



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°312/21

RHABDOMYOSARCOME DES MEMBRES :

Étude épidémiologique, radiologique et thérapeutique

(A propos de 04 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/12/2021

PAR

Mr. YACINE HAMID-ALLAH

Né le 02 Octobre 1995 à Missour

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Rhabdomyosarcome – Sarcomes des tissus mous – Diagnostic–Traitement

JURY

M. EL MRINI ABDELMAJI..... PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR

Professeur de Traumatologie-orthopédie

M. EL IBRAHIMI ABDELHALIM

Professeur de Traumatologie-orthopédie

Mme. CHBANI LAILA.....

Professeur d'Anatomie pathologique

M. EL IDRISSE MOHAMMED.....

Professeur agrégé de Traumatologie-orthopédie

JUGES

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	1
LISTE DES ABREVIATION.....	5
INTRODUCTION	6
PATIENTS ET METHODES.....	9
I. PATIENTS	10
1. Critères d'inclusion.....	10
2. Critères d'exclusion.....	10
3. Considérations éthiques	10
II. METHODES	11
RESULTAT.....	13
I. Observations	14
II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE.....	34
A. Répartition en fonction de l'âge	34
B. Répartition en fonction du sexe.....	35
C. Répartition selon le siège	35
III. ETUDE CLINIQUE.....	36
A. Délai diagnostic	36
B. Les signes révélateurs	36
C. L'examen clinique	37
1. Caractéristiques de la tuméfaction	37
a. Taille.....	37
b. Limites	37
c. Consistance.....	37
d. Mobilité.....	37
e. Sensibilité.....	37
2. Extension locorégionale.....	38
a. Atteinte cutanée	38
b. Atteinte ganglionnaire	38
c. Atteinte vasculo– nerveuse	38
3. Examen général.....	38

IV. ANATOMOPATHOLOGIE	39
A. Aspects Microscopiques et immunohistochimie (IHC)	39
V. TRAITEMENT	41
VI. SUIVI	42
A. Rémission	42
B. Récidive	42
C. Métastases	42
D. Mortalité	42
DISCUSSION	43
I. Définition	44
II. ÉPIDÉMIOLOGIE	45
A. Epidémiologie générale des rhabdomyosarcomes	45
1. Caractères généraux	45
2. Selon le type histologique	45
B. Epidémiologie des rhabdomyosarcomes des membres	46
1. Fréquence	46
2. L'âge	46
3. Sexe	46
4. Clinique	47
a. Délai de consultation	47
b. Signes révélateurs.....	47
c. Taille tumorale	48
d. Localisation	48
III. ETHIOPATHOGENIE	50
A. Circonstances favorisantes	50
B. Anomalies et altérations génétiques	50
1. Rôle du proto-oncogènes MET	50
2. Altération de l'activité de la protéine p53	50
3. Anomalies génétiques suivant les types histologiques	51
a. Rhabdomyosarcome épithélial	51
4. Facteurs familiaux	52

a. Syndrome de Li–Fraumeni	52
b. Neurofibromatose	53
c. Syndrome de Gorlin–Goltz	53
IV. ANATOMOPATHOLOGIE	55
A. Classification	55
1. Classification de l’OMS 2002	55
2. Grade histologique	58
3. Classifications des rhabdomyosarcomes	60
B. DIAGNOSTIQUE DE CERTITUDE	62
1. Anatomie pathologie	62
2. Immunohistochimie	70
C. DIAGNOSTIC DIFFERENCIAL	73
V. TRAITEMENT	74
A. BUTS	74
B. MOYENS	75
C. NOUVEAUX TRAITEMENT	97
D. INDICATIONS	99
E. ELEMENTS PRONOSTIQUE	114
CONCLUSION	116
RESUME	118
ANNEXES	124
BIBLIOGRAPHIE.....	140

LISTE DES ABREVIATION

RMS	: Rhabdomyosarcome
STM	: Sarcomes des tissus mous
FNCLCC	: Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
UICC	: Universal integrated circuit card
AJC	: American joint committee
INO	: Institut national d'oncologie
OMS	: Organisation mondiale de la santé
RX	: Radiographie
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
TEP	: Tomographie par émission de positions
TNF	: Tumor necrosis factor
PCR	: Polymerase chain reaction
AEG	: Altération de l'état général
CVC	: Circulation veineuse collatérale
RTE	: Radiothérapie externe
FDR	: Facteurs de risque
LPS	: Liposarcome
ADN	: Acide désoxyribonucléique
CHU	: Centre hospitalier universitaire
MFH	: malignant fibrous histiocyctomas.

INTRODUCTION

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs dans lesquelles des cellules cancéreuses malignes se forment dans les tissus mous du corps, tels que les muscles, les tendons, les tissus profonds de la peau, les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques, les nerfs et les tissus qui entourent les articulations.

Bien qu'ils puissent se former n'importe où sur le corps, les parties les plus courantes sont la tête, le cou, les bras, les jambes, le tronc, l'abdomen et le rétro-péritoine. Dans notre étude nous nous intéresseront uniquement aux sarcomes des membres et notamment le rhabdomyosarcome des membres.

Il peut y avoir des tumeurs des tissus mous bénignes, intermédiaires ou malignes. Lorsque nous parlons de sarcomes, nous parlons de tumeurs malignes.

Le rhabdomyosarcome est une tumeur maligne des tissus mous qui se développe à partir des cellules musculaires striées. Elle peut se développer n'importe où dans le corps, y compris dans des sites où il n'existe pas de tissu musculaire strié.

On distingue deux formes histologiques principales : le type embryonnaire (80 % des cas) et le type alvéolaire (15–20 %).

La cause du rhabdomyosarcome est inconnue, mais une cause génétique est très souvent associée au type alvéolaire.

Après la tête, le cou et l'appareil génito-urinaire, les membres constituent le 3^{ème} site de développement des RMS.

Le diagnostic positif est suspecté par l'imagerie de résonance magnétique et confirmé par la suite par l'histologie qui pose le diagnostic de certitude.

Le traitement de base des rhabdomyosarcomes est la chirurgie, en post opératoire, la radiothérapie permet de réduire le taux de récurrence locale, alors que la chimiothérapie est d'utilité limitée.

Les gestes chirurgicaux réalisés dont notre formation était de deux types : traitement conservateur (biopsie chirurgicale, exérèse large et amputation) et traitement mutilant.

Chaque cas de notre étude a été discuté au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) réunissant oncologues, radiologues, anatomopathologistes, radiothérapeutes et chirurgiens traumatologues.

Ce travail a pour but d'analyser les RMS des extrémités, leur épidémiologie, leur manifestation clinique et radiologique ainsi que les protocoles thérapeutiques.

PATIENTS ET METHODES

I. PATIENTS:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive analytique, portant sur 4 cas de malades atteints de rhabdomyosarcome des extrémités colligés au sien du service de chirurgie ostéoarticulaire B4 du CHU Hassan II de Fès ;

Sur une période de 5 ans allant de janvier 2016 au décembre 2020 ; dont l'objectif était d'analyser le profil épidémiologique, Déterminer les caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques, thérapeutiques et pronostiques des malades rhabdomyosarcome de l'appareil locomoteur au CHU Hassan II de Fès inclus dans notre étude

1. Critères d'inclusion:

Ont été inclus les dans cette étude :

Tous les patients d'âge supérieur à 15 ans ;

Pris en charge dans le service de chirurgie ostéoarticulaire B4 entre janvier 2016 à décembre 2020 ; pour tumeurs des extrémités.

Avec une preuve histologique de rabdomyosarcome obligatoire.

2. Critères d'exclusion:

Ont été exclus de l'étude :

Les cas pédiatriques ;

RMS d'autres localisations ;

3. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des Patients et de la confidentialité de leurs informations

Répondant à la déclaration d'Helsinki (Annexe 1) [58]

II. METHODES :

En se basant sur les données recueillies à partir des dossiers médicaux des malades inclus dans l'étude une fiche d'Exploitation a été remplie (Annexe 2).

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

1. Service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II où on a pu obtenir plusieurs comptes rendus des examens anatomo-pathologiques effectués chez nos malades.
2. Service de Radiologie du CHU Hassan II où on a eu accès aux dossiers et aux interprétations radiologiques des malades diagnostiqués initialement dans le service de radiologie puis transférés au service de traumatologie orthopédie II
3. Service d'oncologie-radiothérapie du CHU Hassan II où on a eu accès aux dossiers de prise en charge (complément thérapeutique) et suivi des malades opérés (l'évolution de la maladie), aussi des dossiers des malades diagnostiqués initialement au service d'Oncologie Radiothérapie puis adressés au service de Traumatologie Orthopédie II.

La fiche d'Exploitation comporte les données :

Anonymat

Motif de consultation

Antécédents

Les signes Cliniques

Examens para clinique

Bilan d'extension

Stratégies thérapeutiques

Suivi

Nous avons analysé les variables quantitatives et qualitatives, les résultats s'exprimant en pourcentage (%) et en moyennes.

Nous avons ensuite entamé une analyse statistique descriptive.

RESULTAT

I. Observations :

Cas 1

Identité :

Mr N.K âgé de 22ans, originaire et habitant à Meknès, bénéficiaire du régime d'assistance médicale (RAMED)

Motif de Consultation :

Tuméfaction de la cuisse gauche

ANTECIDENTS (ATCD) :

* médicaux : pas d'antécédents pathologiques médicales

*chirurgicaux : jamais opéré

HISTOIRE DE LA MALADIE (HDM) :

Remonte à 10 mois par l'apparition d'une masse au niveau de la cuisse gauche pour laquelle le patient a été opéré au prive le 16/11/2016, l'évolution a été marqué par la réapparition de la masse il y a 4 mois, amaigrissement chiffré à 10 kg sans signe d'inflammation en regard, le tous évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général, patient fut adressé au CHU-Fès pour complément de prise en charge, patient admis sans documents de sa pathologie.

Examen clinique (à l'admission) :

Examen générale :

Patient conscient, stable sur les plans hémodynamique (tension artériel (TA) 120/64, fréquence cardiaque (FC) 86) et respiratoire apyrétique (température (T) 37 C°), classe 1 selon l'échelle de l'organisation mondiale de la santé de performance et l'état général (OMS 1)

examen locomoteur :

*présence d'une masse de la face postérieure de la cuisse gauche dure fixe au plan superficiel et profond mal limité centrée de la cicatrice de l'ancienne chirurgie

Examen para clinique :

***RADIOGRAPHIE THORACIQUE :**

Sans anomalie

* **TDM de la cuisse gauche :**

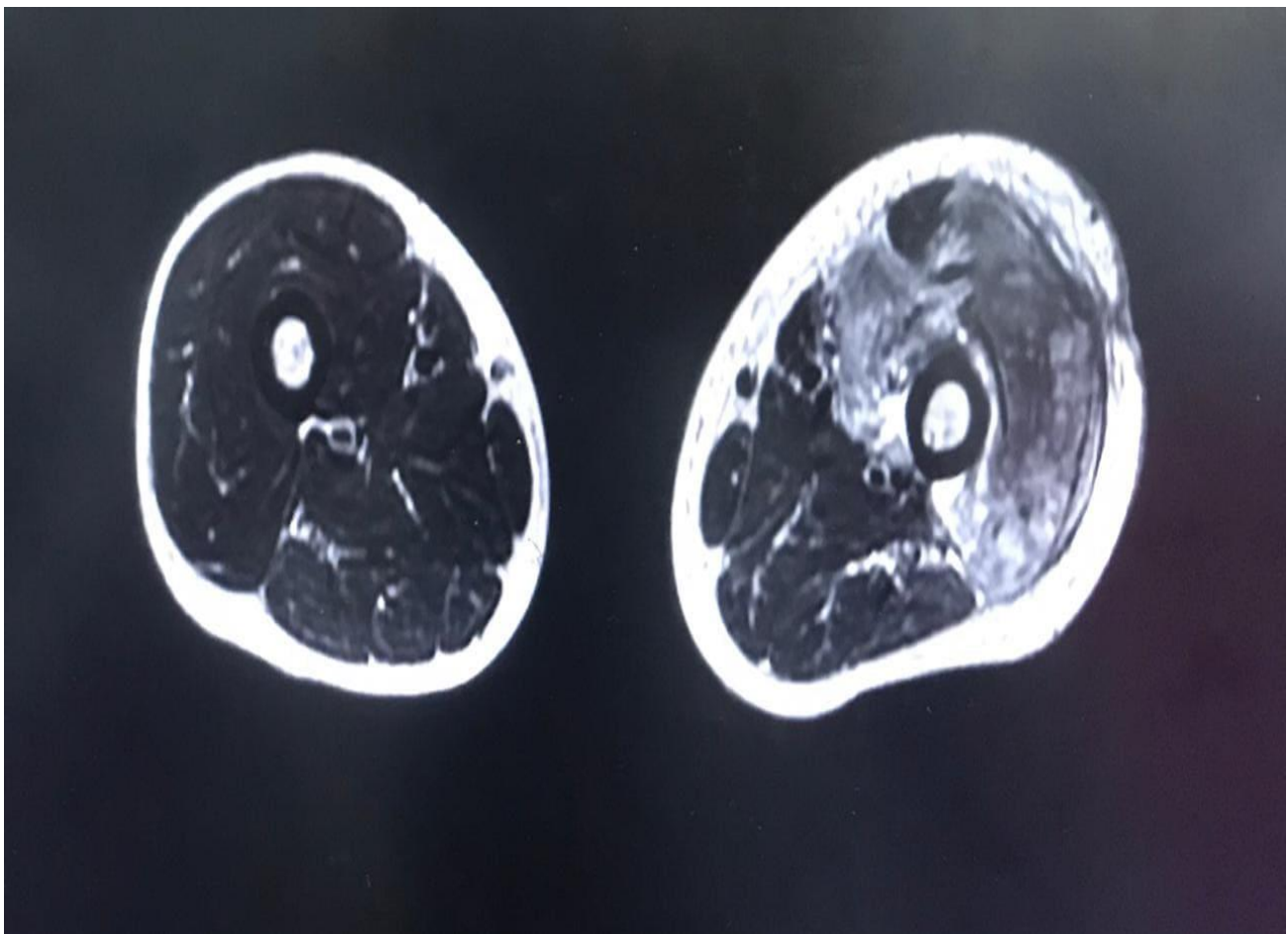
TDM de la cuisse objective une masse de plus de 9cm de long et de plus de 4.5cm de large bien encapsulée et enchâssée dans l'espace inter-aponévrotique du semi tendineux et du biceps fémoral.(ICONE 1)



ICONE 1 : coupe transversal passe par la cuisse montre une masse bien encapsulée et enchâssée dans l'espace inter-aponévrotique du semi tendineux et du biceps fémoral

*IRM de la cuisse le 07/04/17 au CHU :

IRM de la cuisse met en évidence la présence au niveau de la loge crurale postérieure gauche au niveau du compartiment inter-aponévrotique et sur le trajet du nerf grand sciatique d'une formation tissulaire décrite en hypo signal T, hyper signal T2, non modifiée en séquence FATSAT, rehaussée de façon hétérogène et intense après contraste. Elle est en capsulée, de contours lobulés et garde des interfaces nettes avec les muscles avoisinants. Elle reste à distance du pédicule fémoral et du fémur (ICONE 2, 3).



ICONE 2 : coupe transversal de cuisse en séquence T2 montre une formation tissulaire, en capsulée, de contours lobulés et garde des interfaces nettes avec les muscles avoisinants



ICONE 3 : coupe coronal de la cuisse en séquence T1 montre la présence d'une masse au niveau de la loge crurale postérieure gauche au niveau du compartiment inter-aponévrotique et sur le trajet du nerf grand sciatique.

***anatomie pathologie (faite au prive) :**

Aspect en faveur d'une prolifération fusent évoquant en 1er un schwanome.la Relecture au CHU (vu la récive qui n'est pas retrouve au schwanome) : aspect histologique et immunohistochimique (IHC) oriente vers un rhabdomyosarcome embryonnaire à cellules fusiformes (figure 6, 7).

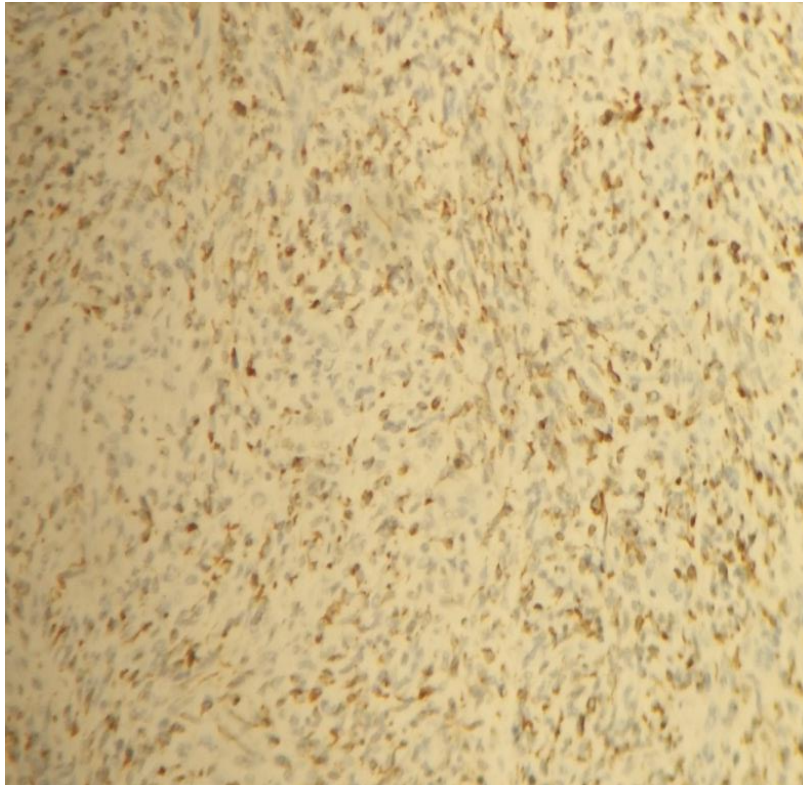


Figure 6 : RMS embryonnaire: immunohistochimie: Marquage des cellules tumorales par la desmine (x200).

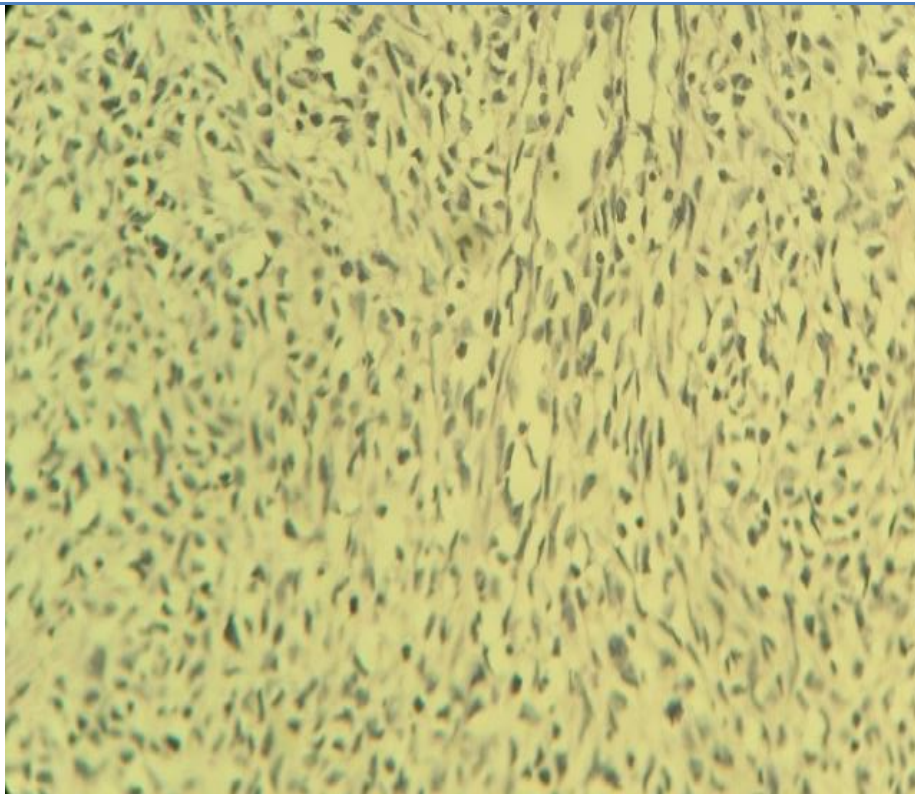


Figure 7 : RMS embryonnaire: Prolifération tumorale maligne composée de cellules fusiformes atypiques (HESx200).

***Tomodensitométrie thoraco–abdomino–pelvienne (TDM TAP) :**

TDM TAP fait de le cadre de bilan d'extension montre une lésion tissulaire sous cutanée de la paroi thoracique antérieur gauche, en rapport probablement avec schwannome

Absence d'autre anomalie à l'étage TAP

CAT :

Décision de 1ere réunion de concentration pluridisciplinaire (RCP) était de mis le patient sous Radiothérapie (RTE) puis chimiothérapie type Ifosfamide+etoposide

décision de 2eme RCP était de faire une amputation refusée par le patient et qui décède suite à l'aggravation de son état général

le patient traité au CHU entre 01/08/2017 a 19/06/2018 (10 mois)

Cas 2

Identité :

Mlle M.N âgée de 24 ans, célibataire, sans profession

Motif de consultation :

Tuméfaction du genou droit

ATCD :

* médicaux : pas d'antécédents pathologique médical

*chirurgicaux : jamais opéré

HDM :

Remuante a 3 mois par l'installation d'une tuméfaction du genou droit, augmentant progressivement de volume associé à une douleur et impotence fonctionnelle du membre inferieur droit, le tout évoluant dans un contexte d'AEG. La patiente a consulté au prive, ayant bénéficié d'une IRM du membre Et d'une biopsie de la tumeur

Examen clinique :

Examen général :

Patiente consciente stable sur le plan hémodynamique TA 130/70, T 37,5 C°, dyspnéique saturé à 85% à l'air ambiant, classe 4 selon l'échelle de l'OMS de performance et de l'état général (OMS 4)

Examen pleuro-pulmonaire :

Vibration vocal diminué

Murmure vésiculaire diminué

Matite à la percussion bilatérale

Examen cutanée muqueuse :

Présence de traces d'éruptions cutanées généralisées.

Examen locomoteur :

L'examen des membres inférieurs trouve une énorme masse au niveau du genou droit, tuméfaction de jambe et de cheville droit.

Examen para clinique :

RADIOGRAPHIE THORACIQUE :

Pleurésie bilatéral de moyenne abondance

TDM de la cuisse au prive :

TDM de la cuisse montre un volumineux processus tissulaire de la cuisse gauche hétérogène,

Mesure 18*10 cm rehausse au produit de contraste

IRM de la cuisse au prive :

L'IRM de la cuisse met en évidence la présence d'un processus tumoral de 1/3 inférieur de cuisse étendue au genou fusent évoque un rhabdomyosarcome à confronter au dossier clinique et anatomo-biologique

Anatomie pathologie :

L'étude d'aspect histologique et immunohistochimie montre un rhabdomyosarcome de type embryonnaire variante fusocellulaire, grade III de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) (figure 8).

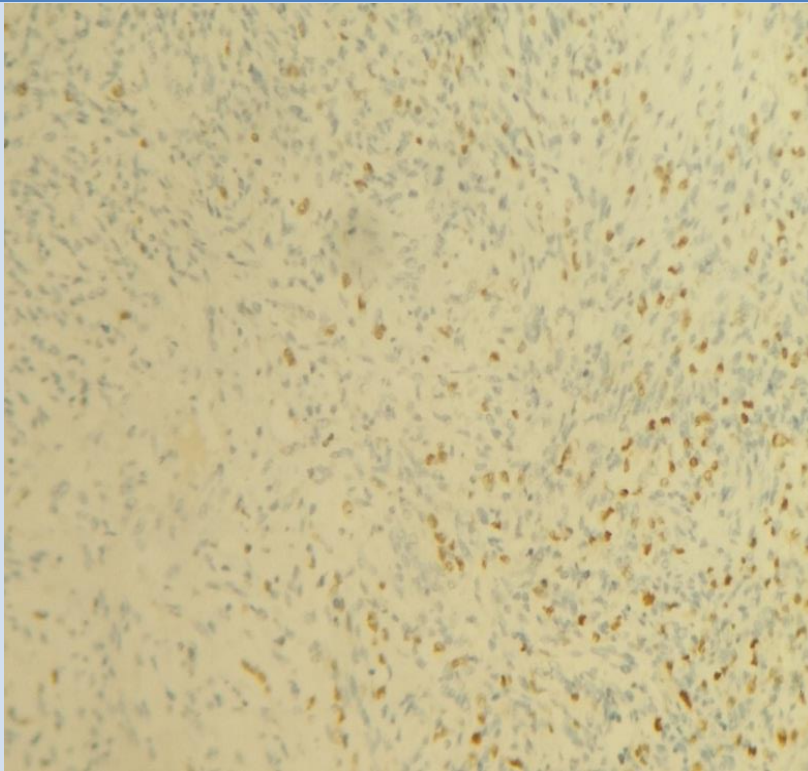


Figure 8 : RMS embryonnaire : immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine (x200).

