exposant le sciatique
Tumeur de la corne antérieure du cotyle	Petite voie verticale de type Hueter bien en dehors des vaisseaux	Voie exposant le paquet vasculaire
Tumeur du cadre obturateur et du pubis	Petite voie horizontale en regard de la partie interne de la branche iliopubienne bien en dedans des vaisseaux	Voie longeant les vaisseaux fémoraux Voie transvaginale Voie abdominale
Tumeur de l'articulation sacro-iliaque	Voie verticale postérieure à travers l'épine iliaque postérosupérieure. Voie horizontale le long du tiers postérieur de la crête iliaque	Voie abdominale

- 
- **2. Anatomie pathologique :**

Les moyens de diagnostic en anatomie pathologique sont l'examen macroscopique, la microscopie conventionnelle, l'étude immunohistochimique (IHC), l'étude cytogénétique et la biologie moléculaire par RT-PCR et/ou FISH [53],[54].

- 
- **Aspect macroscopique :**

La tumeur possède des contours irréguliers et des limites très imprécises. C'est une masse blanche grisâtre, multilobée, friable, molle, luisante, prenant dans les secteurs nécrotiques une consistance liquide, voire laiteuse. Le sarcome d'Ewing infiltre et détruit diffusément la pièce osseuse, s'insinuant entre les travées ostéoïdes, pénétrant la corticale au travers des canaux d'Havers en détruisant peu ou pas les structures osseuses. La réaction périostée s'effectue parallèlement au plan osseux, mais rapidement franchie par la tumeur, une nouvelle ossification se développe,

réalisant l'aspect classique en bulbe d'oignon ou bien « Pelure d'oignon » [37],[55].

Une tumeur a un départ intra-osseux infiltrant la moelle ; peu ostéogène, souvent nécrosée, voire punctiforme, son agressivité explique le franchissement rapide de la corticale et des parties molles [37].

L'infiltration des parties molles est très fréquente, la propagation se fait le long des insertions tendineuses et des aponévroses, s'étendant à distance de la lésion osseuse. Ceci explique la discordance observée parfois entre l'évaluation radiologique de la tumeur et l'infiltration plus importante observée sur la pièce de résection [56].

- 
- *Aspect microscopique :*

Il n'existe pas de différence entre la microscopie de sarcome d'Ewing osseux et extra osseux.

#### Forme indifférenciée de type sarcome d'Ewing classique :

C'est une tumeur formée par l'agencement de larges travées de petites cellules arrondies basophiles séparées par un abondant tissu fibreux, Il existe parfois des images de pseudo-rosettes liées à des nécroses cellulaires, sans neurofibrilles. Les cellules se regroupent parfois autour de petits capillaires [30].

Ces cellules mesurant entre 12 et 14  $\mu\text{m}$ . Leur noyau, ovalaire ou arrondi, vésiculeux à membrane nucléaire cernée pourvu d'une chromatine dense mais dispersée, et délimité par une fine membrane nucléaire avec une activité mitotique est, souvent faible pourtant, il peut exister des formes avec un plus grand pléomorphisme et une activité mitotique augmentée. Les cytoplasmes sont pâles et peu abondants, aux limites floues. Ils comportent du glycogène, identifié par les colorations complémentaires, acide périodique Schiff (PAS) et carmin de Best.

Forme avec différenciation neuroectodermique marquée (ancien neuroépithéliome périphérique):

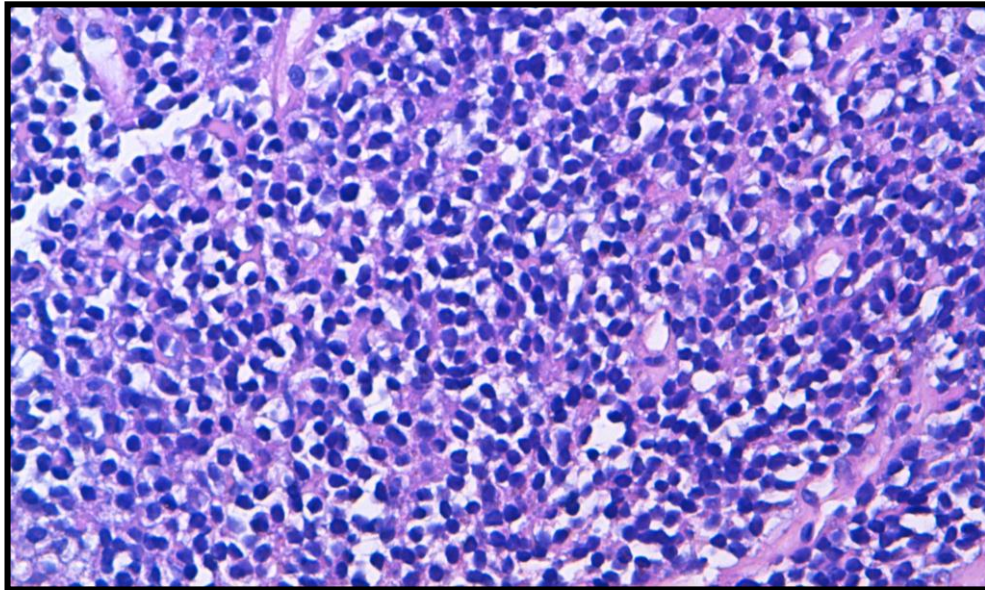
Dans cette lésion beaucoup plus rare, on trouve un aspect en pseudo-rosettes ou en rosettes à centre fibrillaire (rosettes d'Homer-Wright).

À noter parfois on trouve une architecture en cordons ou en travées pseudocarcinoïdiennes. À la différence du neuroblastome, il n'y a pas de calcification, pas de fond fibrillaire, ni d'élément ganglionnaire.

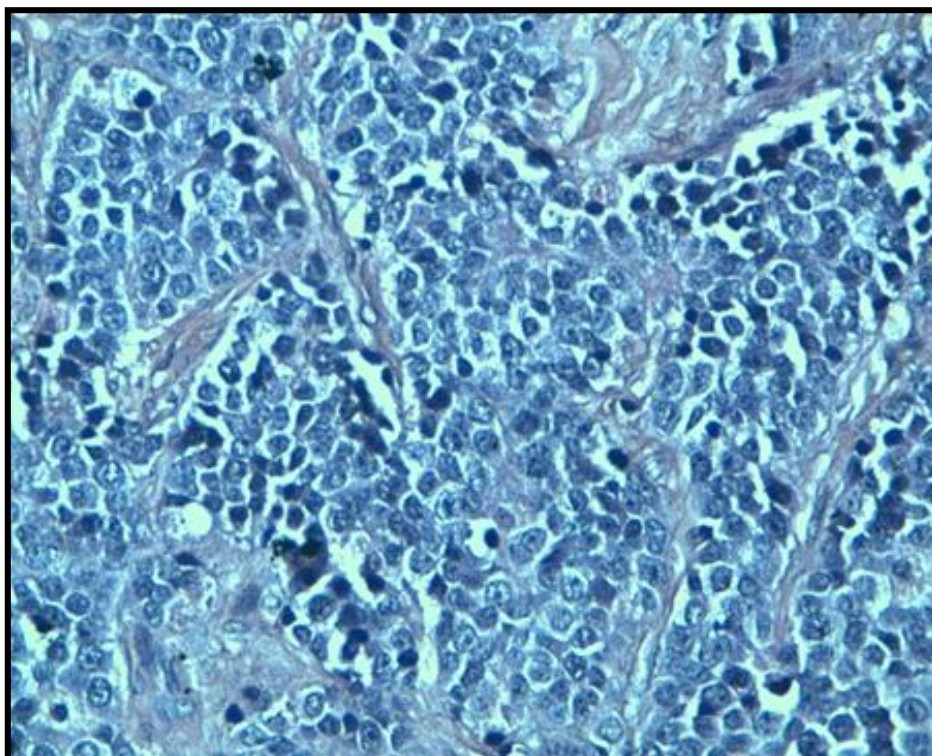
La détection de cellules tumorales rondes chez des malades de moins de 5 ans est certainement indicatrice d'un neuroblastome métastatique plutôt que d'un sarcome d'Ewing.

Tous les intermédiaires existent entre la forme indifférenciée et cette forme bien différenciée quoique la plupart des Ewing/PNET présente peu de pseudorosettes [57].





**Figure 18 : Aspect histologique, d'un sarcome d'Ewing : Prolifération à petites cellules rondes disposées en nappes diffuses. (HES 250)**  
**Service d'anatomopathologie du CHU Hassan 2 de Fès**



**Figure 19: Aspect histologique, d'un sarcome d'Ewing : Prolifération à petites cellules rondes disposées en nappes diffuses. (HES 250)**  
**Service d'anatomopathologie du CHU Hassan 2 de Fès**

- *Profil immunohistochimique :*

Elle apporte une aide cruciale au diagnostic positif car l'aspect cytologique et la disposition architecturale ne sont pas toujours spécifiques.

Presque toutes les tumeurs Ewing/PNET sont positives pour l'anticorps anti-CD99, dirigé contre le produit p30/32 du gène MIC2, gène pseudo-autosomal situé sur les bras courts des chromosomes sexuels. Cet immunophénotype est trouvé dans plus de 90 % des cas, sous la forme d'un marquage diffus membranaire, à tel point que l'absence ou l'absence de marquage membranaire incitent à envisager en priorité un autre diagnostic [58],[59].

Cependant, il n'est pas du tout spécifique, notamment au sein des tumeurs à cellules rondes basophiles : une positivité membranaire du CD99 est classique dans les lymphomes lymphoblastiques ; le rhabdomyosarcome alvéolaire et embryonnaire et dans les très rares tumeurs myéloïdes extramédullaires (aussi nommée « sarcome myéloïde » / « chlorome »). Sa signification doit donc être corrélée à l'aspect histologique et aux données de la clinique et la radiologie [58], [59].

D'autres récepteurs ont été mis en évidence :

Le récepteur au NGF (nerve growth factor) ainsi que les gangliosides GD2 qui sont retrouvés dans 70% des cas. Ces antigènes sont communs aux tissus d'origine neuro-ectodermique [60].

Le NSE (Neurone Specific Enolase) retrouvé à la surface de 71% des sarcomes d'Ewing osseux, 100% des sarcomes d'Ewing extra-osseux et 100% des neuroblastomes [61].

D'autres marqueurs neuroectodermiques sont exprimés et peuvent être mis en évidence en immunohistochimie par la positivité des anticorps NSE, LEU7, synaptophysine, chromogranine, S100, GFAP [62].

L'anticorps FLI1 ne présente pas d'intérêt supplémentaire franc. Il est dirigé

contre la partie carboxyterminale de la protéine FLI1. Sa sensibilité serait de 70 à 80 %. Il n'est pas non plus spécifique (positivité des lymphomes lymphoblastiques, des synoviosarcomes peu différenciés à cellules rondes et dans un autre contexte morphologique, positivité des tumeurs vasculaires) [4].

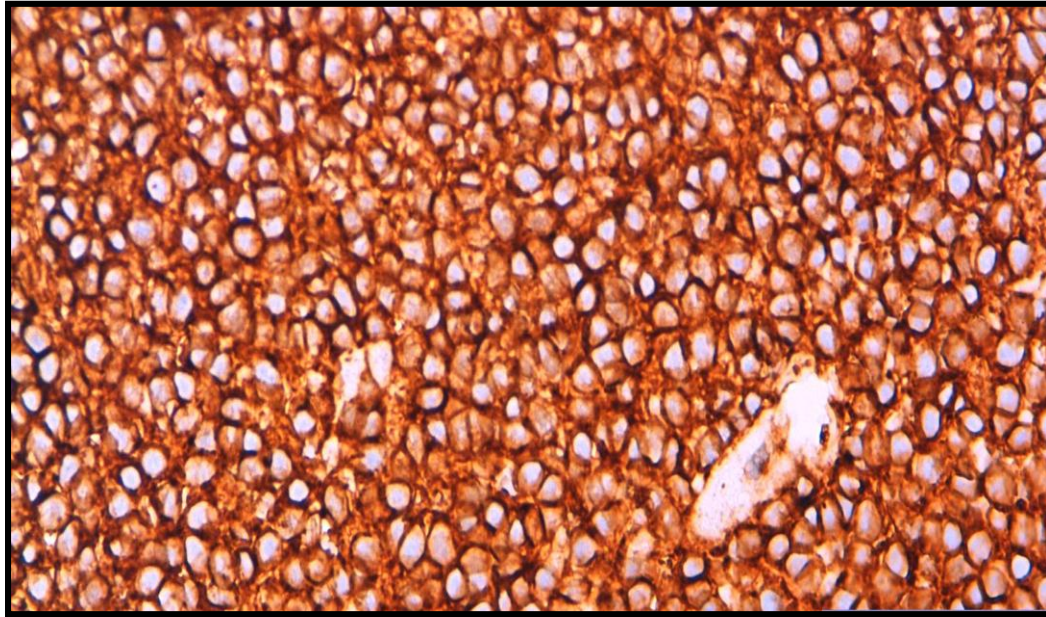
De même, l'immunomarquage de la protéine ERG n'est pas du tout spécifique et n'est en aucun cas corrélé à un transcrite impliquant le gène ERG [63].

Il est important de connaître la possibilité d'un marquage avec l'anticorps anti-pankératine AE1/AE3 dans environ 25% des cas, en général focal ou plus rarement important. Le marquage est particulièrement net dans les formes adamantinoma-like et peut alors s'associer à celui des kératines de haut poids moléculaire. La desmine est exceptionnellement exprimée [64].

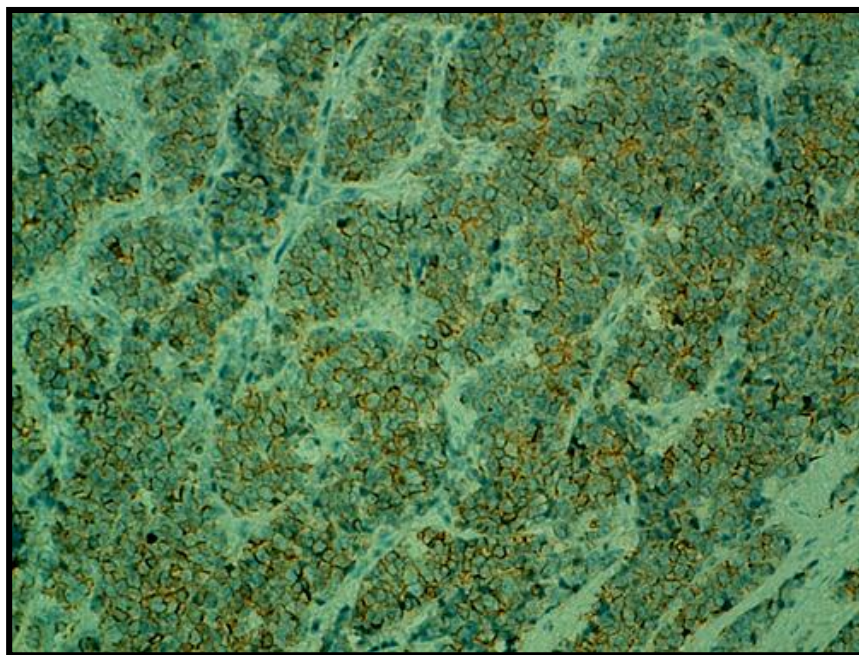
Les marqueurs BCL11 B et GLG1 a une grande spécificité (97.5%) chez les patients portant un sarcome d'Ewing exprimant CD99+ (translocation EWSR1-Fli1 ou bien EWSR1-ERG). Cela indique que BCL11B et GLG1 peuvent aider au diagnostic du SE en tant que marqueurs immunohistochimiques auxiliaires spécifiques en conjonction avec CD99, en particulier si les diagnostics moléculaires de confirmation ne sont pas disponibles [65].

Dans notre étude tous les patients avaient un marquage positif pour le CD99.





**Figure 20: IHC d'un sarcome d'Ewing : Expression diffuse du CD99. Service d'anatomopathologie du CHU Hassan 2 de Fès**



**Figure 21: IHC d'un sarcome d'Ewing : Expression diffuse du CD99. Service d'anatomopathologie du CHU Hassan 2 de Fès**

- *Profil cytogénétique:*

La première translocation décrite T (11 ; 22) (q24 ; q12) en 1983, à l'origine de l'individualisation de l'entité, est présente dans environ 88% à 95% des cas, Cette fréquence fait de l'anomalie chromosomique un marqueur de très grande fiabilité constituant un véritable marqueur cytogénétique, ainsi que la translocation variante t (21; 22) (q22; q12) [67].

De nombreux transcrits de fusion sont ainsi décrits (détectés par PCR) :

- EWS/FLI1 dans environ 90 % des cas. Il existe une variabilité du point de cassure au sein d'EWS-FLI1 générant deux types de protéines de fusion, 1 et 2. Un meilleur pronostic classiquement attribué au type 1 n'est plus retrouvé dans les séries plus récentes [68].

Le gène EWS, code pour une protéine présentant des domaines de liaison à l'ARN, et FLI-1 qui code pour un facteur de transcription de la famille ETS.

Très rapidement, il est montré que le gène de fusion EWS-FLI-1 est transformant sur les cellules NIH3T3 confirmant ainsi sa nature oncogène.

Le gène EWSR1 (anciennement EWS), situé sur le chromosome 22q12, 37, 38 code pour un acide aminé de 656 dont on pense qu'elle joue un rôle dans la division cellulaire méiotique, la formation du fuseau mitotique et la stabilisation des microtubules, ainsi que les mécanismes de réparation de l'ADN et le vieillissement cellulaire ; l'exon 7 d'EWSR1 est le site de fusion le plus fréquent dans les tumeurs de la famille Ewing [57].

- EWS-ERG est retrouvé dans environ 5 % des cas [69].

En RT-PCR, la recherche de ces deux transcrits couvre environ 91 à 96 % des cas selon les séries. D'autres transcrits sont décrits :

- Des variants plus rares impliquant toujours EWS et d'autres gènes de la famille ETS (codant pour des facteurs de transcription) que sont ETV1 (t (7;22)), FEV (t(2;22)), ETV4 alias E1AF (t(17;22)) [70];

- Plus récemment des variants impliquant non plus EWS mais FUS, un gène appartenant néanmoins à la même famille que EWS, la famille FET (pour Fus, Ews et Taf15, famille initialement nommée TET) codant pour des protéines nucléaires agissant à différentes étapes de l'expression génique : FUS-ERG par t(16;21) et FUS-FEV par t(2;16) [70].

Pour le transcrit EWS-FLI1, les points de cassure se répartissent sur 4 introns pour EWS et 6 pour FLI1. En plus de la multiplicité des transcrits de fusion s'ajoute le problème de leur taille (qui est parmi les plus grandes), expliquant certains échecs en paraffine. Des transcrits cryptiques sont aussi observés non détectés en FISH, d'où l'intérêt de l'association de la FISH et de la RT-PCR. L'étude moléculaire dans le cadre des Ewing/PNET est certainement la plus compliquée des sarcomes à cellules rondes. Pour le seul transcrit EWS-FLI1, les points de cassure se répartissent sur 4 introns pour EWS et 6 pour FLI1. À la multiplicité des transcrits s'ajoute le problème de leur taille qui est parmi les plus grandes, expliquant certains échecs en paraffine [40]. On peut aussi observer des transcrits cryptiques non détectés en FISH, d'où l'intérêt de l'association de la FISH et de la RT-PCR [13], [70].

A noter qu'un réarrangement de EWS détecté par FISH n'est pas synonyme d'un sarcome d'Ewing, car un nombre grandissant de tumeurs présentent un réarrangement de ce gène : EWS est essentiellement impliqué dans des tumeurs des tissus mous, telles que la translocation de type CIC-DUX4 et des sarcomes à translocation de type BCOR-CCNB3 [71], [72].

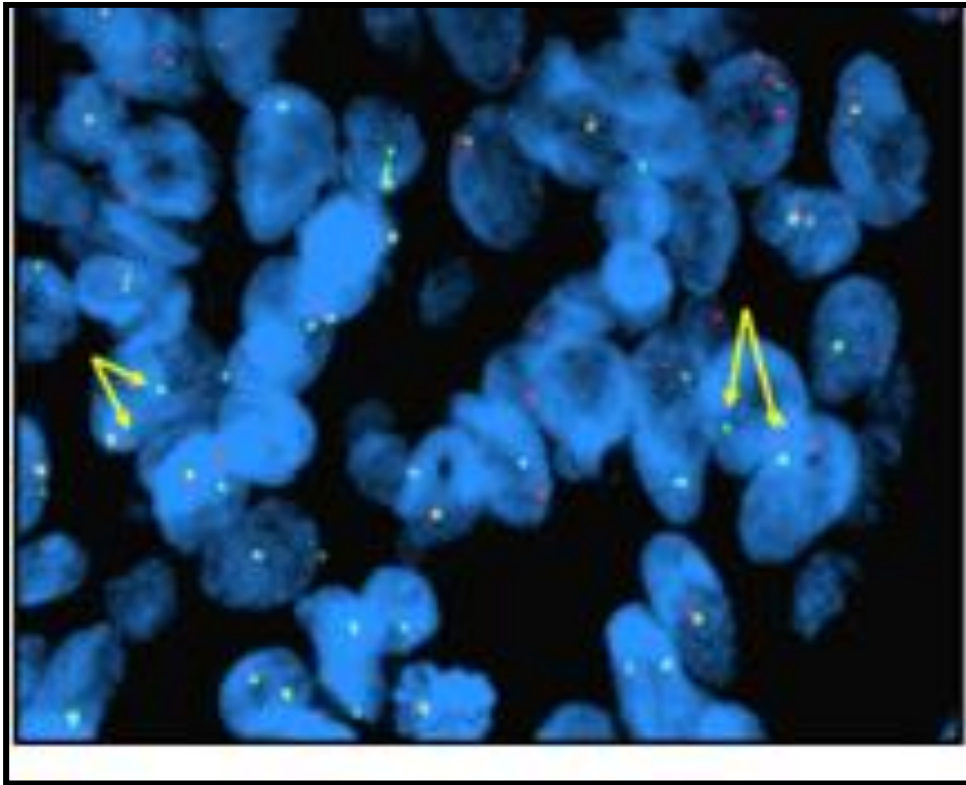


Figure 22: FISH d'un sarcome d'Ewing : réarrangement du gène EWS  
sonde Break Apart : séparation des signaux rouge et vert (flèches).  
Service d'anatomopathologie du CHU Hassan 2 de Fès

## **D. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :**

### **1. Sur le plan clinique :**

L'existence de douleurs ostéo-articulaire associées à une tuméfaction inflammatoire et à une fièvre peut évoquer une ostéomyélite. Le diagnostic différentiel peut être rendu encore plus difficile par l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique (Une élévation des globules blancs et un taux de sédimentation érythrocytaire élevé, sont des symptômes compatibles avec une ostéomyélite) et par l'aspect radiologique de certaines localisations de sarcome d'Ewing. L'aspect macroscopique lors de la biopsie peut également être trompeur, avec une tumeur qui peut prendre un aspect pseudo purulent [73], [74].

### **2. Sur le plan Radiologique :**

L'image en « bulbe d'oignon », souvent décrite dans le sarcome d'Ewing, peut se voir dans d'autres pathologies comme[53] :

- **L'ostéomyélite** réalise une ostéolyse plus étendue, franchissant le cartilage de conjugaison et envahissant l'épiphyse. La réaction périostée est moins intense et sans spéculation.
- **L'origine métastatique.**
- **Les lymphomes non hodgkiniens.**
- **Les lymphomes osseux primitifs** peuvent également prendre un aspect moucheté et vermoulu comme le sarcome d'Ewing. Les lymphomes touchent habituellement des patients plus âgés. Le diagnostic est fait par l'étude histologique et immunohistochimique.
- **Les métastases osseuses de neuroblastomes** sont une des premières causes de lésions osseuses lytiques de l'enfant de moins de 5 ans[55]. Les métastases osseuses, souvent multiples, peuvent révéler la maladie. Le dosage sanguin et urinaire des catécholamines confirme le diagnostic et la scintigraphie permet de localiser la tumeur primitive.



- **L'ostéosarcome** : L'aspect radiologique de certaines tumeurs d'Ewing peut évoquer à tort un ostéosarcome, quand la réaction périostée se fait avec des spicules perpendiculaires à la direction de la corticale ou dans les localisations métaphysaires condensantes. [56]
- **Le granulome éosinophile** (ou histiocytose langerhansienne) : donne parfois des lésions lytiques d'évolution très rapide pouvant faire discuter un sarcome d'Ewing. La présence de multiples localisations osseuses, avec des images de lyse à l'emporte-pièce au crâne, oriente vers une histiocytose langerhansienne. Dans certains cas de lésion unique, seule la biopsie permet d'orienter le diagnostic.
- **Le kyste osseux anévrisimal** : peut prendre un aspect très agressif, avec une lyse importante et une volumineuse extension dans les parties molles. L'existence de niveaux liquides, si elle évoque fortement le kyste anévrisimal, n'est pas pathognomonique. La biopsie redresse le diagnostic [75], [76].

### 3. Sur le plan Anatomopathologique :

Une lésion à petites cellules rondes soulève une grande variété de diagnostics différentiels que le tableau clinique et radiologique permet de limiter.

**TABLEAU 19:Diagnosics différentiels du sarcome d'Ewing chez l'enfant**

#### *Diagnosics différentiels du SE chez l'enfant*

**le neuroblastome :**

La métastase osseuse révélatrice du neuroblastome comporte généralement des rosettes et entre les cellules un fond neurofibrillaire.

**le lymphome :**

Lymphome et leucose sont très proches morphologiquement mais leur profil immunohistochimique permet de les reconnaître aisément.

**TABLEAU 20 Diagnostic différentiels du sarcome d'Ewing chez chez l'adolescent et l'adulte jeune**

#### *Diagnosics différentiels du SE chez l'adolescent et l'adulte jeune*

**L'ostéosarcome à petites cellules :**

Rare. L'ostéoformation tumorale, permet de porter le diagnostic, mais parfois très peu abondante, pas toujours intéressée par la biopsie et doit être distinguée de l'ostéoformation réactionnelle, parfois très abondante. Comme la tumeur exprime aussi le Mic2 et que des observations avec la translocation 11-22 ont été rapportées, le diagnostic de cette tumeur peut être problématique

**La tumeur desmoplastique à petites cellules rondes:**

Généralement abdominale, qui peut envahir l'os par contiguïté ou par dissémination métastatique. Elle est généralement plus hétérogène que le sarcome d'Ewing, avec une expression en immunohistochimie de multiples marqueurs tels la vimentine, cytokératine, marqueurs neuroendocrines, musculaires, etc.

Le sarcome d'Ewing est très rare après 30 ans ; il doit faire envisager d'autres tumeurs à petites cellules rondes, en particulier lymphome et métastases.

Les métastases osseuses de carcinome peuvent aussi simuler morphologiquement un sarcome d'Ewing.

**TABLEAU 20 : Diagnostics différentiels du sarcome d'Ewing chez  
chez l'adulte**

<i><u>Diagnostics différentiels du SE chez l'adulte</u></i>	
<p><b>La tumeur de Merkel :</b> Est un carcinome neuroendocrine cutané constitué de cellules de petite taille, identifiable grâce à l'expression en immunohistochimie de la cytokératine et des marqueurs neuroendocrines sous forme de boules intracytoplasmiques.</p>	<p><b>Le carcinome à petites cellules :</b> L'origine est souvent de siège bronchique ; les cellules sont fragiles, souvent écrasées, voire nécrosées. L'immunohistochimie associe l'expression des marqueurs neuroendocrines et de la cytokératine.</p>



Un autre diagnostic différentiel doit être évoqué qui est le chondrosarcome mésoenchymateux, qui peut aussi siéger dans les parties molles. Le contingent cartilagineux, souvent de faible abondance, réalise des nodules disposés à l'emporte-pièce au niveau du contingent à petites cellules. L'absence de marqueur spécifique ainsi que la faible abondance du contingent cartilagineux en font un diagnostic difficile à porter [75], [76].

**TABLEAU 22 : Caractères histologiques des sarcomes des parties molles posant problèmes du diagnostic différentiel avec le sarcome d'Ewing extra-osseux[75].**

Les diagnostics	Caractères
<b>Fibrosarcome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- C'est le type le plus fréquent avant 1965.</li> <li>- Plusieurs sous types : il faut différencier le fibroblastique du pleiomorphe par l'uniformité du modèle de la trame osseuse de la tumeur et le nombre de figures mitotiques</li> </ul>
<b>Rhabdomyosarcome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 15% des sarcomes des tissus mous.</li> <li>- 3 catégories des rhabdomyosarcomes :               <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pleiomorphe</li> <li>+ Embryonnaires et alvéolaire : Les plus fréquents chez l'enfant, de mauvais pronostic.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Leiomyosarcome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Provient des muscles lisses.</li> <li>De localisation variable surtout viscérale au niveau des muscles lisses ou les vaisseaux de ces organes</li> </ul>
<b>Liposarcome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age supérieur à 30 ans</li> <li>- Tumeurs malignes du tissu adipeux avec graisse bien différenciée.</li> </ul>
<b>Synoviosarcome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Provient des tissus synoviaux</li> </ul>

## IV. Bilan d'extension:

Un enfant atteint d'un sarcome d'Ewing doit être adressé dans un service spécialisé car le bilan d'extension, qui guidera le choix thérapeutique, devra être réalisé avant toute biopsie osseuse.

Le but est de montrer l'étendue de la tumeur, son extension dans l'os et dans les parties molles avoisinantes, ainsi que l'atteinte des structures anatomiques, en particulier musculaires et vasculo-nerveuses, situées à proximité.

Il doit aussi permettre de juger le caractère uni focal ou multifocal des lésions.

### A. Extension locorégionale

La stratégie thérapeutique locale dépend de cette évaluation locorégionale.

#### 1. *La radiographie standard (RS) :*

Les clichés radiologiques standards sont insuffisants pour un bilan locorégional. Il est donc nécessaire d'avoir recours au scanner et à l'IRM.

#### 2. *La tomодensitométrie (TDM) :*

La TDM est utile pour les localisations axiales, vertébrales ou pelviennes, mais elle est moins performante que l'IRM pour l'évaluation de l'extension tumorale dans les parties molles.

#### 3. *L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :*

##### a) Extension intra osseuse :

Le signal des espaces médullaires normaux (graisseux) diffère de celui de la tumeur ce qui permet de montrer l'atteinte médullaire quelque soit le point de départ tumoral au niveau de l'os, mais également l'ostéolyse corticale et la réaction périostée. Elle recherche les « skip métastases » (petites métastases osseuses séparées du primitif par du tissu osseux sain) et d'évaluer une possible extension à l'articulation adjacente. SAIFUDDIN a rapporté, dans son étude faite sur 26 cas, la présence de skip-

métastases dans 25% des cas.

En outre, la mesure exacte de la tumeur permet le suivi de la réponse au traitement d'induction.

**b) Extension extra osseuse:**

L'IRM précise s'il existe un liseré en hypo signal limitant l'extension avec simple refoulement des structures avoisinantes ou s'il existe une rupture de cette pseudo capsule avec réel envahissement des structures adjacentes.

Cette extension péri-osseuse doit être bien analysée au niveau anatomique car sa résection ultérieure conditionnera le résultat fonctionnel du geste chirurgical.

Elle explore aussi l'extension intra-articulaire et intra-médullaire ainsi que les rapports de la tumeur avec le cartilage de conjugaison. Elle est actuellement indispensable et doit être faite avant la biopsie.

L'IRM est supérieure à la TDM dans l'appréciation des atteintes des éléments vasculo-nerveux. Ils peuvent être simplement refoulés par la tumeur ou englobés.

Cette IRM est répétée au cours de la chimiothérapie, car les modifications du volume tumoral donnent une idée de l'efficacité du traitement sur la lésion.

- **Dans les localisations de la paroi thoracique :**

- La TDM est comparable à l'IRM du fait du contraste offert par le poumon.
- L'envahissement intra-osseux est mal évalué par l'IRM, du fait de l'obliquité des côtes et des petites dimensions du canal médullaire. Les localisations costales ont la particularité de donner des métastases pleurales et tout épanchement pleural doit être ponctionné à la recherche de cellules tumorales.[64]
- Il est également indispensable de rechercher une extension postérieure vers le canal rachidien au travers du trou de conjugaison.

- **Dans Les localisations rachidiennes :**

Localement, l'expansion tumorale entraîne tout d'abord une ostéolyse, puis un envahissement des parties molles paravertébrales, parallèlement l'extension se fera vers le canal rachidien à partir du foramen intervertébral comprimant circonférentiellement la moelle.

- On peut trouver des métastases à tout le névraxe, dont l'exploration complète par IRM est indispensable.
- Une ponction lombaire, si elle est possible, peut aider à rechercher un envahissement de l'axe cérébro-rachidien.
- Les reconstructions permises par la TDM sont parfois utiles pour imaginer la configuration tridimensionnelle de la tumeur.
- L'artériographie paraît intéressante dans les localisations où une dissection vasculaire est nécessaire. Elle n'est pas demandée par toutes les équipes chirurgicales, sauf avant reconstruction par greffon vascularisé. Dans ce cas précis, l'artériographie est aussi nécessaire pour vérifier la présence d'une anatomie vasculaire normale du site donneur.

**Concernant l'extension régionale :** l'atteinte ganglionnaire est rare. Ces adénopathies sont soit palpables à l'examen clinique, soit diagnostiquées par des examens complémentaires notamment : l'échographie et la TDM.

## **B. Extension métastatique :**

Dans 25% des cas, il existe des métastases au moment du diagnostic. Ainsi seront réalisés une radiographie standard du thorax et un scanner thoracique afin de rechercher des métastases pulmonaires (50 % des localisations métastatiques).

Une scintigraphie osseuse au technétium révélera des localisations

osseuses autres que la tumeur primitive dans 25 % des cas métastatiques. La recherche d'une atteinte médullaire, par myélogrammes multiples et biopsie ostéomédullaire, s'impose chez tous les patients et est positive dans 20 % des cas au diagnostic.

Néanmoins le myélogramme reste controversé puisque la mise en évidence de cellules tumorales serait exceptionnelle

**Selon l'étude de l'Institut Curie** concernant 30 patients porteurs de tumeurs d'Ewing, les localisations secondaires les plus fréquemment observées ont été l'os et le poumon. La dissémination métastatique a été observée durant la première année suivant le diagnostic dans 55% des cas, et dans 83 % des cas après 3 ans.

Par conséquent les organes cibles sont le poumon, le squelette, le foie, le cerveau, le péritoine et les ganglions [77], [78], [79].

### *1. La scintigraphie osseuse :*

La scintigraphie osseuse au technétium 99 permet de rechercher les autres foyers tumoraux à distance grâce à la visualisation de l'ensemble du squelette [81].

### *2. Les radiographies du thorax (face et profil) et la TDM thoracique :*

Dans le but de rechercher des métastases pulmonaires.

### *3. La ponction biopsie osseuse et le myélogramme :*

L'exploration médullaire, du fait du caractère parfois très focal de l'envahissement médullaire, comprend dix myélogrammes et deux biopsies médullaires et doit être effectuée dans plusieurs secteurs. Elle est réalisée, dans la mesure du possible, chez tous les patients, mais s'impose dans trois cas :

- Patient fébrile au diagnostic.
- Patient ayant des métastases autres qu'osseuses, notamment, pulmonaires.
- Patient ayant une atteinte initiale au niveau du bassin (os iliaque ou sacrum),

ou présentant des douleurs en dehors de la tumeur primitive, malgré une scintigraphie osseuse normale [82].

#### *4. La recherche du transcrit de fusion par RT-PCR :*

Cette recherche faite ne sert pas seulement au diagnostic positif, mais aussi au diagnostic d'extension métastatique par l'analyse des prélèvements de moelle osseuse. La sensibilité importante de cette technique permet de mettre en évidence la présence de cellules tumorales non détectées par la cytologie conventionnelle [83],[84].

#### *5. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :*

Elle est performante pour le diagnostic d'envahissement médullaire.

Selon l'étude de l'Institut Curie concernant 30 patients porteurs de tumeurs d'Ewing, les localisations secondaires les plus fréquemment observées ont été l'os et le poumon. La dissémination métastatique a été observée durant la première année suivant le diagnostic dans 55% des cas, et dans 83 % des cas après 3 ans [85].

Dans notre étude :

- ◆ Tous patients ont bénéficié d'une TDM TAP.
- ◆ 9 patients ont bénéficié d'une IRM du membre atteint soit 60% des patients.
- ◆ Tous patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse.

**Tableau 23 : Type de métastases chez les cas de notre étude**

Les cas	TYPE D'EVOLUTION
Cas N1	Métastases pulmonaires, cérébrales et osseuses
CAS N2	Métastases cérébrales et osseuses
CAS N3	Métastases pulmonaires, hépatiques, osseuses et cérébrales.
Cas N4	Métastases pulmonaires, osseuses et cérébrales
CAS N5	Métastases osseuses et cérébrales
CAS 6	Métastases pulmonaires et pleurales
Cas N7	Métastases locales et osseuses
CAS N9	Métastases pleuro-pulmonaires osseuses et cérébrales
Cas N10	Métastases pulmonaires
CAS N11	Métastases cérébrales
CAS N12	Récidive avec apparition de localisations secondaires ganglionnaires médiastinales pleurales pulmonaires et rétro péritonéales
Cas N13	Métastases pulmonaires osseuses
Cas N15	Métastases pulmonaires

**Tableau 24 : localisations métastatiques de tumeurs d'Ewing selon l'étude de l'institut curie et selon notre étude.**

Localisation des métas	Etude de l'institut de Curie	Notre étude
Os	68%	53.33%
Poumon	50%	53.33%
Cerveau	9%	46.67%
Foie	9%	6.67%

## **V. Facteur pronostiques :**

Avant le développement de la chimiothérapie et malgré un traitement chirurgical radical ou une irradiation, moins de 10 % des patients survivaient, à cause des métastases qui ne manquaient pas de se développer

Les stratégies thérapeutiques actuelles de la TE reposent en premier lieu sur la répartition des patients dans des groupes de pronostic homogène afin de leur proposer un traitement d'intensité adaptée [16]. L'existence de métastases au diagnostic est le facteur pronostique principal. Une tumeur primitive de volume important expose à une évolution défavorable.

Cependant, de plus en plus d'études tendent à montrer que, pour les tumeurs non métastatiques dont l'exérèse est possible, c'est la réponse à la chimiothérapie initiale qui est étroitement corrélée à la survie des patients

Basés sur les résultats de nombreuses études, plusieurs facteurs pronostiques de la tumeur d'Ewing ont été définis [89].



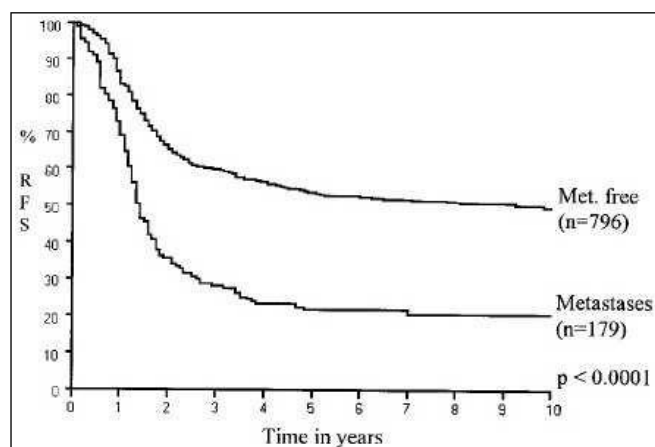
## A. Présence de métastases au diagnostic

### a. Présence de métastases et leur localisation

La présence de métastases au diagnostic constitue pour la majorité des auteurs le premier facteur pronostic péjoratif. Elle est présente dans 20 à 30% des cas de sarcome d'Ewing [89].

En effet, les patients atteints de formes localisées du sarcome d'Ewing présentent un taux de survie sans récurrence (SSR) à cinq ans de 78% alors que ce taux chute à 20 – 25% dans les formes métastatiques (Figure 23) [89], [90].

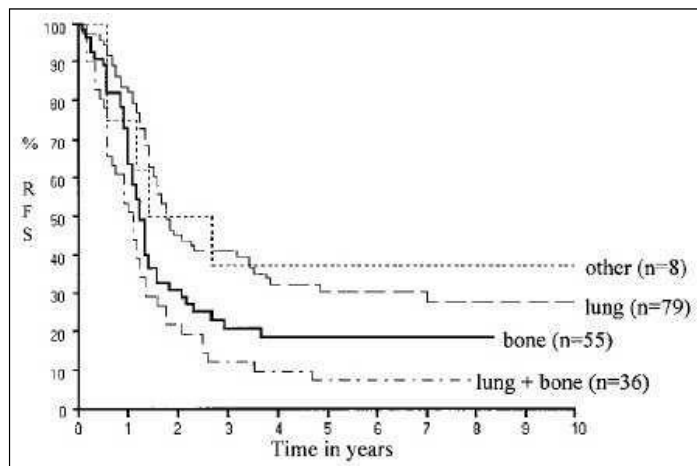
Ces résultats impliquent que les métastases doivent être recherchées avec précaution, surtout en cas des sites primaires de pronostic péjoratif tel que le pelvis.



**Figure 23: Taux de survie sans récurrence (RSF en %) en fonction du temps (année) selon la présence de métastases au diagnostic**  
**D'après : COTTERILL et al. 2000 [90], [91]**

Le site des métastases influence aussi le taux de survie sans récurrence. La localisation métastatique pulmonaire a un pronostic plus sombre que la localisation osseuse et/ou ostéoméduillaire.

Les taux de survie sans récurrence à cinq ans sont respectivement de 30 % et de 20 % [90].



**Figure 24 : Taux de survie sans récurrence (RFS) en fonction du temps selon le site métastatique**

D'après : COTTERILL et al. 2000 [92].

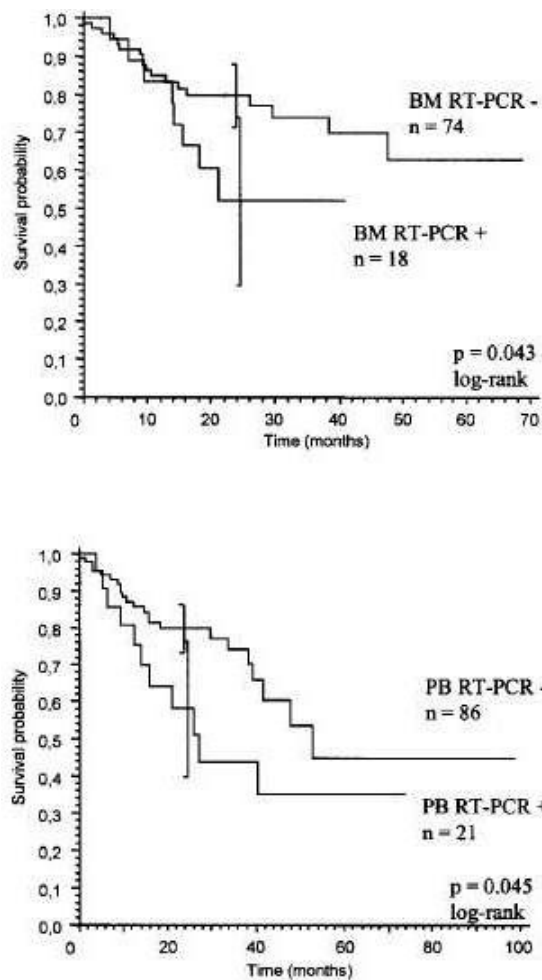
### **b. Micro-métastases mises en évidence uniquement par RT-PCR**

La recherche du transcrite de fusion (11-22 ou 21-22) par RT-PCR sur les prélèvements de moelle osseuse hématopoïétique et de sang périphérique réalisés lors du bilan d'extension à distance, permet de mettre en évidence une diffusion micrométastatique de la tumeur d'Ewing. Dans 20 à 40 % des formes cliniquement localisées des tumeurs d'Ewing la positivité de la RT-PCR du transcrite de fusion est actuellement affirmée.

Plusieurs études soulignent l'impact pronostic de la positivité de la RT-PCR et l'assimilent à un facteur de mauvais pronostic.

Les malades ayant une tumeur localisée cliniquement mais dont le transcrite de fusion est retrouvé au niveau médullaire ont un taux de survie sans récurrence plus faible et un risque accru de récurrence en comparaison des patients dont la RT-PCR est négative. Respectivement les taux de survie sans récurrence à deux ans sont de 53 % et de 83 %.

L'évolution des patients présentant une forme localisée de la tumeur d'Ewing avec RT-PCR positive au niveau du sang circulant est semblable aux patients ayant une tumeur localisée avec une RT-PCR positive au niveau médullaire [93].



**Figure 25: Probabilité de survie (Survival probability) en fonction du temps exprimé en mois (Time months) selon la positivité à la RT-PCR au niveau médullaire [94].**

BM : Bone Marrow, Moelle osseuse.

Probabilité de survie (Survival probability) en fonction du temps exprimé en mois (Time months) selon la positivité à la RT-PCR au niveau sanguin.

PB : Peripheral Blood, sang périphérique.

*D'après : SCHLEIERMACHER 2003*

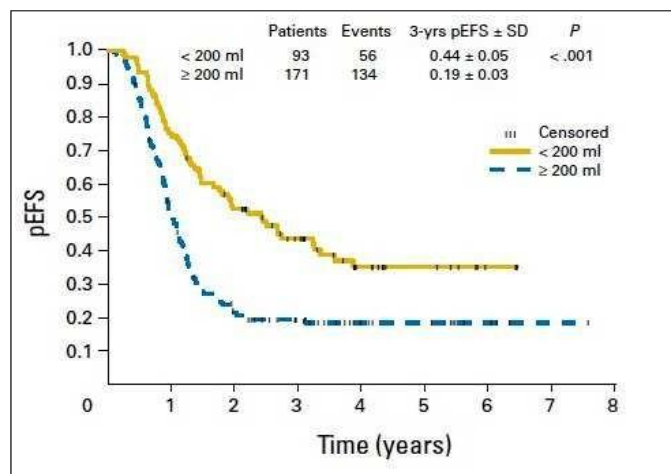
A noter :

- qu'une RT-PCR positive au niveau du sang circulant est souvent associée aux tumeurs de volume important (> 200 mL), qu'une RT-PCR positive dans la moelle osseuse est fortement corrélée à l'existence de métastases cliniques.
- Ni la positivité de la RT-PCR dans le sang circulant ni celle dans la moelle osseuse ne sont corrélées à une mauvaise réponse histologique de la tumeur à la chimiothérapie néoadjuvante.

Les formes localisées de tumeur d'Ewing dont la RT-PCR est positive au niveau médullaire ou sanguin peuvent être assimilées aux formes d'emblée métastatique de tumeur d'Ewing en ce qui concerne le taux de survie et le risque de récurrence ; ce qui pourrait justifier une approche thérapeutique aussi intensive pour ces deux groupes de patients.

## **B. Volume tumoral initial et topographie**

Le volume tumoral a longtemps été considéré comme un facteur pronostic de la tumeur d'Ewing. Ainsi les tumeurs dites de grande taille avec un volume initial supérieur à 200 ml ou dont la plus grande dimension est supérieure à huit cm semblent de moins bon pronostic et exposent le patient à une évolution défavorable (*Figure 26*) [95].



**Figure 26 : Probabilité de survie sans récurrence (pEFS : Event-Free Survival) en fonction du temps (Time) exprimée en année selon le volume initial de la tumeur D'après :LADENSTEIN et al 2010 [95]**

Cependant le volume tumoral perd de son influence pronostique lorsque le traitement local est équivalent et que la réponse histologique de la tumeur à la chimiothérapie néoadjuvante est similaire.

De plus les tumeurs de grand volume semblent être associées à une présence quasi systématique de métastases au diagnostic ce qui peut induire un biais dans certaines études.

Ainsi dans le protocole Euro-E.W.I.N.G 99, un volume tumoral excédant 200 ml est retenu comme facteur pronostique uniquement pour les tumeurs non opérables ou nécessitant une irradiation pré-chirurgicale.

La localisation de la tumeur primitive semble être péjorative, une tumeur localisée aux membres a un pronostic plus favorable qu'une tumeur localisée au squelette axial notamment la localisation au bassin.

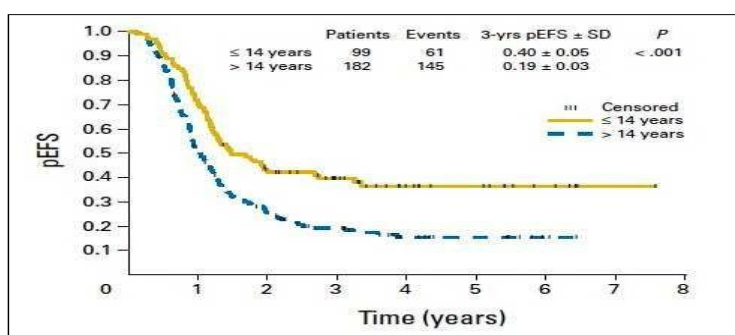
De même, la localisation et le volume tumoral lorsqu'ils compliquent l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive sont des facteurs de mauvais pronostic [96].

Dans l'étude CESS, le volume tumoral a pu être calculé chez 89 patients, il

était inférieur à 100 ml chez 51 patients. Le taux de survie sans récurrence à 3 ans est de 80 % pour un volume inférieur à 100 ml, contre 32% pour les volumes supérieurs ou égaux à 100 ml.

Dans l'étude de l'Institut Rizzoli, les résultats ont montré une chance de guérison de 33% pour les tumeurs volumineuses contre 57% pour les plus petites tumeurs.

### C. Age



**Figure 27 : Probabilité de survie sans récurrence (pEFS : Event-Free Survival) en fonction du temps selon l'âge**  
D'après :LADENSTEIN et al 2010 [97].

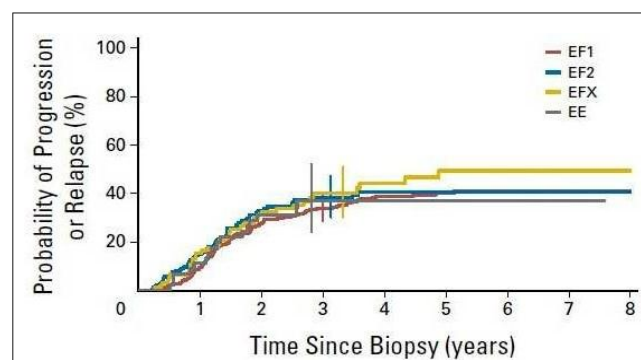
L'âge au moment du diagnostic est un facteur pronostique controversé. Pour certaines études, le taux de survie sans rechute est significativement meilleur chez les patients âgés de moins de 15 ans (63 % vs 52%) (Figure 24).

A noter que les patients âgés présentent plus fréquemment une forme métastatique.

### D. Type de translocation

Comme vu précédemment, la tumeur d'Ewing est caractérisée par une translocation chromosomique\* impliquant les chromosomes 11 et 22 dans la majorité des cas (85% des cas) et plus rarement les chromosomes 21 et 22 (10% des cas).

Plusieurs études ont émis l'hypothèse que le type de translocation aurait un effet sur le comportement biologique de la tumeur et donc sur le pronostic. Ainsi, la translocation t (11;22) induisant la fusion des gènes EWS et FLI1 de type 1 offrirait un pronostic plus favorable que les autres types de translocations (EWS-FLI1 de type 2, EWS-ERG) Cependant lors d'une étude prospective récente , le bénéfice pronostique accordé aux patients présentant une translocation chromosomique EWS-FLI1 de type 1, n'a pas été confirmé (Figure 25).



**Figure 28 : Taux de progression ou de récurrence de la tumeur (Probability of progression or relapse %) en fonction du temps exprimé en année à partir de la date de biopsie [98].**

EF1 :EWS-FLI 1type 1, EF2 :EWS-FLI 1type 2, : EFXEWS-FLI 1ni type 1- ni type2 ,EE :EWS-ERG

D' après: LE DELEY et al. 2010

## **E. Facteurs biologiques**

L'hyperthermie, l'anémie, l'hyperleucocytose, ou encore un taux élevé de LDH au moment du diagnostic initial suggèrent un pronostic péjoratif mais les valeurs pronostiques de ces facteurs n'ont pas encore été démontrées.[37]

## **F. Biologie moléculaire**

Les modifications tumorales de plusieurs points clés de la régulation du cycle cellulaire, de la sénescence ou de l'apoptose ont aussi été corrélées à un taux de survie plus faible.

Pour les 10 à 15% de patients présentant une mutation du gène TP53 codant pour la protéine p53 dite « protéine gardienne du génome » ; le taux de survie sans récurrence à cinq ans et la survie globale sont systématiquement plus sombres en comparaison avec les patients ne présentant pas la mutation de ce gène, et ce de manière indépendante vis à vis des autres facteurs pronostiques.

La surexpression de la protéine p53 due à la mutation du gène codant pour cette protéine, bien que rarement retrouvée dans le sarcome d'Ewing, est corrélée à une mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie. La surexpression de la p53 est donc un facteur de mauvais pronostic dans le sarcome d'Ewing.

D'autres études suggèrent que des mutations ou délétions des gènes CDKN2A/INK4A confèrent également un pronostic plus sombre.

Il s'agit de facteurs de mauvais pronostic indépendants [99].

## **G. Réponse à la chimiothérapie**

Pour les patients opérés, la réponse de la tumeur à la chimiothérapie néoadjuvante semble être fortement corrélée au taux de survie sans récurrence des patients atteints de la tumeur d'Ewing.

Cette réponse à la chimiothérapie peut être estimée en comparant les modifications de volume et du signal tumoral obtenu par l'IRM. Seront alors comparés les clichés réalisés au moment du diagnostic et les clichés post-chimiothérapies. Mais l'évaluation repose surtout sur la comparaison histologique entre la pièce de biopsie initiale et la pièce d'exérèse chirurgicale.



Seront ainsi définis en fonction du pourcentage de cellules tumorales nécrosées, des bons et des mauvais répondeurs à la chimiothérapie. La nécrose tumorale est évaluée selon le principe de grade décrit par Huvos et Rosen (Tableau 25) [100].

**Tableau 25: Grade de Huvos et Rosen [101]**

*D'après : GGOMEZ-BROUCHER et coll. 2011*

Grade	Pourcentage de cellules tumorales nécrosées	Type de répondeurs
I	0%	<i>Mauvais répondeurs</i>
II a	< 50%	
II b	50% < % < 90%	
III	≥ 90%	<i>Bons répondeurs</i>
IV	100%	

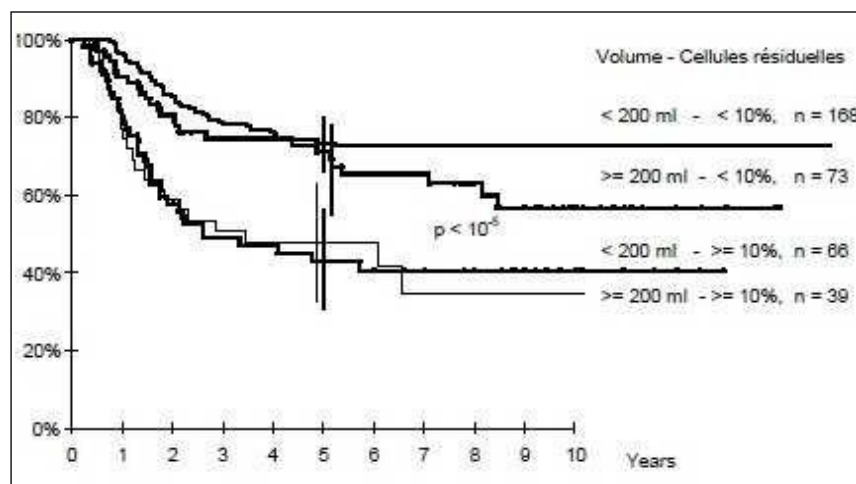
Selon L'étude rétrospective conjointe SFOP-EICESS, le taux de survie sans récurrence (SSR) à cinq ans pour les patients ayant moins de 10 % de cellules tumorales viables est estimé à 73 % et 45 % pour les patients ayant plus de 10 % de cellules tumorales viable [102].

Néanmoins : 30 % des tumeurs présentant au moins 10% de cellules viables répondraient de façon négative à la chimiothérapie.

Pour BACCI : le taux de SSR à 5ans était de 28% chez les mauvais répondeurs contre 77% chez les bons répondeurs.