TDM TAP :

TDM TAP fait dans le cadre de bilan d'extension montre un épanchement pleural et scissure bilatérales de grande abondance avec un épaississement nodulaire pleural, nodules et masses pulmonaires en rapport avec des localisations secondaires masse para vertébrale en regard de D12 responsable d'un tassement vertébral avec lyse des deux lames et extension endo canalaire

CAT :

- *Hospitalisation, Récupérer les résultats d'IRM, Morphine à la SAP, Oxygénothérapie
- *Patiente décède suite à la détresse respiratoire (métastase pulmonaire et pleural)
- * la patiente traitée au CHU entre 23/03/2017 a 02/10/2017 (7 mois)

Cas 3

Identité :

Patient âgé de 15 ans, originaire et habitant à Fès, bénéficiaire du régime d'assistance médicale (RAMED).

Motif de consultation :

Polyarthralgies

ATCD :

* médicaux : pas d'antécédent de pathologies médicales

* chirurgicaux : jamais opéré

HDM :

remonte à 8 semaines par l'installation progressive des polyarthralgies (épaule , genou , hanche) , le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffré et d'altération de l'état général ce qui a motivé la famille à consulter à Hôpital Ibn el Khatib où il a été hospitalisé pendant 16 jours au service de la médecine interne pour une fièvre prolongée , durant son hospitalisation l'évolution a été marquée par l'aggravation de la tuméfaction du membre inférieur gauche , puis le malade fut référé au CHU-Fès pour prise en charge .

Examen clinique :

Examen général:

Trouve un patient conscient Glasgow coma scale (GCS) à 15, stable sur les plans HD et respiratoire, classe 2 selon l'échelle de l'OMS de performance et d'état général (OMS 2)

Examen ostéo-articulaire:

Membre inférieur gauche augmenté de volume, rouge chaud et douloureux. Cicatrice

de la biopsie suintante sans issu de pus. Tuméfaction en regard de l'épaule droit, de consistance dur et douloureuse limitant la mobilisation avec des lésions cutanés en regard

Examen para clinique :

Radiographie thoracique :

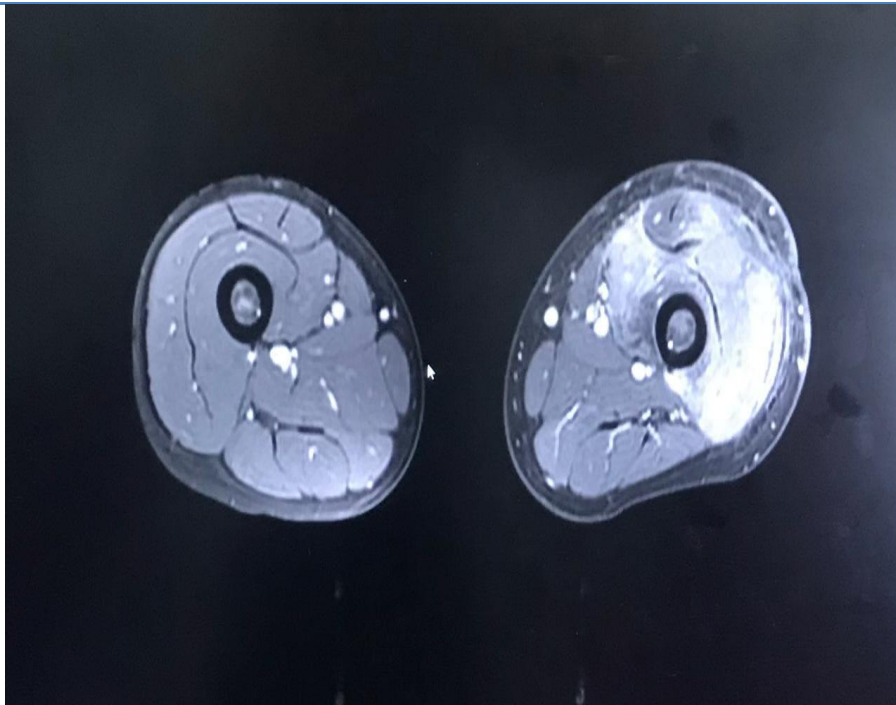
Sans anomalie

TDM de cuisse :

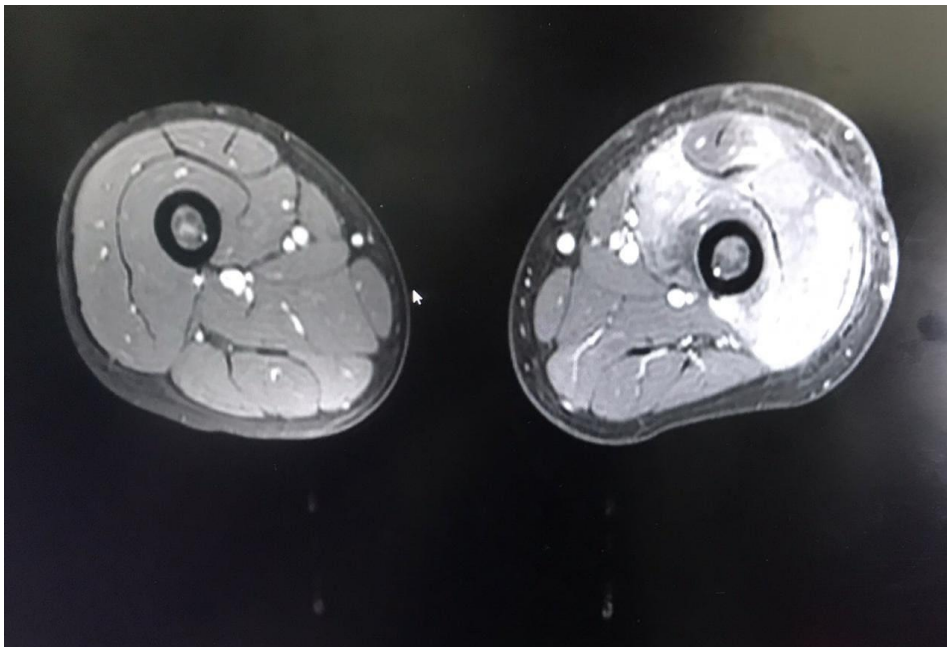
TDM de la cuisse montre un Volumineux processus tissulaire de la cuisse gauche hétérogène, après contraste et mesurant 148*114 mm de diamètre traverse et antéro postérieure. Il associé une infiltration de la graisse de voisinage et un épissant du revêtement cutané arrivant à 20 mm d'épaisseur maximale. Ce processus englobe des branches vasculaires de l'artère fémorale profonde qui reste perméable et il respecte la corticale osseuse en regard.

IRM de la cuisse :

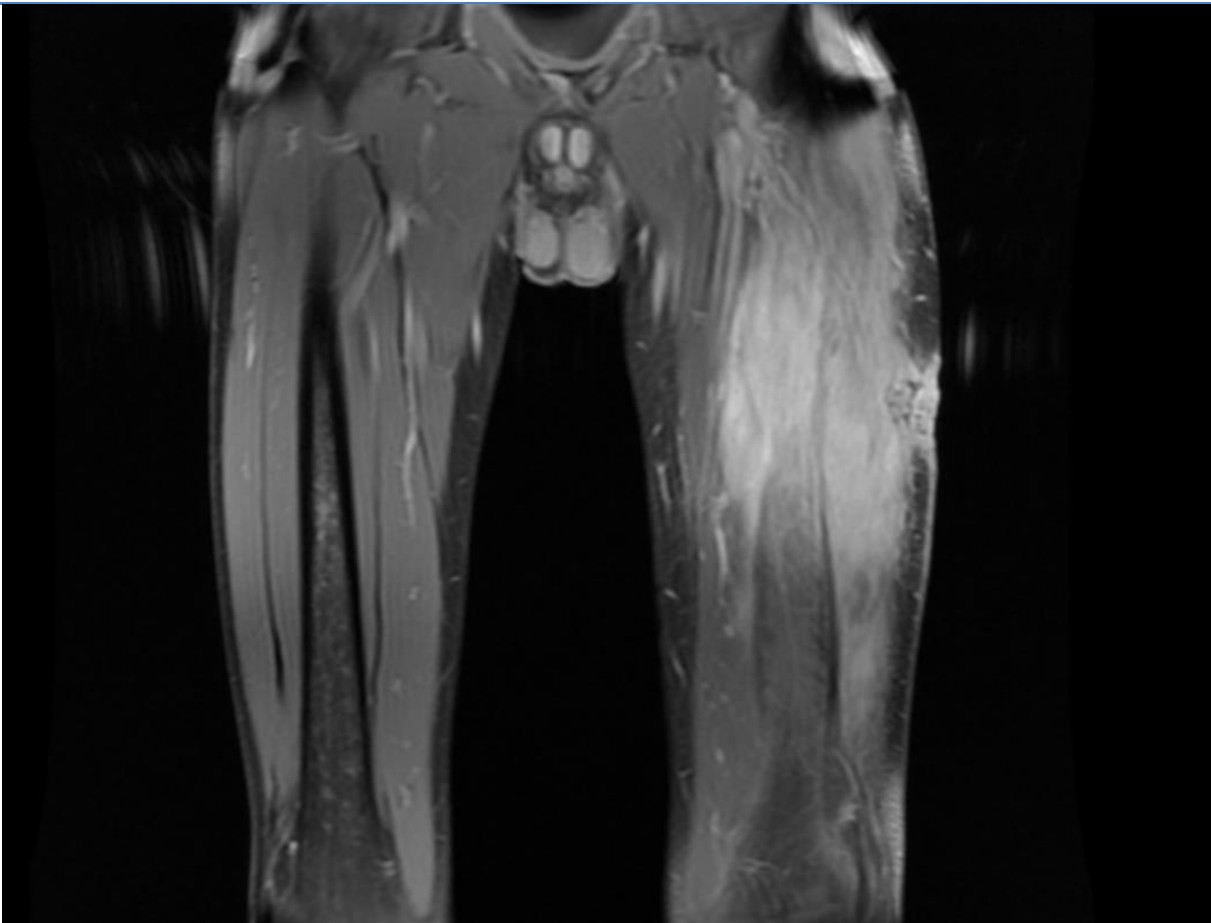
L'IRM de la cuisse met en évidence la Présence d'anomalie de signal osseux au niveau la région trochantérienne gauche, intéressant la métaphyse et étendue jusqu'au niveau de la moitié supérieure de la diaphyse fémorale homolatérale décrite en hypo signal T1, hyper signal T2, rehaussée faiblement après contraste, il s'y associe un aspect tuméfié, infiltré des muscles du compartiment antéro-externe de la cuisse en regard, en hypo signal T1, hyper T2, et rehaussé après Gado (ICONE 4, 5, 6)



ICONE 4 : coupe transversal de la cuisse en séquence T1 montre la présence d'anomalie de signal osseux au niveau la région trochantérienne gauche, intéressant la métaphyse et étendue jusqu'au niveau de la moitié supérieure de la diaphyse fémorale homolatérale



ICONE 5 : coupe transversal de la cuisse montre la Présence d'anomalie de signal osseux rehaussée faiblement après contraste



ICONE 6 : coupe coronal de la cuisse montre un masse de la cuisse gauche

Anatomie pathologie :

L'étude histologique met en évidence une prolifération à petite cellules rondes dont la détermination de sa nature nécessite une étude immunohistochimique (CR 4032/17).

IH : Profil immunohistochimique en faveur d'un rhabdomyosarcome ; Le sous type alvéolaire ou embryonnaire nécessite un complément immunohistochimique par la myogénine. IHC faite au prive oriente vers un rhabdomyosarcome alveolaire (figure 9, 10, 11).

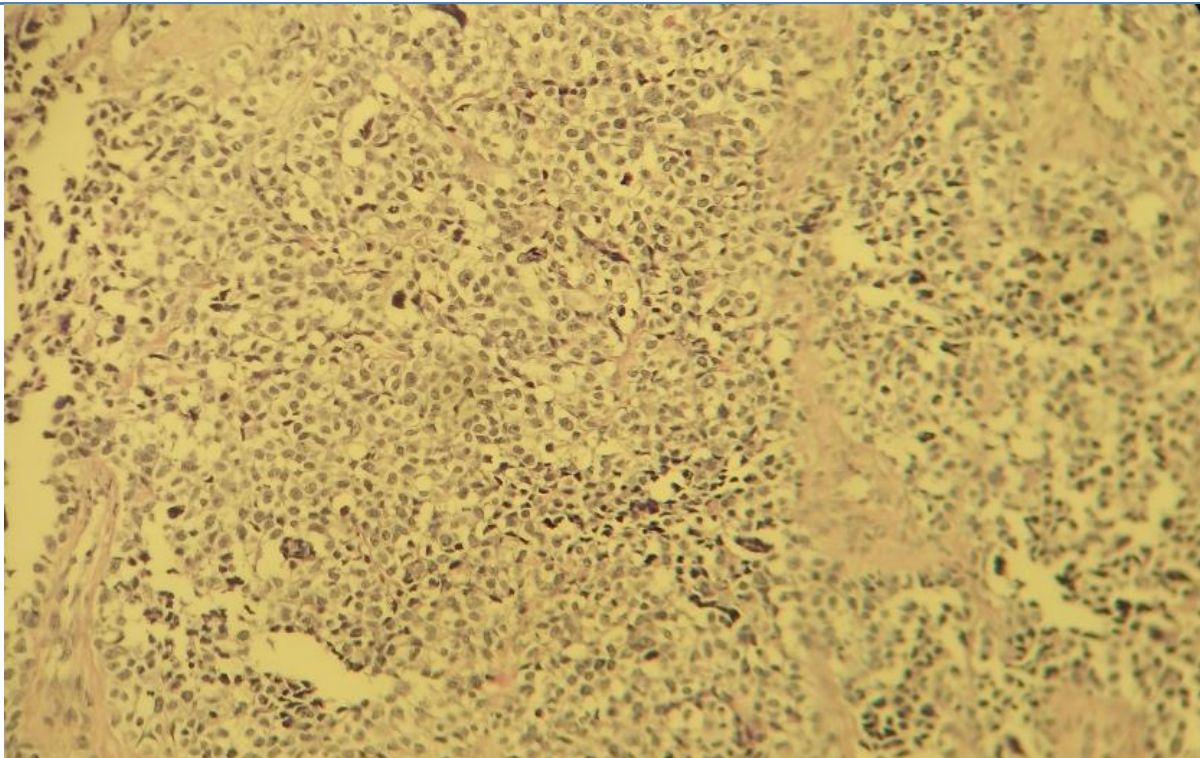


Figure 9 : Rhabdomyosarcome alvéolaire: Prolifération tumorale maligne disposée en massifs séparés par des bandes fibreuses avec quelques structures pseudo alvéolaire

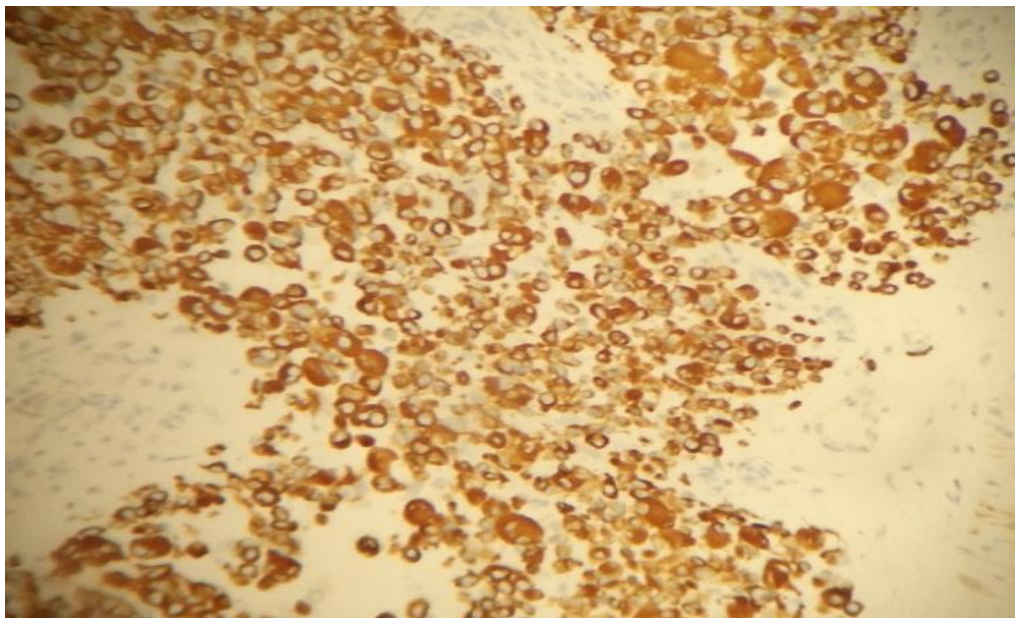


Figure 10 : RMS alvéolaire: immunohistochimie: Marquage des cellules tumorales par la desmine (x200).

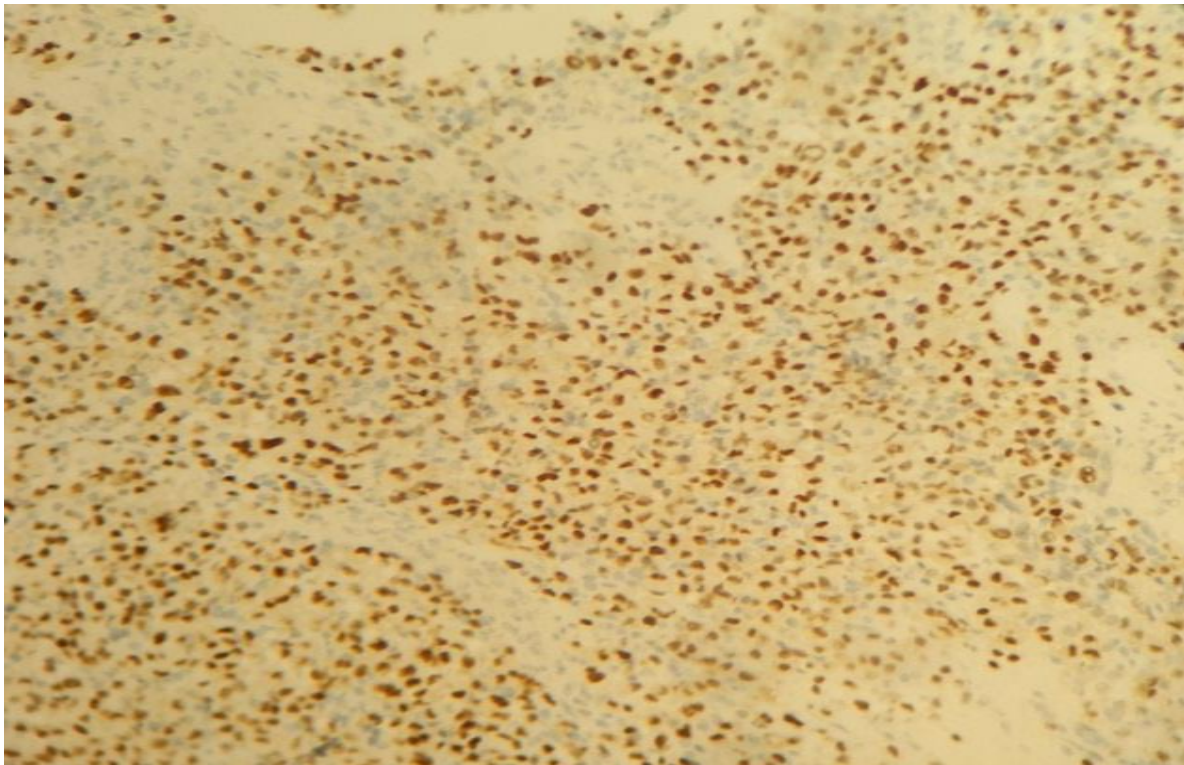


Figure 11 : RMS alvéolaire: immunohistochimie: Marquage diffus des cellules tumorales par la myogénine (x200).

TDM TAP :

TDM TAP fait dans le cadre de bilan d'extension de la maladie montre une lésion ostéolytique de l'aileron sacré droit de S1 évoquant une lésion agressive tumorale en premier

CAT :

*Décision de 1^{ère} RCP chimiothérapie type vincristine, dactinomycine, cyclophosphamide (VAC)

*Vu la bonne réponse initiale après 03 cures de VAC la décision était d'ajouter 03 cures, mais lesquelles sont reçues avec mauvaises observance et multiples ruptures de produit soit de doxo ou d'oncovin. Devant cette situation on note une progression de sa maladie actuellement, de ce fait on préconise de reprendre le traitement à l'identique VAC avec respect strict de cures.

*Patient décède au cour de son hospitalisation au chu-fes par défaillance multi viscérale

*le patient traite en CHU entre 19/01/2017 a 25/04/2017 (4 mois)

Cas 4

Identité :

Mr A.M de 45 ans, marie, originaire et habitant Séfrou, bénéficiaire du régime d'assistance médicale (RAMED).

Motif de consultation :

Tuméfaction de cuisse gauche

ATCD :

* médicaux : pas d'antécédents pathologique médicale

*chirurgicaux : jamais opéré

HDM :

Remuante a 1 mois par l'installation d'une tuméfaction au niveau de la face post de cuisse, augmentant le volume progressivement, sans signes d'inflammation en regard motivant le patient a consulté à Séfrou bénéficie d'une tomodensitométrie puis adresser au CHU-Fès pour complément de prise en charge.

Examen clinique :

Examen général (à l'admission) :

Patient conscient, stable sur les plans hémodynamique (TA 130/70) et respiratoire, apyrétique(T 37 ,5 C°), classe 1 selon l'échelle de l'OMS de performance et d'état général (OMS 1).

Examen locomoteur :

Masse dure de 20 cm x 15 cm de la face postéro interne de la cuisse gauche (1/2 sup), fixe au plan profond, douloureuse.

Mobilité articulaire limitée par la masse

Pas de déficit sensitivo-moteur

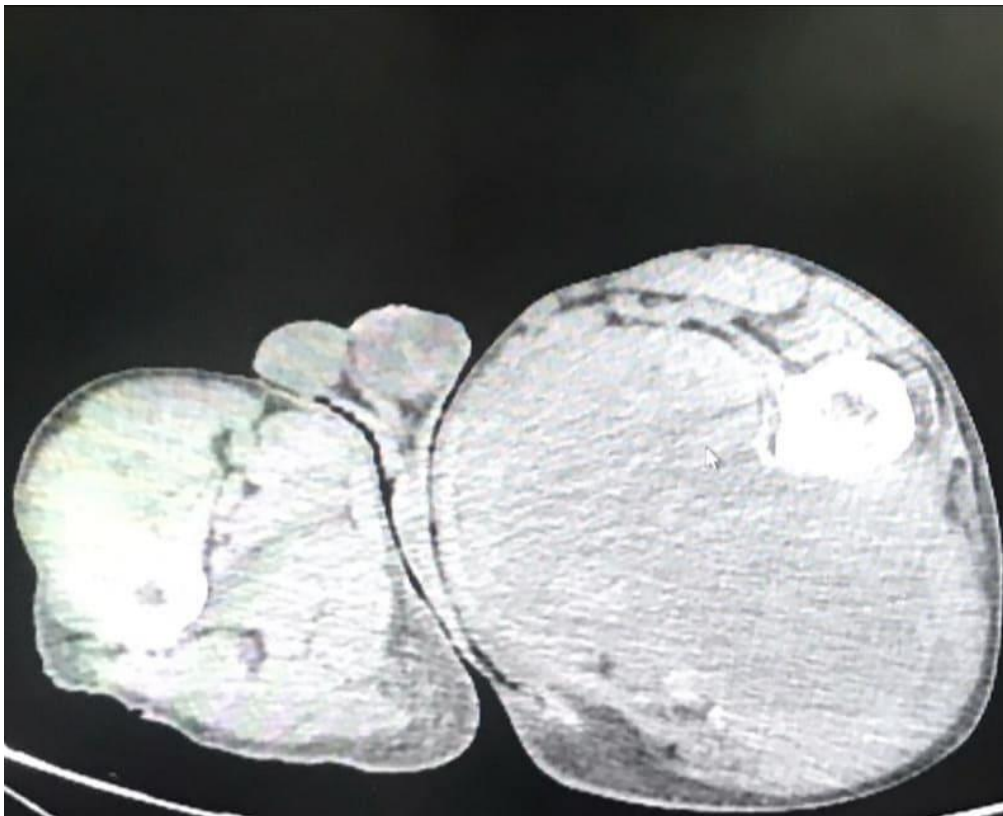
Examen para clinique :

Radiographie pulmonaire :

Sans anomalie

TDM cuisse gauche :

TDM de la cuisse montre la présence d'un processus tissulaire à rehaussement hétérogène mesuré 17*11 cm lysant discrètement le petit trochanter en regard (ICONE 7).



ICONE 7 : coupe transversal passant par la cuisse montre d'un processus tissulaire à rehaussement hétérogène lysant discrètement le petit trochanter en regard

IRM cuisse gauche au prive :

L'IRM de la cuisse montre une énorme tumeur de la cuisse localement avancée mesurant 160 mm x 165 mm x 207 mm.

Anatomie pathologie :

L'étude histologique met en évidence un rhabdomyosarcome à cellules pléomorphes de grade III de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) (3+2+1) (figures 12, 13).

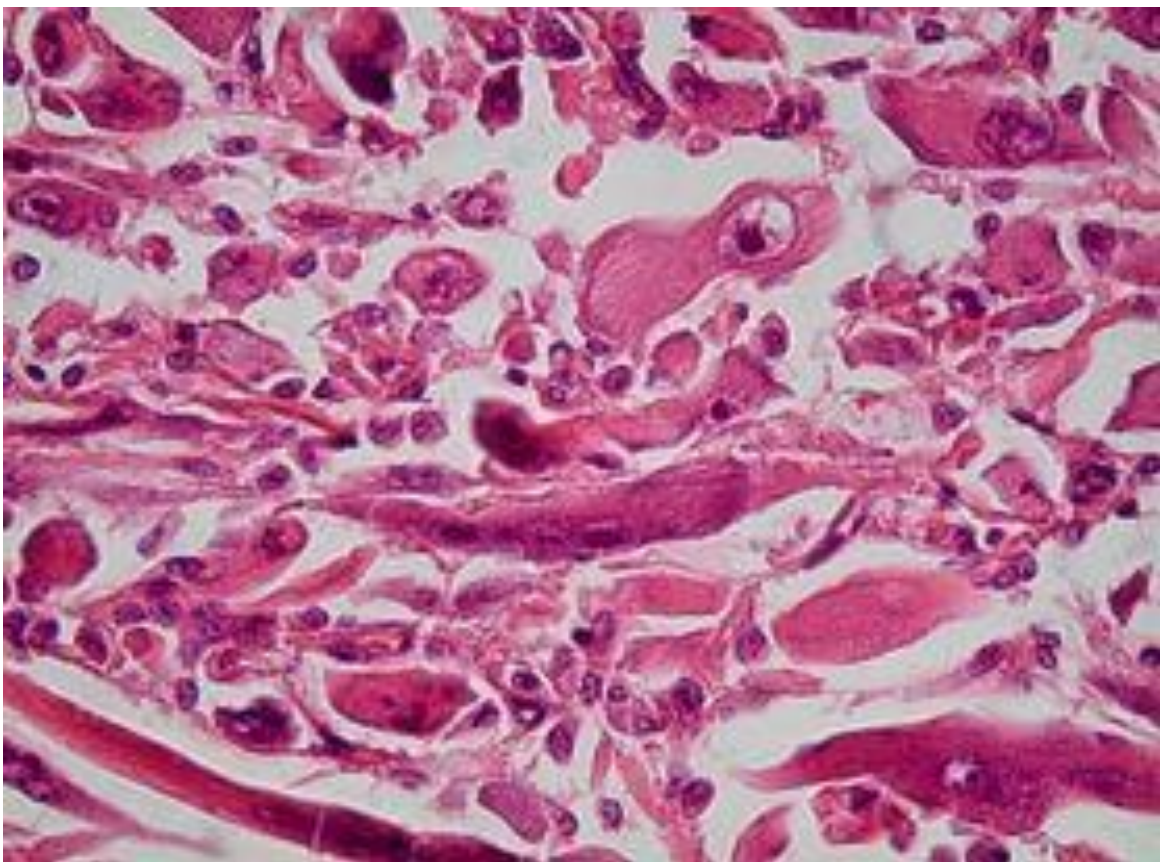


Figure 12 : RMS pléomorphes coloration PAS montre fréquemment la présence de glycogène au niveau de ces cellules pléomorphe

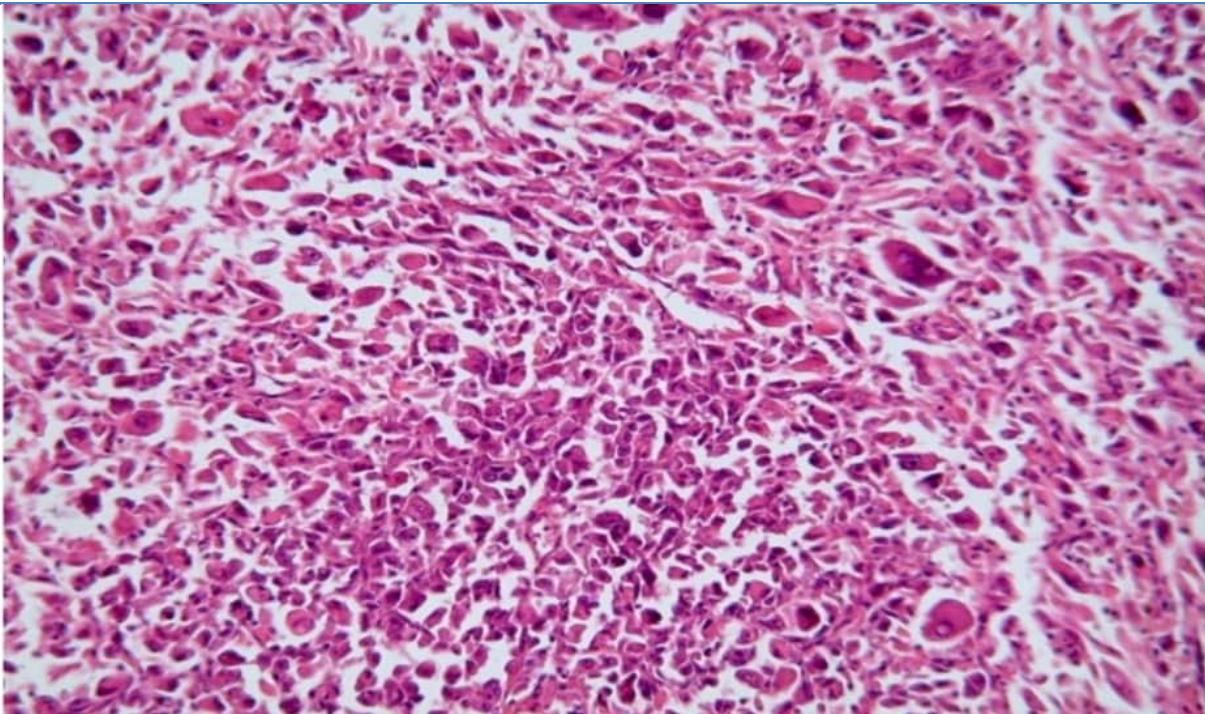


Figure 13 : RMS pléomorphe, coloration PAS architecture pléomorphe cellule De taille variable, Le noyau est unique ou multiple, atypique, nucléole. Le cytoplasme est habituellement abondant, éosinophile.

TDM TAP :

TDM TAP fait dans le cadre de bilan d'extension conclu d'absence de lésion secondaire aux étages TAP

CAT :

*Décision de RCP : chimiothérapie première, processus non résécable chirurgicalement

*l'évolution était marquée par un AEG avec infection de la masse tumorale patient décède suite à l'aggravation de leur état général

*le patient traité au CHU entre 12/03/2019 à 30/01/2020 (10 mois)

II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

A. Répartition en fonction de l'âge :

L'âge de nos patients variait entre 15 ans et 45 ans, avec un âge moyen de 26,5 ans (figure 1).

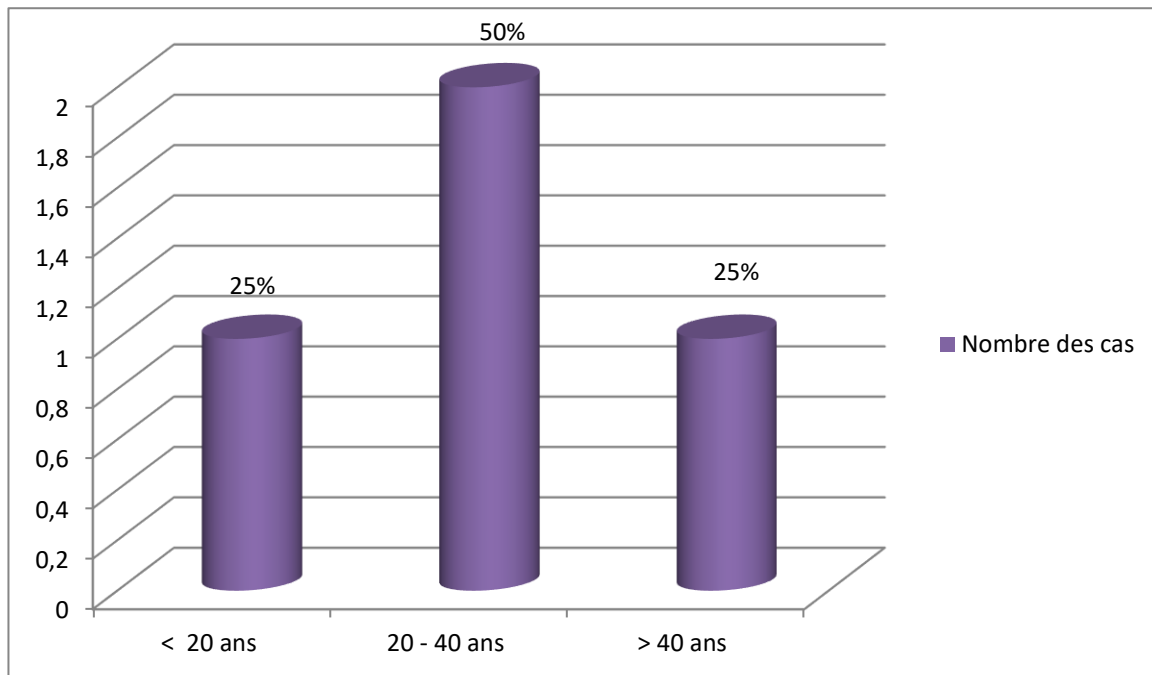


Figure 1 : La répartition des rhabdomyosarcomes des membres en fonction de l'âge

B. Répartition en fonction du sexe:

Dans notre série, il existe une prédominance du sexe masculin (3 Hommes pour 1 Femmes), avec une sex-ratio de 3 (figure 2).

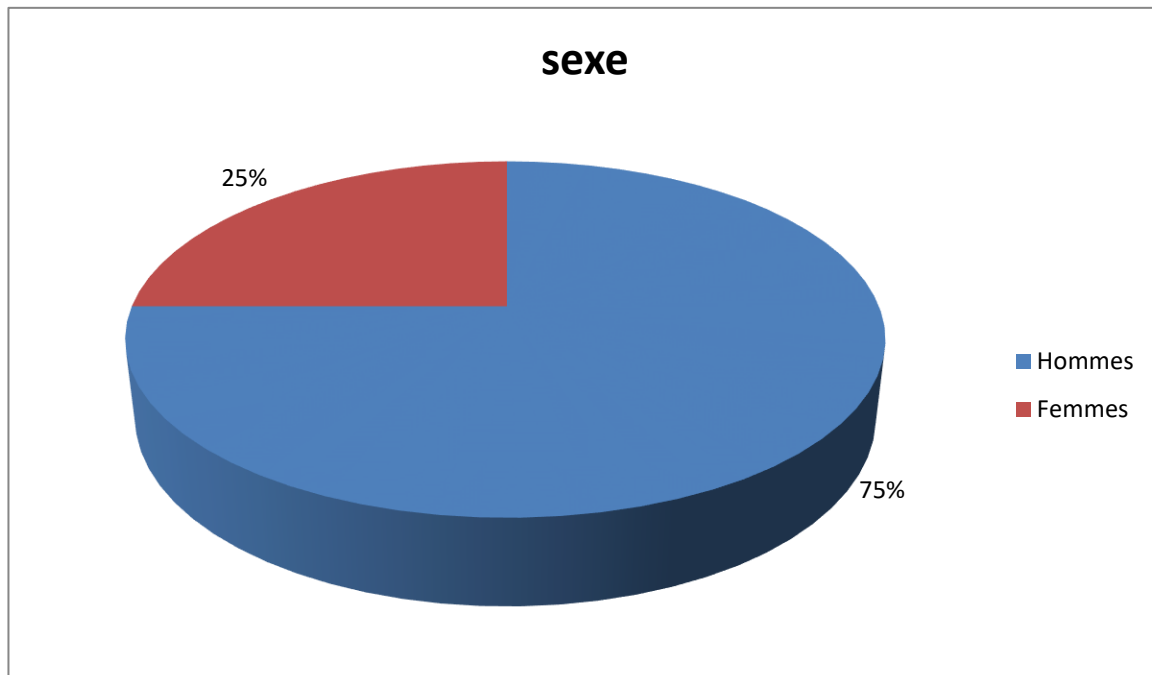


Figure 2 : répartition des patients selon le sexe

C. Répartition selon le siège :

Chez nos malades, les tumeurs siégeaient exclusivement au niveau du membre inférieur et plus précisément au niveau de la cuisse

(Tableau 1).

Tableau 1 : répartition des rhabdomyosarcomes des membres en fonction du siège

Tumeur	Membre inferieur	Membre supérieure
Rhabdomyosarcome	4	0

III. ETUDE CLINIQUE

A. Délai diagnostic

Dans notre étude Le délai de consultation était compris entre 1 mois et 14 mois, avec une moyenne de 5 mois (figure 3).

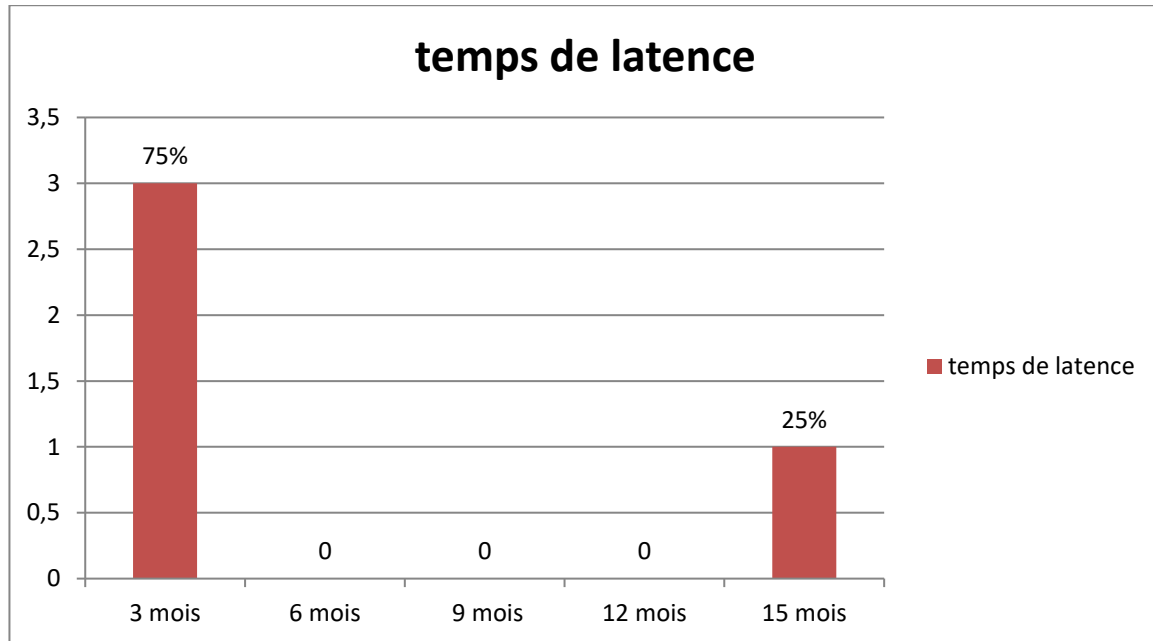


Figure 3 : répartition des rhabdomyosarcomes des membres en fonction de la durée d'évolution avant le diagnostic

B. Les signes révélateurs

Le syndrome tumoral était le signe révélateur retrouvé chez tous nos patients, chez tous les malades la tuméfaction était cliniquement palpable.

Douleur : 2 cas (50 %)

Déficit/ Impotence fonctionnelle : 1 cas (25 %)

Signes inflammatoires : 2 cas (50 %)

Altération de l'état général/ Amaigrissement : 4 cas (100 %)

Poly arthralgie : 1 cas (25 %)

Traces d'éruptions cutanées généralisées : 1 cas (25 %)

C. L'examen clinique

1. Caractéristiques de la tuméfaction

a. Taille

La taille variable entre 9 cm à 20 cm ; avec une moyenne de taille de 14 cm :

Tableau 2 : Répartition des rhabdomyosarcomes en fonction de la taille tumorale

Taille tumorale en cm	5 cm	9cm	> 18 cm
Nombres des cas	0	1	3

b. Limites

Chez 3 cas (75%) les limites sont régulières bien précisées par la palpation,
Ce qui laisse déduire que l'irrégularité n'est pas signe constant de malignité.

c. Consistance

Tableau 3 : Répartition des rhabdomyosarcomes en fonction de la consistance tumorale

Consistance de la masse	Dure	Molle	ferme	Non précise
Nombre de cas	2	1	0	1

d. Mobilité

3 cas dans notre série présentaient une tuméfaction mobile par rapport aux 2 plans, et 1 cas avaient une tumeur adhérente par rapport au plan profond.

e. Sensibilité

On a noté chez 2 patients des tuméfactions sensibles; généralement elles restaient longtemps indolores et ne devenaient sensibles que suite à une compression ou à un envahissement des structures de voisinage.

2. Extension locorégionale

a. Atteinte cutanée

Retrouvée chez 2 cas, sous forme de signes inflammatoires (50%) et d'ulcération cutanée chez 1 cas (50%).

b. Atteinte ganglionnaire

L'extension régionale était appréciée par la recherche d'adénopathies

Cliniquement décelables dans notre série, l'examen clinique n'a pas révélé d'ADP palpables.

c. Atteinte vasculo- nerveuse

Chez 1 cas on a observé des signes de compression nerveuse à type de paresthésie et de névralgies, Notion de décharge électrique.

3. Examen général

On a noté une altération de l'état général chez tous les malades de notre série, qui rapportaient un amaigrissement chiffré à 10 kg chez cas 1 non chiffré chez les autres cas.

IV. ANATOMOPATHOLOGIE

A. Aspects Microscopiques et immunohistochimie (IHC) :

La répartition histologique était comme suit : (figure 4)

Le rhabdomyosarcome embryonnaire dans 2 cas, soit 50 %

Le rhabdomyosarcome alvéolaire dans 1 cas, soit 25 %.

Le rhabdomyosarcome pléomorphes dans 1 cas, soit 25%

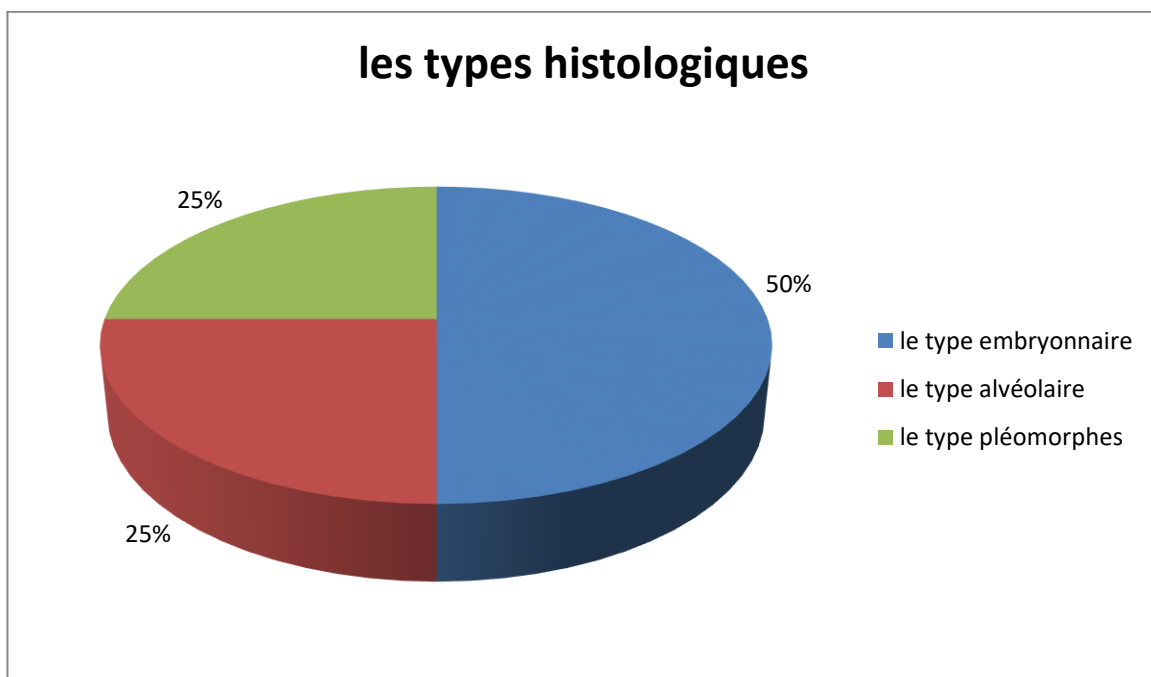


Figure 4 : fréquence des rhabdomyosarcomes des membres selon le type histologique.

Le grade histo-pathologique :

Concernant la gradation histo-pathologique selon grade de Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) (figure 5).

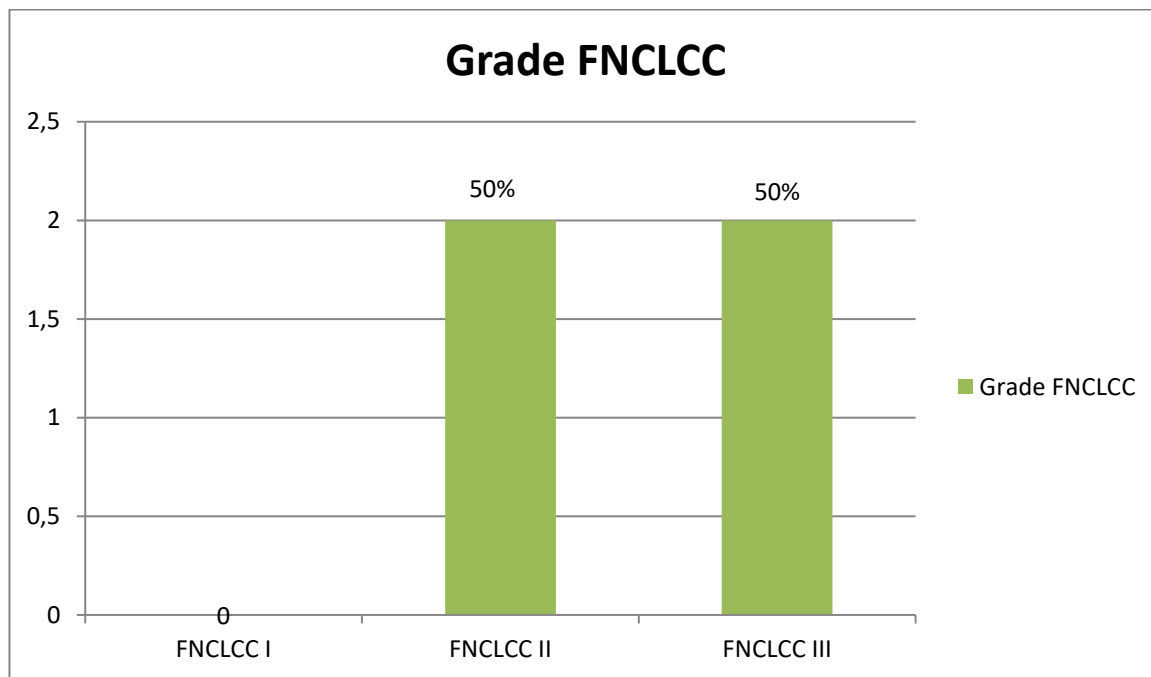


Figure 5 : fréquence de grades FNCLCC des rhabdomyosarcomes des membres

2 cas présentaient un grade FNCLCC II soit 50 %, 2 cas présentaient un grade FNCLCC III soit 50%.