A noter également que le délai avant récurrence était en moyenne 51 mois chez les patients bons répondeurs, contre 32 mois chez les mauvais. Dans

une autre étude de BACCI G à l'institut RIZZOLI effectuée entre les années 1972 et 1992, chez 83 patients ayant bon répondeurs à la chimiothérapie, on a noté un taux de SSR à 10ans de 80,1% contre un taux de SSR de 31,3% chez les mauvais [103].



**Figure 29 : Pourcentage de SSR selon le volume de la tumeur et la réponse Histologique à la chimiothérapie pour les patients traités par chimiothérapie seule avant chirurgie (données regroupées de la SFOP et du GPOH)**

*D'après : Protocole Euro-E.W.I.N.G99 8<sup>ème</sup> version 2003 OBERLIN [104]*

Le volume de la tumeur n'a pas de valeur pronostique quand la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante est prise en compte.

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante de la tumeur a donc une forte valeur pronostique et constitue un facteur essentiel du pronostic pour les patients opérés après chimiothérapie néoadjuvante [105].

## **VI. Traitement :**

Le traitement du sarcome d'Ewing comprend trois phases qui sont toutes importantes pour contrôler la maladie, obtenir la rémission, minimiser les risques de récurrence de la maladie et maximiser les chances de guérison avec le minimum de séquelles. Le choix du traitement doit être discuté dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) "sarcome" pour les patients adultes ou "pédiatrique ou AJA" pour les patients de moins de 39 ans.

Concernant le CHU HASSAN II de Fès, une réunion multidisciplinaire (RCP) bimensuelle a lieu au sein du service de traumatologie B4 comprenant plusieurs spécialités (traumatologie, oncologie, radiothérapie, radiologie) afin de discuter de la PEC des tumeurs osseuses

Le traitement de base repose sur l'exérèse chirurgicale. La radiothérapie tient une place capitale dans le contrôle locorégional. La chimiothérapie pour le contrôle systémique.

## **A. HISTORIQUE :**

La pierre angulaire de la thérapeutique de la tumeur d'Ewing fut initialement la radiothérapie.

En effet, la radiosensibilité du sarcome d'Ewing est connue depuis les années 1940. Cependant, et parfois en dépit d'une réponse locale complète, l'apparition quasi-systématique d'une récurrence menait le patient au décès en deux à trois ans. Dans les années 1960, fut soulevée l'hypothèse que, dans bien des cas de tumeur d'Ewing apparemment localisées, une dissémination infra clinique de cellules tumorales existait déjà.

Vient donc s'ajouter au traitement local, un traitement général par chimiothérapie adjuvante (postopératoire), elle-même complétée au début des années 1980 d'une chimiothérapie néo adjuvante (préopératoire) afin d'enrayer plus précocement la dissémination métastatique et de rendre le traitement local plus efficace en réduisant préalablement la taille de la tumeur [106].

**La chimiothérapie d'induction** est la première arme à utiliser. Elle sera démarrée le plus rapidement possible.

**Un traitement chirurgical** sera réalisé 06 semaines après la fin de chimiothérapie. Il sera aussi conservateur que possible en respectant les règles carcinologiques. Des gestes de reconstruction pourront être envisagés dans le même geste opératoire. La chirurgie en deux temps (résection première de la tumeur avec mise en place d'un spacer au ciment, et reconstruction secondaire), a actuellement une place intéressante, cette tactique de prise en charge est rendue nécessaire vu le contexte urgent de la chirurgie (résection) et les conditions socio-économiques des patients (se procurer les moyens d'ostéosynthèse, la prothèse) et surtout de s'assurer de l'absence de récurrence locale [107].

**La chimiothérapie de consolidation** sera réalisée en postopératoire **immédiat (24ème et 48ème heures)**, le but étant la stérilisation des cellules tumorales essaimées par la chirurgie. Puis suivie d'une chimiothérapie d'entretien qui sera administrée sur une durée de 12 à 18 mois [108].

**La radiothérapie** reste indiquée dans les localisations inaccessibles à la chirurgie ou en complément d'une résection incomplète [109].

Le traitement contemporain du sarcome d'Ewing est multimodal : il repose sur le **protocole EURO EWING 99** élaboré à l'échelon européen consistant en une combinaison de chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie. Une chimiothérapie préopératoire est indispensable afin de traiter les micrométastases, présents dans

80% des cas au moment du diagnostic, et de réduire le volume de la tumeur primitive. Une chimiothérapie adjuvante variable selon le pourcentage de cellules résiduelles sur la pièce de résection. En revanche La chimiothérapie n'est pas standardisée à l'échelle internationale, les Européens et les Américains n'utilisant pas les mêmes combinaisons de traitements pour les Européens (VIDE): vincristine, ifosfamide, doxorubicine et étoposide contre VDC/IE ou bien le VAC/IE: vincristine–doxorubicine cyclophosphamide et ifosfamide–étoposide pour les Américains). **Selon l'étude Euro Ewing 2012**, les études américaines semblent rapporter une efficacité comparable et avec une moindre toxicité [110], [111].

## **B. Traitement local :**

### **1) Chirurgie :**

Pour traiter un sarcome d'Ewing on a recours au stade de la tumeur pour planifier son traitement et évaluer son pronostic.

Grader une tumeur après le bilan d'extension est important car ce grade a une valeur de pronostic. Le but est de refléter l'extension et l'agressivité de la maladie par un grade. Deux grands systèmes sont utilisés dans ce cadre des tumeurs musculosquelettiques : la classification de l'OMS et celle de William F. Enneking.

La classification de l'OMS (FIG. 27) des sarcomes osseux est dérivée de la classification classique des cancers de l'OMS [112].

**Tableau 26: Classification de l'OMS des sarcomes osseux [112]**

<b>T – TUMEUR PRIMAIRE</b>				
<b>TX</b>	La tumeur primaire ne peut être évaluée			
<b>T0</b>	Pas d'évidence de tumeur primaire			
<b>T1</b>	Tumeur de $\leq 8$ cm de grand axe			
<b>T2</b>	Tumeur de $> 8$ cm de grand axe			
<b>T3</b>	Plusieurs tumeurs discontinues dans le site osseux primaire			
<b>N – GANGLIONS REGIONAUX</b>				
<b>NX</b>	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués			
<b>N0</b>	Pas d'envahissement ganglionnaire régional			
<b>N1</b>	Envahissement ganglionnaire régional			
<b>M – METASTASES</b>				
<b>M0</b>	Pas de métastase			
<b>M1</b>	Métastase à distance			
	M1a Poumon			
	M1b Autres sites à distance			
<b>STADIFICATION</b>				
<b>Stade IA</b>	T1	N0	M0	Bas grade
<b>Stade IB</b>	T2-3	N0	M0	Bas grade
<b>Stade IIA</b>	T1	N0	M0	Haut grade
<b>Stade IIB</b>	T2	N0	M0	Haut grade
<b>Stade III</b>	T3	N0	M0	Haut grade
<b>Stade IVA</b>	tous T	N0	M1a	tous grades
<b>Stade IVB</b>	tous T	N1	tous M	tous grades
	tous T	tous N	M1b	tous grades
Note : Utiliser N0 pour NX. Pour T1 et T2, utiliser bas grade si aucun grade n'a été posé.				

La classification et le stade d'Enneking[54], [98] est plus chirurgicale et est basée sur le grade histologique de la tumeur et sur la notion de compartiment anatomique (Tableau 26) [113].

Selon lui, « un compartiment est une structure ou un espace anatomique limité par des barrières naturelles à l'extension tumorale ».

Le système est basé sur trois paramètres :

- G est le grade de la tumeur : G0 est bénin, G1 est malin de bas grade et G2 est malin de haut grade. Il est possible d'utiliser la classification en 4 grades avec 1 et 2 qui sont de bas grade et 3 et 4 de haut grade.
- T se réfère à l'extension anatomique de la tumeur.
- M concerne les métastases.

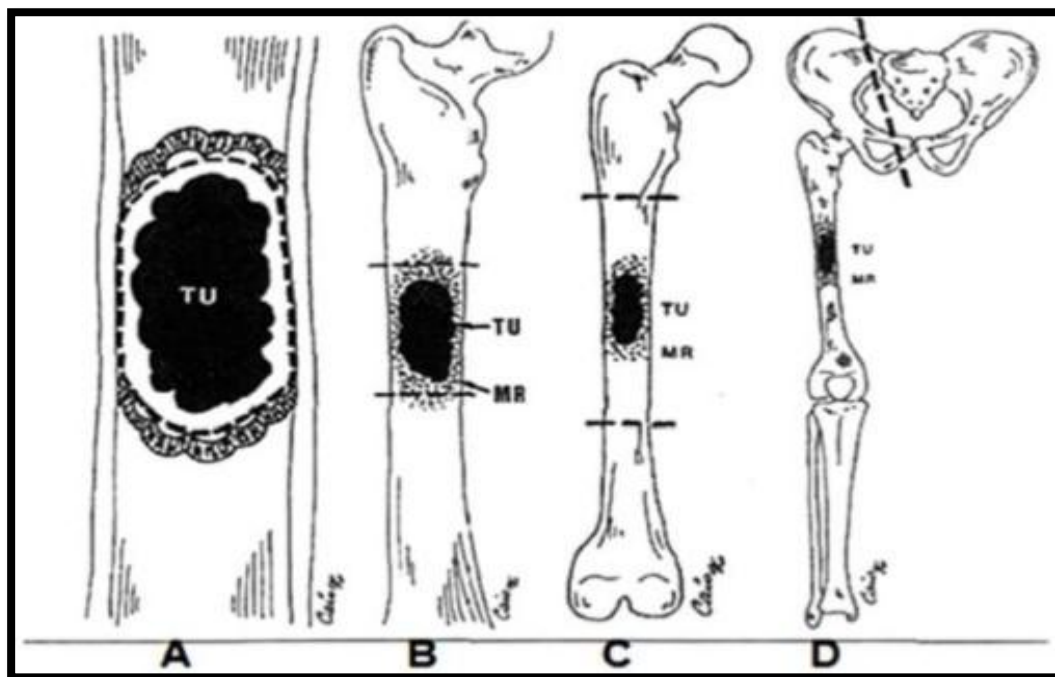
**Tableau 27: Classification d'Enneking de l'extension des sarcomes osseux [113]**

<b>G – GRADE HISTOLOGIQUE</b>		
<b>Table de translation d'un système à 3 ou 4 grades à un système à deux grades (Bas vs. Haut grade)</b>		
<b>Système TNM à 2 grades</b>	<b>Système à 3 grades</b>	<b>Système à 4 grades</b>
<b>Bas grade</b>	Grade I	Grade I Grade II
<b>Haut grade</b>	Grade II Grade III	Grade III Grade IV

**Note : Si le grade ne peut être évalué, le sarcome d'Ewing est classé haut grade. Pour les autres tumeurs, si le grade ne peut être évalué, classer comme bas grade.**

Cependant Il n'existe pas de grade dans les sarcomes d'Ewing : ils sont tous considérés comme des tumeurs de haut grade.

Une tumeur est dite « intra compartimentale » lorsqu'elle reste enclose entièrement dans son site d'origine sans en franchir les limites. Elle est dite « extra compartimentale » quand elle a franchi les limites de son compartiment d'origine, ou qu'elle se développe dans une région sans limite individualisable telle que la région axillaire ou le creux poplité. La capsule, au contraire, n'est qu'une production réactionnelle qui entoure la tumeur. Elle est produite plus par les tissus de voisinage que par la tumeur. Elle est d'autant plus nette, intacte et épaisse que la tumeur est peu évolutive. Elle peut être soulevée, perforée, voire détruite, dans les cas les plus agressifs. Enneking déduit de ces deux notions différentes types de résection selon l'endroit où passe le bistouri (figure ci-dessous).



- *Figure 30 : Schéma des quatre types de résection des tumeurs osseuses selon Enneking [113] :*

A=résection intra capsulaire, B=résection marginale,  
C=résection large, D=résection radicale, TU=tumeur.



- **Chirurgie intra lésionnelle (intracapsulaire)** : c'est le curetage ; On pénètre délibérément dans la tumeur que l'on évacue de l'intérieur. Le risque est bien sûr de réaliser une excision incomplète. Ce geste est donc réservé à certaines tumeurs bénignes.
- **Chirurgie marginale** : la dissection se fait à ras du tissu lésionnel, sans pénétrer dans la lésion ; c'est une excision simple ou une excision limitée ;
- **Chirurgie large** : on passe au large en tissu sain, mais en restant dans le compartiment où s'est développée la tumeur ;

**Chirurgie radicale** : l'exérèse concerne le compartiment tumoral dans son entier, sans y pénétrer ; il peut s'agir, par exemple, d'une fémorctomie totale pour un ostéosarcome de la métaphyse inférieure, ou d'une amputation de cuisse pour une tumeur du tibia étendue aux parties molles adjacentes [114].

a) **Traitement conservateur :**

- **Intervention curetage comblement :**

Le curetage-comblement est un geste exigeant sur le plan technique, extrêmement minutieux et ne doit pas être réalisé à la légère. Cette intervention est le prototype de la chirurgie intra lésionnelle s'adresse essentiellement aux tumeurs **bénignes**. L'objectif en est l'ablation de toutes les cellules tumorales par excision endo lésionnelle. Elle comporte deux temps, un premier temps de curetage visant à l'exérèse des cellules tumorales et un deuxième temps de comblement de la cavité ainsi créée. Dans certaines lésions, une embolisation artérielle préalable peut être indiquée pour diminuer le saignement peropératoire [115].

✓ **CURETAGE :**

L'utilisation d'un garrot pneumatique, quand elle est possible, est recommandée ; un champ exsangue facilitant considérablement le geste opératoire.

La zone tumorale osseuse est exposée assez largement. Le curetage nécessite une trépanation corticale suffisante, de plusieurs centimètres carrés, pour permettre un accès large à la masse tumorale, en évitant les « effets de surplomb » sur les bords [14]. Un volet est découpé à la scie oscillante ou au ciseau frappé selon le grand axe de la lésion. Il faut prendre garde à éviter les refends. Le capot osseux n'est en règle pas conservé. L'exérèse du tissu tumoral se fait à la curette, en utilisant des tailles de plus en plus petites pour pouvoir explorer le moindre recoin de la cavité. Les cloisons sont effondrées et les parois avivées au ciseau ou à la fraise. L'ensemble du matériel tumoral est envoyé en anatomie pathologique pour analyse. Il faut prendre garde à respecter les cartilages articulaires ou de croissance s'ils sont adjacents, et à bien protéger les tissus environnants pour éviter leur contamination par des débris de tumeur. La cavité est ensuite lavée au sérum physiologique, le liquide étant récupéré par un aspirateur pour ne pas contaminer l'ensemble de la plaie. L'utilisation d'un « jet pulsé » est souvent commode. Dans certains cas, on peut être amené à réaliser une « cautérisation » pour éliminer les éventuelles cellules tumorales restantes. Différents procédés ont été proposés : cautérisation chimique avec du sérum hypertonique ou de l'eau distillée, formolisation ou phénolisation, ou cautérisation thermique à l'azote liquide ou au bistouri électrique [116].

✓ COMBLEMENT :

Les objectifs du comblement sont essentiellement le renforcement de la solidité osseuse, mais aussi le fait d'éviter des espaces résiduels vides, facteurs favorisant des récurrences. Le comblement doit donc, en fait, réaliser un véritable « plombage » de la cavité, le matériau de remplissage devant s'insinuer dans la moindre anfractuosité.

Différents produits peuvent être utilisés, principalement de l'os spongieux autogène ou allogène, plus rarement du ciment chirurgical. Il peut être nécessaire,

dans certains cas, d'y associer une ostéosynthèse pour renforcer un os fragilisé.

- Comblement par allogreffe
- Comblement par du ciment chirurgical
- Renforcement par une ostéosynthèse

Dans certains cas où le curetage entraîne une fragilisation importante de l'os, en emportant plus du tiers de la périphérie corticale sur une diaphyse, ou en laissant une cavité très étendue en zone épiphysaire, il peut être nécessaire de réaliser une ostéosynthèse pour éviter une fracture secondaire. Toutes les techniques d'ostéosynthèse peuvent être envisagées, du moment que la solidité du montage puisse permettre une reprise précoce de la mobilité [115], [116].

- ✓ Intervention de résection :

#### **Stratégie opératoire :**

Elle est préparée après avoir exposé aux patients ses principes, les sacrifices anatomiques nécessaires (troncs nerveux, articulations), et les modalités de reconstruction. Les complications éventuelles per et postopératoires ne doivent pas non plus être celées sous prétexte que la maladie est déjà suffisamment grave, et toutes les éventualités doivent être envisagées.

La stratégie, face à une tumeur osseuse, se détermine dès avant la biopsie. Le choix d'une voie d'abord en est dépendant, et il importe de ne pas alourdir le pronostic par une biopsie techniquement insuffisante.

Une première phase de traitement par chimiothérapie permet la réalisation d'une prothèse sur mesure ou la recherche d'une allogreffe massive. La qualité du bilan d'extension est primordiale, plus particulièrement le scanner pour l'extension osseuse et dans les parties molles, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour les rapports vasculaires et la recherche de skip métastases, la scintigraphie pour d'autres localisations osseuses. Bien entendu, la recherche de métastases est

indispensable.

L'objectif de la chirurgie conservatrice dans les tumeurs malignes est avant tout la conservation d'une fonction. Il vaut mieux une amputation bien appareillée qu'un membre raide, paralysé et insensible. Le but du bilan préopératoire est donc de s'attacher à déterminer l'étendue des sacrifices nécessaires et les éventuels gestes de reconstruction à envisager (ostéoarticulaires bien sûr, mais aussi d'éventuels pontages vasculaires ou de transferts musculaires) [117].

- *Les moyens chirurgicaux de reconstruction :*

Elle fait appel à différentes techniques qui peuvent éventuellement être combinées entre elles (une prothèse massive peut être manchonnée par une allogreffe). Il importe que la qualité de cette reconstruction autorise au moins une mobilisation immédiate, qui seule permet d'obtenir un bon résultat fonctionnel à terme.

- ✓ Allogreffes :

Compte tenu des pertes de substances osseuses engendrées par les grandes résections, où les autogreffes s'avèrent souvent insuffisantes, l'utilisation des allogreffes massives s'est considérablement développée. Il demeure cependant un taux de complications élevé : non-consolidations, fractures, résorptions inexplicables ou complications infectieuses.

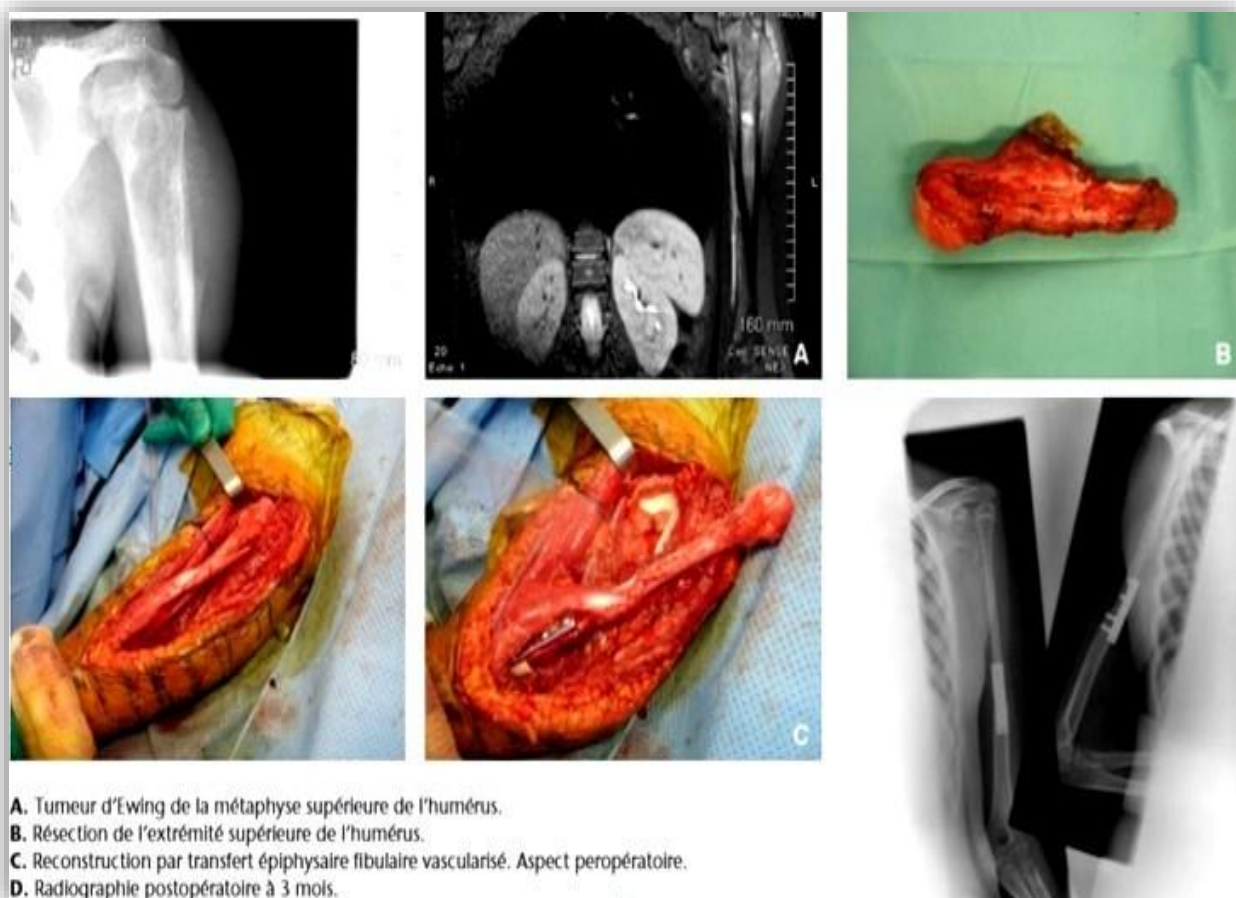
Il faut garder à l'esprit que seule une partie superficielle du greffon est réellement réhabilitée, et que la couche profonde déshabillée se comporte comme de l'os sec.

Différents types d'allogreffes existent, en fonction de leur mode de conservation et de leur nature. (Os, cartilage, insertions tendineuses)

✓ Transferts osseux vascularisés :

Les techniques microchirurgicales sont aussi utilisées pour les reconstructions des pertes de substance engendrées par les résections osseuses. Le transfert le plus utilisé est le péroné, moins fréquemment l'aile iliaque. Les techniques sont celles de tout transfert microchirurgical. Les indications prédominent au membre supérieur avec un taux de complications plus ou moins élevé selon les séries. Des transferts de péroné libre ont aussi été appliqués au membre inférieur et au rachis. Les complications à type de fracture sont nombreuses, l'adaptation du greffon aux contraintes biomécaniques demandant un certain temps.

Une solution séduisante est l'association d'un péroné vascularisé à une allogreffe, le péroné étant soit posé à côté de l'allogreffe, soit encastré dans cette dernière [118].



**Figure 31:Greffon fémulaire vascularisé [119]**

✓ Chirurgie des lambeaux

Le succès de la chirurgie conservatrice dépend aussi bien de l'absence de récurrence de la tumeur mais également de la fonction résiduelle.

Toutefois ; il existe une relation étroite entre l'importance des résections des parties molles (muscles ; tendons) et la qualité du résultat. D'où il est important de réaliser des transferts musculaires pour réanimer des fonctions compromises ou des pontages vasculaires si un tronc artériel ou veineux principal a dû être sacrifié.

Ces lambeaux musculaires ou musculo-cutanés peuvent aussi jouer un rôle capital de couverture en cas de perte de substance cutanée. Grâce à leur propre vascularisation, ils permettent d'améliorer le tropisme des tissus restants surtout en cas de radiothérapie adjuvante [120].

✓ Chirurgie prothétique :

Les prothèses massives autrefois utilisées pour les tumeurs de bas grade de malignité représentent les prothèses les plus utilisées pour les reconstructions.

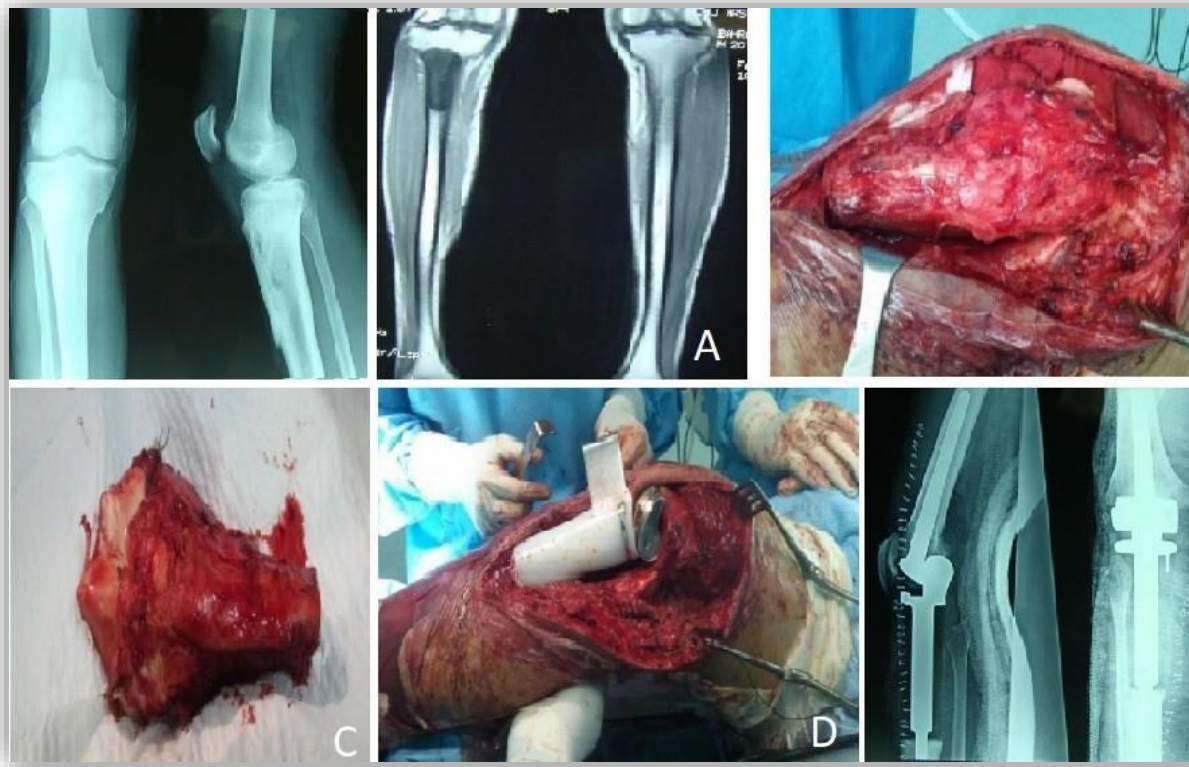
Ainsi, après résection épiphysio-métaphysaire, la reconstruction par prothèses massives représente une solution excellente à court et à moyen terme.

Anciennement réalisées en acier, stellite ou chrome cobalt, ces prothèses sont actuellement réalisées en titane, métal 2 fois plus léger, et 2 fois plus élastique que l'acier.

Elles sont réalisées sur machine à commande numérique après conception assistée sur ordinateur tout en utilisant les données de l'analyse digitalisée des coupes tomodensitométriques de l'os à remplacer, ces prothèses peuvent être fabriquées rapidement en moins d'une semaine [120] ,[121],[122].

L'utilisation de ces prothèses massives offre une solution au problème articulaire et permet l'appui rapide sans risque de complications mécaniques précoces. Toutefois, l'impossibilité de toute réinsertion musculaire ou tendineuse sur

la prothèse entraîne une diminution du résultat fonctionnel, et la fréquence des ennuis mécaniques tardifs (fracture de l'implant, résorption osseuse de l'os porteur, descellement de la prothèse) augmente avec la durée de survie. Ainsi ; on distingue plusieurs types de prothèses massives :



**Figure 32 : Exemple d'une résection du Tibia proximal (image du service traumatologie B4) CHU HASSAN II Fès**

- A. Tumeur Ewing de l'extrémité tibiale supérieure.
- B. Résection large avec arthrectomie (Aspect peropératoire).
- C. Pièce d'exérèse.
- D. Reconstruction par une prothèse à charnière du genou.
- E. Contrôle radiologique post opératoire.