V. TRAITEMENT :

Dans notre série Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont bénéficié, d'une chimiothérapie, 1 patient a bénéficié de radiothérapie (cas 1), traitement chirurgical radical refusé par 1 patients (cas 1) ,

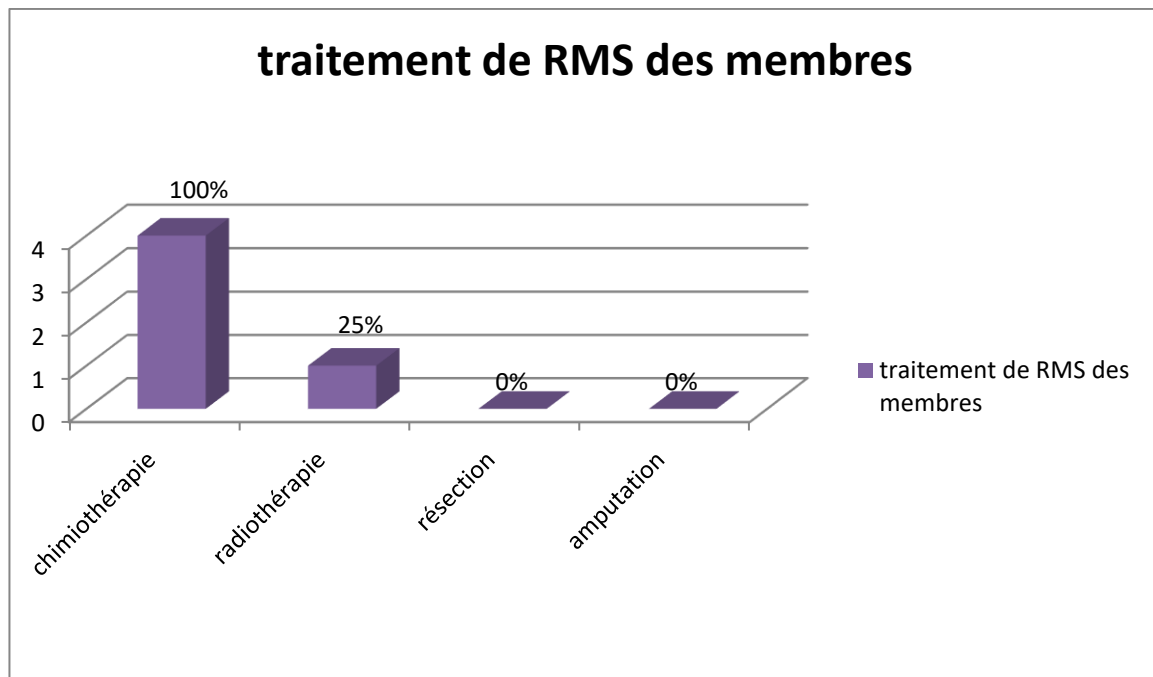


Figure 17 : types de traitement des rhabdomyosarcomes des membres dans notre série

VI. SUIVI

A. Rémission

Aucune rémission n'a été observée dans notre série.

B. Récidive

Dans notre série, on dénombre 1 cas de récurrence tumorale après une chirurgie faite à titre externe :

Cas 1 : rhabdomyosarcome type embryonnaire de la cuisse, qui a bénéficié d'une

Exérèse de la masse à titre externe, 4 mois après, le patient a présenté une récurrence au même région.

C. Métastases

Deux cas de métastase ont été observés (cas 2 et cas 3) (rhabdomyosarcome type embryonnaire), elles siégeaient au niveau pulmonaires, pleural, vertébral pour cas 2 et aux niveaux d'épaule, vertébral pour cas 3.

D. Mortalité

Nous déplorons un taux de mortalité à 100%.

DISCUSSION

I. Définition : [59, 60, 61, 62]

Le rhabdomyosarcome fut décrit pour la première fois par weber en 1854.

Le rhabdomyosarcome est une tumeur maligne des tissus mous qui se développe à partir des cellules musculaires striées. Il s'agit de la tumeur la plus fréquente chez les enfants et les adolescents cependant elle est rare chez l'adulte.

L'âge médian du diagnostic est de 5 ans. Le rhabdomyosarcome peut se développer n'importe où dans le corps. Les sites les plus fréquents sont la tête et le cou (40 %) incluant les tumeurs de l'orbite et les tumeurs paraméningées (proches des méninges), l'appareil génito-urinaire (20 %) incluant les tumeurs de vessie et/ou de prostate, les tumeurs para-testiculaires ou utéro-vaginales, les membres (20 %) les plus agressif et le tronc (10 %). Le rhabdomyosarcome a un risque de rechute locale, d'extension locorégionale dans les ganglions et un risque plus limité de métastase. On distingue deux formes histologiques principales : le type embryonnaire (80 % des cas) et le type alvéolaire (15-20 %). Sur le plan clinique, ces deux formes sont peu différentes, la forme alvéolaire survenant plus volontiers sur les membres et presque jamais dans les orbites et ayant plus fréquemment une atteinte ganglionnaire loco-régionale.

Les causes des rhabdomyosarcomes demeurent inconnues, mais une anomalie génétique (translocation t (2 ;13)) est associée au type alvéolaire. Dans le même cadre l'existence de syndromes génétiques, tels que le syndrome de Li-Fraumeni, la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Beckwith-Wiedemann, le syndrome de Costello ou encore le syndrome de Noonan constitue un facteur de risque connu pour constituaient ces tumeurs.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE :

A. Epidémiologie générale des rhabdomyosarcomes :

1. Caractères généraux :

Le rhabdomyosarcome est la tumeur maligne la plus fréquente à l'âge de l'enfance. Elle représente 5 à 8% des tumeurs malignes solides de l'enfant et 60% à 70% des tumeurs mésenchymateuses malignes [63]. Il s'agit généralement d'enfants de moins de 15 ans mais l'adolescent n'est pas épargné. La fréquence des rhabdomyosarcomes toute localisation confondue serait plus marquée chez le garçon [64].

Le rhabdomyosarcome n'épargne aucune localisation. Il survient toutefois de manière préférentielle dans 3 régions suivantes:

La tête et le cou dans 44% des cas [65] avec pour sites privilégiés : l'orbite, les cavités nasales et la région naso-pharyngée.

Le tractus génito-urinaire et la région rétro péritonéale dans 34% des cas [65] dont les localisations utéro-vaginales et vésicales.

Les extrémités : membres supérieurs et inférieurs avec 14% des cas, touchant surtout l'avant-bras, la main et le pied.

Il existe de rares cas sans primitif connu simulant une leucémie [66].

2. Selon le type histologique :

La fréquence des types histologiques varie selon l'âge. L'âge moyen est de 4 ans pour les rhabdomyosarcomes embryonnaires, fréquence estimée à 4%. On retrouve le type alvéolaire et pléomorphe chez les plus âgés de fréquence voisine de 1% [67].

B. Épidémiologie des rhabdomyosarcomes des membres :

1. Fréquence

Les rhabdomyosarcomes d'après malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST), constituent le 6 -ème groupe par ordre de fréquence des sarcomes des parties molles de l'adulte, et représentent 1% de l'ensemble des cancers de l'adulte. [29, 30, 31, 32] .

5 % des sarcomes des tissus mous [21, 22, 23, 24, 25, 26], avec une incidence annuelle de 4.3 par un million d'habitants [27, 28].

2. L'âge :

Le pic d'incidence se situe entre l'âge de 2 et 5 ans. Le diagnostic est établi dans 70% des cas avant l'âge de 10 ans, Un second pic d'incidence est décrit à l'adolescence avant l'âge de 25 ans [68].

Dans notre série la survenue de RMS est observée dans la deuxième décennie.

La répartition des STM en fonction d'âge est variable selon le type histologique [33, 34, 35, 36, 37].

La moyenne d'âge de 26,5 ans ce qui concordant avec La littérature.

3. Sexe :

La prédominance masculine est rapportée par la plupart des auteurs avec un sex-ratio qui varie de 1,3 à 1,7 [38].

Dans notre série il était de 3 vu le nombre limite des cas dans notre étude.

4. Clinique :

a. Délai de consultation

Dans notre série, le délai moyen de consultation était de 5 mois. Ceci serait dû au retard diagnostique initial du fait que la majorité des rhabdomyosarcomes évoluent à bas bruit, mais aussi à une prise en charge dans un milieu non spécialisé.

Un certain nombre de patients (**cas 1, cas 3**) qui consultent sont des patients de Deuxième main ayant été pris en charge hors le service de traumatologie orthopédique et adressés pour récurrence de leur pathologie tumorale ou pour redressement de diagnostic.

b. Signes révélateurs

Les signes cliniques des RMS des membres sont aspécifiques.

L'examen découvre une masse palpable plus au moins dure, mal définie n'adhérant pas au plan profond, elle peut être associée à une douleur ou à une impotence fonctionnelle même si ça reste rare. [39]

Les signes vasculaires, neurologiques ou locomoteurs sont en rapport avec les tumeurs volumineuses comprimant les structures de voisinage.

Les signes généraux se voient surtout dans les formes évoluées ou chez les sujets âgés:

Anorexie.

Amaigrissement.

Asthénie.

AEG

Les données de notre étude s'alignent avec celles de la littérature puisque tous nos patients ont présenté une masse cliniquement décelable, la douleur a été notée chez 02 cas.

c. Taille tumorale :

La taille de la tumeur au moment de la consultation est généralement volumineuse. [44,45]

Le plus souvent c'est une masse volumineuse, mal limitée, mesurant environ 5 à 10 cm de grand diamètre. [45,46,47]

d. Localisation :

d.1. Localisation des rhabdomyosarcomes :

L'expression clinique varie selon la localisation anatomique. Il s'agit habituellement d'une masse asymptomatique parfois associée à un dysfonctionnement organique lié à l'emplacement de la tumeur.

Le site primitif du rhabdomyosarcome est connu depuis longtemps comme un facteur pronostic essentiel. Il est aussi un élément important à prendre en considération dans la stratégie thérapeutique du RMS, car il conditionne la qualité du geste local avec plus ou moins l'existence de résidu microscopique ou macroscopique. [112]

6 sièges sont reconnus : [113]

Orbite, 10%

Tête et cou non para méningés, 10%

Tête et cou para méningés : nasopharynx, cavités nasales, sinus, oreille moyenne, mastoïde, fosse ptérygo-maxillaire et orbite avec lyse osseuse.16%

Génito-urinaires : vagin, utérus, para testiculaire et vessie-prostate. 23%

Extrémités : 19%

Autres : intra-thoracique, intra-abdomino-pelvien, parois et périnée.22%

d.2. Localisation topographique des sarcomes des tissu mous des membres : [40, 41, 42, 43, 98]

Tableau 11 : localisation topographique des sarcomes des tissu mous des membres (STM)

Localisation topographique	Fréquence d'attente
Membres inferieur :	80% :
Cuisse	35%
Jambe	30%
Genou	25%
Autres : cheville, hanche	10%
Membre supérieure :	20% :
Epaule	60%
Avant-bras	40%

Un STM peut se développer dans toutes les régions du corps. Les membres représentent 65 % des localisations (50 % au niveau des membres inférieurs et 15 % au niveau des membres supérieurs).

Dans notre série, la tumeur a intéressé le membre inferieur dans 100% des cas dont 75% au niveau de la cuisse, suivi de genou 25% des cas.

III. ETHIOPATHOGENIE :

A. Circonstances favorisantes

Si on est en droit de supposer que les rhabdomyosarcomes surviennent en conséquence d'un trouble de régulation de la multiplication et de la différenciation des cellules pro génitrices musculaire squelettiques [69], la pathogénie proprement dite de la maladie est mal connue. Plus particulièrement pour les circonstances environnementales, en l'occurrence l'alimentation la pollution et les ondes électromagnétiques.

B. Anomalies et altérations génétiques

1. Rôle du proto-oncogènes MET :

Certains travaux ont mis en évidence le rôle possible du proto oncogène MET qui code pour une protéine membranaire à activité tyrosine-kinase dont le ligand est le HGF ("Hepatocyte Growth Factor") et le SF ("Scatter Factor"). Ce dernier est un puissant mitogène pour les cellules épithéliales qui favorise la motilité cellulaire comme l'invasion tumorale. Ainsi, Chen et al [70] ont montré une surexpression de MET sur une série de 36 échantillons de rhabdomyosarcomes, plus particulièrement en cas de type alvéolaire. L'expression de MET était significativement plus élevée chez les patients qui allaient décéder et ceux au stade IV.

2. Altération de l'activité de la protéine p53 :

La protéine p53 est fréquemment impliquée dans de nombreux processus malins. Son activité peut être également altérée dans le rhabdomyosarcome. Cette altération peut provenir d'une translocation faisant intervenir deux gènes: le gène PAX, proto-oncogène présent dans de nombreux cancers humains et le gène FKHR ("Forkhead homolog 1"). Cette translocation crée une protéine chimérique d'activité

transcriptionnelle aberrante [71]. Cette fusion PAX3/FKHR qui entraîne une translocation $t(2;13)(q35;q14)$ et $t(1;13)(p36;q14)$ caractérise les rhabdomyosarcomes alvéolaires de mauvais pronostic [72].

Également, la surexpression de la protéine MDM2 retrouvée dans 6 lignées cellulaires de rhabdomyosarcomes [73] représente un mécanisme alternatif qui conduit à l'inactivation de la protéine p53 sans mutation du gène.

D'autres gènes à empreinte parentale localisés sur le chromosome 11p15, tels H19 ou IGF2 pourraient intervenir dans la genèse des rhabdomyosarcomes plus souvent dans le type épithélial mais aussi alvéolaire [74, 75].

3. Anomalies génétiques suivant les types histologiques :

a. Rhabdomyosarcome épithélial :

De très nombreuses translocations ont été décrites dans ce type de tumeurs. Il s'agit cependant, le plus souvent d'anomalies génétiques retrouvées à propos d'une seule observation. Néanmoins, le caractère isolé n'en exclut pas pour autant l'intérêt, et peut s'expliquer d'une part par la rareté de la maladie et d'autre part aussi par le faible nombre de cas étudiable du point de vue génétique.

Quoiqu'il en soit, un grand nombre de translocations présents dans les rhabdomyosarcomes épithéliaux ont été décrits impliquant le plus souvent le chromosome 2 et le chromosome 13, incluant entre autres $t(2;11)(q37;q13)$, $t(2;8)(q37;q13)$, $der(2)t(2;7)(q36-q37;q3)$ et $t(2;20)(q35;p12)$ (92, 93). Pour éviter une longue énumération, nous ne citerons que les translocations de découverte récente.

Pressey JG et al ont décrit aussi chez un nourrisson de 8 mois une nouvelle translocation sur le chromosome 2 de type $t(2;6)(p23;p21.1)$ [76].

4. Facteurs familiaux :

Devant toute apparition d'un rhabdomyosarcome, il est conseillé d'éliminer une maladie génétique familiale éventuelle et plus particulièrement: le syndrome de Li-Fraumeni, une neurofibromatose [79] ou encore les naevomatoses basocellulaires.

a. Syndrome de Li-Fraumeni :

Depuis 1969 il a été montré que le rhabdomyosarcome peut s'inscrire dans un syndrome familial de susceptibilité aux cancers, dénommé depuis, du nom des 2 auteurs ayant décrit le premier cas clinique [80]. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante. Une mutation germinale du gène p53 est retrouvée dans 50% des familles atteintes [81].

Elle survient chez 1/30 000 personnes. Cette mutation de p53 prédispose au développement de multiples tumeurs : sarcomes musculaires, osseux, des tissus mous, tumeurs cérébrales, mélanomes, cancer du sein, du poumon, de la prostate, du pancréas, etc... Le risque de développer un cancer pour un sujet porteur d'une mutation délétère du gène TP53 est de 15% à 15 ans, de 80% pour les femmes à 50 ans et de 40% pour les hommes au même âge; la différence significative entre les sexes étant presque totalement expliquée par le cancer du sein. Le risque d'un deuxième cancer, notamment radio-induit, est important. Il faut spécialement y penser dans les cas de patients ayant souffert d'un rhabdomyosarcome dans la petite enfance qui ont des antécédents familiaux d'autres cancers en particulier cancer du sein en pré ménopause [82].

Les critères pour déterminer la probabilité de développer un syndrome de

Li-Fraumeni associent l'existence d'antécédents familiaux de sarcome avant l'âge de 45 ans, un lien de parenté de 1er degré avec un membre de la fratrie ayant eu n'importe quel type de tumeur ou un lien de parenté de 1er ou second degré avec une

personne ayant présenté un cancer avant l'âge de 45 ans ou un sarcome à n'importe quel âge [83].

En pédiatrie, 7.1% des tumeurs des tissus mous et des ostéosarcomes surviennent au sein de familles répondant à ces critères du syndrome de Li-Fraumeni [84].

b. Neurofibromatose :

La neurofibromatose est également une maladie génétique autosomique dominante. Il est distingué 2 types de neurofibromatose: le type 1 ou maladie de Recklinghausen et le type 2 de la maladie. Dans le type 1, le gène NF1 semble le plus souvent en cause, environ la moitié des personnes atteintes ayant une mutation de novo du gène. Dans le type 2, le gène NF2 est le seul gène connu responsable de la maladie. Schématiquement il existe plusieurs éléments évoquant le diagnostic de neurofibromatose de type 1 : des taches "café au lait", des neurofibromes, des lentigines simulant des taches de rousseur, des nodules de Lisch au niveau de l'iris et des déformations osseuses. On retrouve dans le type 2, une atteinte neurologique (schwannome, méningiome, astrocytome), des atteintes oculaires (cataracte ou hamartome de la rétine) et des atteintes cutanées.

c. Syndrome de Gorlin-Goltz :

Il s'agit d'une naevomatose basocellulaire dont la transmission est également héréditaire sur un mode autosomique dominant à pénétrance complète et expressivité variable. Cette pathologie qui apparaît chez l'enfant et s'intensifie à la puberté est caractérisée par l'apparition de lésions cutanées proches des adénomes sébacés à variété blanche. Ce syndrome se caractérise également par son évolution vers l'épithélioma basocellulaire. Cette dermatose est particulièrement fréquente chez les sujets après 40 ans, à peau blanche.

La maladie est due à des mutations du gène suppresseur de tumeur PTCH ("Patched (Drosophila) homolog") situé sur le bras long du chromosome 9 en position 9q22.3. Il a été montré que l'une d'entre elles était associée au développement des rhabdomyosarcomes embryonnaires [84]. Dans des modèles animaux, des mutations du gène PTCH entraînent des taux élevés d'IGF-II, promoteur de croissance tumorale, ces animaux développant alors des rhabdomyosarcomes [85].

IV. ANATOMOPATHOLOGIE :

A. Classification :

Du fait de leur rareté, puisqu'ils représentent moins de 1 % des cancers de L'adulte, les sarcomes des tissus mous ont conservé à travers les décennies une aura de mystère.

L'anatomie pathologique a connu dans ce domaine une évolution Considérable, liée aux progrès de la biologie moléculaire et de la cytogénétique.

1. Classification de l'OMS 2002 :

Les informations recueillies des différentes investigations nous permettent généralement de classer le sarcome dans un tableau qui regroupe les types de sarcomes des tissus mous et de tumeurs à malignité intermédiaire rarement métastatiques de la classification de l'OMS 2002 (tableau 1).

Tableau 1 : Classification histologique des sarcomes des tissus mous selon l'OMS [1]

Ligne de différenciation	Tumeurs à malignité intermédiaire (rarement métastasiantes)	Tumeurs malignes
Tumeurs adipeuses	Tumeur lipomateuse atypique liposarcome bien différencié	Liposarcome dédifférencié Liposarcome myxoïde Liposarcome à cellules rondes Liposarcome pléomorphe Liposarcome mixte Liposarcome (sans autre spécification)
Tumeurs fibroblastiques myofibroblastiques	Tumeur fibreuse solitaire hémangiopéricytome Tumeur myofibroblastique inflammatoire Sarcome myofibroblastique de faible grade Sarcome fibroblastique myxoinflammatoire Fibrosarcome infantile	Fibrosarcome de type adulte Myxofibrosarcome Sarcome fibromyxoïde de faible grade tumeur hyalinisante à cellules fusiformes Fibrosarcome épithélioïde sclérosant
Tumeurs dites fibrohistiocytaires	Tumeur fibrohistiocytaire plexiforme Tumeur à cellules géantes des tissus mous	Sarcome indifférencié pléomorphe (« MFH pléomorphe ») Sarcome indifférencié pléomorphe à cellules géantes (« MFH à cellules géantes ») Sarcome indifférencié pléomorphe Inflammatoire (« MFH inflammatoire »)
Tumeurs du muscle lisse		Leiomyosarcome
Tumeurs péricytaires (périvasculaires)		Tumeur glomique maligne
Tumeurs du muscle strié		Rhabdomyosarcome embryonnaire (y compris à cellules fusiformes, botryoïde, anaplasique) Rhabdomyosarcome alvéolaire (y compris solide, anaplasique) Rhabdomyosarcome pléomorphe

Tumeurs vasculaires	Hémangioendothéliome rétiforme Angioendothéliome papillaire intralymphatique Hémangioendothéliome composite Sarcome de Kaposi	Hémangioendothéliome épithélioïde Angiosarcome
Tumeurs chondro osseuses		Chondrosarcome méenchymateux Ostéosarcome extrasquelettique
Tumeurs à différenciation incertaine	Tumeur mixte myoépithéliome parachordome Tumeur fibromyxoïde ossifiante Histiocytofibrome angiوماتoïde	Sarcome synovial Sarcome épithélioïde Sarcome alvéolaire des parties molles Sarcome à cellules claires des tissus mous PNET (Tumeur périphérique neuroectodermique) Tumeur d'Ewing extrasquelettique Tumeur desmoplastique à cellules Rondes Tumeur rhabdoïde extra-rénale Méenchymome malin Tumeurs à différenciation périvasculaire épithélioïde (PECome) Sarcome intimal

2. Grade histologique:

La plupart des études relatives au pronostic des sarcomes des tissus mous de l'adulte montre que le grade histologique constitue le facteur le plus important pour évaluer les risques de métastases et de décès. [2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16].

Plusieurs systèmes de grade histologique ont été décrits : certains utilisent des critères sélectionnés empiriquement, d'autres des critères sélectionnés après des études monofactorielle et multifactorielle. Les deux systèmes les plus utilisés sont celui du National Cancer Institute(NCI) et celui de la Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer(FNCLCC) (tableau 2).

Le système de la FNCLCC utilise un score obtenu par l'évaluation des 3 paramètres: La différenciation tumorale, l'index mitotique et le pourcentage de nécrose tumorale.

Un score est attribué à chacun des paramètres et le score final est obtenu par leur addition. Le système du NCI utilise le type histologique, la cellularité et l'index mitotique pour attribuer le grade 1 ou 3, c'est à dire que la distinction se fait sur l'aspect morphologique. Les autres types de sarcomes sont classés en groupe 2 ou 3 en fonction du pourcentage de nécrose tumorale, une nécrose <15% correspond à un grade 2, une nécrose >15% correspond à un grade 3 (tableau2).

Les deux systèmes ont été comparés pour analyser le niveau de concordance par Guillou et al [17] sur une série de 410 patients. On retrouvait 35% de discordance. La classification de la FNCLCC s'est révélée plus performante: Les résultats étaient mieux corrélés à la survie sans métastases et à la survie globale.

Le grading histologique n'est pas un diagnostic histologique, Il ne peut différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes, Avant de réaliser un grading, il faut être sûr d'être en présence d'un sarcome.

Tableau 2 : système de grade histologique de la FNCLCC(méthode de calcul des grades) :

Différentiation tumorale:

Score 1: sarcomes qui ressemblent à du tissu adulte normal

Score 2: sarcomes pour lesquels le type histologique est certain

Score 3: sarcomes embryonnaires, synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, sarcomes à cellules claires sarcomes alvéolaires des tissus mous, sarcomes indifférenciés, sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain

Index mitotique:

Score 1: 0 à 9 mitoses par champ

Score 2: 10 à 19 mitoses par champ

Score 3: 20 mitoses ou plus par champ Un champ mesure 0,1734mm²

Nécrose tumorale:

Score 1: pas de nécrose

Score 2: <50% de nécrose tumorale.

Score 3: >50% de nécrose tumorale.

Grade histologique:

Grade 1: scores 2–3

Grade 2: scores 4–5

Grade 3: scores 6–8

La valeur pronostique de ce système de grading a été validée à plusieurs reprises. Lors d'un travail récent portant sur 694 sarcomes des tissus mous de l'adulte, la survie globale à 10 ans est de 85 % pour les tumeurs de Grade I, 55 % pour les tumeurs de Grade II et 25 % pour les tumeurs de Grade III.

3. Classifications des rhabdomyosarcomes :

a. Classification IRSG :

Ce système de classification est le système original utilisé pour classer les patients lors des 2 premières études IRS. Il se base sur la qualité de la résection chirurgicale initiale pour déterminer le groupe. Il est donc influencé par des facteurs tels que l'aptitude et l'agressivité du chirurgien et ne tient pas compte des différentes recommandations pour une chirurgie moins agressive dans le cas des tumeurs qui se présentent dans des sites "favorables" tels que l'orbite ou l'appareil génito-urinaire féminin.

Tableau 9 : Intergroup Rhabdomyosarcoma Group (IRSG) Clinical Group staging system for patients with newly diagnosed RMS

Groupe clinique	Définition
I	Résection complète, marges négatives
Ia	Résection complète, marges négatives
IIb	Résection complète, marges négatives, ganglions réséqués positifs
IIc	Résection complète, marges négatives, ganglions réséqués positifs
III	Reste de tumeur visible (inclut les ganglions régionaux non réséqués)
IV	Métastases distantes

b. Classification TNM (tumeur primitive (T), ganglions lymphatiques régionaux (N), métastase à distance (M)) :

Système de staging de l'American Joint Committee (AJC) et UICC[18,19] , modifié en 1997[20] : Il prend en compte la taille et l'extension de la tumeur primitive (T), l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux (N), la présence de métastases (M) et le grade du sarcome (G).

T : Tumeur primitive

T1 : ≤ 5 cm de diamètre

T1a : tumeur superficielle (c'est-à-dire entièrement située au-dessus de l'aponévrose superficielle)

T1b : tumeur profonde

T2 : > 5 cm de diamètre

T2a : tumeur superficielle

T2b : tumeur profonde

N : Adénopathies satellites

N0 : pas d'adénopathie

N1 : envahissement des ganglions régionaux

M : Métastases à distance

M0 : pas de signe de métastase

M1 : présence de métastases

G : Grade histopronostique (G1, G2, G3, G4)

Groupeement par stades :

Tableau 3 : stades anatomo-pathologique des RMS

Stade IA	T1	G1,2	N0	M0
Stade IB	T2	G1,2	N0	M0
Stade IIA	T1	G3,4	N0	M0
Stade IIB	T2a	G3,4	N0	M0
Stade III	T2b	G3,4	N0	M0
Stade IV	Tous T	Tous G	N1	M0
	Tous T	Tous G	Tous N	M1

B. DIAGNOSTIQUE DE CERTITUDE :

Le diagnostic de certitude ne peut être obtenu que par l'examen histopathologique d'un prélèvement tissulaire, obtenu par l'examen d'une biopsie chirurgical ou échoguidé ou par exérèse de la tumeur.

1. Anatomie pathologie :

a. Rhabdomyosarcome embryonnaire :

Le diagnostic de rhabdomyosarcome embryonnaire exige la présence de rhabdomyoblastes (Image 1). Il s'agit de cellules dont le noyau est déjeté au sein d'un cytoplasme éosinophile, comportant des doubles striations mieux après coloration du Masson et du PTAH des noyaux plus vésiculeux et nucléoles, et d'une positivité en immunoperoxydase avec les marqueurs musculaires de type desmine ou musculaire striés de type myogénine.

En effet, le diagnostic de rhabdomyosarcome ne peut être retenu que si la nature musculaire de la tumeur est certaine : les doubles striations étant exceptionnelles,

C'est habituellement l'immunohistochimie qui permettra d'affirmer le diagnostic par la positivité fréquente avec l'anti-desmine (Image 2).

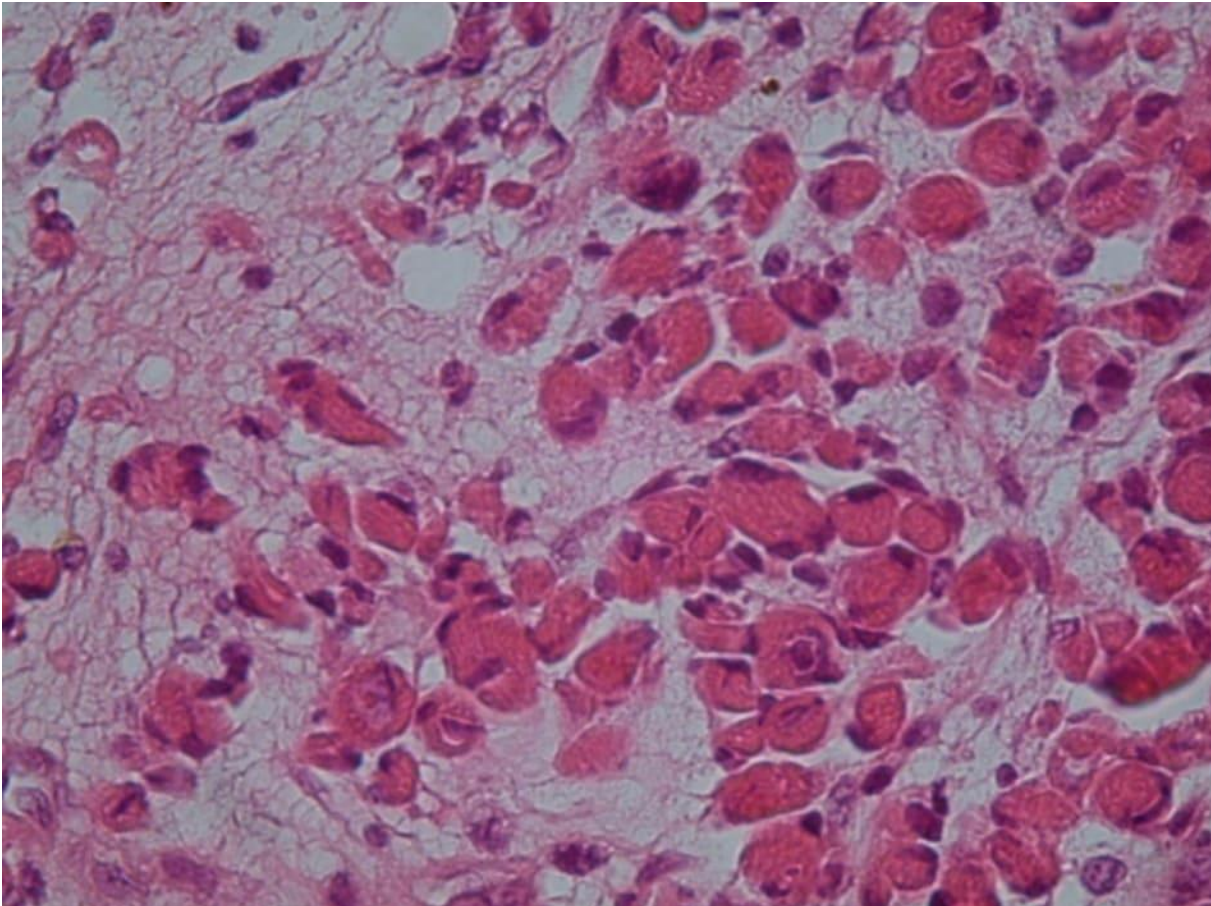


Image 1 : Aspects des rhabdomyoblastes [87]

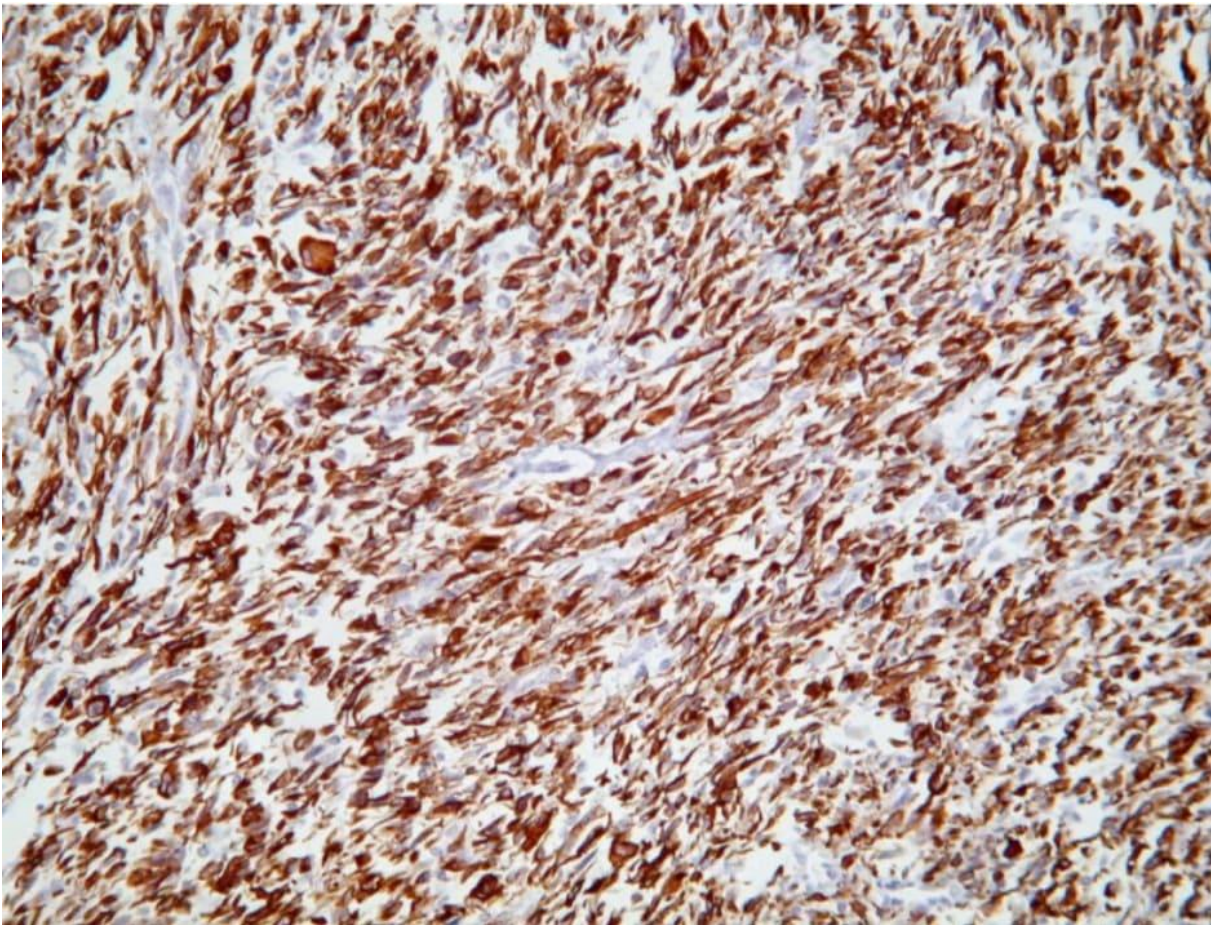


Image 2 : Positivité à l'anti-desmine [87]

Les anticorps dirigés contre la myogénine (myf4) ne donnent qu'une positivité focale (positivité nucléaire: Image 3). La microscopie électronique est une aide précieuse et parfois décisive au diagnostic.

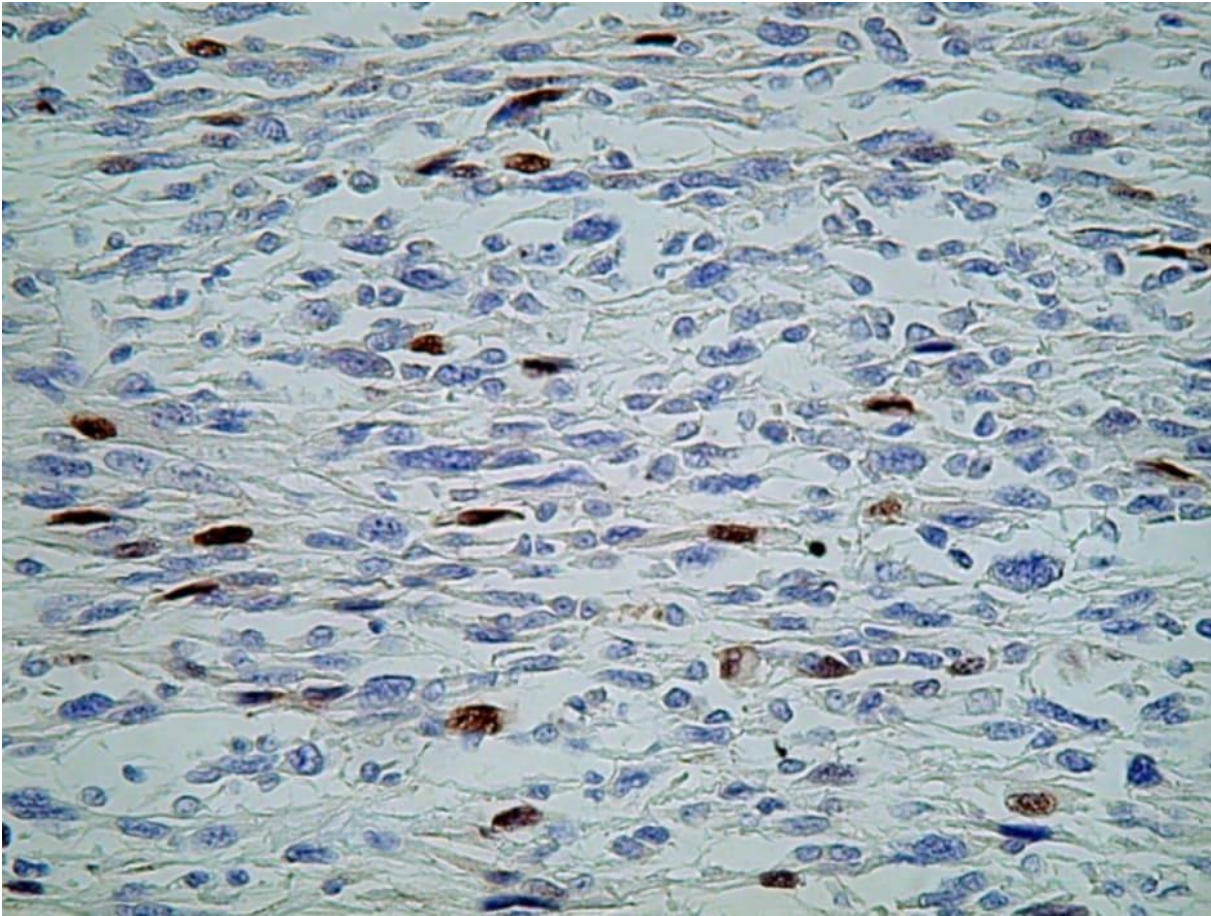


Image 3 : Positivité à la myogénine [87]

La présentation histologique est variable. Ces atteintes ont en commun une cellularité hétérogène, le plus souvent avec présence de zones myxoïdes et denses, sans architecture particulière. Selon la prédominance de l'un ou l'autre de ces aspects, on parlera de rhabdomyosarcome de type dense ou de type lâche. Les cellules peuvent être très indifférenciées, rondes ou un peu plus fusiformes, à noyau hyperchromatique, plutôt irrégulier ou présenter des signes morphologiques de différenciation musculaire.

Le rhabdomyoblaste peut alors prendre de nombreuses configurations : rhabdomyoblaste dégénératif comportant une boule rouge, densément acidophile refoulant un noyau rétracté densifié, cellules plus volumineuses comportant un matériel fibrillaire juxta ou péri nucléaire, cellules têtards, en raquette, multivacuolées

ou araignées. Les doubles striations authentifiant l'origine musculaire striée sont inconstantes. Il existe également des formes très indifférenciées ne comportant que de rares rhabdomyoblastes ou au contraire des formes bien différenciées riches en cellules plus grandes, rondes, ovales ou rubanées.

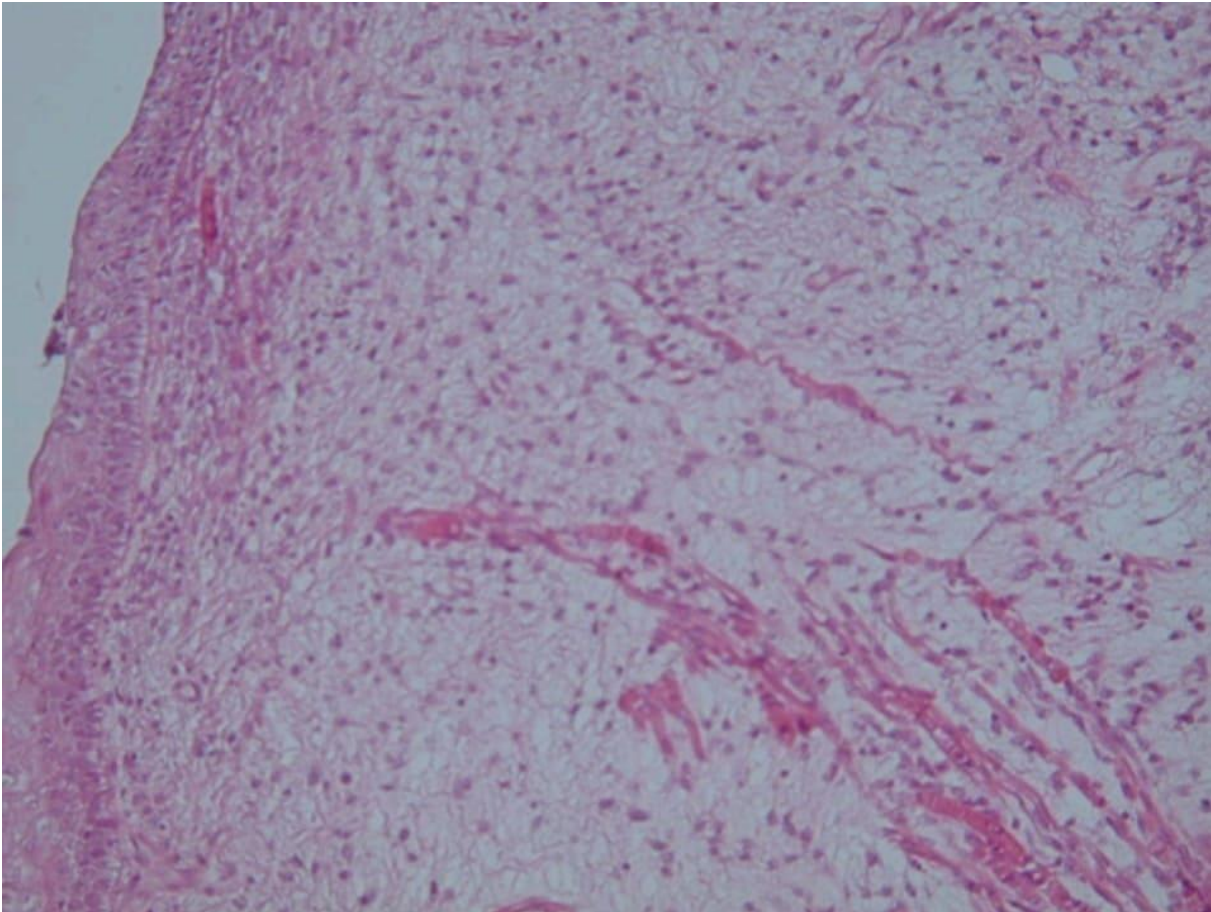


Image 4 : zones myxoïdes [87]

Deux formes particulières doivent être individualisées, car de meilleurs pronostics:

Le rhabdomyosarcome embryonnaire de type botryoïde :

Il s'agit d'une forme macroscopique, polypoïde, en grappe, intra cavitaire, sous-muqueuse, caractérisée microscopiquement par l'existence d'une "couche cambiale" (Image 5). Il s'agit, localisée dans la zone sous épithéliale, d'une densification des éléments cellulaires tumoraux juste sous la membrane basale de l'épithélium

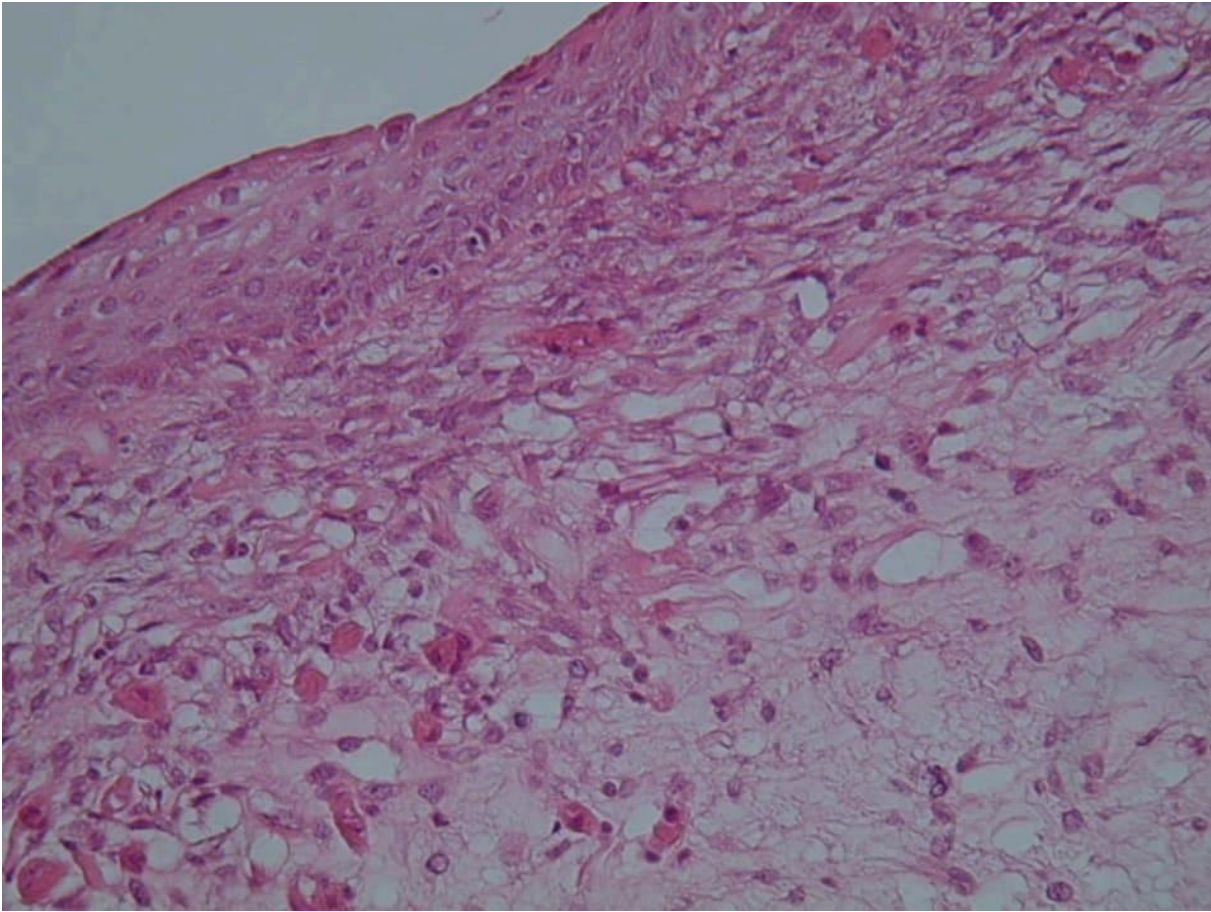


Image 5 : couche cambiale [87]

Le rhabdomyosarcome embryonnaire à cellules fusiformes ou leiomyomatoïde [88] :

La définition en est histologique: il faut qu'il y ait plus de 50% à 80% de cellules fusiformes. Deux sous types ont été décrits: une forme pseudo-leiomyomateuse et une forme plus storiforme, plus riche en collagène hypocellulaire [89]. Généralement, la lésion se présente avec une pseudo capsule.

À noter, sortant en partie du cadre des tumeurs à petites cellules rondes, l'existence de rhabdomyosarcome de l'enfant avec des signes d'anaplasie ou pléomorphes classées malgré tout dans le cadre embryonnaire et non dans celui des rhabdomyosarcomes pléomorphe de l'adulte [90] dont la signification pronostique reste mal définie.

b. Rhabdomyosarcome alvéolaire :

Ces rhabdomyosarcomes, plus fréquents à l'adolescence, siègent plus volontiers au niveau des extrémités. Ils sont considérés comme de mauvais pronostic. La reconnaissance de cette forme par le pathologiste est importante puisqu'elle va conduire à une thérapeutique adaptée avec une chimiothérapie plus lourde.

La définition est actuellement cyto-histologique associant 2 critères:

Une prolifération dense et monomorphe de cellules avec un rapport nucléocytoplasmique très élevé, des noyaux très irréguliers indentés (plus que dans la forme embryonnaire), des nucléoles proéminents. La lésion comporte assez fréquemment des cellules plurinucléées dispersées pouvant constituer un argument supplémentaire. Les rhabdomyoblastes typiques sont par contre rares.

Un cloisonnement par de larges bandes fibreuses. Ainsi se différencient deux formes architecturales : la forme alvéolaire typique, la seule jusque-là bien individualisée, et la forme solide où l'on conserve généralement les bandes fibreuses mais où l'architecture alvéolaire n'est plus présente. Un aspect alvéolaire, même focal, qui répond à ces définitions suffit à classer la lésion comme alvéolaire.

À noter une variante rare à cellules claires où les cellules sont pseudolipoblastiques. Dans les deux formes décrites, il peut exister après chimiothérapie néoadjuvante des modifications histologiques à type de "maturation musculaire".

c. Rhabdomyosarcome pléomorphe :

Dans ces cas, l'architecture est lâche et les cellules sont disposées au hasard (image 6). Les cellules sont pléomorphes. De taille variable, elles sont rondes ou allongées, rubanées, en raquette, en têtard (image 7). Le noyau est également pléomorphe, unique ou multiple, atypique, nucléolé. Le cytoplasme est habituellement abondant, éosinophile, d'aspect granuleux, parfois vacuolisé.