**b) Traitement conservateur des tumeurs d'Ewing des parties molles :**

De principe, il s'agit d'une exérèse en bloc retirant la tumeur sans la voir ni l'ouvrir avec son tissu voisin macroscopiquement sain.

L'abord est direct, évitant la loge adjacente et l'incision est étendue longitudinalement, dans l'axe du membre ou selon les trajets musculaires au niveau du tronc. L'envahissement osseux ou vasculaire étant rare, ces structures sont préservées en les pelant du périoste ou de leur fascia, transformant une chirurgie sans marge en une exérèse à marge étroite.

L'os ou les vaisseaux ne sont réséqués que dans des cas exceptionnels d'envahissement directs ; en cas de contact ou d'engainement du pédicule vasculaire par la tumeur il n'y a pas avantage à sacrifier ce pédicule au lieu de le disséquer.

Les différentes modalités d'exérèse sont définies par rapport aux notions anatomiques d'extension tumorale énoncées préalablement et en fonction de la marge minimale d'exérèse. Ce sont les marges histologiques qui constituent le facteur thérapeutique essentiel.

*Le caractère « large » de la chirurgie ne préjuge pas du type d'intervention mais de l'étude anatomopathologique des marges chirurgicales.*

- ***Exérèse intracapsulaire (effraction tumorale)***

Elle correspond à une exérèse par fragmentation de la tumeur ou à un drainage de la tumeur (sur un diagnostic préopératoire erroné le plus souvent, par exemple d'hématome ou d'abcès).

- ***Exérèse marginale (ou énucléation ou biopsie-exérèse)***

L'exérèse marginale correspond à l'ablation de la tumeur sans tissu sain en périphérie en passant dans le plan de clivage naturel. Le plan de clivage se situe au niveau de la pseudo capsule, laissant toujours en place un



reliquat tumoral microscopique dans les tissus adjacents. Pratiquée seule, l'énucléation expose le patient à un risque de rechute locale de 50 à 93 % (Yang, 1993).

- ***Exérèse large : c'est le standard chirurgical***

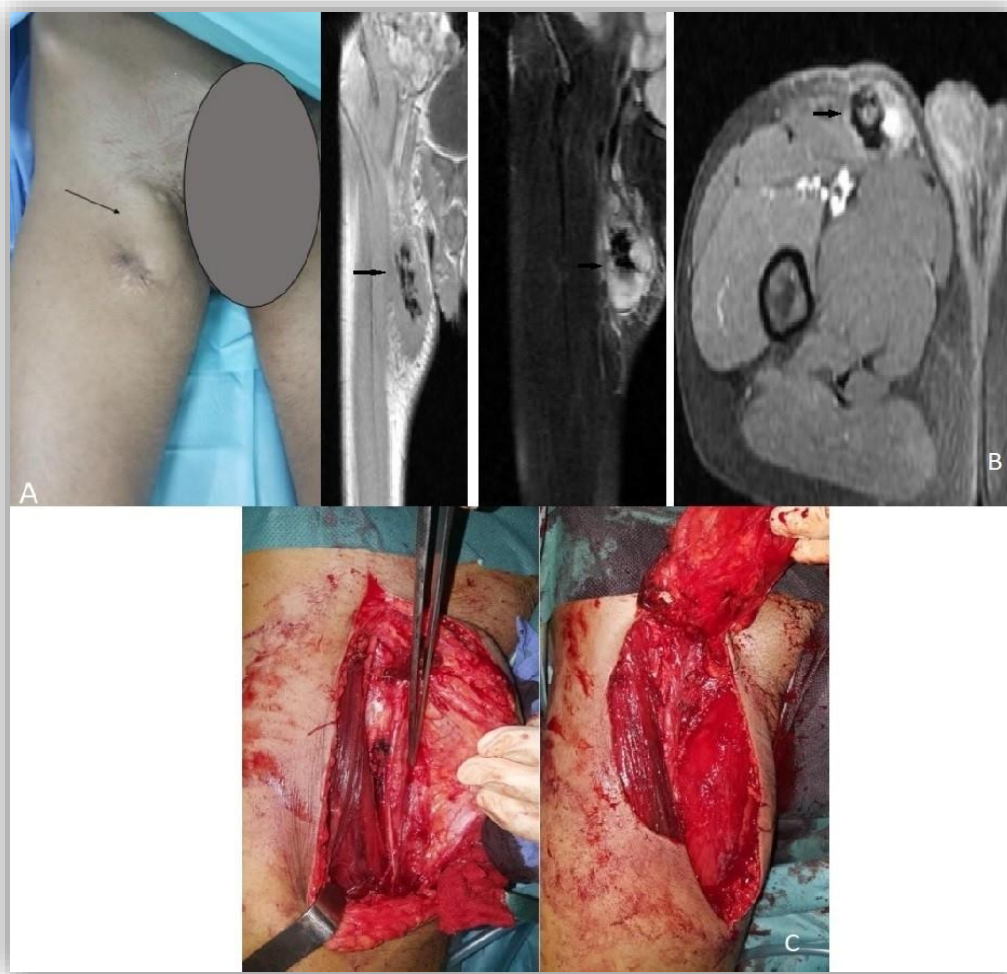
La tumeur est emportée en bloc avec une marge de tissu sain sur toute sa surface, sans être vue au cours de la dissection. Le caractère « large » de la chirurgie ne dépend pas de ce qu'on enlève, mais de la qualité des marges chirurgicales définie par l'anatomopathologiste sur l'ensemble de la périphérie de la tumeur. Ce n'est donc pas parce que la pièce est volumineuse que l'exérèse est large.

La quantité de tissu sain à obtenir autour de la tumeur varie largement selon les auteurs. Par ailleurs, aucune publication ne tient compte de la nature du tissu qui constitue cette marge.

Lorsqu'on réalise une exérèse large, on ne va pas « disséquer » la tumeur, on passe d'emblée à distance à des niveaux préalablement définis sur l'imagerie. De plus, disséquer la tumeur à son contact expose au risque de l'ouvrir car ces lésions, souvent nécrotiques, peuvent être friables. Ouvrir la tumeur ensemence le champ opératoire de cellules tumorales, et faire des recoupes musculaires dans le même temps opératoire à la suite d'une effraction n'évite donc pas les reliquats microscopiques.

Le risque dans ce type d'exérèse est de laisser en place des « skip métastases », surtout en cas de sarcomes de haute malignité. Le risque de rechute locale est de 15 à 30%.

L'exérèse large a donc une définition clinique et anatomopathologique. L'exérèse large consiste à emporter 1 à 2 cm de tissu sain dans tous les plans et/ou une barrière anatomique (par exemple, l'aponévrose) [123].



**Figure 33 : Exemple d'une exérèse marginale – (Images du service traumatologie B4)**

A. Tuméfaction d'environ 12 cm au niveau de la face antéro-interne de la cuisse

(Aspect préopératoire flèche)

B. IRM du patient.

C. Résection tumorale (aspect peropératoire).



**Figure 34 : Exemple d'une exérèse large – (Images du service traumatologie B4)**

- A. Tuméfaction au niveau la face externe du 1/3 supérieure de l'avant-bras droit d'une tumeur d'Ewing des parties molles. (Aspect préopératoire)
- B. Pièce d'exérèse.

**c) Traitement radical :**

**Indications :**

- Tumeur ouverte pendant l'intervention
- Siège de la biopsie non résécable en bloc
- Infection du site opératoire
- Envahissement de la peau
- Chimiothérapie inefficace
- Envahissement des pédicules neurovasculaires.

Il faut aussi savoir amputer dans certains cas où une résection large entraînerait des séquelles telles que le résultat fonctionnel du membre restant serait désastreux. Sans entrer dans les détails techniques, il faut garder à l'esprit certains principes [125].

- *Au membre inférieur*

Les résultats fonctionnels sont d'autant meilleurs que l'amputation est distale. La conservation du genou transforme le pronostic fonctionnel, permettant au patient appareillé de marcher normalement. En revanche, l'amputé au-dessus du genou voit ses possibilités fonctionnelles diminuer dramatiquement. L'amputation en cuisse donne des résultats fonctionnels d'autant meilleurs que le moignon est long. Un moignon inférieur à 10 cm est difficilement compatible avec un appareillage simple. Les désarticulations de hanche et inter ilio abdominales entraînent une perte fonctionnelle maximale, à la marche, ainsi que pour s'asseoir ou se lever.

- *Au membre supérieur*

Il faut amputer le plus bas possible. La perte du coude entraîne un préjudice important. Les prothèses du membre supérieur sont médiocres, tant sur le plan esthétique que sur le plan fonctionnel [125].



**Figure 35: Exemple d'une amputation transfémorale (Images du service traumatologie B4)**

Figure A : Radiographie standard montrant : une ostéolyse pérméative du péroné faisant stade 3 selon Lodwick avec corticale discontinue et réaction périostée spiculée en rayon de soleil.

Figure B : IRM montrant un processus tumoral ostéolytique centré sur le 1/3 proximal du péroné épiphyso-diaphysaire, rehaussé de façon hétérogène après contraste, responsable d'une réaction périostée en feu d'herbe (flèche jaune), envahissant les PM adjacentes (tête de flèche) et engainant l'artère tibiale antérieure (flèche bleu).

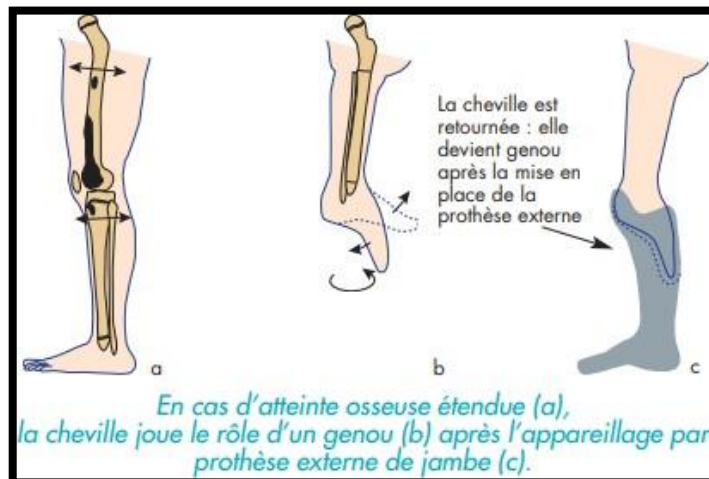
Figure C : Aspect post opératoire après une amputation transfémorale distale.

- ***Problèmes posés par les amputations :***

L'amputation est dramatique pour le patient, drame qui le poursuit et est vécu en tant que tel toute sa vie durant. L'annonce de ce geste doit être faite progressivement, avec ménagement, par le chirurgien lui-même, qui doit obtenir le consentement du patient. Il ne faut en revanche surtout pas chercher à minimiser la gravité de la perte fonctionnelle résultant de l'amputation pour la faire mieux accepter, au risque de perdre la confiance du malade. Cette annonce doit donc être faite plusieurs jours à l'avance et il faut, si possible, mettre le futur amputé en rapport avec d'autres malades ayant été dans la même situation [\[124\]](#).

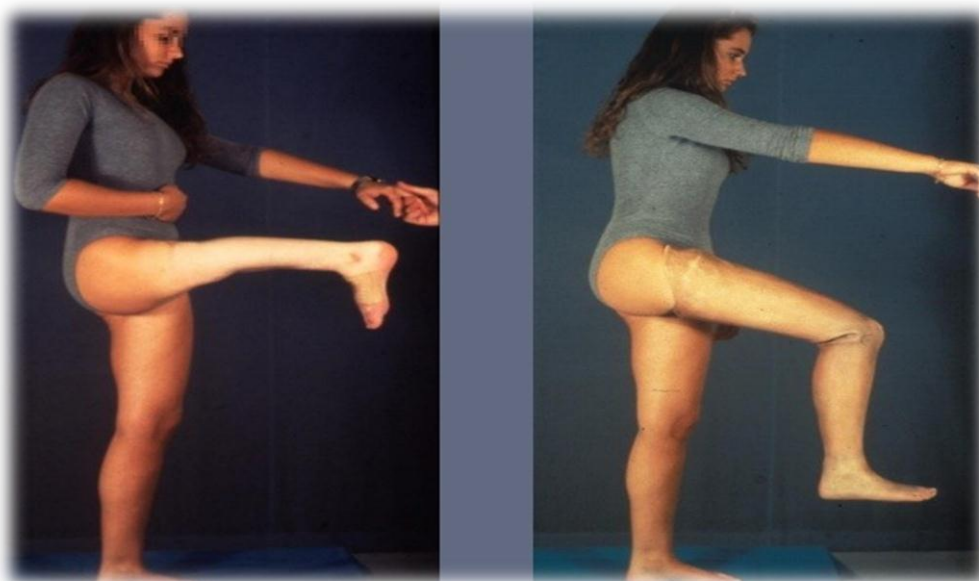
- ***Prévention des douleurs du membre fantôme***

Elle est très importante pour la bonne évolution du malade et la qualité du résultat final [54, 77]. La prévention des douleurs repose tout d'abord sur des précautions opératoires : éviter les tractions sur les troncs nerveux, ne pas coaguler les artères des nerfs, infiltrer les nerfs avec un anesthésique local avant de les sectionner, et les couper assez haut pour éviter la formation de névromes douloureux en zone d'appui distal du moignon. En postopératoire, outre les traitements antalgiques usuels, la prescription systématique d'un traitement thymoanaleptique et tranquillisant permet d'éviter la survenue de ces phénomènes douloureux.

**Intervention de Van Ness :****Figure 36 Intervention de Van Ness [125]**

Il existe des interventions qui sont conçues pour restituer une fonction articulaire autonome. C'est le cas notamment de l'intervention de Van Ness, qui consiste en un retournement de jambe de manière à transformer l'articulation de cheville en articulation de genou.

Ceci permet sans doute au patient de pouvoir transformer une amputation de cuisse en une amputation de jambe, et conserver la mobilité active de son genou



**Figure 37 : Résultat d'une intervention de Van Ness chez une fille de 17 ans atteinte d'un sarcome osseux [125]**



Dans notre série seulement trois qui ont été bénéficié d'une chirurgie (CAS N5 ;N7 et N13)

- ◆ Le cas N5 a été porteur d'un sarcome d'Ewing du sacrum a bénéficié d'une résection subtotale du sacrum R1 (le compte rendu opératoire non disponible).
- ◆ Le cas N7 a été porteur d'un sarcome d'Ewing sacro-iliaque et a bénéficié d'une résection chirurgicale non carcinologique faite le 26/06/2018 en privé (le compte rendu opératoire non disponible).
- ◆ Le cas N13 a été porteur d'un sarcome du péroné et a bénéficié d'un traitement radical R0 type Amputation Trans fémorale distale (le compte rendu opératoire non disponible).
- ◆ Une chirurgie radicale a été proposée chez le patient N15 présentant un sarcome d'Ewing de l'extrémité inférieure de l'humérus refusée par celui ci, la RCP a donc décidé de poursuivre la CMT par le protocole VIDE suivie d'une RTH . L'évolution a été marquée par une progression locale et pulmonaire.

## 2) la radiothérapie :

### 1. Définition :

La radiothérapie est le traitement locorégional des tumeurs, surtout malignes (95%), utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. Le but est de délivrer à la tumeur et à ses extensions visibles ou présumées (volume cible) une dose précise et homogène de rayonnements ionisants, suffisante et nécessaire pour obtenir le contrôle local, en tenant compte des contraintes fixées par les tissus sains (organes à risque, effets secondaires) [126].



## 2. Mécanismes d'action des rayons :

Les effets biologiques de l'irradiation sur les tissus cellulaires passent par des phénomènes déclenchés par le passage du rayonnement. Les événements initiaux sont des effets physiques tels que l'ionisation ou l'excitation qui vont entraîner des perturbations chimiques pour aboutir enfin à un effet biologique sur les cellules puis sur les tissus tumoraux (contrôle local) ou tissus sains (complications) [127].

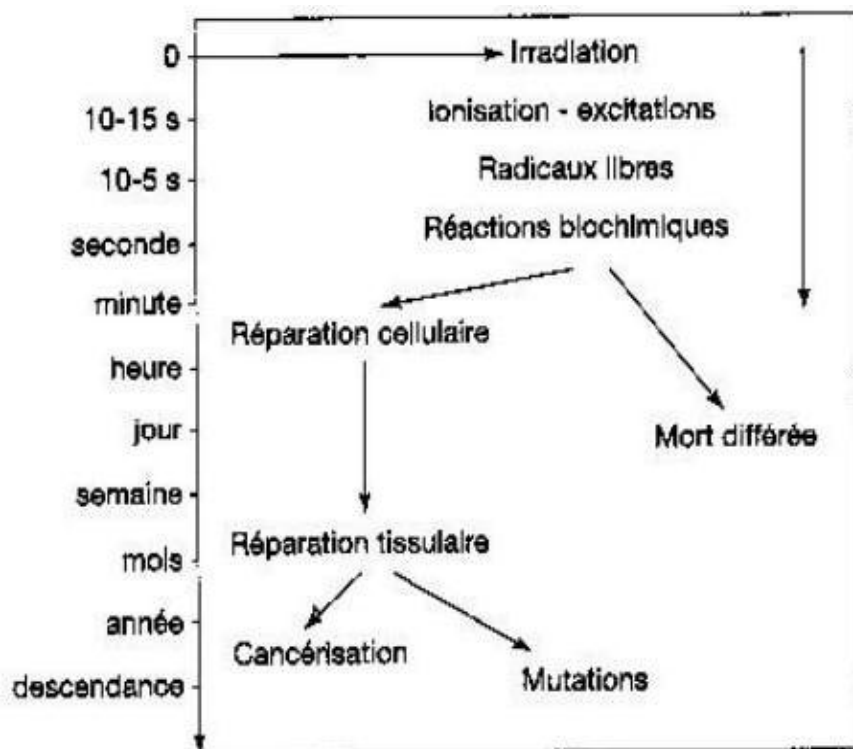


Figure 38: Effet de l'irradiation sur les cellules par rapport au temps [126].

## 3. Définition d'un rayonnement:

On peut définir un rayonnement comme un mode de propagation de l'énergie dans l'espace, sous forme de particules ou de photons. Les rayonnements ne peuvent être caractérisés et détectés qu'à travers leurs interactions avec la matière dans laquelle ils se propagent. Ils peuvent céder au milieu traversé, une partie ou la totalité

de leur énergie. Le milieu absorbant subit donc des modifications dues à l'absorption des rayonnements. Ce rayonnement est généré par un accélérateur de particules [126], [127].

#### 4. Définition d'un accélérateur de particules :

Un accélérateur de particules, comme son nom l'indique, est une machine permettant de mettre en mouvement des particules chargées (électrons, positrons, protons, ions lourds...).

Selon le Code de la Santé Publique, un accélérateur est un appareillage ou une installation dans lesquels des particules sont soumises à une accélération et émettant des rayonnements ionisants d'énergie supérieure à 1 MeV.

Schématiquement, un accélérateur comprend essentiellement trois éléments :

- une source d'ions ou d'électrons
- un dispositif d'accélération
- un espace d'expérimentation où est placée la cible à irradier

On distingue 4 phases successives (physique, chimique, cellulaire, tissulaire)

##### *a. La phase physique :*

Elle correspond aux événements physiques initiaux (ionisations, excitations) déclenchés par l'interaction des rayonnements incidents avec les atomes des molécules cellulaires. Ces événements se produisent avec une extrême rapidité (de l'ordre de  $10^{-15}$  à  $10^{-16}$  secondes).

-Interaction photons-matière: dans la gamme d'énergie des photons utilisés en radiothérapie, deux effets prédominent largement : l'effet Compton (énergie d'un photon incident transmise à un électron arraché à une couche périphérique d'un atome et à un photon dit « diffusé ») et l'effet photoélectrique (intégralité de l'énergie du photon incident est transférée à un électron arraché à une couche interne d'un

atome, le réarrangement électronique qui s'ensuit entraîne l'émission soit d'un photon dit de « fluorescence », soit d'un électron Auger).

*b. La phase chimique :*

Elle correspond aux réactions chimiques consécutives aux réarrangements moléculaires produits lors de la phase physique. Cette phase se situe de 10<sup>-5</sup> à 1 seconde après l'irradiation. Les réactions chimiques en cause vont conduire essentiellement à la rupture des liaisons de covalence et donc à des scissions au sein des molécules.

Chaque fragment moléculaire emporte avec lui l'un des électrons de la liaison covalente : cet électron dit « célibataire » sur une couche périphérique confère au fragment (appelé « radical libre », noté par un « ° » : R°) une réactivité chimique élevée. Ces radicaux libres vont réagir entre eux et avec les molécules du milieu. A terme, les lésions moléculaires résiduelles après une cascade de réactions chimiques correspondent le plus souvent à des ruptures et à des pontages moléculaires.

Dans ce contexte, la radiolyse de l'eau cellulaire [62] joue un rôle majeur. L'ionisation d'une molécule d'eau conduit en effet à deux radicaux libres hautement réactifs ; HO° (oxydant) et H° (réducteur), et à la libération d'un électron dit « aqueux ».

On estime habituellement qu'environ deux tiers des effets des radiations ionisantes sont liés à l'action des radicaux libres libérés par la radiolyse de l'eau.[108]

L'irradiation agit au niveau de la membrane cellulaire sur la perméabilité et en induisant des chaînes de réactions encore incomplètement connues, par l'intermédiaire de la dégradation des phospholipides (peroxydation lipidique). L'irradiation agit au niveau du cytoplasme sur les ribosomes et les mitochondries : ce site d'action semble peu important. Par contre, ce sont les lésions de l'ADN (acide désoxyribonucléique) du noyau qui vont être responsables des effets biologiques des radiations ionisantes.

Ces lésions de l'ADN peuvent être :

- Directes, liées à l'interaction d'un électron d'ionisation avec la molécule d'ADN,
- Ou le plus souvent indirectes, par l'intermédiaire des radicaux libres créés par la radiolyse de l'eau.

Une dose de 1 Gy crée au sein de l'ADN d'une cellule :

- 40 lésions « double brin » (ruptures des deux chaînes de l'ADN) ;
  - De 500 à 1 000 lésions « simple brin » (ruptures d'une seule chaîne) ;
  - De 1 000 à 2 000 lésions de base ;
  - Et environ 200 pontages (ADN-ADN ou ADN-protéine).
- Les lésions « double-brin », les plus graves et les plus difficiles à réparer pour la cellule, sont classiquement considérées comme les principales lésions responsables de l'effet (cellulaire) létal des radiations ionisantes.

c. La phase cellulaire :

Elle se situe dans les heures suivant l'irradiation. Les lésions cellulaires sont la conséquence principale des lésions de l'ADN du noyau. Ces lésions cellulaires vont largement dépendre des capacités et des modalités de la réparation de l'ADN lésé.

- Réparation complète : Les lésions radio-induites, même les plus sérieuses (lésions double brin) sont susceptibles d'être réparées. Ces lésions peuvent être réparées complètement, permettant une restitution « ad integrum » du génome de la cellule irradiée, et la poursuite normale de la vie et de la division cellulaire.
- Réparation fautive : Malgré les performances des enzymes de réparation de l'ADN, celles-ci peuvent laisser persister des erreurs en reconstituant un ADN « fautif ». Certaines de ces altérations (correspondant à des mutations) n'empêchent pas la cellule de vivre et de se multiplier.

Dans leur grande majorité, ces mutations sont récessives et, portant sur un seul chromosome, n'ont aucun impact biologique.

Le danger théorique viendrait des mutations dominantes, qui sont rares. Par ailleurs, des mutations survenant ultérieurement, quelle que soit leur cause, peuvent, en s'ajoutant à la mutation radio-induite initiale, entraîner la cellule vers un processus de cancérisation secondaire. De même, certaines mutations de cellules germinales peuvent être responsables d'anomalies génétiques dans la descendance de l'individu irradié.

– Mort cellulaire :

En radiothérapie, c'est la mort cellulaire tumorale qui est le but recherché (tout en évitant la mort des cellules normales).

En effet, la différence de comportement entre une cellule normale, qui répare, et une cellule cancéreuse, qui ne répare pas ou répare mal les radiolésions, permet d'utiliser les radiations ionisantes de façon indirectement sélective, en entraînant la mort des cellules et le maintien des cellules normales. Ce phénomène est appelé effet différentiel.

Les lésions sont dites létales si elles sont irréparables et touchent des fonctions vitales pour la cellule. Elles sont dites sublétales si elles ne sont pas individuellement létales, et sont réparables. Ce n'est que leur accumulation dans une cellule qui aboutit à la mort de celle-ci.

Les lésions potentiellement létales entraînent la mort de la cellule après une division rapide, mais peuvent se réparer si les conditions survenant après l'irradiation sont favorables (pH...). Différents types de mort cellulaire sont décrits après irradiation.

- La mort immédiate est rare et se produit après une irradiation à très haute dose (plusieurs centaines de Gy), ou si les lésions de l'ADN sont létales d'emblée, ou par l'intermédiaire du phénomène d'apoptose.
- La plupart du temps, la cellule irradiée cesse de se diviser après une ou plusieurs mitoses : c'est le phénomène de mort mitotique différée ; la cellule continue à

vivre jusqu'à la division suivante (c'est une mort en mitose).

Dans certains cas, la cellule peut se diviser un certain nombre de fois, mais finalement le clone est abortif, ce qui correspond à une perte de la capacité d'une cellule à proliférer de façon infinie (cela explique le délai observé entre l'irradiation et la régression clinique du volume tumoral).[104]

- L'apoptose est une mort cellulaire programmée, active, qui fait partie du processus normal du développement cellulaire. L'apoptose radio-induite nécessite un fonctionnement normal du gène p53. De plus, d'autres gènes radio-inductibles entraînent de façon inéluctable la cellule dans le cycle de l'apoptose.[110]

d. La phase tissulaire :

Elle correspond aux conséquences des lésions cellulaires au niveau des agencements complexes de cellules que sont les tissus ou organes. Ces conséquences peuvent s'observer de plusieurs jours à plusieurs années après l'irradiation.

On distingue habituellement les effets tissulaires précoces et les effets tardifs :

- Les effets tissulaires précoces : ils correspondent en règle générale à des tissus se renouvelant activement. Dans ces conditions, le déficit cellulaire radio-induit se démasque rapidement. Il faut noter que la majorité des tumeurs malignes se comportent comme des tissus proliférants rapidement.
- Les effets tissulaires tardifs : ils correspondent en règle générale à des tissus proliférant lentement (voire pas du tout). Dans ces conditions, le déficit cellulaire peut se révéler des mois, voire des années, après l'irradiation. Il faut noter que la majorité des tumeurs malignes se comportent comme des tissus proliférants rapidement.
- Les effets au niveau des organes sont multiples car ils comportent souvent plusieurs types tissulaires [126;127;128].

## 5. Techniques utilisées dans notre étude :

### a. La radiothérapie externe transcutanée :

Elle utilise des rayons qui sont produits par un accélérateur linéaire de particules. Au départ de cet appareil placé à distance, les rayons sont dirigés avec grande précision jusqu'à la partie du corps à traiter. Ces rayons vont traverser la peau et les tissus sains pour atteindre la tumeur (du cobalt, RX ou électrons des accélérateurs).

### b. La radiothérapie conformationnelle 3D:

La technique de radiothérapie externe la plus utilisée aujourd'hui est la radiothérapie conformationnelle 3D (trois dimensions). Cette technique permet de faire correspondre, le mieux possible, le volume irradié au volume de la tumeur. On travaille à partir d'images 3D de la tumeur et des organes avoisinants. Ces images sont, la plupart du temps, obtenues par scanner puis des logiciels permettent ensuite de les simuler en 3D. Une fois le patient simulé, l'énergie optimale du faisceau, la géométrie, la pondération et les modificateurs de faisceau sont sélectionnés pour optimiser la distribution de la dose, de sorte que la dose entoure le volume cible tout en évitant les structures critiques.[111] Les plans conformes tridimensionnels ont généralement trois à sept angles de faisceau qui convergent pour couvrir le volume cible. Chaque angle de faisceau peut être segmenté ou avoir plusieurs champs plus petits (champ à l'intérieur du champ) dans cet angle de faisceau pour améliorer l'homogénéité de la dose [127].