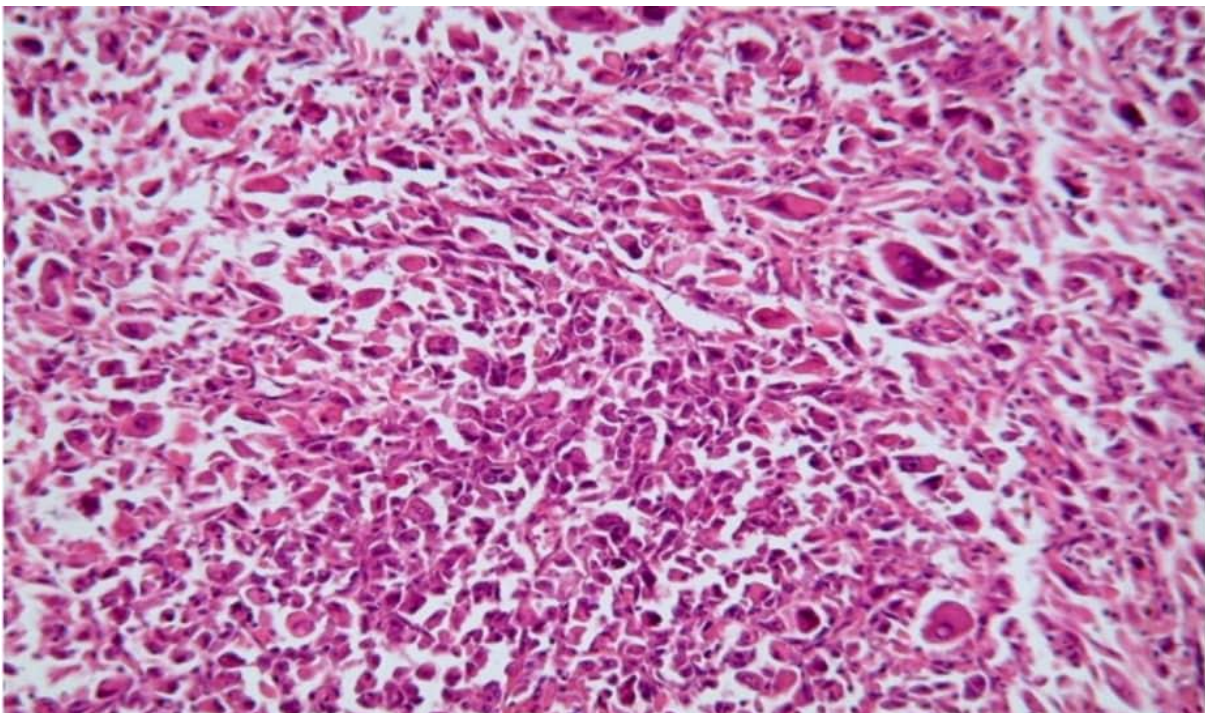


Image 6 : architecture pléomorphe [87]

Des doubles striations sont exceptionnellement retrouvées [91]. Cette tumeur est habituellement pauvre en collagène

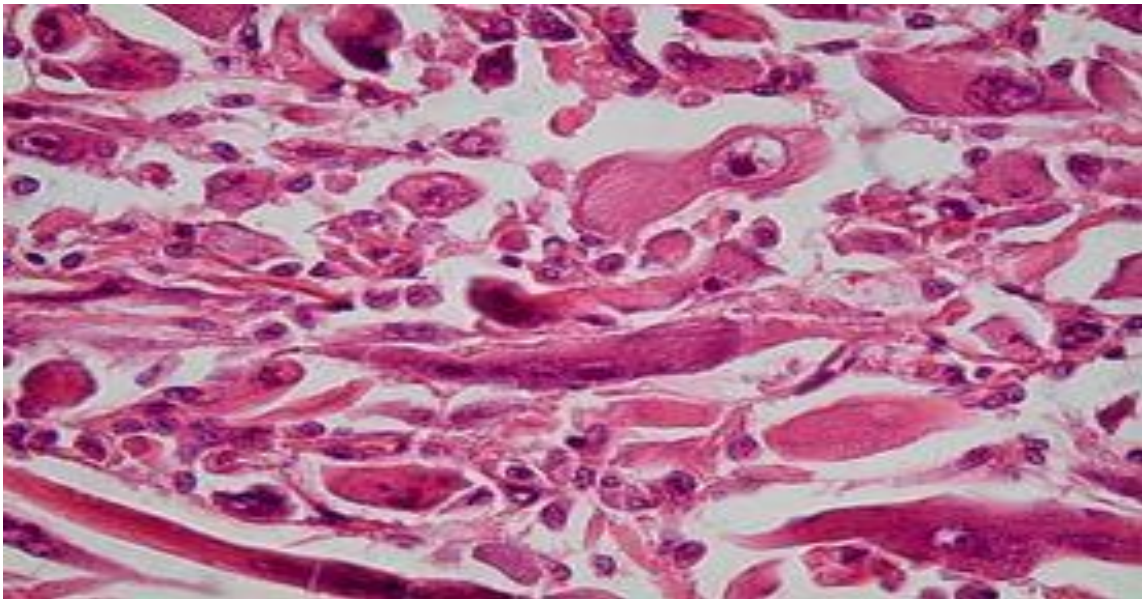


Image 7 : Cellules pléomorphes [87]

La coloration au PAS montre fréquemment la présence de glycogène au niveau de ces cellules.

Le rhabdomyosarcome pléomorphe est une tumeur de l'adulte et les cas infantiles sont très rares [91]. Cette tumeur s'observe surtout après 45 ans et siège au niveau des membres, particulièrement au niveau de la cuisse

2. Immunohistochimie :

L'immunohistochimie désigne l'ensemble des méthodes permettant de localiser une substance (antigène) sur des coupes tissulaires congelées ou même fixées en paraffine ou sur des préparations cytologiques à l'aide d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre cette substance grâce à des systèmes d'amplification du signal et des réactions enzymatiques corrélées permettant de révéler la réaction. [92]

L'étude immuno-histochimique est déterminante dans le diagnostic. Les RMS expriment la Vimentine, témoignant de l'origine conjonctivale de la prolifération cellulaire, l'actine musculaire lisse (AML) du muscle strié, la desmine témoigne d'un filament intermédiaire entre muscles lisses et squelettiques. (Expression

cytoplasmique le plus souvent diffuse quel que soit le sous-type histologique) et la myogénine (expression nucléaire). L'expression de la myogénine diffère entre les sous-types et constitue un bon élément de classification histologique : le marquage est diffus dans les RMS alvéolaires (entre 80 et 100 % des cellules tumorales) et est beaucoup plus hétérogène dans les RMS embryonnaires, intéressant en général moins de 2/3 des cellules. [93, 94, 95]

Le Myo-D1 ou Myf-3 sont spécifiquement exprimés dans le noyau des cellules du rhabdomyosarcome dans 80% des cas : Ces marqueurs sont plus récents mettant en évidence des facteurs de transcription physiologiquement exprimés dans le noyau des cellules musculaire striées au cours du développement embryonnaire ou fœtal et qui régulent la myogenèse. [90]

Le diagnostic du rhabdomyosarcome embryonnaire est confirmé par l'immunohistochimie par la positivité des marqueurs desmine, HHF35, éventuellement myoglobine et MyoD1, quelques cellules peuvent être cytokératine positive et PS100 positive. [90,96]

Le children's Oncology group a fait une étude semi quantitative sur une série de 956 cas de RMS, collectés parmi les dossiers de l'IRS (1998–2004), ceci pour évaluer la sensibilité et la spécificité de divers marqueurs immunohistochimiques pour le diagnostic du Rhabdomyosarcome.

Ils ont constaté que la myogénine et le Myo-D1 sont les marqueurs les plus adéquats pour le diagnostic du RMS. La sensibilité de la myogénine était de 97% avec une spécificité de 90%, quant à la Myo-D1, sa sensibilité était de 97% et sa spécificité de 91%. Cette étude a montré aussi que la desmine avait une bonne sensibilité (99%), mais peu de spécificité. L'actine musculaire spécifique (MSA) avait une sensibilité et une spécificité si basse qu'il serait incertain de l'utiliser dans le diagnostic du

Rhabdomyosarcome. [97]

En pratique les 2 seuls marqueurs ayant un intérêt d'orientation étiologique sont en tout premier lieu la desmine, l'actine des muscles lisses pour les formes embryonnaires et la myogénine essentiellement pour les formes alvéolaires.

Tableau 10 : Résumé le panel des anticorps les plus utiles pour poser le diagnostic et pour faire le diagnostic différentiel : [92]

Cytokératine	Différenciation épithéliale
EMA	Différenciation épithéliale, sarcome épithéloïde, LM anaplasique.
CD45	Différenciation lymphoïde
Protéine S100	Marqueur des cellules de Schwann, des chondrocytes, adipocytes, mélanocytes
HMB45	Différenciation mélanocytaire
Desmine, myogénine, actine musculaire lisse.	Différenciation musculaire
CD31	Différenciation endothéliale
CD34	Différenciation endothéliale Fibroblastome à cellules géantes et dermato-fibrosarcome de Darrier et Ferrand Tumeur fibreuse solitaire
CD99 (MIC2-HBA71)	Marqueurs des PNET (sarcome d'Ewing)
CD117	Marqueur des tumeurs stromales de tube digestif
Synaptophysine	Marqueur neuronal et neuroendocrine
Chromatographie	Marqueur neuroendocrine
CD30	Lymphome de Hodgkin, lymphome anaplasique
CD20	Marqueur lymphoïde B
CE79a	Marqueur lymphoïde B
CD3	Marqueur lymphoïde T
A-foetoprotéine	Tumeur vitelline
PLAP (phosphatase alcaline placentaire)	Tumeur germinale

C. DIAGNOSTIC DIFFERENCIAL :

De nombreux diagnostics peuvent être évoqués suivant l'âge du patient le type histologique ou les constatations cliniques.

En cas de rhabdomyosarcomes embryonnaires à cellules rondes, chez l'enfant ou l'adulte, on devra envisager la possibilité d'autres tumeurs à cellules rondes, en particulier un lymphome, un neuroblastome, une tumeur neuro-ectodermique périphériques primitive ou PNET ("Peripheral Neuro Ectodermal Tumors"), un synoviosarcome ou encore une tumeur rhabdoïde. L'argument fondamental est la présence de desmine. Enfin, la mise en évidence de glycogène intra cellulaire est presque constante dans les rhabdomyosarcomes et ne doit pas, à lui seul faire évoquer un sarcome d'Ewing. Chez l'adulte, se posera la possibilité d'une métastase d'un carcinome ou d'un mélanome, un lymphome mais également un sarcome alvéolaire des parties molles.

Dans les cas de rhabdomyosarcomes lâches de type botryoïde, la confusion est possible avec les pseudo-polypes inflammatoires. La couche cambiale et la différenciation rhabdomyoblastique à rechercher permettront le diagnostic de certitude.

V. TRAITEMENT :

A. BUTS :

Le but du traitement est d'assurer le contrôle local du rhabdomyosarcome et surtout de limiter le risque de diffusion à distance, la majorité des patients décédant d'évolution métastatique. Le traitement initial des tumeurs localisées associe la chirurgie qui est l'arme essentielle, la radiothérapie et la chimiothérapie

Le traitement des patients atteints du RMS est pluridisciplinaire et commence même avant le début du traitement avec l'implication de radiologues qui peuvent interpréter correctement les résultats d'imagerie, d'anatomo-pathologistes et des chirurgiens qui comprennent le rôle de la chirurgie initiale dans la gestion globale des patients atteints de RMS. Il comprend les radiothérapeutes-oncologues et les cancérologues qui sont familiers avec les directives nationales de traitement pour le traitement de cette forme rare de cancer.

Idéalement, le traitement sera donné dans un centre où des réunions régulières de l'ensemble de ces disciplines (connues sous le nom de réunion de concertation pluridisciplinaire=RCP) sont organisées pour que tous les professionnels de santé impliqués dans les soins puissent voir les résultats les images, les biopsies et les évaluations pendant le traitement qui sont nécessaires pour fournir des soins optimaux.

B. MOYENS :

1. CHIRURGIE :

a. Chirurgie :

Le traitement chirurgical reste la base du traitement curatif et la plaque tournante de l'arsenal thérapeutique.



Chirurgie des rhabdomyosarcomes des membres

Le 1^{er} geste chirurgical réalisé est la biopsie ou la biopsie-exérèse conservatrice si possible. La biopsie initiale doit être chirurgicale, et la voie doit d'abord être faite en tenant compte de la possibilité d'une reprise chirurgicale et donc de l'excision de la cicatrice. La biopsie à l'aiguille fine est indiquée pour les tumeurs de site difficile à atteindre ou inaccessible.

La biopsie exérèse conservatrice ou ce qu'on appelle la chirurgie de résection initiale ne peut être réalisée que si :

Il n'y a pas de ganglions locorégionaux ;

Il n'y a pas de métastases ;

La tumeur peut être enlevée avec une marge de sécurité et sans danger ni mutilation.

Une chirurgie large ou mutilante ne devrait jamais être envisagée en première intention.

La reprise chirurgicale peut se faire avant ou après chimiothérapie.

La reprise chirurgicale avant chimiothérapie peut être réalisée si :

La résection initiale était incomplète ;

L'évaluation de la qualité de la résection est incertaine ;

La reprise est sans danger et sans mutilation. Cela s'applique particulièrement aux tumeurs du tronc et des membres.

La reprise chirurgicale après chimiothérapie ou chirurgie secondaire peut être réalisée en cas de:

Masse résiduelle ;

Doute sur l'existence d'un reliquat.

La reprise doit être si possible conservatrice avec vérification du caractère complet de l'exérèse mais des exérèses larges et mutilantes peuvent être réalisées si nécessaire. Après chirurgie secondaire une irradiation complémentaire doit être indiquée chez les patients ayant gardé un résidu macroscopique ou microscopique.

Concernant la chirurgie sur les ganglions :

Il n'y a pas d'indications à un curage ganglionnaire au diagnostic ;

Une cytologie à l'aiguille est suffisante pour confirmer l'envahissement ganglionnaire ;

Tous les ganglions cliniquement ou radiologiquement pathologiques ou douteux à la deuxième évaluation doivent être irradiés ;

Un curage ganglionnaire peut être préféré à l'irradiation de ganglions pathologiques ou douteux dans des cas très rares comme chez les jeunes enfants nécessitant un grand volume d'irradiation.

La chirurgie pour rechute dépendra du traitement initial mais des chirurgies mutilantes sont parfois justifiées, surtout si la radiothérapie a déjà été réalisée.

b. Règles générales:

La technique opératoire doit respecter un certain nombre d'impératifs. L'incision cutanée doit être réalisée selon un axe vertical parallèle à l'axe du membre permettant un repérage premier des pédicules vasculo-nerveux. Elle réséquera les éventuelles cicatrices récessives. Elle s'adaptera cependant aux conditions anatomiques et en particulier dans les zones des plis de flexion. La dissection minimisera les décollements cutanés et sera guidée par l'IRM préopératoire. Elle privilégiera un abord direct au profit des cicatrices à potentialité esthétique pratiquées à distance.

L'exérèse s'effectuera en monobloc emportant tumeur et tissus périphériques sains d'emblée en évitant si possible la pratique de recoupes tissulaires pour

élargissement d'exérèse. Les restaurations vasculaires pour pontage devront éventuellement être prévues. La projection de la zone d'implantation tumorale sera repérée par clippage systématique du lit d'exérèse. La possibilité de réaliser un lambeau musculo-cutané ou un greffon libre de couverture sera étudiée et éventuellement programmée à l'avance. Le drainage de la zone opératoire sera extériorisé à proximité de la cicatrice de façon à pouvoir être inclus aisément dans le champ de la radiothérapie postopératoire.

Le curage n'est pas systématique (le STM est peu lymphophile) sauf dans le synoviosarcome, le rhabdomyosarcome, le sarcome épithélioïde et le sarcome à cellules claires. La pièce opératoire devra être idéalement adressée comme pièce fraîche, au laboratoire d'anatomopathologie pour toute investigation : examen au microscope optique, immunohistochimie et cytogénétique. La mise en réserve (tumorothèque) apparaît hautement recommandée.

c. Types d'exérèse chirurgicale:

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.

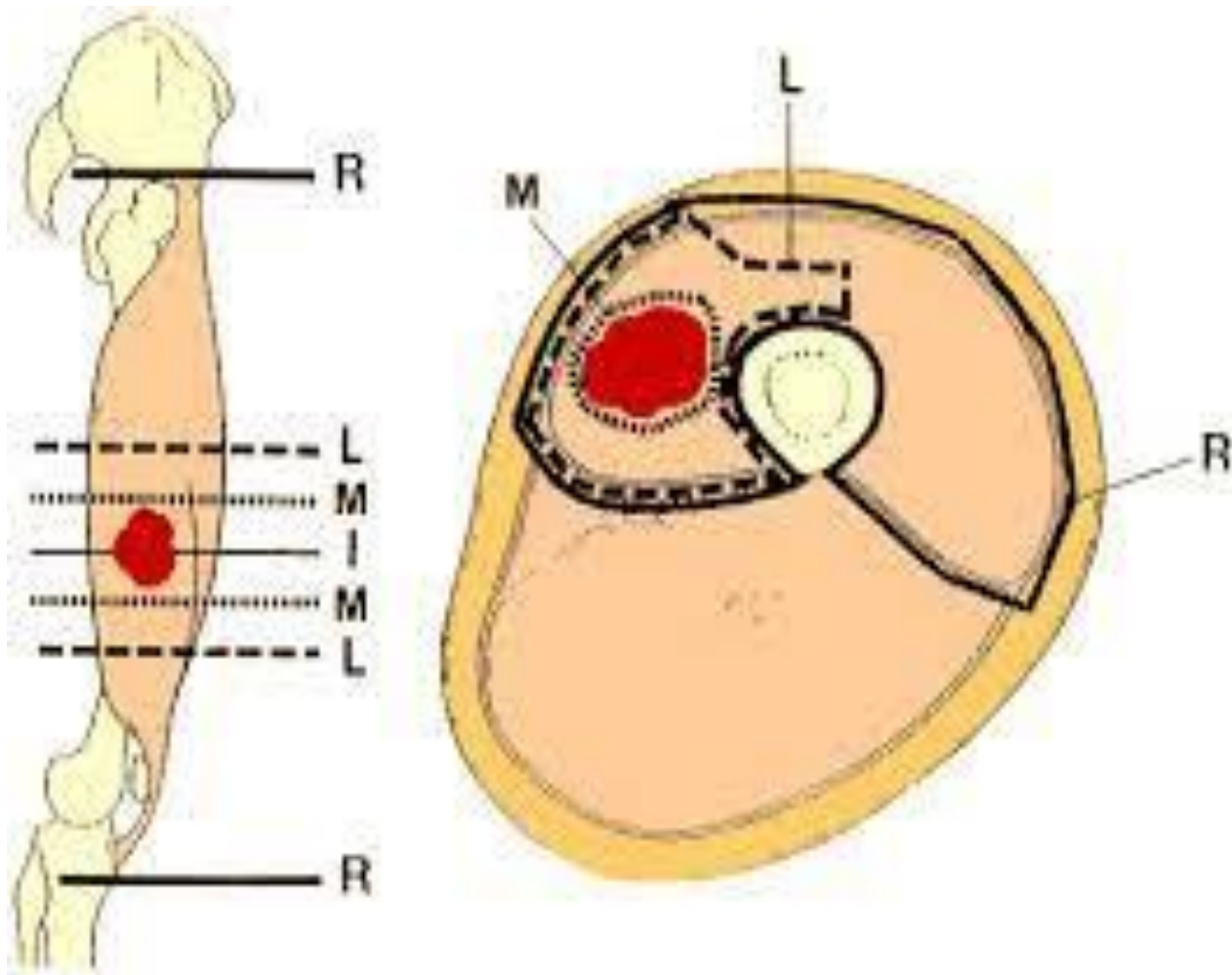


Figure 13 : Classification des marges d'exérèse selon l'American Musculo Skeletal Tumor Society (AMSTS) : radicale (R), large (L), marginale (M) et intralésionnelle.

Exérèse large: le standard chirurgical [50,51]: La tumeur est emportée en bloc, sans être vue au cours de la dissection avec une marge de tissu supposé sain sur toute sa surface. L'exérèse large consiste à emporter 1 à 2 cm de tissu sain dans tous les plans et/ ou une barrière anatomique, elle est plus simple et plus fonctionnelle lorsque la tumeur est petite ou intracompartmentale que lorsqu'elle est extracompartmentale ou située à proximité des structures limitantes. Le risque dans ce type d'exérèse est de laisser en place des skip métastases, surtout en cas de sarcomes de haute malignité, cependant le risque de rechute locale est de 15 à 30%.

Exérèse compartimentale : (compartimentectomie) [52] : Un compartiment est défini comme une structure anatomique limitée par des barrières naturelles capables de s'opposer à la progression des tumeurs : dans les parties molles ce sont les aponévroses ou fascias et les cloisons intermusculaires ainsi que les insertions et les terminaisons tendineuses des muscles. Un muscle constitue une unité compartimentale, plusieurs muscles concourent à la même fonction représentent un compartiment vaste ou large. La compartimentectomie décrite par Enneking vise à enlever la totalité d'un compartiment avec ses structures anatomiques limitantes et son contenu. Le risque de récurrence est très faible, mais les inconvénients de ce type d'exérèse sont donc l'importance des séquelles fonctionnelles cumulées.

Exérèse marginale ou énucléation[50]: L'exérèse marginale correspond à l'exérèse macroscopique complète de la tumeur avec plan de dissection au contact de la pseudocapsule, 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%.

Exérèse intracapsulaire : Effraction tumorale [50]: L'exérèse intracapsulaire correspond à une exérèse par fragmentation de la tumeur ou à un drainage (sur un diagnostic préopératoire erroné le plus souvent, par exemple un hématome ou un abcès). Elle est inacceptable car elle laisse du tissu tumoral en place. Le risque de récurrence locale est > 60% même après radiothérapie postopératoire.

Amputation ou désarticulation [53,54]: Il s'agit d'un type d'intervention qui ne préjuge pas de son caractère large ou non. Il est défini par la nécessité d'enlever l'ensemble des tissus atteints avec un taux de rechute locale de 0 à 20%. Les indications actuelles de l'amputation sont rares: Patient dont l'état général précaire n'autorise pas des interventions complexes; Atteinte simultanée de multiples structures nerveuses

et vasculaires dont l'exérèse rendait le membre inutilisable même après réparation; Sarcomes avec multiples lésions ou récidives locales le long du membre.

d. Les procédés de réparation et de reconstruction [55]:

L'apport du lambeau évite des décollements cutanés excessifs qui sont le site potentiel de récidive locale et permet l'exérèse de cicatrices initiales inadaptées.

Ils ont pour but le comblement des pertes de substances et la protection des axes vasculo-nerveux, ils favorisent la cicatrisation et permettent des exérèses en territoire irradié.



Figure 14 : Lambeaux de reconstruction après exérèse de sarcomes avec extension cutanée.

e. Appréciation de la qualité de la chirurgie [50]:

La chirurgie conservatrice est devenue en 2006, la référence et doit associer une chirurgie carcinologique et une chirurgie respectant au mieux l'avenir fonctionnel du membre.

Elle est basée sur l'évaluation des marges chirurgicales par l'anatomopathologiste définit selon les critères de l'UICC:

- ♦ R0: marge microscopique saine, la marge minimum est définie en mm en précisant la qualité du tissu qui la constitue, et le chirurgien a précisé dans le compte rendu opératoire le facteur limitant à ce niveau d'exérèse.
- ♦ R1: existence d'un résidu microscopique, il existe une marge envahie sur le plan microscopique, c'est typiquement ce que l'on obtient après une énucléation.
- ♦ R2: existence d'un résidu macroscopique, c'est le chirurgien qui doit l'indiquer dans son compte rendu opératoire.

2. Radiothérapie :

La radiothérapie est éventuellement utilisée en complément de la chimiothérapie et de la chirurgie sur les foyers tumoraux résiduels et sur les ganglions régionaux voire sur les métastases en particulier pulmonaires. Elle n'intervient donc, en pratique, le plus souvent, que dans les stades évolués plus particulièrement chez les malades des groupes II et III ou le curage ganglionnaire sera suivi d'une radiothérapie locale et ceux du groupe IV après exérèse, quand elle est techniquement réalisable, de la métastase (figure 18).

Dans certains cas particuliers, cependant, la radiothérapie permet de réduire le volume tumoral et de rendre ainsi la tumeur chirurgicalement extirpable.



Figure 18 : Machine de radiothérapie

a. Modalité de la radiothérapie : [105, 106]

Radiothérapie conventionnelle :

La radiothérapie est un traitement qui consiste à exposer les malades à des rayons X de haute intensité appelés rayonnements ionisants, destinés à détruire les cellules cancéreuses. L'objectif est d'atteindre la tumeur et l'empêcher de se multiplier en protégeant au maximum les tissus sains voisins. La radiothérapie est un traitement très efficace du cancer.

La radiothérapie est utilisée seule ou en association d'autres méthodes. En effet, la radiothérapie a une action purement locale : elle agit uniquement sur la zone traitée. Il peut donc être nécessaire d'avoir recours à la chimiothérapie. Son action est étendue à tout le corps, même sur les zones que les rayons n'atteignent pas. Selon les cas, elle est prescrite avant, pendant, ou après la radiothérapie. Lorsqu'elle est prescrite simultanément, les doses sont calculées pour que vous puissiez supporter l'association des deux traitements en même temps

Radiothérapie hypofractionnée :

Technique en plein développement, la radiothérapie hypofractionnée consiste à intensifier la dose délivrée lors de chaque séance de radiothérapie, réduisant ainsi la durée totale de traitement et le nombre de séances. Ce concept repose sur le fait que les cellules cancéreuses sembleraient être plus sensibles à une dose par fraction plus élevée. Ainsi, une dose de 30 grays (Gy) délivrée en 10 fractions de 3 Gy est équivalente à 39,6 Gy délivrés par 22 fractions de 1,8 hypo fractionnée concerne les patients atteints de cancer du sein, de la prostate, du foie, du poumon et de tumeurs intracrâniennes. Le nombre moyen de séances nécessaires passerait, selon le type de cancer, à 20, 10 voire 5 seulement, au lieu d'une trentaine avec la radiothérapie conventionnelle. Sources : Unicancer, faculté de médecine de Strasbourg.

b. Types de radiothérapie :

❖ Radiothérapie externe [50]:

Radiothérapie adjuvante :

En postopératoire, L'association chirurgie élargie et la radiothérapie, constitue le traitement standard dans les sarcomes des membres.