### c. La radiothérapie avec modulation d'intensité IMRT:

Cette technique permet de délivrer des doses variables d'irradiation dans différentes zones de la tumeur, tout en préservant au mieux les tissus sains avoisinants, puisqu'elle consiste à faire varier la forme du faisceau au cours d'une même séance pour s'adapter précisément au volume à traiter. C'est une technique de planification avancée qui utilise des centaines, voire des milliers, de faisceaux pour

émettre un rayonnement hautement conforme. Elle est particulièrement utile lorsque le volume cible de la tumeur se trouve à proximité des structures critiques. L'IMRT utilise des collimateurs multilames ou des compensateurs de faisceau personnalisés pour moduler l'intensité des faisceaux dans chaque angle afin d'obtenir un plan de rayonnement très conforme avec une réduction de dose nette au-delà du volume cible.

*d. La comparaison entre les deux techniques :*

Premièrement, l'appareil utilisé en IMRT administre plus de rayonnement, ce qui augmente le rayonnement diffusé.

Deuxièmement, le volume de rayonnement à faible dose est plus important avec l'IMRT par rapport au rayonnement conforme 3D. Ensemble, cela peut contribuer à diminuer le risque de complication secondaire induite par les radiations.

Troisièmement, l'utilisation de plusieurs segments augmente la durée totale du traitement qui est environ de 10 minutes pour un plan conforme 3D à environ 25 à 30 minutes pour un plan IMRT. Cette prolongation du traitement réduit le débit de dose efficace, mais ce débit de dose réduit ne semble pas avoir un impact significatif sur le contrôle de la tumeur.

*e. Caractéristiques de la radiothérapie externe :*

La source de rayonnement est située à distance du malade : 80cm pour les rayons du cobalt 60 et à 100 cm pour les rayons X et les électrons des accélérateurs linéaires.

La dose totale nécessaire est divisée en plusieurs séances, le nombre de séances constitue le fractionnement et la durée totale du traitement constitue l'étalement.

Le fractionnement et l'étalement permettent de diminuer le risque des complications tardives en permettant une réparation des rayons au niveau des cellules des tissus sains plus rapide et plus efficace qu'au niveau des cancers. La dose n'a aucune signification si on ne précise pas le fractionnement et l'étalement.



## 6. Les volumes cibles:

La radiothérapie définit ainsi clairement plusieurs “volumes d'intérêt” dont nous rappelons ici les définitions :

### **Le volume tumoral macroscopique** (Gross Tumor Volume : GTV)[113]

C'est celui qui est palpable ou visible sur l'imagerie (scanner, IRM). Il recevra logiquement la dose la plus forte.

### **Le volume-cible clinique** (Clinical Target Volume : CTV)

Il comprend le GTV, ainsi que les extensions infracliniques, non visibles sur l'imagerie, mais connues à partir de l'histoire naturelle de la maladie (atteintes ganglionnaires occultes, par exemple).

La définition du CTV reste encore du domaine du “subjectif” pour beaucoup de localisations.

### **Le volume-cible planifié** (Planning Target Volume : PTV)

Il comprend le CTV et une marge de sécurité qui permet de prendre en compte les incertitudes de positionnement, les mouvements éventuels des organes et du patient, ainsi que les problèmes d'homogénéité de dose à l'intérieur du volume-cible.

### **Le volume traité**

Il s'agit du volume contenu dans une surface isodose sélectionnée et spécifiée par le radiothérapeute comme approprié pour traiter la maladie en cause. C'est celui effectivement traité qui doit correspondre au mieux au PTV. On utilisera pour ce fait toutes les ressources de la balistique, en particulier les multifaisceaux, les caches personnalisés, le collimateur mutilâmes...

### **Le volume irradié**

C'est celui qui reçoit tout ou partie de la dose. En effet, les irradiations par photons vont délivrer, autour du volume que l'on veut traiter, une certaine dose

aux tissus avoisinants. On pourra ainsi évaluer, en fonction de la dose maximale tolérée des organes à risque avoisinants, par exemple le volume de l'isodose correspondant à 80 %, 50 % ou 25 % de la dose prescrite (Figure 37).

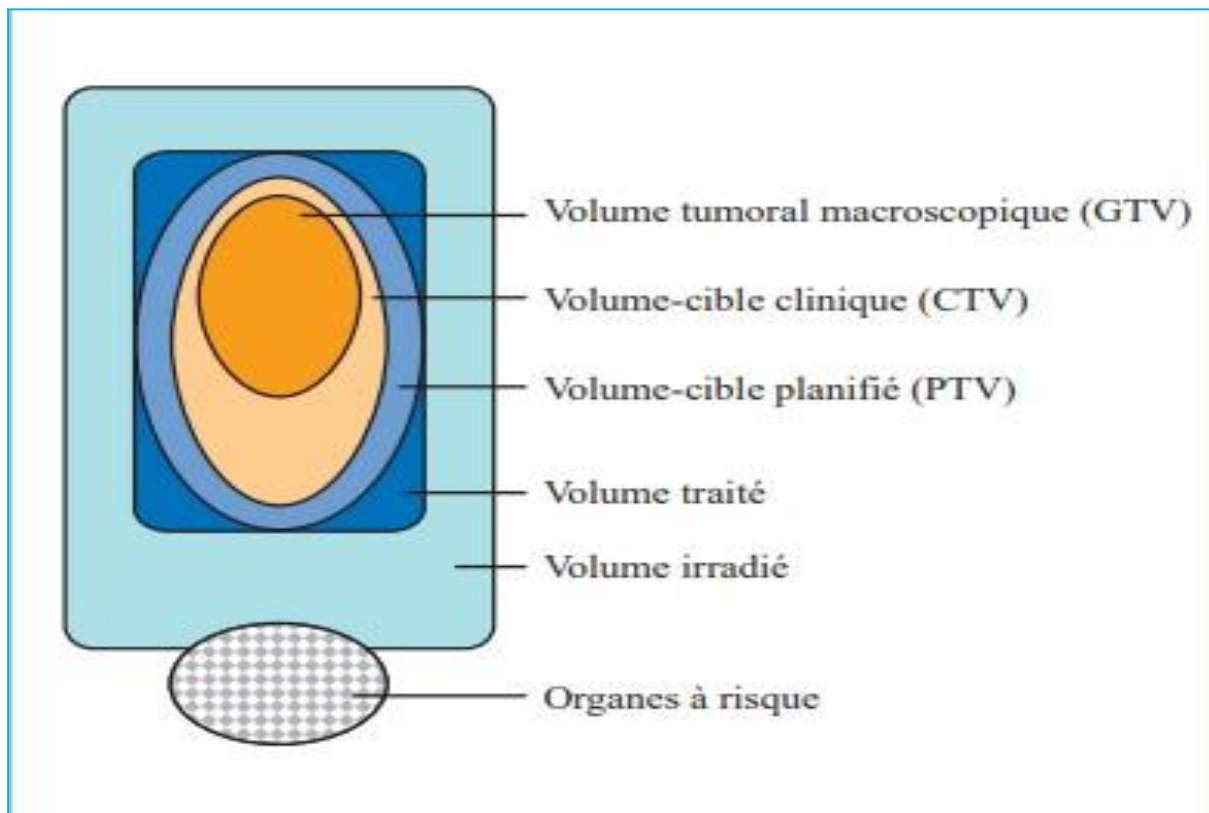


Figure 39: Les différents volumes-cibles en radiothérapie [126]

## 7. Protection des organes à risque :

La tumeur à irradier est entourée d'organes et de tissus sains qui reçoivent une dose plus ou moins importante de rayonnements, responsable des effets secondaires observés lors d'un traitement par radiothérapie.

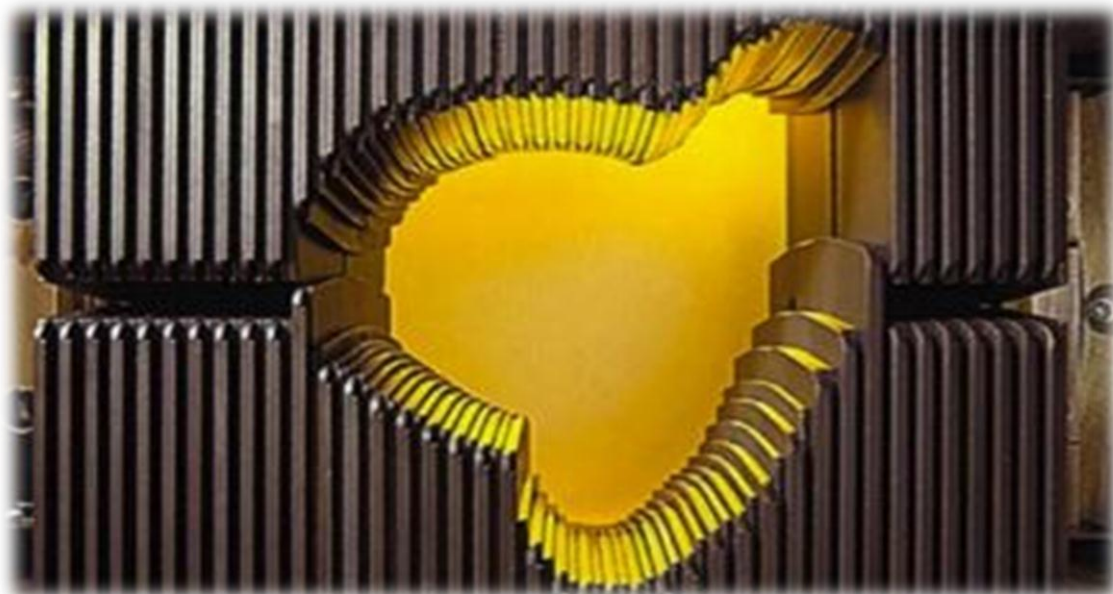
Les organes sains au voisinage de la tumeur sont appelés organes à risque (OAR), et leur tolérance à l'irradiation est le plus souvent le facteur limitant de la dose que l'on peut délivrer à la tumeur. La connaissance de cette dose de tolérance est donc fondamentale lors de la planification d'un traitement. Il existe des organes très

radiosensibles (œil, ovaire, testicule), d'autres moyennement radiosensibles (intestin grêle, cœur, poumon) et d'autres enfin peu radiosensibles (os, muscle, gros vaisseaux).

Les collimateurs primaires des machines définissent des faisceaux carrés ou rectangulaires englobant à la fois les volumes tumoraux et les organes à risque et leurs tissus sains.

Les protections personnalisées sont utilisées pour limiter l'irradiation de ces derniers. Leur préparation implique tous les acteurs de la radiothérapie et nécessite un local technique pourvu d'équipements spécifiques.

Avec la nouvelle génération d'accélérateurs, la protection est assurée par un collimateur multilames additionnel ou intégré dans l'appareil constitué d'une grande série de lames indépendantes et motorisées permettant l'adaptation directe de la forme complexe du faisceau avec un pilotage informatique (**Figure 40**) [129].



**Figure 40: Collimateur multi-lames utilisé pour la mise en forme du faisceau** [128].

## 8. Les techniques utilisées dans le cadre du SE :

Actuellement le cobalt n'est plus utilisé, les techniques modernes font appel à des accélérateurs de particules, qui émettent des photons de haute énergie et des électrons.

La protection des tissus sains périphériques, sera assurée grâce à des collimateurs, qui permettent également d'avoir une excellente adéquation entre le dessin des champs et la zone à traiter.

Différentes étapes sont utilisées lors de la préparation d'un traitement :

a. La contention de la zone à traiter, qui reste délicate chez l'enfant, doit être réalisée, afin de permettre une immobilisation de cette zone, elle se fait soit grâce à un moule thermoformé, soit une mousse expansée en polyuréthane.

b. La TDM ensuite est réalisée en position du traitement.

c. La radiothérapie définit le volume tumoral à irradier qui correspond au volume tumoral initial ou résiduel, appelé le volume tumoral macroscopique (GTV : gross tumor volume), auquel on ajoute une marge prenant en compte les éventuelles extensions microscopiques dans différentes dimensions (CTV : clinical target volume), puis une 2ème marge plus réduite prenant en compte les imprécisions de position (PTV : planning target volume)

d. L'irradiation doit épargner les épiphyses afin de diminuer le retentissement sur la croissance chez l'enfant, lors des irradiations pelviennes, on peut transporter chirurgicalement les ovaires et implanter des prothèses pour écarter la vessie ou les intestins.

e. Déroulement du traitement :

- ✓ Une séance d'irradiation est faite de façon quotidienne, 5 jours par semaine, les doses par effraction étant toujours inférieures ou égales à 26 gray dans le cas d'irradiation à visée curative, jusqu'à atteindre la dose totale cible.

- ✓ Cette dose est variable en fonction des cas, selon le protocole EURO EWING 99[76], [80], [123], la dose en post opératoire est de 44 à 54 Gray.
- ✓ Pour les patients non opérés, la dose recommandée est de 54 Gray ; cette dose peut aller jusqu'à 60 à 64 Gray en fonction de l'âge et de la localisation [129].

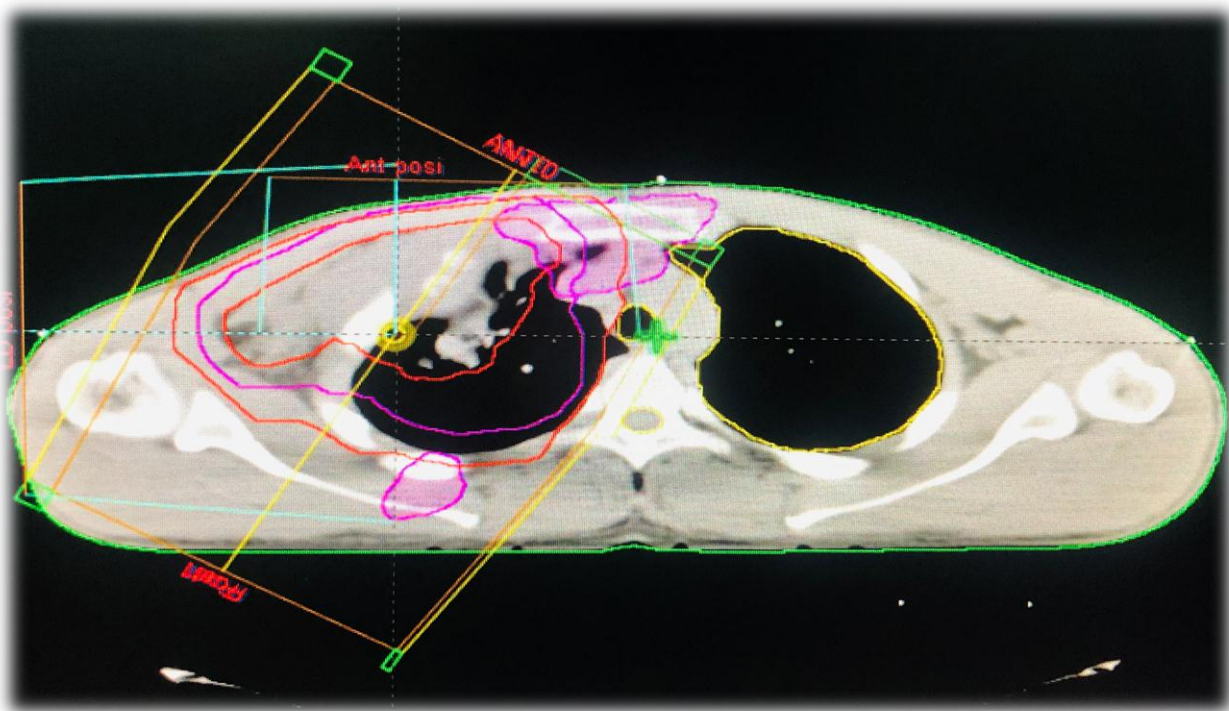


Figure 41: Dosimétrie, de notre 3ème patient atteint d'un sarcome d'Ewing de La première côte droite

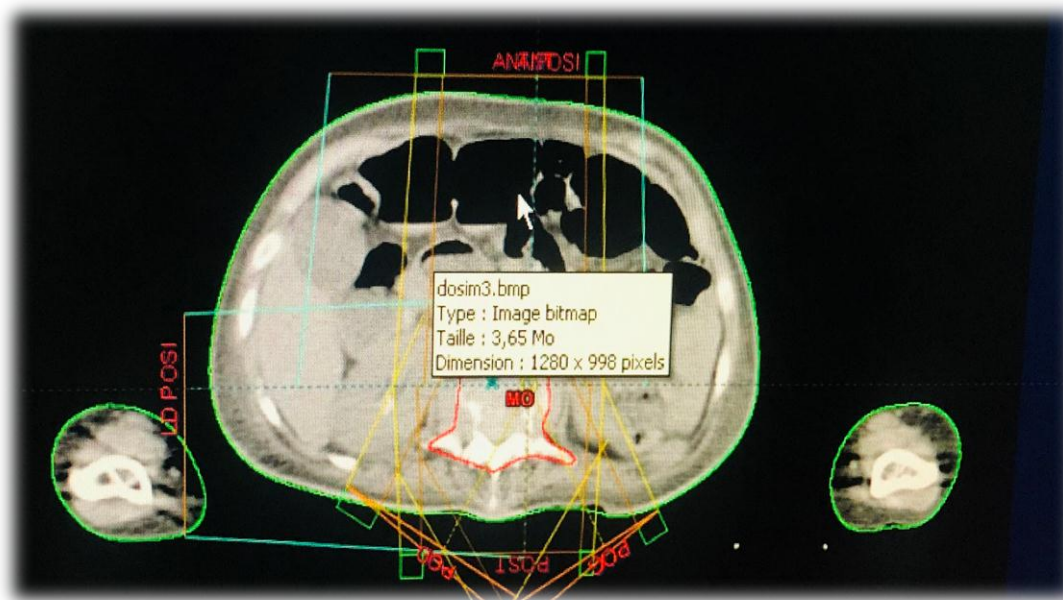
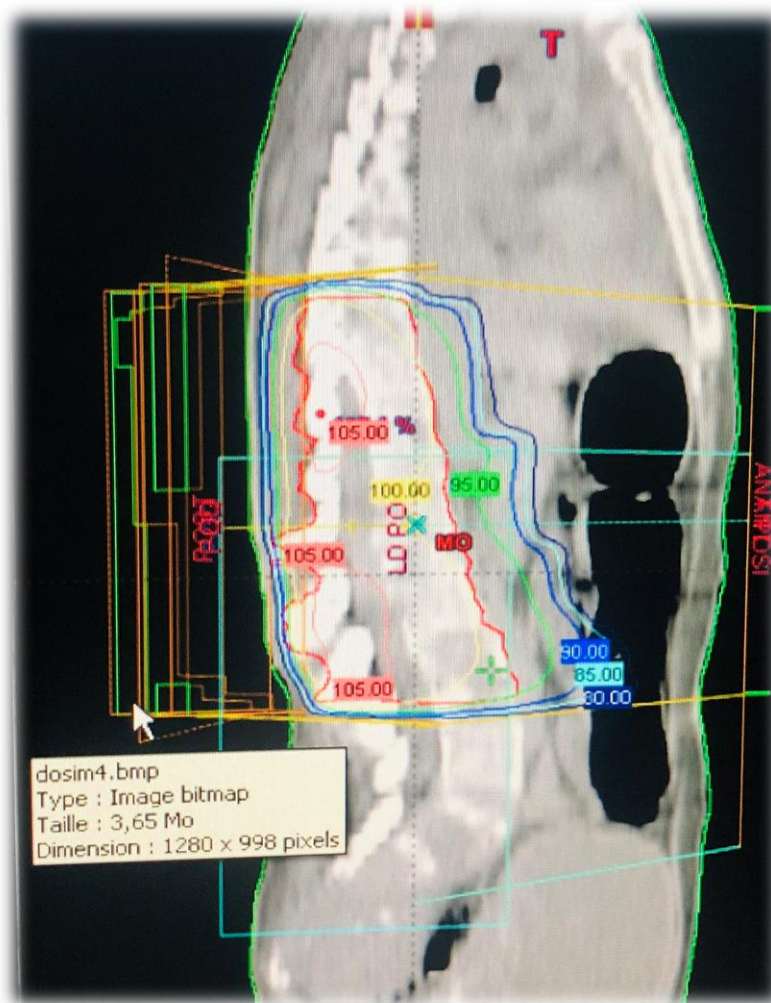
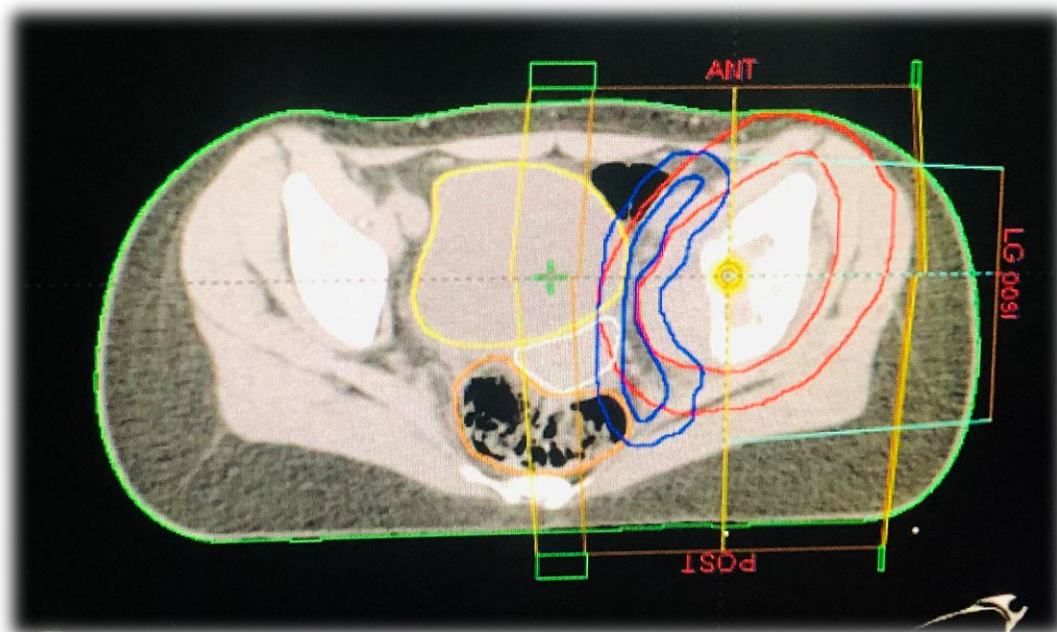


Figure 42: Dosimétrie par la technique 3D, de notre 6ème patient atteint d'un sarcome d'Ewing du 1/3 proximal du fémur métastatique au niveau vertébral





**Figure 43: Dosimétrie par la technique 3D, de notre 6ème patient atteint d'un sarcome d'Ewing du 1/3 proximal du fémur métastatique au niveau vertébral**

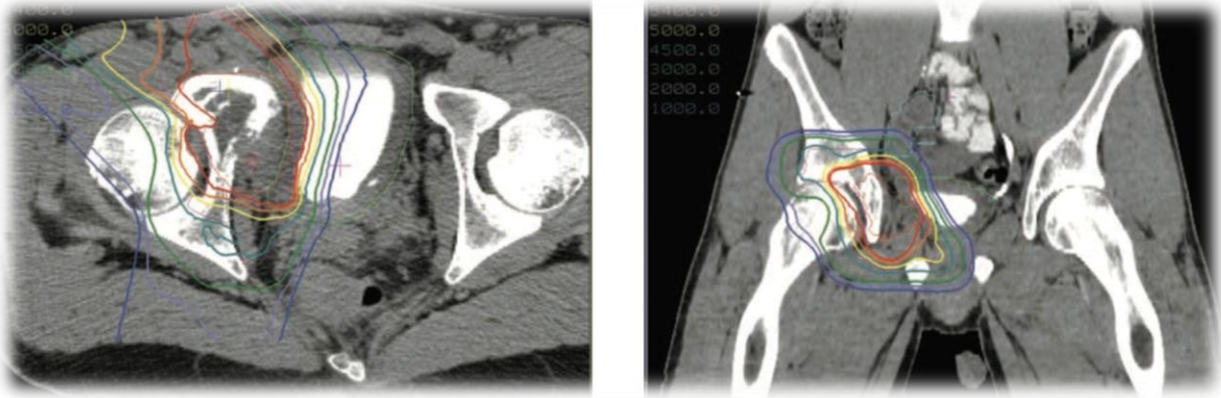


**Figure 44: Dosimétrie par la technique 3D, de notre 9ème patient atteint d'un sarcome d'Ewing du cotyle gauche**

## 9. La protonthérapie

Les techniques de diffusion des radiations se sont considérablement améliorées au fil des années. Actuellement, la norme de soins est la planification radiologique assistée par tomodensitométrie (3D) et l'IRM. L'intégration de l'imagerie dans le processus de planification des traitements de radiothérapie a permis une meilleure protection des tissus normaux et une meilleure localisation de la dose dans la tumeur. La planification par imagerie par la tomodensitométrie, de l'IRM ainsi que le PET Scan peut être utilisée pour mieux délimiter le volume cible brut et les volumes cibles cliniques. Les protons délivrent une dose maximale dans une zone définie, contrairement aux photons qui ont une zone non limitée, la dose diminuant de façon exponentielle avec la profondeur. Lors du traitement d'une tumeur profonde, les protons pénètrent dans le tissu avec une dose d'entrée réduite par rapport aux photons, puis déposent une dose plus élevée dans la tumeur. Les protons ne déposent pas d'énergie au niveau du site de sortie au-delà de la tumeur ciblée. Les photons déposent à la fois une dose au niveau du site d'entrée et une dose au niveau du site de sortie. Le résultat est une distribution de dose similaire à la tumeur elle-même mais une dose réduite au tissu normal. Cette technique devrait donc entraîner une réduction des effets secondaires aigus et à long terme, y compris une réduction du risque de rechute. Dans certains centres aux États-Unis utilisent des protons au lieu de photons pour traiter les patients présentant les critères de morbidité et d'effets secondaires [130].





**Figure 45: exemple de la planification par protonothérapie un patient atteint d'un sarcome d'ewing pelvien [130]**

#### 10. Les indications de la RTH dans le traitement du SE :

Il faut toujours garder en tête, que l'indication chirurgicale doit toujours être discutée, cependant, dans certains cas, comme celui d'une résection incomplète ou en cas d'une mauvaise réponse à la chimiothérapie, avec plus de 10% des cellules résiduelles, la radiothérapie trouve sa place :

- **Indications :**

La radiothérapie compte désormais des indications particulières, elle peut être réalisée en pré ou post-opératoire en complément de la chirurgie ou constituer le traitement local exclusif de la tumeur.

#### En préopératoire :

L'irradiation pré-opératoire a pour objectif de réduire le volume tumoral afin de rendre possible une exérèse chirurgicale de la tumeur qui risquerait d'être incomplète après chimiothérapie seule.

Les indications restent exceptionnelles :

- réponse à la chimiothérapie insuffisante (régression de la tumeur des parties molles inférieure à 50 % après deux cures de VIDE).
- risque d'exérèse chirurgicale conservatrice non carcinologique.

### **En postopératoire :**

La radiothérapie est indiquée en cas :

- d'exérèse chirurgicale incomplète ;
- d'exérèse chirurgicale complète d'une tumeur ayant mal répondu à la chimiothérapie néoadjuvante ( $\geq 10$  % de cellules résiduelles) ;
- d'exérèse d'une tumeur vertébrale ;
- d'exérèse chirurgicale complète d'une tumeur ayant bien répondu à la chimiothérapie mais avec des cellules résiduelles. Pour cette indication, doivent être pris en compte le pourcentage de cellules résiduelles, leur situation (regroupées en un seul îlot ou dispersées sur la pièce de résection), l'âge du patient.

### **Radiothérapie exclusive :**

Son indication est limitée aux rares patients inopérables.

## **11. Radiothérapie pulmonaire :**

Les patients porteurs de métastases pulmonaires ou localisées à la plèvre au diagnostic bénéficient d'une irradiation pulmonaire après période de cicatrisation.

Celle-ci est délivrée :

- Après les 8 cures de VAI si la chimiothérapie adjuvante est conventionnelle, même si le patient est en rémission complète en fin de chimiothérapie

- 8 à 10 semaines après la chimiothérapie à hautes doses par Bu-Mel.

Les deux poumons seront irradiés avec une dose de 15 Gy pour les patients de moins de 14 ans et de 18 Gy pour les patients de plus de 14 ans [131], [132].