Le délai d'irradiation doit être dans un délai allant de 3 à 6 semaines, à condition que la cicatrisation ait été obtenue.

Le volume d'irradiation : est le volume anatomique à risque d'extension microscopique de la tumeur, doit inclure les cicatrices et les trajets de drainage, il doit être défini avec la plus grande attention par le radiothérapeute, avec le radiologue et le chirurgien.

La dose d'irradiation: La dose d'irradiation délivrée est de 50 GY avec un complément sur un volume réduit jusqu'à 60GY en fonction des données préopératoires et anatomopathologiques. La dose par fraction varie selon le volume de 1,8 à 2GY à raison d'une fraction par jour et de 5 fractions par semaine.

Autres modalités de radiothérapie externe:

La radiothérapie néoadjuvante permet une exérèse secondaire d'une tumeur inopérable et une diminution des doses d'irradiation.

La radiothérapie préopératoire, qui selon Bujko permet des meilleurs résultats sur les membres inférieurs chez les sujets âgés et en cas d'association à la curiethérapie.

La radiothérapie après perfusion de membre isolé permet de restaurer une chirurgie conservatrice et de diminuer le risque de rechute.

L'hyperthermie associée à la radiothérapie améliore l'oxygénation des tissus sarcomateux.

La radiothérapie exclusive est réservée aux patients inopérables ou refusant tout autre traitement.

❖ Curiethérapie interstitielle:[53]:

Elle permet de délivrer des doses élevées tout en épargnant au mieux les tissus sains. Elle est soit exclusive, soit complémentaire à la radiothérapie externe. Elle est particulièrement indiquée dans les cas suivants:

Quand le plan de section est proche des structures neurovasculaires importantes; lorsque l'on effectue une importante exérèse des tissus superficiels (amputation longitudinale) et que la perte de substance est reconstruite par un lambeau libre, dans ce cas seul, le lit profond doit être irradié alors que les plans superficiels reconstruits doivent être dans la mesure du possible, épargnés pour maintenir leur trophicité; dans le traitement des tumeurs de l'enfant situées à côté des méta épiphyses des os longs, afin de limiter l'atteinte des cartilages de croissance; dans les STM de l'adulte à localisation para-articulaire. Il ressort que dans la littérature que la radiothérapie adjuvante est systématiquement indiquée[55].

En cas de résidu tumoral laissé sur place contre les vaisseaux, la radiothérapie peut être ciblée par des clips laissés par le chirurgien en peropératoire La radiothérapie externe peut ne peut être indiquée dans des situations particulières [50]:

Les patients ayant une lésion moins de 5cm à condition que la chirurgie ait été planifiée pour un STM et les marges soient suffisantes;

Les patients ayant un sarcome superficiel ou strictement intracompartimental n'ayant pas eu de biopsie préalable.

Les sarcomes de bas grade, en cas d'exérèse large.

c. Effet indésirable de la radiothérapie : [104]

La radiothérapie cause des dommages aux cellules cancéreuses, mais elle peut aussi endommager les cellules saines qui se trouvent dans la zone de traitement. Les dommages causés aux cellules saines provoquent des effets secondaires. Les effets secondaires dépendent de la partie du corps qui reçoit la radiothérapie. Les divers tissus et cellules du corps tolèrent différemment la radiation. Les cellules les plus affectées sont celles qui se divisent rapidement, comme les cellules de la peau, les cellules qui tapissent la bouche et le tube digestif et les cellules sanguines contenues

dans la moelle osseuse.

La fatigue est l'un des effets secondaires les plus fréquents de la radiothérapie. Elle apparaît habituellement après quelques semaines de radiothérapie et peut s'intensifier au fil du traitement. Elle peut être causée par un certain nombre de choses. Lors de la radiothérapie, le corps utilise plus d'énergie pour se guérir. La fatigue est plus fréquente lorsqu'on traite de grandes régions du corps. L'anémie peut apparaître quand la radiothérapie est dirigée vers des régions du corps où il y a de la moelle osseuse, comme le bassin. L'anémie peut engendrer la fatigue. Des troubles de l'alimentation ou du sommeil peuvent accentuer la fatigue. Des changements à votre horaire, comme les déplacements quotidiens à l'hôpital, peuvent aussi causer de la fatigue. La fatigue se dissipe généralement de façon graduelle une fois la radiothérapie terminée, mais certaines personnes continuent de se sentir fatiguées plusieurs semaines ou mois après ce traitement.

Les problèmes de peau sont fréquents avec la radiothérapie externe puisque les radiations circulent à travers la peau jusqu'à la région ciblée par le traitement. La peau qui se trouve dans la région irradiée peut devenir rouge, sèche ou bien démanger. Elle peut changer de couleur (devenir plus foncée ou prendre un aspect bronzé). La plupart des réactions cutanées se manifestent au cours des 2 premières semaines de radiothérapie. Elles se dissipent habituellement quelques semaines après le traitement, mais certains changements cutanés, comme le brunissement de la peau ou la formation de tissu cicatriciel, peuvent être permanents. Il y a des gens chez qui aucune réaction cutanée ne se produit.

La perte de poils ou de cheveux (alopécie) ou leur amincissement ne se produit que dans la région traitée par radiothérapie. L'étendue de la perte et de la repousse varie d'une personne à l'autre et dépend de la dose de radiation administrée. La perte de poils ou de cheveux peut débuter après 2 à 3 semaines de radiothérapie. De petites doses de radiation engendrent habituellement une perte temporaire, tandis que la perte permanente est plus fréquente quand les doses sont élevées. Lorsque les poils ou les cheveux repoussent, généralement de 3 à 6 mois après la radiothérapie, leur couleur ou leur texture peut être différente et ils peuvent être plus fins ou repousser en plaques.

La perte d'appétit peut apparaître au cours des premières semaines de radiothérapie et se prolonger après le traitement. Des effets secondaires comme une douleur dans la bouche, la sécheresse buccale, la difficulté à avaler ou les nausées et vomissements peuvent causer une perte d'appétit. Une radiothérapie à la tête et au cou peut causer temporairement des changements du goût ou de l'odorat, susceptibles de rendre les aliments moins appétissants. Certaines personnes ne sont plus du tout intéressées par la nourriture et ne mangent pas, même si elles savent qu'elles doivent le faire. Bien s'alimenter pendant et après la radiothérapie est important pour qu'une personne se remette du traitement.

Les nausées et vomissements peuvent être un effet secondaire fréquent de la radiothérapie externe, en particulier si la zone de traitement comprend l'estomac et l'abdomen. Ils peuvent aussi se produire comme effet secondaire général peu importe la zone traitée. Ces symptômes qu'on appelle mal des rayons disparaissent habituellement quelques semaines après la radiothérapie.

On observe un nombre peu élevé de cellules sanguines parce que la radiation affecte les cellules sanguines fabriquées dans la moelle osseuse. Cet effet secondaire est plus fréquent quand on administre une chimiothérapie en même temps qu'une radiothérapie ou si la zone de traitement comprend les os du bassin, où de nombreuses cellules sanguines sont fabriquées. En général, la baisse du nombre de cellules sanguines n'est pas suffisamment importante pour causer des problèmes. Les valeurs reviennent habituellement à la normale après quelques jours de pause du traitement.

3. Chimiothérapie

a. Les protocoles VACA, VA et VAC:

La chimiothérapie est indiquée dans certains cas de rhabdomyosarcome des membres. Des protocoles variés de chimiothérapie ont été adoptés au cours du temps, selon les tendances en cours, et selon l'étendue de la maladie. Elle est toujours administrée dans un second temps après la chirurgie et la classification post opératoire.

Elle varie également selon les pays. Le groupe allemand des rhabdomyosarcomes utilise l'association VACA: Vincristine, Dactinomycine (Actinomycine D), Cyclophosphamide et Doxorubicine dans le protocole CWS-81 [107]. Dans les études suivantes CWS-86 et CWS-91, le cyclophosphamide est remplacé par l'Ifosfamide, le protocole chimiothérapique associant Vincristine, Dactinomycine, Ifosfamide et Doxorubicine (VAIA). Le groupe Italien, quant à lui, va remplacer son protocole (VAC) Vincristine, Dactinomycine et Cyclophosphamide adopté dans l'étude RMS-79 [108] par le protocole VAIA dans l'étude RMS-88. Finalement, dans les 2 pays le protocole VA (Vincristine, Dactinomycine) sera adopté dans les études CWS-96 et RMS-96 pour les patients à faible risque définis comme ceux qui ont:

Une histologie favorable: à cellules embryonnaires ou à cellules fusiformes

Pas d'invasion tumorale locale, ganglionnaire ou à distance (T1N0M0) et

Une tumeur complètement réséquée (Groupe 1 de l'IRS).

Dans les atteintes métastatiques, les patients vont bénéficier du protocole européen MMT4 ("Malignant Mesenchymal Tumors") associant Carboplatine, Epidoxorubicine, Vincristine, Dactinomycine, Ifosfamide et Etoposide (CEVAIE) suivi dans certains cas par de fortes doses de Melphalan (200mg/m²) avec apport de cellules souches autologues du sang périphérique [109].

Tous ces protocoles combinent les produits qu'ils ont en commun aux mêmes doses pour chaque produit, et en général aux mêmes espacements des séances tout au moins des premières cures. L'ensemble des protocoles durant entre 22 et 27 semaines.

b. Les protocoles IVA, et CEV:

Nous allons plus particulièrement détailler les protocoles de chimiothérapie IVA qui semble actuellement (protocole MMT 84 et MMT 89) supplanter les autres protocoles de chimiothérapies. Le protocole IVA6 combine Ifosfamide 3g/m² à J1 et J2, Vincristine 1.5mg/m² à J1 avec une dose maximale de 2mg et Dactinomycine à la dose de 1.5mg/m² à J1 avec une dose maximale de 2mg. Le nombre de cures va dépendre du stade tumoral et du protocole en cours (Tableau 12). Il est répété toutes les 3 semaines avec une durée totale de traitement de 10 à 18 semaines selon les protocoles. IVA9 comprend: Ifosfamide 3g/m² à J1 et J3, Vincristine 1.5mg/m² à J1 et Dactinomycine: 1.5mg à J1.

Le protocole VA associe Vincristine à la même dose que précédemment et Dactinomycine à la dose de 1.5mg/m² avec une dose maximale de 2mg.

Enfin les cures CEV et IVE comprennent pour l'association CEV: Carboplatine 500mg/m² à J1, Epirubicine 150mg/m² à J1 et Etoposide: 200mg/m² à J1 et J3, et pour l'a cure IVE: Ifosfamide 3g/m² à J1 et J3, Vincristine: 1.5mg/m² à J1 et Etoposide 200mg/m² à J1 et J3. Elles sont répétées toutes les 3 semaines avec une durée totale de traitement de 27 semaines.

Tableau 13 : Indications de la chimiothérapie suivant les stades [109]

Traitement suivant le stade clinique (c) et post chirurgical (p)			
Études	Critères de sélection	Stades c et p	Traitement
Étude MMT 84			
84.1	Tumeur localisée, totalement excisée	I, pT1, pT2	3 IVA6
84.2	Stade I ou II avec maladie résiduelle microscopique	I, II, pT3a	6 IVA6
	Tumeur de stade II complètement excisée	II pT2	6 IVA6
84.3	Stade I ou II avec tumeur résiduelle macroscopique	I, II, pT3b	I, II, pT3b
Étude MMT 89			
89.1	Tumeur au stade I résection complète	I (pT1)	2 VA
89.2	Stade I avec maladie résiduelle	I(pT3ab)	4 IVA9
	Stade I avec T2 complètement réséqué	I(pT2)	4 IVA9
89.3	Tumeur au stade II	II	6 IVA9
89.5	Stade III (ganglions envahis)	III	3 IVA9//CEV/IVE) + RT

c. Le protocole RMS 2005:

Le protocole RMS 2005 qui a été effectué il a pour but de comparer l'efficacité de 2 types de chimiothérapie avec ou sans Doxorubicine chez des patients jeunes souffrant d'un rhabdomyosarcome localisé de haut risque. Le nombre d'inclusions prévues pour la France est de 120 patients. Il a débuté le 17 novembre 2005 et doit être clôturé le 31 octobre 2011. Au 31 décembre 2008, 54 patients avaient été inclus dans l'étude. L'objectif de cet essai est double : évaluer l'efficacité de l'adjonction d'un médicament (Adriamycine) à une chimiothérapie de 1ère ligne chez des patients souffrant de rhabdomyosarcome, et évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien chez ces mêmes patients. L'étude comprend plusieurs phases de traitement :

9 cures de chimiothérapie

Traitement local (Chirurgie et/ou radiothérapie)

Traitement d'entretien

En début d'étude les patients sont répartis de façon aléatoire entre 2 groupes de traitement chimiothérapique. Dans le premier groupe, les patients recevront 9 cures d'une chimiothérapie comprenant de l'Ifosfamide, de la Vincristine et de la Dactinomycine. Dans le deuxième groupe, les patients recevront 9 cures de la même chimiothérapie que dans le premier groupe mais la Doxorubicine sera administrée en plus lors des 4 premières cures. À partir de la 12ème semaine, les patients des 2 bras recevront un traitement local qui consistera en une chirurgie et/ou radiothérapie.

Les patients en rémission seront à nouveau répartis de façon aléatoire entre 2 groupes pour un traitement d'entretien. Dans le premier groupe, les patients recevront en perfusion de la Vinorelbine une fois par semaine (J1, J8 et J15) et du cyclophosphamide. Le traitement sera poursuivi pendant 6 mois. Dans le deuxième groupe les patients ne recevront pas de chimiothérapie d'entretien [110].

d. Effet indésirables de la chimiothérapie : [111]

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont variables selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes (chacun réagit différemment aux traitements). Ils peuvent également varier d'une cure de chimiothérapie à l'autre. Ils ne sont d'ailleurs pas systématiques.

La présence ou l'absence d'effets secondaires n'est pas liée à l'efficacité du traitement. Ne ressentir aucun effet secondaire ne signifie pas que le traitement est inefficace sur vous et, inversement, ressentir de nombreux effets secondaires ne signifie pas qu'il est particulièrement actif.

CHUTE DES CHEVEUX

La chute des cheveux (appelée alopecie) peut être difficile à vivre car elle est un signe concret et visible de la maladie. Elle est souvent progressive et la plupart du temps, temporaire. Elle commence en général 2 à 3 semaines après la première perfusion. Les cheveux commencent à repousser environ 6 à 8 semaines après la fin du traitement. Les cils, les sourcils et les poils pubiens peuvent également tomber provisoirement.

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

Les nausées commencent souvent le soir ou le lendemain de la perfusion. Elles durent rarement plus de 72 heures après le traitement. Elles ne sont pas systématiquement accompagnées de vomissements.

Des phénomènes de nausées anticipatoires peuvent survenir : elles commencent parfois dès l'entrée dans l'hôpital, avant même le début de la perfusion. Ces nausées sont liées à l'anxiété provoquée par le traitement et peuvent être réduites par des médicaments ou des techniques de relaxation.

DIARRHÉES

Un risque de diarrhées existe avec certains médicaments. Un traitement préventif (anti-diarrhéique) peut être prescrit.

Une hospitalisation en urgence doit être envisagée en cas de diarrhée persistante ou associée à de la fièvre ou des à vomissements.

BAISSE DES GLOBULES BLANCS, DES GLOBULES ROUGES ET DES PLAQUETTES

Les médicaments de chimiothérapie ont souvent des effets secondaires sur le sang et la moelle osseuse. Ils peuvent entraîner :

Une baisse du nombre de globules blancs (leucopénie), en particulier des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) ou des lymphocytes (lymphopénie). Cette baisse entraîne un risque accru d'infection car les moyens de défense du corps sont réduits et survient, en générale, (selon le type de médicaments) entre le 8ème et le 12ème jour qui suit la chimiothérapie ;

Une baisse des globules rouges (anémie), chargés de transporter l'oxygène dans tout le corps. L'anémie se manifeste principalement par une pâleur et une fatigue qui ne s'atténuent pas avec le repos.

Une baisse du nombre de plaquettes (thrombopénie), qui participent au phénomène de coagulation du sang. Une diminution des plaquettes augmente le risque d'hématomes et de saignements.

LÉSIONS DE LA BOUCHE

Les muqueuses de la bouche sont particulièrement fragiles lors de la chimiothérapie. Certains médicaments de chimiothérapie peuvent entraîner des lésions à l'intérieur de la bouche (aphtes, rougeurs, douleurs). On parle de mucite (inflammation d'une muqueuse) ou encore de stomatite (mucite de la bouche).

SENSATIONS D'ENGOURDISSEMENT OU DE FOURMILLEMENT DANS LES MAINS OU LES PIEDS

Certains médicaments de chimiothérapie ont un effet toxique sur les nerfs (notamment le paclitaxel ou la vinorelbine). Ils peuvent entraîner des troubles de la sensibilité, appelés paresthésies, qui se manifestent par des sensations désagréables d'engourdissement, de fourmillement, de picotement (principalement au niveau des membres et de leurs extrémités) qui peuvent être douloureuses et handicapantes. Ces symptômes sont nommés troubles neuropathiques périphériques. S'ils persistent entre deux cures de chimiothérapie ou s'ils entraînent une gêne fonctionnelle (difficulté à saisir un objet, difficultés à marcher...).

TROUBLES CUTANÉS ET SYNDROME MAIN-PIED

Certains médicaments de chimiothérapie peuvent entraîner des troubles au niveau de la peau : rougeurs, plaques, dessèchement de la peau, tiraillements,...

Parmi ces troubles figure le syndrome main-pied qui se manifeste au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Il se caractérise par des rougeurs, un gonflement, une sécheresse ou des cloques.

MODIFICATION DE LA COULEUR ET UNE FRAGILISATION DES ONGLES

Les ongles deviennent cassants, striés et ondulés et finissent parfois par tomber. Il est conseillé de porter des chaussures confortables et des gants de protection pour le jardinage et les travaux ménagers, de se couper les ongles courts, afin d'éviter qu'ils ne se fissurent ou se soulèvent.

DOULEURS MUSCULAIRES ET ARTICULAIRES

Des douleurs musculaires ou articulaires apparaissent en particulier avec les taxanes (paclitaxel, docétaxel).

TROUBLES DU CYCLE MENSTRUEL

Chez les femmes non ménopausées, une irrégularité et un arrêt des règles survient parfois. La durée de cet arrêt des règles est variable et peut perdurer plusieurs mois après la fin des traitements. Dans certains cas, une ménopause peut être induite par la chimiothérapie et ce risque augmente avec l'âge. Une contraception non hormonale (stérilet au cuivre, préservatifs) est nécessaire pendant toute la durée de la chimiothérapie à cause des risques de malformations et de fausses couches pendant le premier trimestre de grossesse.

TROUBLES CARDIAQUES

Ces troubles peuvent survenir en particulier lorsque des anthracyclines comme la doxorubicine ou l'épirubicine ont été administrées. Cet effet est lié à la dose totale de médicaments, c'est pourquoi le nombre maximal de cures est souvent limité. Cette toxicité nécessite une surveillance rapprochée par examen clinique et une évaluation de la fonction cardiaque par échographie ou scintigraphie cardiaque éventuellement associée à un électrocardiogramme.

FATIGUE

En dehors de la fatigue causée par la maladie elle-même, par l'appréhension des examens ou encore par les déplacements fréquents, la fatigue peut être liée à la chimiothérapie. Elle dépend de votre tolérance à ce traitement, du nombre de cures ou de la durée du traitement et des effets secondaires. En effet, une anémie (baisse des globules rouges), une perte d'appétit, des nausées et des vomissements, une fièvre ou encore des douleurs peuvent contribuer à cette fatigue. Elle ne doit pas être banalisée.

RÉACTIONS ALLERGIQUES

Comme tout médicament, les médicaments de chimiothérapie peuvent être source d'allergie des lèvres et de la langue, d'essoufflement, de fièvre, de réactions cutanées graves (démangeaisons, rougeurs, boutons), de difficultés à respirer ou de tout autre trouble inhabituel.

C. NOUVEAUX TRAITEMENT : [123]

Pour traiter les cancers, les oncologues ont disposé jusqu'alors de trois moyens: la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie. De nombreux anticancéreux classiques donnent des taux de réponse et une augmentation de la survie acceptable, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients. Cependant, ils sont généralement non sélectifs, induisant autant une cytotoxicité des cellules normales que des cellules cancéreuses, et ont donc souvent une mauvaise tolérance. Avec le développement de nouveaux agents anticancéreux, le but est de cibler des lésions moléculaires spécifiques des cellules tumorales afin d'augmenter le taux de guérison et de réduire la cytotoxicité des cellules normales. Dans ce contexte, l'un des développements les plus intéressants dans le domaine des thérapies anticancéreuses est celui des anticorps monoclonaux, dont l'efficacité clinique est maintenant prouvée.

Ac monoclonaux qui bloquant l'introduction entre Rc IGF1 avec IGF2 (inhibiteur de l'IGF-1R) :

La liaison des ligands IGF-1 et IGF-2 induit l'activation du récepteur à tyrosine kinase IGF-1R, qui, au travers de la voie PI3K/AKT, provoque l'inhibition de l'apoptose et l'augmentation de la prolifération cellulaire. Cette activation augmente la résistance des cellules tumorales aux effets apoptotiques des chimiothérapies, radiations et thérapies hormonales. Le récepteur de l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) est sur-

exprimé ou suractivé dans de nombreux types de cancers (cancer du sein, de la prostate, du côlon, du poumon, des ovaires, sarcome ...). Le récepteur de l'IGF-1 fait partie de la famille du récepteur de l'insuline (IR), avec lequel il présente 60% d'homologie. La liaison du ligand à son récepteur induit l'autophosphorylation du récepteur, ce qui stimule l'activité tyrosine kinase du récepteur envers des substrats intracellulaires. L'IGF-1R est généralement considéré comme un récepteur contrôlant la croissance cellulaire, alors que l'IR est plutôt considéré comme un récepteur contrôlant le métabolisme énergétique. Le risque théorique des anticorps monoclonaux anti-IGF-1R est d'interférer avec l'action de l'insuline malgré une forte spécificité pour l'IGF-1R et donc d'observer une hyperglycémie. Plusieurs anticorps monoclonaux ciblant le récepteur IGF-1 sont actuellement en développement clinique dans divers cancers (tableau 13).

Tableau 13 : Anticorps monoclonaux ciblant l'IGF-1R en développement clinique :

Phase de développement	
CP-721,871	Phase III (cancer du poumon non à petites cellules Phase II (cancer du sein, colorectal, prostate, sarcome d'Ewing)
AMG 479	Phase II (cancer du sein, lymphome, ovaires, pancreas, sarcoma)
IMC-A12	Phase II (cancer du sein, colorectal, tête et cou, foie, pancréas, prostate, sarcome)
RI507	Phase I
BIIB022	Phase I

Les résultats de l'étude randomisée de phase II évaluant l'anticorps monoclonal CP-721,871 dans le cancer du poumon non à petites cellules sont encourageants. 178 patients ont reçu carboplatine plus paclitaxel associés à CP-721,871 (bras actif) et 143 patients ont reçu carboplatine plus paclitaxel seul (bras contrôle). Les patients ayant répondu ou présenté une stabilité de leur maladie dans le bras actif ont continué le traitement par CP-721,871, et les patients du bras contrôle ayant progressé étaient éligibles pour recevoir CP-721,871. Il a été observé un taux de réponse supérieur dans le bras actif (51% versus 36% ; $p < 0,01$) ainsi qu'une survie sans progression meilleure (hasard ratio = 1.18). CP-721,871 est actuellement en phase III dans le cancer du poumon non à petites cellules (Ma W et Adjei A, 2009).

D. INDICATIONS :

Le but principal du traitement des rhabdomyosarcomes est d'obtenir un contrôle local de la tumeur. En effet, l'évolution de ces tumeurs, lorsqu'elles ne sont pas métastatiques au diagnostic, est dominée par le risque de récurrence locale.

En Europe, le traitement classique repose sur une chimiothérapie suivant ou précédant l'exérèse chirurgicale, ceci, selon les caractéristiques tumorales (localisation, accessibilité, taille, opérabilité).

L'irradiation n'est utilisée que lorsque l'exérèse chirurgicale est impossible, incomplète ou lors de récurrence locale.