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe, 11 but curatif et 4 à but palliatif.

**TABLEAU 11: CARACTERISTIQUES DE LA RADIOTHERAPIE CURATIVE CHEZ NOS MALADES**

	Localisation	RTH curative	Dose totale	Dose /Fr	ETALEMENT
PATIENT N° 1	Extrémité inférieure de l'humérus	Oui	54.4 GY	1.8 GY	06/12/2018 au 04/02/2019
PATIENT N° 2	Branche ischio pubienne droite	Oui	40 GY	2 GY	08/12/2017 au 19/12/2018
PATIENT N° 3	Jambe gauche	Oui	50 GY	2GY	21/03/2016 au 10/05/2016.
PATIENT N° 4	Pelvis	Oui	60 GY	2GY	13/08/2014 au 03/10/2014
PATIENT N° 5	Sacrum	Oui	55.8 GY	1.8 GY	Du 23/10/13 au 17/12/13
PATIENT N° 7	Sacro iliaque gauche	Oui	54.4 GY	1.8 GY	Du 11/03/19 au 15/04/19
PATIENT N° 8	Pelvis	Oui	60 GY	2GY	23/01/2018 au 10/03/2018
PATIENT N° 9	Cotyle gauche	Oui	55.8 GY	1.8 GY	Du 09/08/2016 au 05/10/2016
PATIENT N°10	Costal	Oui	55.8 GY	2GY	06/09/2016 au 26/10/2016
PATIENT N°11	Péroné droit	Oui	45 GY	1.8 GY	
PATIENT N°12	Cuisse droite	Oui	66 GY	0 GY	13/08/18 au 21/08/18

**TABLEAU 12: CARACTERISTIQUES DE LA RADIOTHERAPIE PALIATIVE CHEZ NOS MALADES**

	LOCALISATION	RTH palliative	Dose totale	dose/fr	ETALEMENT
<b>PATIENT N° 6</b>	Jambe gauche	Oui (décompressive)	8 GY	8 GY	7/19/2018
<b>PATIENT N° 13</b>	Péroné gauche	Oui (consolidation)	8 GY	8 GY	1/20/2017
<b>PATIENT N° 14</b>	Cuisse gauche	Oui (hémostatique)	8 GY	8 GY	6/14/2017
<b>PATIENT N° 15</b>	Bras gauche	Oui	30 GY	3 GY	07/04/2015 au 20/01/2015

### **C. Traitement systémique :**

#### **1. Place de la chimiothérapie :**

La combinaison de la chimiothérapie et de la chirurgie et/ou radiothérapie, a augmenté les taux de survie à 5 ans de <10 % à >60 %. La chimiothérapie d'induction, donnée dès le diagnostic et avant le traitement local, a été introduite dans les années 1980 avec deux objectifs : prévenir précocement l'apparition de métastases et réduire la masse tumorale pour faciliter le traitement local, que celui-ci soit l'exérèse chirurgicale d'un résidu ou la radiothérapie.

Ce Tableau résume les résultats de protocoles comportant une chimiothérapie première. Les protocoles les plus anciens étaient bâtis sur une chimiothérapie combinant les quatre médicaments précédemment cités (VACA) [133], [134].

**Tableau 28: Suivie sans maladie des tumeurs d'Ewing localisées au diagnostic**[\[21\]](#)

<i>Institution ou groupe</i>	<i>Nombre de sujets</i>	<i>Recul médian (en année)</i>	<i>Survie sans maladie à 5 ans (%)</i>	<i>Référence</i>
SFOP EW78 (France) VACA	95	5	53	[9]
SFOP EW84 (France) VAIA	65	6	52	[8]
Bologna Étude 1983–1988 (Italie)	98	5	50	[1]
Bologne Étude 1988–1991 (Italie)	82	6,7	54	[2]
CESS 81 (Allemagne) VACA	93	2,5	55	[6]
CESS 86 (Allemagne)	301	11	52	[10]
Saint-Jude (Memphis, États-Unis) chimio semi-continue	50	4	66	[5]
CCSG-POG (États-Unis) VACA vs VACA + IfoVP	200 vs 198	8	54 vs 69	[4]

- **Durée du traitement**

Tous les essais actuels emploient trois à six cycles de chimiothérapie initiale après biopsie, suivie d'un traitement local et de six à dix autres cycles de chimiothérapie habituellement appliqués à des intervalles de 3 semaines. La durée du traitement est donc de 8 à 12 mois [\[134\]](#).

- **Drogues actives**

Les agents considérés les plus actifs sont la doxorubicine, le cyclophosphamide, ifosfamide, vincristine, actinomycine et étoposide.

Tous les protocoles actifs sont basés sur des combinaisons de quatre à six médicaments de ces substances. Les protocoles qui se sont avérés les plus efficace comprennent au moins un agent alkylant (ifosfamide ou cyclophosphamide) et doxorubicine [\[135\]](#).

- ❖ **Vincristine :**

Elle appartient à la classe thérapeutique des poisons du fuseau, il s'agit d'un vinca-alcaloïde, alcaloïde naturel ou synthétique de la pervenche.

Mécanisme d'action : elle se fixe à un constituant des microtubules du cytosquelette : la tubuline. Cette fixation empêche la constitution du fuseau mitotique nécessaire à la migration des chromosomes au cours de la métaphase et de la mitose. Il s'agit donc d'un vrai antimitotique.

**❖ Ifosfamide :**

C'est un agent alkylant de la classe des moutardes à l'azote.

Mécanisme d'action : L'ifosfamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles. Ces liaisons aboutissent à des modifications chimiques ou enzymatiques de l'ADN, à la formation de ponts alcoyles intrabrinns ou interbrins. La transcription et la réplication de l'ADN sont ainsi bloquées et la cellule entre alors en apoptose. L'ifosfamide n'est pas active sur les cellules en phase G0 du cycle cellulaire.

Précautions d'emploi particulières : l'administration d'ifosfamide doit être associée à une hyperhydratation et à l'administration de Mesna pour prévenir la toxicité vésicale [135].

**❖ Doxorubicine:**

Elle appartient à la famille des anthracyclines qui sont des inhibiteurs de la Topoisomérase-II.

Mécanisme d'action : plusieurs mécanismes sont décrits :

- l'inhibition de la topoisomérase-II qui empêche le bon déroulement de la double hélice de l'ADN en vue de sa réplication
- l'intercalation\* avec les polymérase de l'ADN et de l'ARN
- la formation de radicaux libres toxiques pour la cellule et en particulier pour les fibres musculaires striées mononucléées du myocarde.

Chaque mécanisme aboutit à la mort cellulaire par apoptose [135].

**❖ Etoposide :**

C'est un inhibiteur des topoisomérase-II appartenant à la classe chimique des épipodophyllotoxines.

Mécanisme d'action : l'étoposide induit des lésions de l'ADN dont l'accumulation aboutit à la mort cellulaire par apoptose [135].

❖ **Actinomycine :**

C'est un antibiotique produit à partir de Streptomyces.

Mécanisme d'action : l'agent cytotoxique s'intercale entre les bases d'ADN et inhibe les topoisomérases\*. Elle potentialise aussi les radiations ionisantes [135].

❖ **Cyclophosphamide:**

C'est un agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées.

Mécanisme d'action : il agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Sont ainsi induites des modifications chimiques ou enzymatiques de l'ADN et la formation de ponts intrabrins ou interbrins ayant pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN. Les cellules rentrent alors en apoptose. Le mécanisme d'action du cyclophosphamide est identique à celui de l'ifosfamide [135].

**2. Le protocole EWI-79 :**

Ce protocole comprenait cinq cures de cyclophosphamide, 150 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie orale, pendant 7 jours suivis à j8 par la doxorubicine, 35 mg/m<sup>2</sup> IV. Un control local est fait après 12 semaines. La radiothérapie a été délivré comme suit:

- ✓ 3 000–3 500 cGy en cas de tumeur résiduelle microscopique.
- ✓ 5 000 cGy en cas une tumeur résiduelle macroscopique.

Une chimiothérapie de consolidation consistait à l'administration de 11 cures de vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup>/semaine, et de 6 cures d'actinomycine 1,5 mg/m<sup>2</sup> une semaine sur deux, puis six cycles supplémentaires de cyclophosphamide et doxorubicine suivie de la répétition de la vincristine-actinomycine [132].

### 3. Le protocole EWI-87 :

Dans ce protocole, tous les patients ont reçu initialement trois cycles de 5 jours d'ifosfamide 1,6 m/m<sup>2</sup>/jour et d'etoposide 100 mg/ m<sup>2</sup>/jour. L'uroprotection au mesna était administré immédiatement 3 et 6 heures après l'administration d'ifosfamide, suivie par trois cycles séquentiels de cyclophosphamide et la doxorubicine comme indiqué dans le protocole EWI-79.

La radiothérapie a été délivré comme suit:

- ✓ Les patients avec des tumeurs primaires <8 cm ainsi que les tumeurs résiduelles microscopiques ont reçu 3 500 à 3 600 cGy.
- ✓ Les tumeurs plus grosses ont reçu 6 000 cGy en fractions biquotidiennes de 120 cGy.

Une chimiothérapie de consolidation consistait en une alternance de cures d'ifosfamide/ étoposide et cyclophosphamide/doxorubicine plus vincristine et d'actinomycine[132].

### 4. Le protocole EURO EWING 99 :

#### • En cas de tumeur localisée :

- On réalisera une polychimiothérapie séquentielle intensive comportant 6 cures de VIDE (Vincristine-Ifosfamide-Doxorubicine-Etoposide) à 3 semaines d'intervalles
- Chirurgie de résection tumorale 3 semaines après la 6eme cure ;
- Après la chirurgie, le traitement post-opératoire dépendra de la réponse histologique [132].

L'anatomopathologiste détaillera la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante selon la **classification de Huvos et Rosen**,[2] en fonction du pourcentage de cellules tumorales viables :



Patient Mauvais Répondeur (MR) :

Grade 1 : peu ou pas de nécrose

Grade 2 : foyers tumoraux histologiquement viables > 10 % masse tumorale

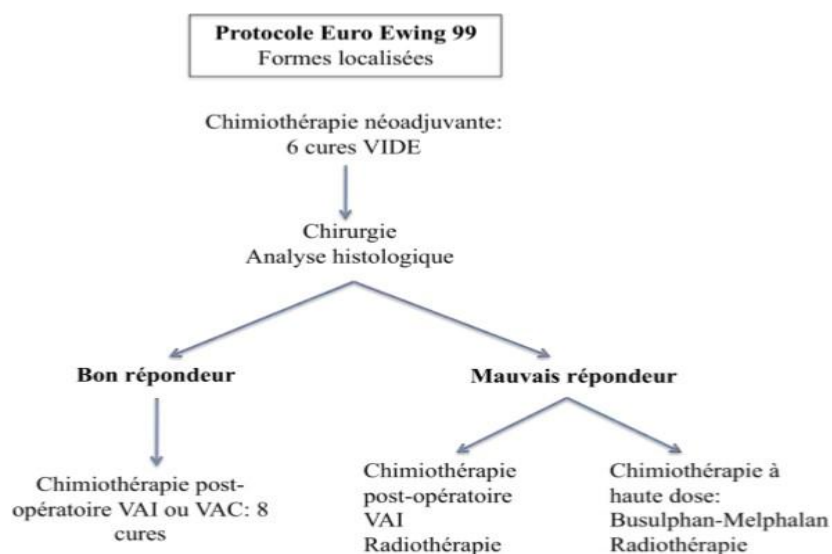
Patient Bon Répondeur (BR) :

Grade 3 : foyers épars de cellules tumorales viables < 10% masse tumorale

Grade 4 : pas de cellules tumorales viables

⇒ En cas de Bon Répondeur (BR), une chimiothérapie conventionnelle sera poursuivie par VAI (Vincristine-Actinomycine-Ifosfamide) ou VAC (Vincristine- Actinomycine-Cyclophosphamide) réalisée toutes les 3 semaines, jusqu'à 8 cures sont possibles.

⇒ En cas de Mauvais Répondeur (MR), une irradiation ainsi qu'une chimiothérapie seront réalisées : le patient recevra soit une chimiothérapie conventionnelle par VAI, soit une chimiothérapie à haute dose par Busulfan-Melphalan.



**Figure 46: schéma de traitement des formes localisées [132].**

- *En cas de forme métastatique pulmonaire :*
  - Chimiothérapie préopératoire par 6 cures de VIDE toutes les 3 semaines ;
  - Évaluation pendant cette chimiothérapie par IRM locorégionale et scannerthoracique de la bonne évolution de la maladie après 2, 4 et 6 cures ;
  - Soit chirurgie de la tumeur primitive et d'éventuels nodules pulmonaires résiduels avec étude de la réponse à la chimiothérapie ;
  - Soit radiothérapie pulmonaire et de la tumeur primitive associé à une chimiothérapie conventionnelle pendant 6 mois, soit chimiothérapie à haute dose associant Busulphan-Melphalan avec support de cellules souches hématopoïétiques [133], [134].
- *En cas de formes métastatiques en dehors des poumons et/ou de la plèvre*
  - La présence de métastases osseuses ou ostéo-médullaires au diagnostic est révélée dans 10 % des cas de tumeur d'Ewing. Cette présence de métastases est associée à un taux de survie sans récurrence à cinq ans de 20 % seulement.
  - Les patients reçoivent 6 cures de VIDE. Le schéma de cure est identique à celui des tumeurs localisées.

## 5. Le protocole EURO EWING 2012 :

Au cours des 30 dernières années, la mise en place de protocoles européens associant la chimiothérapie aux traitements locaux (chirurgie et/ou radiothérapie) a permis d'en améliorer considérablement le pronostic avec des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 60%. La chimiothérapie standard n'est pas définie au niveau international, les Européens et les Américains n'utilisant pas les mêmes combinaisons de traitements (VIDE : vincristine, ifosfamide, doxorubicine et étoposide pour les Européens contre VDC/IE : vincristine-doxorubicine cyclophosphamide et ifosfamide-étoposide pour les Américains).

En Europe, la majorité des patients présentant un sarcome d'Ewing sont traités dans le cadre de l'étude Euro Ewing 1999. Ces patients bénéficient donc systématiquement de la chimiothérapie VIDE (Induction VIDE, consolidation VAI/VAC) qui peut donc être considérée dans ce contexte comme le traitement standard du sarcome d'EWING.

Euro Ewing 2012 propose de comparer ces 2 chimiothérapies afin d'envisager des études communes transatlantiques permettant d'accélérer les progrès dans cette pathologie [132].

### Schéma thérapeutique :

Les médicaments expérimentaux cités ci-dessous sont administrés en IV par perfusions selon les recommandations en vigueur en France.

- Traitements :
- VIDE : Vincristine (1.5 mg/m<sup>2</sup>/cycle), Ifosfamide (9 g/m<sup>2</sup>/cycle), Doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>/cycle), Etoposide (450 mg/m<sup>2</sup>/cycle)
- VDC : Vincristine (2 mg/m<sup>2</sup>/cycle), Doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>/cycle), Cyclophosphamide (1200 mg/m<sup>2</sup>/cycle)
- IE : Ifosfamide (9 g/m<sup>2</sup>/cycle), Etoposide (500 mg/m<sup>2</sup>/cycle)
- VAI : Vincristine (1.5 mg/m<sup>2</sup>/cycle) Actinomycine (1.5 mg/m<sup>2</sup>/cycle), Ifosfamide (6 g/m<sup>2</sup>/cycle)
- VAC : Vincristine (1.5mg/m<sup>2</sup>/cycle), Actinomycine D (1.5mg/m<sup>2</sup>/cycle), Cyclophosphamide (1500 mg/m<sup>2</sup>/cycle)
- VC : Vincristine (2 mg/m<sup>2</sup>/cycle), Cyclophosphamide (1200 mg/m<sup>2</sup>/cycle)

**Résultats :** Les études américaines semblent rapporter une efficacité comparable pour une moindre toxicité.

## 6. Le protocole VDC-IE DOSE DENSE

Il s'agit d'une intensification de la chimiothérapie par raccourcissement d'intervalle entre les cures.

Les patients reçoivent de la vincristine (2 mg/m<sup>2</sup>), de la doxorubicine (75 mg/m<sup>2</sup>) et du cyclophosphamide (1,2 g/m<sup>2</sup>) en alternance avec de l'ifosfamide (9 g/m<sup>2</sup>) et de l'étoposide (500 mg/m<sup>2</sup>) pendant 14 cycles, avec du filgrastim (5 mg/kg par jour ; maximum=300 mg) entre les cycles. Le traitement primaire de la tumeur (chirurgie, radiothérapie ou les deux) devait commencer à la semaine 13 (après quatre cycles dans le protocole standard et six cycles dans le protocole intensifié).

Les études ont montré que pour le sarcome d'Ewing localisé, une chimiothérapie administrée toutes les 2 semaines est plus efficace que celle administrée toutes les 3 semaines, sans augmentation de la toxicité [136].

## 7. Agents modulateurs de l'os :

### • Mode d'action des biphosphonates :

Les biphosphonates, analogues structuraux synthétiques des pyrophosphates inorganiques naturels où l'atome d'oxygène est remplacé par un atome de carbone, se différencient par la nature de leurs chaînes R1 et R2.

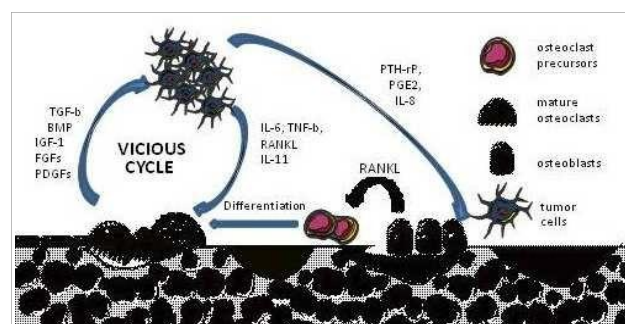
Si la chaîne R1 comprend uniquement un groupement méthyl alors le biphosphonate est qualifié de biphosphonate simple ou de première génération (Clodronate) et si la chaîne R2 comprend un atome d'azote alors le biphosphonate est qualifié d'aminobiphosphonate ou de biphosphonates de deuxième (Pamidronate, Alendronate) ou troisième génération (Risédronate, Ibandronate, Zolédronate).

Ces deux chaînes sont responsables respectivement de l'affinité des biphosphonates pour l'hydroxyapatite de la matrice osseuse et de leurs effets biologiques sur la résorption osseuse.

L'inhibition de la résorption s'effectue grâce à l'activité anti-ostéoclastique des biphosphonates. Ces derniers ont une action directe sur les ostéoclastes en inhibant leur recrutement et en induisant leur apoptose et une action indirecte en inhibant la sécrétion de prostaglandines et d'interleukines par les ostéoblastes bloquant ainsi la stimulation des ostéoclastes [137].

La tumeur d'Ewing étant caractérisée par une résorption osseuse marquée, une thérapeutique ciblant les ostéoclastes responsables de cette résorption telle que les biphosphonates pourrait être porteuse de promesse.

L'association d'un biphosphonate (acide zolédronique) permettrait d'endiguer le cercle vicieux (*Figure 45*) entre la prolifération des cellules tumorales et la résorption osseuse : les cellules tumorales produisent de nombreux facteurs (IL-6, TNF $\beta$ , RANKL, IL-11) qui stimulent l'activité ostéoclastiques. Les ostéoclastes sécrètent à leur tour des facteurs de croissance et des cytokines (TGF $\beta$ , BMP, IGF-1 ; FGFs, PDGF) qui stimulent le développement de la tumeur [137],[138],[139].



**Figure 47 : Cercle vicieux d'auto-stimulation entre les cellules tumorales et les ostéoclastes**

*D'après : GUILLAUME et al [140]*

Les biphosphonates auraient une action complémentaire sur la tumeur osseuse : un effet antitumoral direct en inhibant la résorption osseuse et un effet indirect en inhibant la stimulation des cellules tumorales par les cytokines produites par les ostéoclastes.

Les biphosphonates sont déjà largement associés aux traitements anticancéreux chez l'adulte (métastases osseuses du cancer du sein et de la prostate, myélome) afin de prévenir des complications squelettiques et soulager les douleurs osseuses.

Concernant les tumeurs osseuses, les biphosphonates semblent inhiber l'adhésion, l'invasion, la prolifération des cellules tumorales et induire l'apoptose des cellules tumorales de l'ostéosarcome [138].

- **Qu'en est-il pour le sarcome d'Ewing ?**

Une étude pré clinique menée sur des souris a rapporté les effets thérapeutiques bénéfiques de l'acide zolédronique sur les cellules tumorales du sarcome d'Ewing en montrant un effet inhibiteur sur l'ostéolyse [138].

Dans une autre étude , des expériences in vitro ont été réalisées afin d'évaluer l'effet de l'acide zolédronique sur huit lignées cellulaires issues du sarcome d'Ewing, toutes exprimant le gène de fusion EWS/FLI mais différant par leurs caractéristiques moléculaires (mutation de la p53, délétion de la p16/ink4).

Puis des expérimentations in vivo sur modèle animal (souris) ont été réalisées afin d'étudier l'effet de l'acide zolédronique seul ou en association à l'ifosfamide sur la progression de la tumeur et la survie des animaux.

Les résultats de ces expériences ont montré que :

- Les cellules tumorales du sarcome d'Ewing sont sensibles à l'acide zolédronique quelque soit leur statut moléculaire, mutation ou non

de la p53, délétion ou non de la p16/ink4.

- L'acide zolédronique inhibe la viabilité des cellules tumorales en bloquant leur cycle cellulaire dans la phase S-G2M.
- L'acide zolédronique inhibe fortement la progression des tumeurs osseuses.
- Il existe une action synergique entre l'acide zolédronique et l'ifosfamide.
- L'association de l'acide zolédronique à l'ifosfamide préviendrait des récurrences tumorales osseuses.

Ces résultats suggèrent que les doses de chimiothérapie pourraient être diminuées si elles sont associées à un biphosphonate permettant ainsi de diminuer les effets secondaires des molécules anticancéreuses.

Les biphosphonates pourraient donc être utiles en thérapie adjuvante à la chimiothérapie pour cibler les ostéoclastes et donc diminuer les lésions osseuses associées à la tumeur d'Ewing et pour prévenir le développement de métastases osseuses.

Une inclusion des biphosphonates notamment pour les patients présentant des métastases osseuses au diagnostic. Dans les autres cas, la place des biphosphonates est encore à définir.

Cependant l'utilisation de biphosphonates soulève la question du risque d'ostéonécrose des maxillaires [138], [139], [140].

## 8. La thérapie ciblée:

- **Le ganitumab**

Le ganitumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF1R). Une étude de phase II a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité du ganitumab en

monothérapie chez des patients atteints de tumeurs métastatiques de la famille d'Ewing.

Le ganitumab a été bien toléré et a démontré une activité antitumorale chez les patients atteints d'un sarcome d'Ewing par contre l'étude phase III a été négative [141].

## **D. Recommandations internationales**

### **1. Les recommandations de la NCCN National Comprehensive Cancer Network :**

Devant un sarcome d'Ewing une anamnèse associée à un examen physique ; une IRM ou bien une TDM injectée du site primitif ; un PET SCAN du corps entier ; une TDM thoracique ; une biopsie ainsi que la biologie moléculaire et une étude cytogénétique, le taux de LDH, une consultation de fertilité sont recommandés.

Ensuite une poly chimiothérapie initiale sera administrée pendant au moins 9 semaines à base de VDC/IE (Vincristine–Doxorubicine–Cyclophosphamide–Ifosfamide–Etoposide) 4cures tous les 21 jours en association avec les facteurs de croissance. (Autres protocoles recommandés: VIDE vincristine, ifosfamide, doxorubicine et étoposide, VAI vincristine, dactinomycine ,ifosfamide).

NB.cette polychimiothérapie peut être utilisée même dans les formes métastatiques

Une évaluation sera réalisée par la suite en se basant sur la TDM thoracique, l'IRM ou bien une TDM injectée du site primitif, la radiographie standard ainsi que la scintigraphie osseuse [133].

Trois types de réponses possibles :

- Maladie localisée
- Maladie métastatique
- Maladie progressive



- En cas de maladie localisée/stable /amélioration :
- Trois choix possibles:
  - a) Une resection élargie puis en fonction des marges d'exérèse, si marges positives on opte pour une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie ou bien l'association des deux, si marges négatives on opte pour une chimiothérapie voire une radiothérapie associée si tumeur pelvienne
  - b) Une radiothérapie/une chimiothérapie
  - c) Une amputation dans des certaines cas sélectives

- En cas de maladie progressive :

On opte pour une radiothérapie et/ou une chimiothérapie et /ou un traitement palliatif

- En cas de maladie métastatique :

On définit deux cas de figure:

- a) Contrôle local possible (forme oligométastatique.): exérèse large puis en fonction des marges ,si marges positives on complete par une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie .
- b) Forme disséminée/ métastatique : traitement palliatif

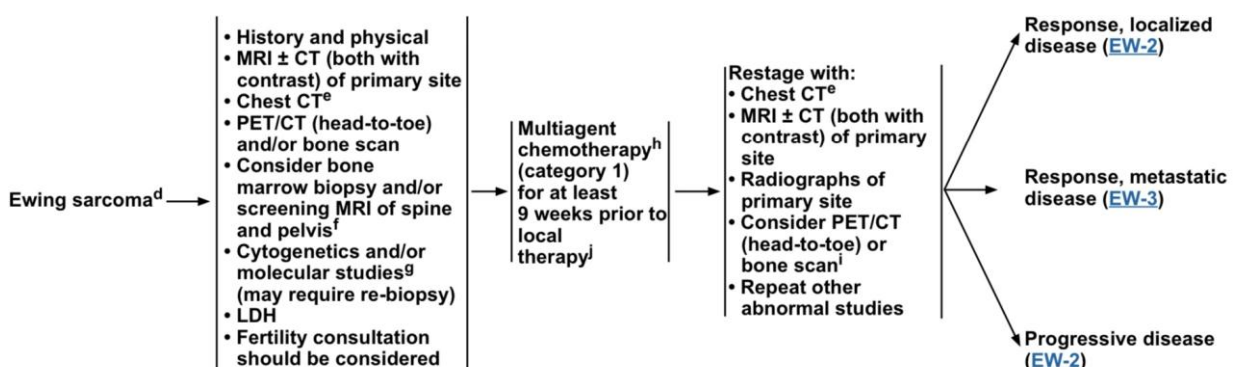


Figure 48: Recommendations de la NCCN [133]

## 2. Selon l'ESMO (Société Européenne d'Oncologie Médicale)

Plusieurs essais cliniques ont montré que la combinaison de la chimiothérapie et de la chirurgie et/ou radiothérapie, a augmenté les taux de survie à 5 ans de <10 % à >60 %.

Malgré un débat animé, la chirurgie complète, lorsque cela est possible, est considérée comme la meilleure modalité de contrôle local.

La radiothérapie doit être appliquée si une chirurgie complète est impossible, et doit être discutée en cas de mauvaise réponse histologique (c'est-à-dire > 10 % de cellules tumorales viables). Dans une grande série, il a été constaté qu'une chirurgie incomplète suivie d'une radiothérapie n'était pas supérieure à la radiothérapie seule. La radiothérapie est appliquée à des doses de 40 à 45 Gy pour résidus et 50-60 Gy pour la maladie macroscopique.

Le traitement des patients atteints d'un SE extra squelettique suit le même principes que pour le SE osseux pourtant la radiothérapie est utilisée plus largement après la chirurgie [134].

Dans notre série :

Tous nos patients ont bénéficié d'une Chimiothérapie d'induction.

**TABLEAU 9 : TYPE ET NOMBRE DE CURES DE CHIMIOTHERAPIE D'INDUCTION**

	protocole	Nb de cycles
PATIENT N° 1	VIDE	4 cures
PATIENT N° 2	VIDE	2 cures
PATIENT N° 3	VIDE	6 cures
PATIENT N° 4	VIDE	9 cures
PATIENT N° 5	VAC-IE	7 cures
PATIENT N° 6	VAC-IE	4 cures
PATIENT N° 7	VAC-IE	7 cures
PATIENT N° 8	VIDE	3 cures
PATIENT N° 9	VAC-IE	7 cures
PATIENT N° 10	VIDE	6 cures
PATIENT N° 11	VAC-IE	6 cures
PATIENT N° 12	VIDE	6 cures
PATIENT N° 13	VAC-IE	6 cures
PATIENT N° 14	VAC-IE	2 cures
PATIENT N° 15	VIDE	6 cures

9 patients ont bénéficié d'une Chimiothérapie de consolidation.

**TABLEAU 10 : TYPE ET NOMBRE DE CURES DE CHIMIOThERAPIE DE CONSOLIDATION**

	protocole	Nb de cycles
PATIENT N° 1	Gemcitabine +Docetaxel	8 cures
PATIENT N° 2	Chimiothérapie métronomique	2 cures
PATIENT N° 3	Non reçue (PDV)	
PATIENT N° 4	VAC-IE puis	9 cures
	Gemcitabine +Docetaxel	5 cures
PATIENT N° 5	Chimiothérapie métronomique	5 cures
PATIENT N° 6	Gemcitabine +Docetaxel	3 cures
PATIENT N° 7	Gemcitabine +Docetaxel Puis Irrinotecan et Témodal	3 cures Nombre de cure non documenté
PATIENT N° 8	Non reçue (PDV)	
PATIENT N° 9	Non reçue (PDV)	
PATIENT N° 10	Non reçue (PDV)	
PATIENT N° 11	Non reçue (Décès)	
PATIENT N° 12	Gemcitabine +Docetaxel	3 cures
PATIENT N° 13	Gemcitabine +Docetaxel	3 cures
PATIENT N° 14	Non reçue (Décès)	
PATIENT N° 15	VIDE	6 cures

## VII. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT :

### A. Complications précoces du traitement :

#### 1. *Complications aiguës de la chimiothérapie :*

Les complications précoces de la chimiothérapie sont essentiellement hématologiques, infectieuses liées à l'aplasie chimio-induite et muqueuses (mucites, diarrhée) [143].

La cardiotoxicité retardée des anthracyclines et la néphrotoxicité possible des produits utilisés doivent aussi être prises en compte. Ainsi, les doses cumulées seront soigneusement calculées afin de ne pas dépasser la valeur seuil au-delà de laquelle, par exemple, une insuffisance cardiaque serait à craindre.

Elles sont principalement résumées **dans le tableau suivant :**

**Tableau 29: Principales complications des agents antimétoprotiques**

D'après : Vidal [142]

Molécules (DCI)	Toxicités précoces
<b>Actinomycine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplasie</li> <li>- Vomissements</li> <li>- Radiosensibilisation</li> </ul>
<b>Busulfan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplasie</li> <li>- Mucite</li> <li>- Maladie veino-occlusive hépatique</li> <li>- Diarrhée</li> <li>- Pneumopathie</li> <li>- Pigmentation cutanée</li> </ul>
<b>Cyclophosphamide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplasie</li> <li>- Vomissements</li> <li>- Alopécie</li> <li>- Mucite</li> <li>- Diarrhée</li> </ul>
<b>Doxorubicine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplasie</li> <li>- Vomissements</li> <li>- Mucite</li> <li>- Diarrhée</li> <li>- Radiosensibilisation</li> <li>- Alopécie</li> </ul>
<b>Etoposide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplasie</li> <li>- Mucite</li> <li>- Diarrhée</li> <li>- Alopécie</li> </ul>
<b>Ifosfamide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplasie</li> <li>- Vomissements</li> </ul>
<b>Melphalan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoplasie médullaire-hématologique</li> <li>- Nausées</li> <li>- Vomissements</li> </ul>
<b>Vincristine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aréflexie</li> <li>- Constipation</li> <li>- Algie (en particulier des mâchoires)</li> <li>- Aplasie</li> <li>- Alopécie</li> <li>- Mucite</li> </ul>

## 2. *Complications de la chirurgie :*

- L'objectif du traitement chirurgical est d'assurer une exérèse complète et de conserver une qualité de vie satisfaisante grâce à des techniques chirurgicales de plus en plus sophistiquées.
- La reconstruction de la paroi thoracique, lors de la résection d'une tumeur d'Ewing touchant plusieurs côtes, pourra faire appel à des lambeaux et à des plaques de tissu résorbables ou non.
- Une atteinte de la hanche, comme du genou ou de l'épaule, impose à la chirurgie réparatrice d'être fonctionnellement acceptable. Le recours à une prothèse est souvent nécessaire. La taille des prothèses est très variable selon l'âge et la maturation de l'enfant, et les prothèses adultes, souvent trop volumineuses, font préférer un appareillage sur mesure.
- L'inconvénient majeur de ces dispositifs mécaniques reste leur tenue à long terme.
- Les complications secondaires immédiates et tardives, favorisées par la chimiothérapie, sont fréquentes (**infections, hématomes, fracture du greffon ou de la prothèse**) et le taux de ré-opération peut atteindre 2,5 par patient [145].

La prise en compte de la croissance de l'enfant est aussi un problème à part entière, et en particulier la croissance des os longs.

- La résection du fémur distal chez un enfant pré-pubère risque d'entraîner une inégalité de longueur d'au moins 7 cm en fin de croissance. Certaines équipes ont recours à des prothèses télescopiques qu'ils allongent progressivement pour compenser cette inégalité [84].
- Malgré les progrès techniques constants, l'amputation d'un membre est parfois préférable pour des raisons oncologiques ou fonctionnelles [144].

### 3. *Complications aiguës de la radiothérapie :*

- Les complications aiguës de la radiothérapie les plus fréquentes touchent essentiellement : la peau, l'intestin et surtout le rectum, l'appareil urinaire, la moelle épinière.
- Plusieurs moyens existent pour limiter l'irradiation des organes de voisinage et éviter les complications précédentes et les effets indésirables tardifs [146].

## **B. Complications tardives et qualité de vie :**

- L'augmentation du nombre de patients guéris justifie l'étude de leur devenir à l'âge adulte.
  - L'évaluation des événements tardifs est difficile.
  - Il existe peu d'études de suivi à plus de dix ans et il s'agit d'études rétrospectives, sans oublier que les complications observées chez les adultes d'aujourd'hui sont le reflet des traitements appliqués il y a 10 ou 20 ans, souvent considérés comme dépassés aujourd'hui.
    - *Récidives et cancers secondaires :*
- Le risque de rechute pèse lourd dans le pronostic de tout cancer. Dans la tumeur d'Ewing, le délai médian est habituellement court, inférieur à dix mois pour les formes métastatiques et environ 18 mois pour les formes localisées.
- Cependant, une particularité des tumeurs d'Ewing est l'existence de rares mais indiscutables récurrences très tardives.
- Plusieurs études montrent, chez des patients suivis au-delà de dix ans, que les risques de récurrence de la tumeur d'Ewing et d'apparition de tumeur secondaire sont comparables.



- La survenue d'une deuxième tumeur est la complication la plus redoutée de la radiothérapie. Certes, le défaut de croissance et les rétractions musculotendineuses secondaires à la radiothérapie sont à craindre d'autant plus, de même que les fractures et les problèmes de consolidations sur un os irradié. Cependant, le risque de deuxième tumeur à 20 ans varie de 5 à 35 % selon les études .
- Il existe une relation entre la dose de radiothérapie reçue (notamment pour des doses supérieures à 60 Gy), l'association d'une chimiothérapie par agents alkylants et l'augmentation de l'incidence des sarcomes secondaires. Les leucémies secondaires (leucémie aiguë myélo-blastique, myélo-dysplasie) surviennent surtout dans les dix ans suivant le diagnostic et sont essentiellement liées à la chimiothérapie. Même si leur incidence est faible (2%), leur pronostic est mauvais.
  - *Fertilité et descendance :*
- Les traitements anticancéreux (notamment les agents alkylants et la radiothérapie) diminuent la fertilité, même s'ils sont administrés chez un enfant pré pubère.
- La fertilité relative des survivants des tumeurs osseuses (tous traitements confondus) est de 85% par rapport aux couples normaux .
- Chez le garçon, il existe une atteinte préférentielle de la spermatogenèse. L'atteinte des cellules germinales induit une stérilité parfois définitive.
- Chez la fille, une diminution du stock des follicules peut survenir avec un risque de ménopause précoce ; réel problème, étant donnée l'augmentation de l'âge de la première grossesse de nos jours.
- Les fortes doses de busulfan, utilisées chez les sujets à haut risque, induisent une insuffisance ovarienne profonde et prolongée nécessitant une hormonothérapie substitutive .

- Les mesures de protection de la fertilité doivent être prises tôt, autant que possible avant le début du traitement. Il est parfois difficile d'aborder ce sujet lors de l'annonce du diagnostic, néanmoins il faut proposer un recueil de sperme avec cryo-préservation pour le garçon pubère et prévoir une ovariopexie chez la fille, si une irradiation pelvienne est nécessaire.
- Malgré les possibles dommages causés par le traitement au niveau des cellules germinales il n'a pas été démontré, dans la descendance des patients guéris et fertiles, une incidence de maladies génétiques sporadiques ou de cancers « non-héréditaires » supérieure à celle de la population générale [88].

On peut donc rassurer les survivants de tumeur d'Ewing désireux d'avoir des enfants.

- *Qualité de vie et devenir psychosocial :*

- Le devenir psychosocial est le résultat des interactions complexes entre les traitements subis, les mesures sociales et le stade de maturité physique et émotionnelle du patient au moment du diagnostic.
- Une étude américaine de 694 survivants de tumeurs des membres inférieurs et du pelvis attire l'attention sur un groupe à risque : les enfants traités après l'âge de 12 ans et ayant subi une amputation. Ces patients ont plus de difficultés que les témoins pour trouver un travail ou terminer leurs études.
- En revanche, il n'a pas été démontré d'excès de troubles psychiatriques.
- L'analyse des questionnaires d'autoévaluation des 9535 survivants des cancers pédiatriques fait ressortir une altération globale de l'état de santé en cas de tumeur osseuse par rapport aux leucémies.

- Il ne faut donc pas négliger les difficultés quotidiennes des adultes guéris d'une tumeur d'Ewing liées aux séquelles du traitement ou de la maladie comme la paraplégie, la scoliose paralytique... Quoi qu'il en soit, une très grande majorité des anciens malades considèrent leur état de santé comme bon.

- *Complications tardives de la radiothérapie :*

- La survenue d'une deuxième tumeur dans les champs d'irradiation en particulier les sarcomes radio induits, ce risque est favorisé par l'utilisation d'agents alkylants.
- Sclérose des tissus mous.
- Trouble de la croissance, avec risque d'inégalité des membres.
- Risque d'épiphyseolyse de la tête fémorale si celle -ci est irradiée.
- La fibrose pulmonaire, en cas d'irradiation thoracique.
- Potentialisation de l'effet cardiotoxique de la doxorubicine.

Enfin l'effet garrot et les lymphoedèmes qui doivent être évités en bannissant l'irradiation circonférentielle des membres

Dans notre étude : En ce qui est des complications de la chimiothérapie 5 patients avaient présenté des effets secondaires type : neutropénie fébrile, mucite ; cystite hémorragique et pan cytopénie.

**TABLEAU 13: COMPLICATIONS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ NOS MALADES**

<i>CAS</i>	<i>COMPLICATIONS AIGUES DE LA CMT</i>
PATIENT N° 1	Mucite grade 1 +thrombopénie
PATIENT N° 6	Cystite hémorragique
PATIENT N° 10	Mucite grade1 + pancytopénie
PATIENT N° 12	Neutropénie fébrile
PATIENT N° 15	Mucite grade1

Les patients (33.33%) ayant reçus une radiothérapie ont développé une toxicité aiguë type radiodermite grade II chez les deux patients, radiodermite grade I chez les deux patients et une cystite grade II chez un seul patient.

**TABLEAU 14: COMPLICATIONS DE LA RADIOTHÉRAPIE CHEZ NOS MALADES**

<i>TOXICITÉ AIGUE DE LA RTH</i>	
<b>PATIENT N° 1</b>	Radiodermite grade II
<b>PATIENT N° 7</b>	Radiodermite + cystite grade II
<b>PATIENT N° 10</b>	Radiodermite grade II
<b>PATIENT N° 11</b>	Radiodermite grade I
<b>PATIENT N° 12</b>	Radiodermite grade I

**Complications tardives du traitement :**

Aucun patient n'a développé de toxicité tardive

## VIII. Surveillance :

Actuellement, la surveillance d'un SE en rémission est basée sur le protocole Euro Ewing 99.

- La surveillance post-thérapeutique a uniquement pour but de déceler le plus précocement possible la survenue de récurrence tumorale locale ou métastatique.
- Elle comprend un examen clinique, un bilan d'imagerie du site tumoral primitif et de dépistage de métastases (radiographie pulmonaire, scintigraphie osseuse).
- Une récurrence locale et/ou métastatique survient dans 30 à 40 % des cas et reste de mauvais pronostic.

Une particularité du sarcome d'Ewing, l'apparition très tardive, après 10 ans de tumeur secondaire (l'exemple du cas N14).

**Tableau 29 : Protocole Euro Ewing 99 de surveillance du SE et des TNEP des os et des tissus mous chez les sujets en rémission complète. [1]**

Examens	1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>ème</sup> , 3 <sup>ème</sup> année	4 <sup>ème</sup> et 5 <sup>ème</sup> année	>6 ans
Examen clinique	3 mois	6 mois	1 an
Radiographie standard pulmonaire	3 mois	6 mois	1 an
TDM/IRM (lésion Primitive +/- métastase)	3 mois	6 mois	1 an
Scintigraphie osseuse	1 an	1 an	2 ans

## **IX. Devenir des patients :**

### **A. Suivi des patients initialement M0 :**

7 malades étaient initialement non métastatiques soit 46.67% de nos patients.

5 de ces malades ont présenté une rechute métastatique et 2 ont présenté une progression métastatique.

Aucun de ces malades n'a présenté de rémission.

#### **1. Rechute métastatique :**

Cinq malades ont présenté une rechute métastatique avec un délai moyen de 12.6mois d'apparition des métastases après la fin de chimiothérapie d'induction.

Le patient N°04 a présenté des métastases osseuses 14 mois après la dernière cure de la chimiothérapie d'induction.

Le patient N°05 a présenté des métastases osseuses 23 mois après la dernière cure de la chimiothérapie d'induction.

Le patient N°09 a présenté des métastases pulmonaires, osseuses et hépatiques 7 mois après la dernière cure de la chimiothérapie d'induction.

Le patient N°10 a présenté des métastases cérébrales et osseuses 9 mois après la dernière cure de la chimiothérapie d'induction.

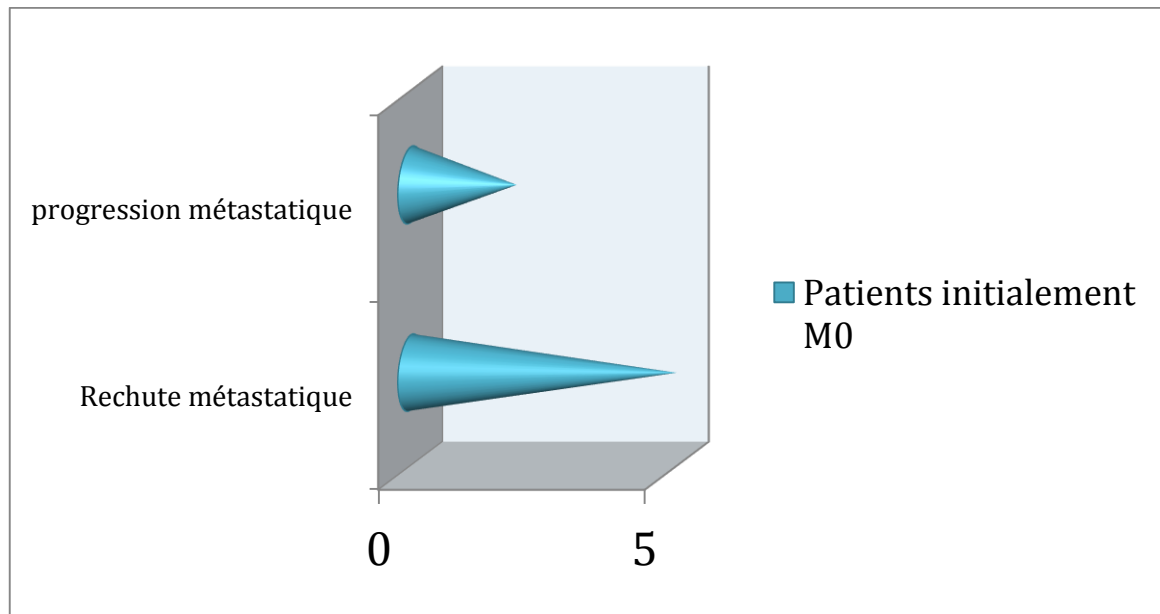
Le patient N°12 a présenté des métastases pulmonaires, péritonéales et ganglionnaire 10 mois après la dernière cure de la chimiothérapie d'induction.

#### **2. Progression métastatique :**

Deux malades ont présenté une progression métastatique avec un délai moyen de 4mois du début de traitement.

Le patient N°01 a présenté une progression pulmonaire après 4 mois du début de traitement.

Le patient N°06 a présenté une progression osseuse après 4 mois du début de traitement.



**Figure 7: Suivi des patients initialement M0**

## **B. Suivi des patients initialement M+ :**

8 patients avaient présenté des métastases au diagnostic initial soit 53.33% de nos malades.

Le patient N°02 avait des métastases osseuses.

Le patient N°03 avait des métastases ganglionnaires et osseuses.

Le patient N°07 avait des métastases pulmonaires.

Le patient N°08 avait des métastases pulmonaires et osseuses.

Le patient N°11 a présenté une infiltration médullaire.

Le patient N°13 avait une métastase pleurale.

Le patient N°14 avait des métastases pulmonaires.

Le patient N°15 avait des métastases pulmonaires.

7 patients n'avaient pas de métastases au diagnostic initial soit 46.67% de nos malades.

### 1. Régression métastatique :

Le patient N°08 avait présenté une régression de ses localisations secondaires pulmonaires (disparition complète).

Le patient N°13 avait présenté une régression de ses localisations secondaires pulmonaires et pleurales (régression en nombre et en taille).

### 2. Stabilité métastatique :

Le patient N°03 avait présenté une stabilité de ses localisations secondaires ganglionnaires et osseuses.

Le patient N°14 avait présenté une stabilité de ses localisations secondaires pulmonaires.

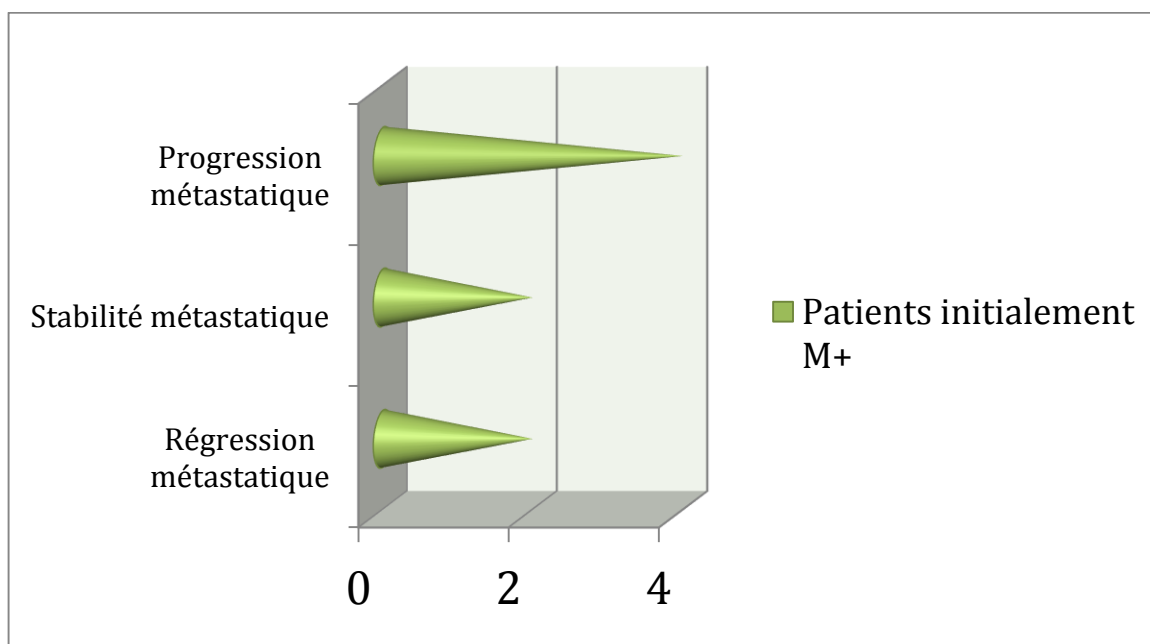
### 3. Progression métastatique :

Le patient N°02 avait présenté une progression métastatique osseuse (apparition d'une métastase mandibulaire secondaire).

Le patient N°07 avait présenté une progression métastatique pulmonaire, pleurale.

Le patient N°11 avait présenté une progression métastatique cérébrale.

Le patient N°15 avait présenté une progression métastatique pulmonaire.



**Figure 8 : Suivi des patients initialement M+ :**



**C. Les patients perdus de vue :**

6 malades ont été perdus de vue (les patients N°1, 2, 3, 4, 6,15) soit 40% de nos malades.

**D. Décès :**

9 malades sont décédés (les patients N°5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,14) soit 60% de nos malades.

La survie globale chez ces malades était de l'ordre de **14.8 mois**.

La date de décès ainsi que la cause n'ont pas été documentée.

# CONCLUSION

Le sarcome d'Ewing est une tumeur maligne qui se développe fréquemment dans le tissu osseux et rarement dans les parties molles.

Ce sont des sarcomes agressifs appartenant à la grande famille morphologique des tumeurs à cellules rondes basophiles.

Le sarcome d'Ewing reste une maladie relativement rare.

Il s'agit d'une pathologie de l'enfant dans sa localisation osseuse et de l'adulte jeune dans sa localisation extra osseuse.

Son tableau clinique est aspécifique, il comprend généralement des douleurs et une tuméfaction. Devant l'apparition de ces signes, le recours à l'imagerie moderne doit se faire le plus tôt possible pour orienter rapidement la biopsie qu'est l'élément clé de diagnostic.

Si le diagnostic de sarcome d'Ewing peut être suspecté devant la morphologie et l'expression membranaire du CD99, la biologie moléculaire est actuellement indispensable pour avoir un diagnostic de certitude et classer la tumeur parmi les Ewing à transcrits classiques, ou parmi les nouveaux variants, ou les Ewing-like voire dans la catégorie des sarcomes à cellules rondes inclassées en l'absence d'anomalie moléculaire connue.

La détermination des facteurs pronostiques est obligatoire, ce qui permettra de guider l'attitude thérapeutique à rappeler, le volume de la tumeur, son site initiale, l'âge du patient et la réponse histologique à la chimiothérapie d'induction.

Son traitement est défini par le protocole Euro-Ewing 99 ; il comprend une Chimiothérapie néoadjuvante, une chirurgie carcinologique, l'association ou non d'une radiothérapie et une chimiothérapie adjuvante.

La radiothérapie garde toujours ses indications dans le traitement du sarcome d'Ewing ; surtout des tumeurs inextirpables chirurgicalement, mais aussi en complément de l'exérèse pour aider au contrôle locorégional.

Le but des traitements actuels est de diminuer les séquelles directement liées aux thérapeutiques dans les formes dites de bon pronostic et d'améliorer les résultats du traitement des formes dites de mauvais pronostic, dont les taux de survie restent actuellement décevants.

Beaucoup de patients, cependant, meurent encore de l'évolution de leur tumeur. Il faut donc, non seulement, sensibiliser les médecins pour que le diagnostic soit aussi précoce que possible, mais aussi continuer à améliorer les traitements

# RESUME

## Résumé

La tumeur d'Ewing est une tumeur essentiellement osseuse, maligne, primitive de l'enfant et l'adulte jeune correspondant à la forme indifférenciée des tumeurs neuro-ectodermiques périphériques.

C'est la seconde tumeur osseuse maligne la plus fréquente derrière l'ostéosarcome.

Le sarcome d'Ewing est une tumeur maligne qui siège préférentiellement au niveau des os plats et s'accompagne souvent d'une importante extension dans les tissus mous. Tous les os de l'organisme peuvent être atteints, avec une nette prédominance du membre inférieur (60% des atteintes).

Les signes révélateurs dépendent de la localisation : allant d'une simple douleur osseuse, masse localisée, impotence fonctionnelle totale ou d'emblée des signes métastatiques.

L'imagerie est essentielle pour le diagnostic ainsi que pour le bilan d'extension.

Son diagnostic repose actuellement sur l'histologie et sur les données de la biologie moléculaire

Le traitement actuel comprend un traitement général, la chimiothérapie, et un traitement local, chirurgie et radiothérapie.

La radiothérapie tiens une place capitale dans le traitement du sarcome d'Ewing ; surtout des tumeurs inextirpables chirurgicalement, mais aussi en complément de l'exérèse pour aider au contrôle locorégional.

Son pronostic a été significativement amélioré en associant la poly-chimiothérapie à la chirurgie.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 15 cas colligés au service de Radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès sur une période s'étalant sur une période de 9 ans allant de janvier 2012 à décembre 2020

L'étude a intéressé les différents aspects épidémiologiques cliniques,

radiologiques, thérapeutiques et évolutifs de cette affection à travers nos malades.

## Summary

Ewing's tumor is an essentially a bone tumor, malignant and primitive of children and young adults corresponding to the undifferentiated form of peripheral neuroectodermal tumors. It is the second most common malignant bone tumor behind osteosarcoma.

Ewing's sarcoma is a malignant tumor that preferentially sits in flat bones and is often accompanied by a significant extension into the soft tissues. All the bones of the body can be affected, with a clear predominance of the lower limb (60% of damage).

The revealing signs depend on the location: ranging from simple bone pain, localized mass, total functional impotence or immediately metastatic signs.

Imaging is essential for the diagnosis as well as for the staging assessment.

Its diagnosis is currently based on histology and molecular biology data.

Current treatment includes general treatment, chemotherapy, and local treatment, surgery and radiotherapy.

Radiotherapy plays a key role in the treatment of Ewing's sarcoma; especially tumors that cannot be removed surgically, but also in addition to excision to help with locoregional control.

Its prognosis was significantly improved by combining poly-chemotherapy with surgery.

Our work is a retrospective study of 15 cases collected in the Radiotherapy department of the CHU HASSAN II in Fez over a period spanning 9 years from 2012 to 2020.

The study concerned the various clinical, radiological, therapeutic and evolutionary epidemiological aspects of this affection through our patients.

## ملخص

غرن إوينغ هو ورم عظمي وخبيث يصيب الأطفال والشباب وينتمي إلى مجموعة أورام الادمية الظاهرية .

يصيب هذا الورم العظام المسطحة وغالبًا ما يكون مصحوبًا بامتداد كبير في الأنسجة الرخوة، يمكن لهذا الورم أن يصيب جميع عظام الجسم، إلا أننا نلاحظ نسبة إصابة كبيرة للاطراف السفلية (60% من مجموع عدد الإصابات).

يعد هذا الورم ثاني أكثر أورام العظام الخبيثة شيوعًا بعد الغرن العظمي.

من بين الاعراض الاستباقية لهذا المرض : آلام العظام ،ورم موضعي ،عجز وظيفي و في بعض الاحيان علامات تدل علي مرحلة متطورة من المرض.

تعتبر الاشعة السينية خطوة ضرورية للتشخيص وكذلك لتقييم مرحلة المرض و يتم اتبات تشخيص هذا المرض اعتمادا على على بيانات الأنسجة والبيولوجيا الجزيئية.

يشمل العلاج الحالي: العلاج الكيميائي، الجراحة والعلاج الإشعاعي.

يلعب العلاج الإشعاعي دورًا رئيسيًا في علاج أورام إوينغ خاصة تلك التي لا يمكن إزالتها جراحياً. تم تحسين هذا الأخير بشكل ملحوظ من خلال الجمع بين العلاج الكيميائي المتعدد والجراحة.

عملنا عبارة عن دراسة بأثر رجعي لـ 15 حالة تم جمعها في قسم العلاج الإشعاعي بالمستشفى

الجامعي الحسن الثاني بفاس على مدى 9 سنوات من يناير 2012 إلى ديسمبر 2020



# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. « Sarcomes à cellules rondes primitifs osseux ».  
<https://www.edimark.fr/correspondances-onco-theranostic/sarcomes-a-cellules-rondes-primitifs-osseux>.
- [2]. Dr Taoufik,. « Sarcome d'Ewing ». Medix cours de médecine en ligne – Encyclopédie Médicale (blog). <https://www.medixdz.com/cours/sarcome-ewing-locomoteur.php>.
- [3].<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/1723/M2102010.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- [4]. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733564/document>
- [5].<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/17761/M4322019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [6].« Référence Tumeurs d'Ewing et PNET ». <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/tumeurs-d-ewing-et-pnet>.
- [7]. « Sarcome d'Ewing ». In Wikipédia,  
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sarcome\\_d%27Ewing&oldid=186202565](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sarcome_d%27Ewing&oldid=186202565).
- [8]. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2015/these154-15.pdf>
- [9] .« Anti-CD99 CE/IVD pour IHC – Pathologies des tissus mous Clinisciences ».  
<https://www.clinisciences.com/achat/cat-anti-cd99-ce-ivd-pour-ihc-pathologies-4474.html>.
- [10]. Édition professionnelle du Manuel MSD. « Neuroblastome – Pédiatrie ».  
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/cancers-p%C3%A9diatriques/neuroblastome>.
- [11]. <https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/ref-oncomip-2017-biologie-moleculaire.pdf>
- [12].« Sarcome d'Ewing – EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/article/742575/sarcome-d-ewing>.

- [13] .PhD, Lor Randall, MD, FACS; George Calvert, MD; Holly Spraker, MD and Stephen Lessnick MD. « Sarcome d'Ewing: Diagnostic, Traitement et Pronostic ». Liddy Shriver Sarcoma Initiative.  
<http://sarcomahelp.org/translate/fr-sarcome-ewing.html>.
- [14].« Pronostic et survie pour le sarcome d'Ewing chez l'enfant | Société canadienne du cancer ». <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/bone-childhood/prognosis-and-survival/prognostic-factors-for-ewing-sarcoma>.
- [15] . « Adolescents and Young Adults (AYAs) with Cancer – National Cancer Institute ». CgvArticle, 15 mai 2015. Nciglobal,ncienterprise.  
<https://www.cancer.gov/types/aya>.
- [16]. Altschuler, Claudine, Mona Alimi–Ade, Eve Desmedt, Isabelle Gabelle–Flandin, Laurence Azais, Emmanuel Bansard, et Sylvie Bidon. « Membres du groupe de travail », s. d., 36.
- [17] .<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03510173/document>
- [18]. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2010/these83-10.pdf>
- [19].<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/329/M1282013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [20].<http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/poly-anatomie-pathologique.pdf>
- [21].« Sarcome d'Ewing | Gustave Roussy ».  
<https://www.gustaveroussy.fr/fr/sarcome-ewing>.
- [22]. Une dernière larme. « Sarcome d'Ewing | Taux de survie chez les enfants atteints du cancer ». <https://unedernierelarme.fr/resources/le-sarcome-dewing-cest-100-cas-par-an-et-20-de-taux-de-survie/>.
- [23]. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2016/these104-16.pdf>
- [24]. Sirvent N, Kanold J, Levy C, Oberlin O. Non metastatic ewing's sarcoma of the ribs : the french society of pediatric oncology experience. Eur J Cancer. 2002; 38: 561–7

- [25]. « Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2099751/>.
- [26]. [https://www.journalijar.com/uploads/5fd365f9e0142\\_IJAR-34199.pdf](https://www.journalijar.com/uploads/5fd365f9e0142_IJAR-34199.pdf)
- [27]. <https://www.esmo.org/content/download/111132/1942331/file/FR-Sarcomes-Osseux-Guide-pour-les-Patients.pdf>
- [28]. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2011/these109-11.pdf>
- [29]. « Le sarcome d'Ewing parotidien, une localisation rare de sarcome d'Ewing extra-osseux: un cas clinique et revue de la littérature ». <https://www.clinical-medicine.panafrican-med-journal.com/content/article/2/109/full/>.
- [30]. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/730/M0362009.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [31]. Pritchard, D. J., D. C. Dahlin, R. T. Dauphine, W. F. Taylor, et J. W. Beabout. « Ewing's Sarcoma. A Clinicopathological and Statistical Analysis of Patients Surviving Five Years or Longer ». The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume 57, no 1 (janvier 1975): 10-16.
- [32]. Radeos.org. « Fiche maladie : Sarcome d'Ewing ». [https://www.radeos.org/maladie/fiche-sarcome-dewing\\_79.html](https://www.radeos.org/maladie/fiche-sarcome-dewing_79.html).
- [33]. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/730/M0362009.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [34]. Karmoun, Souhaila. « Sarcome d'Ewing à propos de 05 cas. », 2016. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15930>.
- [35]. Skandaji, Mohamed Amine. « le sarcome d'Ewing costal chez l'enfant (à propos de 09 cas). », 2017. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15833>.
- [36]. Masson, Elsevier. « Localisations pelviennes des sarcomes d'Ewing et des ostéosarcomes : à propos de 31 cas ». EM-Consulte.. <https://www.em-consulte.com/article/147777/localisations-pelviennes-des-sarcomes-d-ewing-et-d>.

- [37]. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2010/these83-10.pdf>
- [38]. Masson, Elsevier. « Sarcome d'Ewing ». EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/21980/sarcome-d-ewing>.
- [39]. « Lytic bone lesions – revised Lodwick classification | Radiology Case | Radiopaedia.org ». <https://radiopaedia.org/cases/lytic-bone-lesions-revised-lodwick-classification?lang=us>.
- [40]. « Tumeurs os – [sémio] Ostéolyse (Lodwick) – PinkyBone ». <https://www.pinkybone.com/tumeurs-os-semio-osteolyse-lodwick/>.
- [41]. « OA-WS-49 Imagerie du sarcome d'Ewing (a propos de 18 cas) – ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0221036309761955>.
- [42]. [https://formation.gustaveroussy.fr/courses/DUCC/document/2248\\_xid\\_Module\\_3\\_\\_\\_Tumeurs\\_Genito-urinaires\\_\\_\\_\\_Soins\\_de\\_Support\\_DELETED\\_1006/2254\\_xid\\_Module\\_7\\_\\_\\_Sarcomes\\_et\\_tumeurs\\_mesenchymateuses/17387\\_xid EMC\\_SBT\\_Membres\\_2013.pdf](https://formation.gustaveroussy.fr/courses/DUCC/document/2248_xid_Module_3___Tumeurs_Genito-urinaires____Soins_de_Support_DELETED_1006/2254_xid_Module_7___Sarcomes_et_tumeurs_mesenchymateuses/17387_xid EMC_SBT_Membres_2013.pdf)
- [43]. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2011/these109-11.pdf>
- [44]. « La SFMN – La scintigraphie osseuse ». <https://www.sfmn.org/index.php/69-societe/guides-et-recommandations/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/210-la-scintigraphie-osseuse?showall=1>.
- [45]. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/341/M0832011.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [46]. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/fimarad\\_argumentaire\\_pnds\\_ebh\\_v3\\_\\_lq\\_20102021.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/fimarad_argumentaire_pnds_ebh_v3__lq_20102021.pdf)
- [47]. <file:///Users/mac/Downloads/M0562012.pdf>
- [48]. <http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/poly-anatomie-pathologique.pdf>
- [49]. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/631/M0922012.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- [50]. [http://www.codage.ext.cnamts.fr/f\\_mediam/fo/nabm/DOC.pdf](http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf)
- [51]. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2014/these49-14.pdf>
- [52]. « Principes du traitement chirurgical des tumeurs osseuses malignes primitives – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps ».  
<https://www.academie-medecine.fr/principes-du-traitement-chirurgical-des-tumeurs-osseuses-malignes-primitives/>.
- [53]. « Sonde EWSR1 pour la FISH CE/IVD – Sarcomes Clinisciences ».  
<https://www.clinisciences.com/achat/cat-sonde-ewsr1-pour-la-fish-ce-ivd-4973.html>.
- [54]. Kouda, Francois, Amal Akammar, Mustapha Iken, Meriem Haloua, Badreeddine Alami, Youssef Lamrani, Mustapha Maaroufi, et Meryem Boubbou. « Le sarcome d'Ewing parotidien, une localisation rare de sarcome d'Ewing extra-osseux: un cas clinique et revue de la littérature ». PAMJ – Clinical Medicine 2, no 109 (13 mars 2020). <https://doi.org/10.11604/pamj-cm.2020.2.109.21937>.
- [55]. <https://ia800709.us.archive.org/14/items/PathologieGnrle/Pathologie%20g%C3%A9n%C3%A9rale.pdf>
- [56]. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2020/these150-20.pdf>
- [57]. « Sarcomes à cellules rondes primitifs osseux ».  
<https://www.edimark.fr/correspondances-onco-theranostic/sarcomes-a-cellules-rondes-primitifs-osseux>
- [58]. [https://sarcomabcb.org/doc/Recommandations\\_IHC.pdf](https://sarcomabcb.org/doc/Recommandations_IHC.pdf)
- [59]. « Anti-CD99 CE/IVD pour IHC – Pathologies des tissus mous Clinisciences ».  
<https://www.clinisciences.com/achat/cat-anti-cd99-ce-ivd-pour-ihc-pathologies-4474.html>.
- [60]. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734310/document>
- [61]. Yumpu.com. « LES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL – Toubkal ».  
yumpu.com. <https://www.yumpu.com/fr/document/view/48492272/les-tumeurs-du-systeme-nerveux-central-toubkal>.

- [62]. <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/NSE.pdf>
- [63]. « Anti-ERG CE/IVD pour IHC – pathologies uro-génitales Clinisciences ». <https://www.clinisciences.com/achat/cat-anti-erg-ce-ivd-pour-ihc-pathologies-4339.html>.
- [64]. <http://www.sfpathol.org/media/pdf/histoseminaire-microbiopsie-tissus-mous-04-nov-2019-1.pdf>
- [65]. Orth, Martin F., Tilman L. B. Hölting, Marlene Dallmayer, Fabienne S. Wehweck, Tanja Paul, Julian Musa, Michaela C. Baldauf, et al. « High Specificity of BCL11B and GLG1 for EWSR1-FLI1 and EWSR1-ERG Positive Ewing Sarcoma ». *Cancers* 12, no 3 (10 mars 2020): E644. <https://doi.org/10.3390/cancers12030644>.
- [66]. <https://www.smacot.ma/revue/Archives/rmacot-45.pdf>
- [67]. Downing, J. R., D. R. Head, D. M. Parham, E. C. Douglass, M. G. Hulshof, M. P. Link, T. A. Motroni, H. E. Grier, A. M. Curcio-Brint, et D. N. Shapiro. « Detection of the (11;22)(Q24;Q12) Translocation of Ewing's Sarcoma and Peripheral Neuroectodermal Tumor by Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction ». *The American Journal of Pathology* 143, no 5 (novembre 1993): 1294-1300.
- [68]. Tirode, Franck, Karine Laud-Duval, et Olivier Delattre. « Origine cellulaire des tumeurs d'Ewing – Un coin de voile est levé ». *médecine/sciences* 24, no 3 (1 mars 2008): 248-51. <https://doi.org/10.1051/medsci/2008243248>.
- [69]. Kaneko, Y., H. Kobayashi, M. Handa, N. Satake, et N. Maseki. « EWS-ERG Fusion Transcript Produced by Chromosomal Insertion in a Ewing Sarcoma ». *Genes, Chromosomes & Cancer* 18, no 3 (mars 1997): 228-31.
- [70]. Renard, Caroline, et Dominique Ranchère-Vince. « Tumeurs de la famille Ewing/PNET : vers un nouveau paradigme ? » *Annales de Pathologie, Tumeurs des tissus mous*, 35, no 1 (1 janvier 2015): 86-97. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2014.11.001>.

- [71]. Masson, Elsevier. « Tumeurs de la famille Ewing/PNET : vers un nouveau paradigme ? » EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/949585/tumeurs-de-la-famille-ewingpnet-vers-un-nouveau-p>.
- [72]. « Sonde CIC pour l'HIS CE/IVD – Sarcomes Clinisciences . <https://www.clinisciences.com/achat/cat-sonde-cic-pour-l-his-ce-ivd-sarcomes-4963.html>.
- [73]. [https://www.sfip-radiopediatrie.org/wp-content/uploads/2018/07/tanase\\_trousseau\\_2014-1.pdf](https://www.sfip-radiopediatrie.org/wp-content/uploads/2018/07/tanase_trousseau_2014-1.pdf)
- [74]. « Cours »..[http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_64/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_64/site/html/1.html)
- [75]. Huvos AG. Ewing's sarcoma. In: Huvos AG ed. Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 523-552.
- [76]. Unni KK. Ewing's tumor. In: Unni K ed. Dahlin's bone tumors. General aspects and data on 11, 087 cases. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 249-261.
- [77]. VANEL D, SHAPEERO L. Bone In: VANEL D, STARK D. Imaging strategies in oncology. Marin Dunitz, London 1993: 375-407.
- [78]. MIETTINEN M, LEHTO V-P, VIRTANEN I. Histogenesis of Ewing's sarcoma. An evaluation of intermediate filaments and endothelial cell markers. Virchows arch (cell Pathol) 1982, 41: 277-284.
- [79]. STANDARS, OPTIONS et RECOMMANDATIONS. Sarcomes des tissus mous et ostéosarcomes. Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer. Volume 1. Arnette Blaskwell, 1995.
- [80]. « L'hétérogénéité du sarcome d'Ewing mieux comprise grâce à la technologie single cell et l'IA | Institut Curie ». <https://curie.fr/actualite/publication/lheterogeneite-du-sarcome-dewing-mieux-comprise-grace-la-technologie-single>.



- [81]. « Sarcome d'Ewing chez les enfants et les adolescents ».  
<https://together.stjude.org/fr-fr/à-propos-du-cancer-pédiatrique/types/ewing-sarcoma.html>.
- [82]. Lee, Sid. « Diagnostic du cancer des os ». Société canadienne du cancer.<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/bone/diagnosis>.
- [83]. « Molecular Approaches to Diagnosis in Ewing Sarcoma: RT-PCR – PubMed ».<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326095/>.
- [84]. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01081598/document>
- [85]. « Sarcome d'Ewing : vers une nouvelle cible thérapeutique ? | Institut Curie ».  
<https://curie.fr/page/sarcome-dewing-vers-une-nouvelle-cible-therapeutique>.
- [86]. Gustave Roussy. « Sarcome d'Ewing ».  
<https://www.gustaveroussy.fr/fr/sarcome-ewing>.
- [87]. Tumeurs osseuses malignes : prise en charge globale : 61-67  
In : SALES DE GAUZY J., DARODES Ph., CAHUZAC J.-Ph., LEBARBIER P.
- [89]. RUBIE H. Tumeurs osseuses malignes : prise en charge globale : 61-67 In :  
SALES DE GAUZY J., DARODES Ph., CAHUZAC J.-Ph., LEBARBIER P. Les tumeurs malignes de l'enfant. Tumeurs osseuses malignes. Tumeurs des tissus mous malignes et agressives. Ed : Sauramps médical 2004
- [90]. COTTERILL S.J., AHRENS S., PAULUSSEN M. et al  
Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. J. Clin. Oncol. 2000
- [91]. LE DELEY M.C.  
Ewing's tumour. EICESS-SFOP population. Patients treated by chemotherapy alone before surgery. Roissy : EE meeting : 1998

**[92].SCHLEIERMACHER G.**

Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing tumor. J. Clin. Oncol. 2003 ; 21 : 85–91

**[93]. TIRODE F., LAUD-DUVAL K., PRIEUR A., et al**

Mesenchymal stem cell features of Ewing tumors. Cancer Cell 2011 ; 11 (5) : 421–429

**[94].SCHLEIERMACHER G.**

Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing tumor. J. Clin. Oncol. 2003 ; 21 : 85–91

**[95].MASCARD E., GASPAR N., GUINEBRETIERE JM.**

Sarcome d'Ewing.

Encycl. Méd. Chir. Appareil locomoteur, 2012 ; 7 (4) : 1–13

**[96].MASCARD E., GASPAR N., GUINEBRETIERE JM.**

Sarcome d'Ewing.

Encycl. Méd. Chir. Appareil locomoteur, 2012 ; 7 (4) : 1–13

**[97].LADENSTEIN R., PÖTSCHGER U., LE DELEY M.C. et al**

Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma : results of the Euro-EWING 99 trial. J. Clin. Oncol. 2010 ; 28 (20) : 3284–3291

**[98]. LE DELEY M.C.**

Ewing's tumour. EICESS-SFOP population. Patients treated by chemotherapy alone before surgery. Roissy : EE meeting : 1998

**[99].ABUDU A., MANGHAM DC., REYNOLDS GM. et al**

Overexpression of p53 protein in primary Ewing's sarcoma of bone : relationship to tumour stage, response and prognosis.

Br. J. Cancer 1999 ; 79 (718) : 1185–1189

[100] .BAUNIN C., RUBI H., SALES DE GAUZY J.

Sarcome d'Ewing.

Encycl. Méd. Chir., Radiodiagnostic – Neuroradiologie – Appareil locomoteur  
2001 ; 31-520 A-50 : 9p

[101] .GOMEZ-BROUCHET A., BOUVIER C., DECOUVELAERE A-V. et al

Rôle du pathologiste dans la prise en charge des tumeurs osseuses primitives  
malignes : ostéosarcome et tumeurs de la famille Ewing après traitement  
néoadjuvant.

Ann. Pathol. 2011 ; 31 : 455-465

[102].LONGHI A., FERRARI S., TAMBURINI A. et al

Late effects of chemotherapy and radiotherapy in osteosarcoma and Ewing  
sarcoma patients. Cancer 2012 ; 118 (20) : 5050-5059

[103]. BACCI G.

Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with  
adjuvant chemotherapy : analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico  
Rizzoli.

J. Clin. Oncol. 2000 ; 18 : 4-11

[104]. BACCI G.

Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with  
adjuvant chemotherapy : analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico  
Rizzoli.

J. Clin. Oncol. 2000 ; 18 : 4-11

[105]. FERRARI S.

Nonmetastatic Ewing family tumors : high-dose chemotherapy with stem cell  
rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma  
Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. Ann. Oncol. 2011 ; 22 :  
1221-1227

- [106]. « Ewing Sarcoma: An Eponym Window to History ».  
<https://www.hindawi.com/journals/sarcoma/2011/457532/>.
- [107]. « Surgery for Ewing Tumors | American Cancer Society ».  
<https://www.cancer.org/cancer/ewing-tumor/treating/surgery.html>.
- [108]. <https://expertisesarcome.org/wp-content/uploads/2020/01/Recommandations-rechutes-Ewing-SFCE-GSF-GETO-d%C3%A9cembre-2019.pdf>
- [109]. Ducassou, A., C. Llacer, P. Sargos, L. Moureau-Zabotto, M. -P. Sunyach, J. Thariat, et C. Le Péchoux. « Place de la radiothérapie dans la prise en charge des sarcomes ». *Cancer/Radiothérapie*, 32e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique, 25, no 6 (1 octobre 2021): 598-602.  
<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.06.008>.
- [110]. Anderton, Jennifer, Veronica Moroz, Perrine Marec-Bérard, Nathalie Gaspar, Valerie Laurence, Javier Martín-Broto, Ana Sastre, et al. « International randomised controlled trial for the treatment of newly diagnosed EWING sarcoma family of tumours - EURO EWING 2012 Protocol ». *Trials* 21, no 1 (17 janvier 2020): 96. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-4026-8>.
- [111]. <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/crctu/ee2012/EE2012-Protocol-version-5.0-02Jun2017.pdf>
- [112]. « Cours ». [http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_64/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_64/site/html/1.html)
- [113]. [https://oer.uclouvain.be/jspui/bitstream/20.500.12279/248/1/Thomas%20Sc%20hubert\\_Tumeurs%20malignes%20de%20l'appareil%20locomoteur.pdf](https://oer.uclouvain.be/jspui/bitstream/20.500.12279/248/1/Thomas%20Sc%20hubert_Tumeurs%20malignes%20de%20l'appareil%20locomoteur.pdf)
- [114]. Sandoval C, Meyer W. H. Parham D.M et Al.  
Out-come in 43 children presenting with metastatic Ewing's sarcoma, The St. Jude Research Hospital Experience. 1962 to 1992. *Med. Pediatr. Oncol* 1996; 26: 180-5.

- [115]. Courpied JP. Curetage-comblement. In: Tomeno B, Forest M. Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur. Paris : Shering-Plough, 1994:791-798
- [116]. Marcove RC, Lyden JP, Huvos AG, Bullough PB. Giant cell tumors treated by cryosurgery. J Bone J Surg [Am] 1973 ; 55:1633-1644
- [117]. P. Journeau, G. Dautel, P. Lascombes. Prise en charge chirurgicale des tumeurs osseuses chez l'enfant. Surgical management of paediatric malignant bone tumours. PP. 3 à 8. Annales françaises d'anesthésie et réanimation 25 (2006)
- [118]. Enneking WF, Maale GE. The effect of contamination of wounds during the surgical resection of neoplasms. Cancer 1988 ; 62 (7) : 1251-1256  
inadvertent tumor musculoskeletal
- [119]. Sales de Gauzy J., Accadbled F., Aziz A., Knorr G., Darodes P. Résection-reconstruction dans les tumeurs osseuses malignes chez l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Orthopédie-Traumatologie, 44- 100, 2009.
- [120]. Dr Zoubir KARA. Service d'orthopédie CHU de Blida- Algérie Traitement conservateur des tumeurs osseuses malignes primitives des membres (2009) PP. 2 à 93.
- [121]. Pierre Mary ; Service d'orthopédie et de chirurgie réparatrice de l'enfant Hôpital d'enfants A. Trousseau Paris. Chirurgie des tumeurs osseuses : Les nouvelles techniques pp 1-3, 2006, société française chirurgie traumatologique et orthopédique.
- [122]. Lee MY; Finn HA; Lazda VA; Thistlethwaite JR; Simon MA. Bone allografts are immunogenic and may preclude subsequent organ transplants. Clin Orthop; 1997; 340; 215-219.
- [123]. Baldini E, Lapidus M, Wang Q, Manola J, Orgill D, Pomahac B, et al. Predictors for major wound complications following preoperative radiotherapy and surgery for soft-tissue sarcoma of the extremities and trunk: importance of tumor proximity to skin surface. Ann Surg Oncol 2013

- [124]. Ph. Vichard, E. Gagneux. Traitement chirurgical des tumeurs des os EMC Appareil locomoteur, 14- 701, 2001 p (1, 2).
- [125]. La croissance du pied utilisé comme genou après gyroplastie pour tumeurs osseuses. Daniel Vanel, Jennifer Kreshak, Marco Gambarotti, Marco Manfrini. Institut Rizzoli. Bologne. Italie
- [126]. « Les principes de la radiothérapie ».  
[https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/1-radiotherapie-principes.aspx#.YgL\\_ImDjI0o](https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/1-radiotherapie-principes.aspx#.YgL_ImDjI0o).
- [127]. « Le traitement par radiothérapie : le scanner dosimétrique, la dosimétrie, le traitement et les effets secondaires ». <http://www.ccg.m.fr/radiotherapie-scanner-dosimetrie-traitement>.
- [128]. « Techniques – Radiothérapie ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Techniques>.
- [129]. « InfoCancer – ARCAGY – GINECO – Traitements – Traitements locorégionaux – Radiothérapie – Les modalités pratiques ».  
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/radiotherapie/le-traitement.html/>.
- [130]. « La protonthérapie | Institut Curie ». <https://curie.fr/dossier-pedagogique/la-protontherapie>. HABRAND J.-L. et OBERLIN O.
- [131]. Radiothérapie en oncologie pédiatrique : principes, innovations et perspectives ; 5 : 48-56 In : KALIFA C., OBERLIN O., PEIN F., HARTMANN O., LEMERLE J. Cancers de l'enfant. Ed: Médecine-Sciences Flammarion. Collection Pédiatrie. 2008
- [132]. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Euro-E.W.I.N.G 99 European Ewing tumor Working Initiative of National Groups. Ewing tumour Studies 1999. Protocole de traitement des tumeurs d'Ewing : essais randomisés avec évaluation médico-économique. Version française, 8ème version. 2003. Investigateur principal pour la France : Dr O. OBERLIN  
Disponible sur <http://www.oncauvergne.fr/>

- [133]. « Treatment by Cancer Type ». [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1).
- [134]. « European Society for Medical Oncology ». <https://www.esmo.org/>.
- [135]. VIDAL Fiches médicaments.  
Disponible sur <http://evidal.fr/home.html>
- [136]. THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE NHS FOUNDATION TRUST  
[https://www.clatterbridgecc.nhs.uk/application/files/1915/1196/7714/Vincristine\\_Doxorubicin\\_Cyclophosphamide>Ifosfamide\\_\\_Etoposide\\_Accelerated\\_VD\\_CIE\\_Sarcoma\\_Protocol\\_V1.1.pdf](https://www.clatterbridgecc.nhs.uk/application/files/1915/1196/7714/Vincristine_Doxorubicin_Cyclophosphamide>Ifosfamide__Etoposide_Accelerated_VD_CIE_Sarcoma_Protocol_V1.1.pdf)
- [137]. CHENG A., DALY C.G., LOGAN R.M. et al  
Alveolar bone end the bisphosphonates. Aust. Dent. J. 2009 ; 54 (1) : 51–61
- [138]. CHRISTOU J., JOHNSON A.R., HODGSON J.A  
Bisphosphonates–related osteonecrosis of the jaw and its relevance to children – a review. Int. J. Paediatr. Dent. 2013 ; 23 : 330–337
- [139]. CLEZARDIN P., GLIGOROV J., DELMAS P.  
Mécanismes d'action des biphosphonates sur les cellules tumorales et perspectives d'utilisation dans le traitement de l'osteolyse maligne.  
Rev. Rhum. 2000 ; 67 (1) : 38–36
- [140]. GUILLAUME A., ODRI M.D., CORRADINI N. et al.  
Combination of zoledronic acid with chemotherapy in mouse : preclinical models of Ewing's sarcoma. Disponible sur : <http://sarcomahelp.org>
- [141]. « Phase II study of ganitumab, a fully human anti–type–1 insulin–like growth factor receptor antibody, in patients with metastatic Ewing family tumors or desmoplastic small round cell tumors – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508822/>.
- [142]. VIENNET D.  
Les kystes odontologiques d'origine dentaire.  
Enseignements de Médecine et de Chirurgie buccale odontologique. 2010–2011

[143]. TROTTI A, BELLM LA, EPSTEIN JB.

Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review.

Radiother. Oncol. 2003 ; 66 : 253–262

[144]. Tillman RM, Grimer RJ, Carter SR, et al. Growing endoprostheses for primary malignant bone tumors. Semin Surg Oncol 1997; 13: 41–8.

[145]. Schwameis E, Dminkus M, Krepler P, et al. Reconstruction of the pelvis after tumor resection in children and adolescent. Clin Ortho Rel Res 2002; 402: 220– 35.

[146]. THOMAS C. et DONADIEU J. Histiocytose langerhansienne ; 27 : 314–320

In : KALIFA C., OBERLIN O., PEIN F., HARTMANN O., LEMERLE J. Cancers de l'enfant. Ed :

Médecine–Sciences Flammarion. Collection Pédiatrie. 2008





أطروحة رقم 22/064

سنة 2022

# غرن إيوينغ عند الأطفال والشباب:

تجربة قسم علم العلاج بالأشعة بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس  
( بصدد 15 حالات )  
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/02/24

من طرف

الآنسة نهيلة طنيفس

المزودة في 1996/06/08 بقلعة سراغنة

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

غرن إيوينغ - العلاج الإشعاعي - العلاج الكيميائي - الجراحة - التشريح المرضي - البيولوجيا الجزيئية

### اللجنة

السيد مولاي عبد الرحمن عفيقي ..... الرئيس  
أستاذ في جراحة الأطفال

السيدة بحافة ثريا ..... المشرفة  
أستاذة في علم المعالجة بالأشعة

السيدة ليلى شباني .....  
أستاذة في علم التشريح المرضي

السيد محمد الإدريسي .....  
أستاذ مبرز في علم الجروح والتجبير

السيدة وصال الحسني .....  
أستاذة في علم المعالجة بالأشعة

عضوة مشاركة