Nous empruntons l'attitude suivie dans le protocole MMT 95

Tumeur faible risque :

- Tumeurs très localisée sans ganglions N0, complètement réséqué et confiné à une seule structure ou organe PT1, quelque soit le site, à l'exception des tumeurs alvéolaires

Étude épidémiologique, radiologique et thérapeutique

- Les tumeurs doivent être résécable, sans chirurgie mutilante ni très étendue
- La chimiothérapie doit être débutée dès que possible après une chirurgie initiale dans un délai maximum de 8 semaines
- Elle comporte 2 cures de vincristine et actinomycine D (dactinomycine) séparé par une période de repos de 3 semaines, la durée totale de traitement est de 9 semaines

	V	V	V	V			V	V	V	V
	A			A			A			A
<i>Weeks</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
<i>Cycle no.</i>	<i>1</i>			<i>2</i>			<i>3</i>			<i>4</i>

- V= Vincristine 1 ,5 mg (dose maximale par injection 2 mg)

Donné en injection intraveineuse unique toutes les semaines, pendant 4 semaines, débutant à la semaine 1 pour la 1ere cure et à la semaine 7 pour la deuxième (8 injection au totale)

- A = Actinomycine D 1.5 mg/m² (dose maximale par injection : 2 mg) en injection intraveineuse unique aux semaines 1, 4,7 et 10 (4 injection au total)
- Les Cycles VA ne doivent pas être commencés que si toutes ces conditions sont
- Présentes :
 - Plus de 2 000 GB / mm³ ou 1000 PNN/ mm³
 - Plus de 80000 plaquettes / mm³
 - Absence de tout dysfonctionnement d'organe .

Les tumeurs à risques standard :

- Tumeurs dans des sites très favorables dont la localisation utérovaginale
- Localisées et complètement réséquées mais avec une extension au-delà du tissu ou de l'organe d'origine lors de la chirurgie : stade I PT2
- OU localisées incomplètement réséquées ou biopsiées : stade I PT3ab
- Ou étendue à plus d'un organe ou tissu (stade II), quelque soit l'entendue de la chirurgie (stade IIPT2 OU PT3ab), sans ganglions N0
- Excepté les tumeurs d'histologie alvéolaires
- Stratégie : chimiothérapie initiale par 3 cures d'IVA évaluation clinique et radiologique à la 8 eme semaine :
 - Réponse > 50%: 3 IVA puis évaluation
 - Rémission complète: stop traitement
 - Pas de rémission complète: 3 IVA et traitement local
 - Réponse < 50%: chimiothérapie par CEV-IVE-CEV puis évaluation
 - Rémission complète: IVE-CEV-IVE
 - Pas de rémission complète: IVE-CEV-IVE et traitement local

IVA: Ifosfamide– Vincristine–Actinomycine

CEV: Carboplatine– Epirubicine–Vincristine

IVE: Ifosfamide–Vincristine– Etoposide

IVA : L'ifosfamide 3 g/m² est administré en perfusion intraveineuse de trois heures par jour, avec mesna (3 g/m²) et hydratation, en J1 etJ 2 pour chaque cycle de traitement. (Total IFO dose / cure= 6 g/m²). Vincristine : 1,5 mg/m² (dose unique maximale de 2 mg) est donnée en intraveineuse en dose unique à J1 J8 ET J15
Actinomycine D : 1.5 mg/ m² en IVD J1

CEV : Carboplatine :500 mg/ m2 en perfusion de 1 heure J1 Epirubicine : 75 mg/ m2 en perfusion de 24 heure J1 et J2

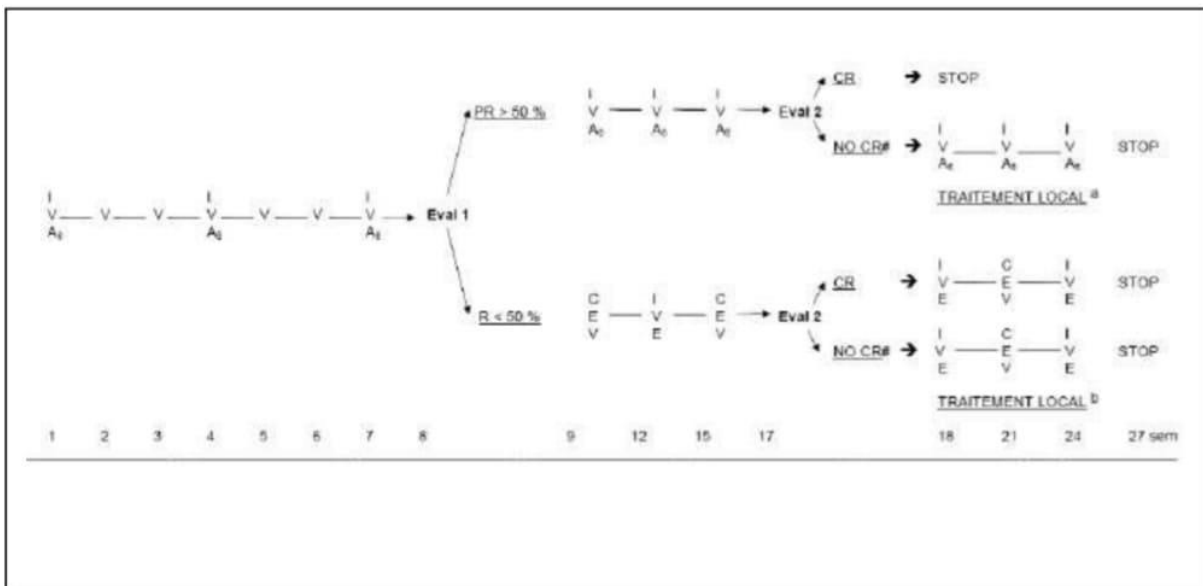
Dose maximale est de 110 mg Vincristine : 1,5 mg/ m2 en IVD J1 (dose maximale :de 2 mg)

IVE : L'ifosfamide 3 g/m2 en perfusion intraveineuse de trois heures par jour, avec mesna (3

G/m2) et hydratation, en J1, J2 et J3 (9g/cure) Vincristine : 1,5 mg/m2 (dose unique maximale de 2 mg) en IVD Etoposide : 150 mg /m2 en perfusion de 2 à 4 heures J1 J2 J3.

NB :

- En IVA la dose est de 6g alors qu'en IVE elle est de 9 g
- Les nourrissons de moins de 3 mois ne doivent pas recevoir d'ifosfamide
- Les cures sont administrées à 3 semaines d'intervalle



CR : rémission complète

Tumeur à haut risque :

- Toutes les tumeurs avec extension ganglionnaire locorégionale (au premier relais ganglionnaire)
- Toutes les tumeurs d'histologie alvéolaire quelque soit leur site
- Toutes les tumeurs avec épanchement malin associé PT3c
- Stratégie thérapeutique :

Tous les patients de ce groupe de haut risque reçoivent une chimiothérapie avec 6 drogues : IVA + carboplatine +épirubicine +VP16

Après les 3 cures IVA6, CEV, IVE espacées de 3 semaines, on effectue une première Évaluation à la 8 éme semaine :

Si la réponse est plus de 50 % : IVA suivie de CEV et IVE puis évaluation à S 17

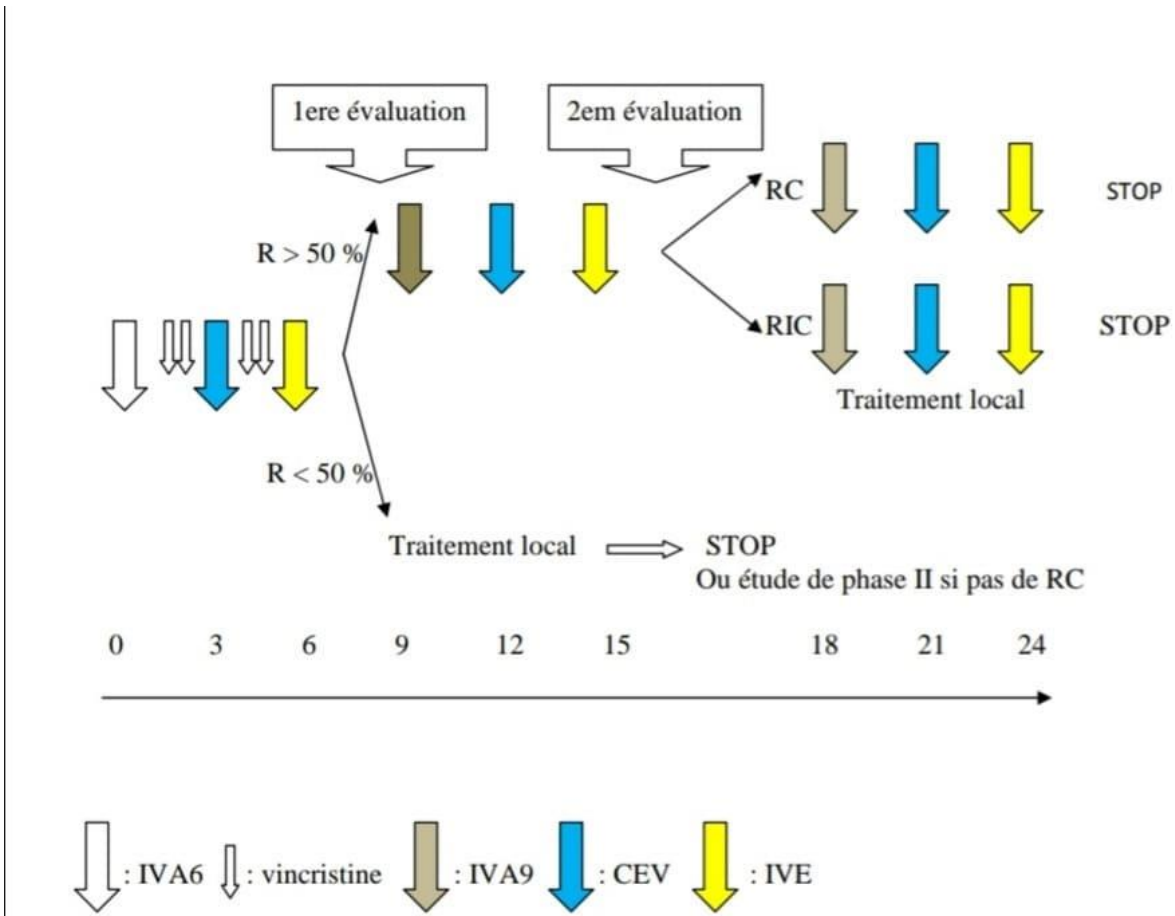
RC : IVA, CEV, IVE puis STOP

RIC : IVA, CEV, IVE avec traitement local

Si la réponse est moins de 50 % : traitement local nécessaire, puis une deuxième évaluation toujours à S 17

RC : STOP

RIC : étude de phase II



RC : réponse complète

RIC : réponse incomplète

NB :

Tumeurs à haut risque : Dans les deux études CWS et RMS 96, ces patients ont été inclus dans un essai randomisé dans le but de comparer un traitement de 6 drogues (CEVAIE) avec le schéma thérapeutique "standard" VAIA. Alors que dans l'étude MMT 95, CEVAIE ont été randomisé contre l'IVA.

Les deux études n'ont pas montré de résultats supérieurs chez les patients traités avec CEVAIE (données non publiées). (Protocol EpSSG RMS2005)

l'intensification de la chimiothérapie avec l'ajout de carboplatine, d'épirubicine et Etoposide à l'IVA, chez des patients présentant un rhabdomyosarcome non métastatique à haut risque et d'autres sarcomes de tissus mous chimio sensibles,

n'offre aucun avantage en termes de survie et ne fait que exacerber la toxicité [130].

	Survie globale à 3 ans (%)		Survie sans événement à 3 ans (%)	
	IVA	6 Médicaments	IVA	6 Médicaments
Tous les patients	81	79	65	63
e RMS	86	84	73	70
aRMS	83	69	58	42

La toxicité a été significativement plus élevée (infection, myélosuppression, mucite) pour les 6 médicaments

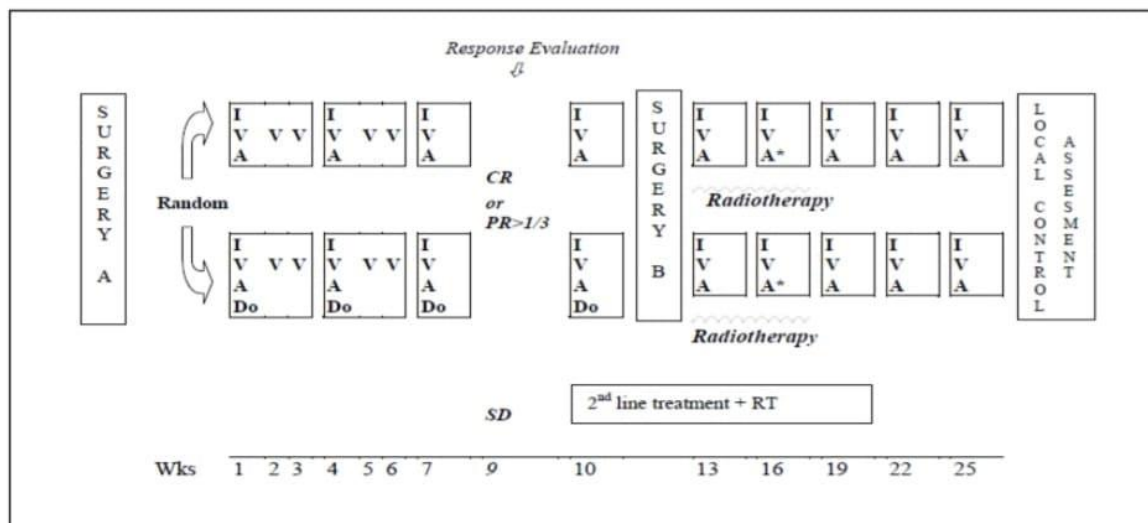
L'IVA sera prise comme une thérapeutique de référence pour l'étude européenne en cours

EPSSG RMS 2005.

Dans l'essai R1, les patients seront randomisés pour recevoir :

Bras A: 4 cures Ifosfamide, Vincristine and Actinomycine D (IVA)

Bras B: 4 cures IVA+ Doxorubicine (IVADo). Selon le schéma suivant :



Dans l'essai R2 : Les patients en rémission complète seront randomisés pour

Bras C : arrêt de traitement

Bras D : 6 cures Vinorelbine + Cyclophosphamide

Le régime IVADo :

Ce schéma combine la Doxo avec la combinaison standard IVA. Cette combinaison a été testée dans une étude pilote menée par le STSC (Italian Soft Tissue Sarcoma Committee) dans laquelle 29 patients atteints de sarcome de tissu mou métastatique ont été traités avec le schéma IVADo.

La toxicité a été principalement hématologique avec neutropénie de grade 4 rencontré dans 67% des cas. Toxicité majeure survenue chez deux patients: Maladie veino-occlusive du foie, constipation dans 9.7% mucite dans 6.5%, neuropathie périphérique dans 6.5%. L'intervalle moyen entre les cures était de 23 jours.

Une Réponse clinique complète après trois IVADo était évidente chez 5 patients, une réponse partielle chez 17, une réponse partielle mineur chez 2, une réponse mixte chez 2 patients.

Une tumeur stable était évidente chez 2 enfants avec tumeur desmoplastique à petites cellules rondes tandis qu'une progression tumorale était évidente chez un patient atteint de schwannome malin.

Ces données ont été également étayées par des données préliminaires d'une étude fenêtrée pour RMS métastatique mené par le groupe SFCE (Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'adolescent) en France où aucune toxicité inattendue n'a été observée dans les 7 premiers patients inscrits.

En conclusion, le schéma IVADo s'est avéré être actif contre les sarcomes des tissus mous, mais, plus important encore, il est faisable car aucune des toxicités inacceptables n'a été signalée.

Tumeur métastatiques :

Malgré les principaux exploits accomplis au cours des trois dernières décennies pour les RMS localisée (survie globale à 5 ans est désormais de 70%), la survie globale des patients atteints de RMS métastatiques reste très pauvre.

Malgré des taux de réponse impressionnants observés avec la chimiothérapie d'induction dans les divers régimes [124, 125], ces tumeurs sont difficiles à guérir, et la survie au long terme sans événement(EFS) de toutes les séries est inférieure à 30%, même après chimiothérapie à haute dose avec recours aux cellules souches hématopoïétiques.[126, 127] Les facteurs pronostiques du RMS métastatique ont été étudiés dans plusieurs études [126, 128].

Une analyse récente des données provenant d'études européennes et américaines depuis 1984 ont montré que la survie sans événement à 3 ans de 788 patients ayant un rhabdomyosarcome métastatique atteint un plateau de 27%. [129]

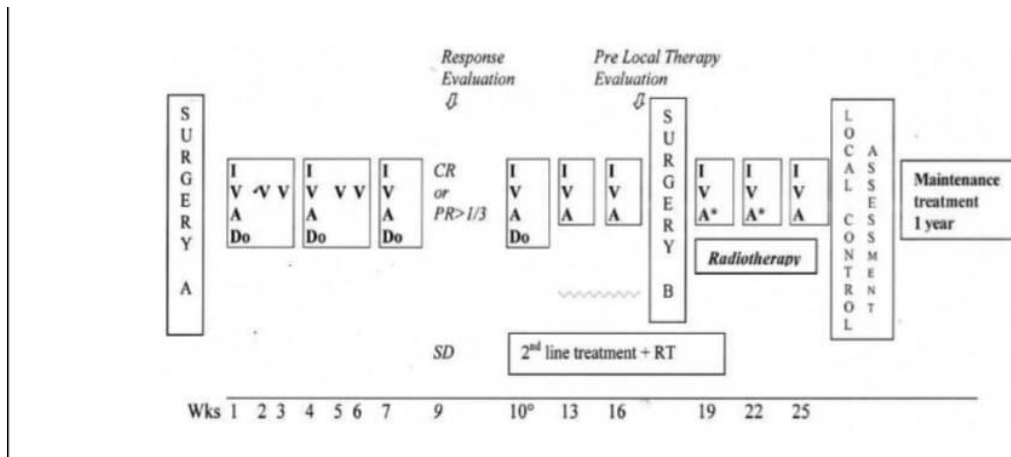
L'analyse unidimensionnelle a montré que la survie sans événement (EFS) a été corrélée avec plusieurs facteurs de risque indépendants, parmi eux on note:

Âge, l'histologie, le Site de la tumeur primitive, le Nombre de sites métastatiques, Présence ou absence d'un envahissement de la moelle osseuse ou de l'os.

Les rhabdomyosarcomes métastatiques sont ceux présentant une preuve de lésions métastatiques, à savoir la présence de toute lésion à distance autre que les ganglions régionaux, par exemple, des métastases osseuses ou de la moelle, des métastases pulmonaires, des métastases hépatiques, un envahissement ganglionnaire à distance, ou des patients ayant un épanchement malin (cellules tumorales dans le liquide péritonéal ou pleural) ou des cellules malignes dans le liquide céphalo-rachidien).

La phase II fenêtrée de l'IRS chez des enfants atteints rhabdomyosarcome métastatique nouvellement diagnostiqué a démontré l'efficacité de l'IFOSFAMIDE et Doxorubicine avec un taux de 63% (RC + RP) à 12 semaines(89). En outre les résultats préliminaires de l'étude fenêtrée avec Doxo dans les RMS à haut risque dans l'expérience de la SFCE (65% RC + RP) mettent en évidence la valeur de Doxo comme un médicament efficace dans le RMS. (Bergeron C, données non publiées) Ainsi, on propose le même protocole adopté pour les RMS métastatiques dans l'étude EPSSG RMS 2005, qui nous semble raisonnable.

Les RMS métastatiques: Traitement intensif



I : ifosfamide 3 g/m² est administré en perfusion intraveineuse trois heures par jour, avec

mesna (3 g/m²) et hydratation, les jours 1 et 2 pour chaque cycle de traitement.

(Dose Total

IFO / coure = 6 g/m²).

V : Vincristine 1,5 mg/m² (dose unique maximale de 2 mg) est donnée en une seule injection par voie intraveineuse le jour 1 de chaque coure et chaque semaine, pour un total de sept doses consécutives, à partir de la semaine 1 à 7.

A : actinomycine D de 1,5 mg/m² (dose unique maximale de 2 mg) en une seule injection par voie intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de traitement.

Do : Doxorubicine 30 mg/m² administré en perfusion intraveineuse de 4 heures par jour les jours 1 et 2 pour les coures de 1-4 le traitement (dose totale par coure = 60 mg/m²).

1^{ere} évaluation: après les 3 premiers cycles de chimiothérapie (semaine 9), une évaluation clinique et radiologique de la réponse tumorale sera faite.

Les patients en rémission complète RC ou la réduction du volume tumoral > 1/3 vont continuer le traitement dont ils ont bénéficié au moment du diagnostic.

Les patients ayant une maladie stable (SD: la réduction du volume tumoral $<1/3$), seront éligibles pour le traitement de 2ème ligne.

2eme évaluation : après 6 cycles de chimiothérapie (semaine 18) une évaluation clinique et radiologique de tous les sites tumoraux sera effectuée afin de planifier un traitement local. Tout patient présentant une maladie progressive doit procéder à un traitement de 2ème ligne. En ce moment le mode de control local doit être décidé (chirurgie ou radiothérapie).

3 –ème évaluation : faite après les 9 cures de chimiothérapie (la fin du traitement standard) A ce point la chirurgie doit être reconsidérée en cas de résidu tumoral.

Les RMS métastatiques : traitement d'entretien :

Après les 9 cures de chimiothérapie, une chirurgie ou une biopsie de ce qui semble être une tumeur résiduelle éventuelle peut être réalisée. Les patients ne peuvent pas continuer avec le traitement d'entretien si une tumeur viable est trouvée et que le clinicien pense qu'une chimiothérapie plus intensive serait appropriée. Toutefois, en présence de quantité limitée de tumeur viable le traitement d'entretien devrait être adopté.

VNL		↓	↓		↓	↓	↓	
CPM								
days	1	8	15	21	28/1	8	15	21
VNL	↓	↓	↓		↓	↓	↓	
CPM								
days	1	8	15	21	28/1	8	15	21
VNL	↓	↓	↓		↓	↓	↓	
CPM								
days	1	8	15	21	28/1	8	15	21
VNL	↓	↓	↓		↓	↓	↓	
CPM								
days	1	8	15	21	28/1	8	15	21
VNL	↓	↓	↓		↓	↓	↓	
CPM								
days	1	8	15	21	28/1	8	15	21

VNL: Vinorelbine 25 mg/m² i.v. plus de 5 à 10 minutes les jour 1,8,15 de chaque cycle
CPM: Cyclophosphamide 25 mg/m² par voie orale tous les jours (pas de repos entre les cycles)

NB : le traitement de deuxième ligne :

La gestion actuelle des patients présentant des signes de mauvaise réponse après une chimiothérapie première comprend l'administration de médicaments non administrés auparavant et la mise en œuvre des mesures de traitement local (chirurgie et / ou radiothérapie).

Dans ce protocole, on propose de traiter ces patients avec des combinaisons de chimiothérapie alternatives avec la chirurgie et la radiothérapie. Le schéma de Chimiothérapie doit être choisie en tenant compte de la chimiothérapie administrée précédemment et la tolérance du patient.

La chimiothérapie de deuxième ligne :

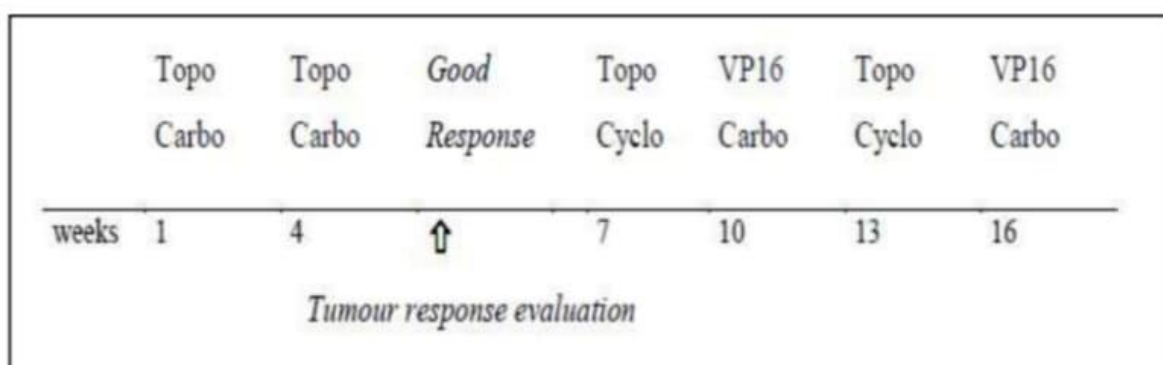
La combinaison Topotecan–Carboplatine

La combinaison doxo – carboplatine : La Doxorubicine peut être utilisé à la place du topotécan chez les patients s'ils n'ont pas reçu des anthracyclines (doxo et épirubicine) dans le traitement initial.

Après 2 cycles il y aura une évaluation de la réponse tumorale et les décisions seront prises en conséquence:

- a. Une bonne réponse (y compris les RC, RP bonne et RP): la chimiothérapie initiale continuera.
- b. Pas de réponse (maladie stable ou progressive): traitement local doit être évalué et une nouvelle chimiothérapie peut être envisagée.

Le schéma topo-carbo :



Topotécan: 2 mg/m²/jour le jour 1 à 3 (dose totale de 6 mg/m²/course) en 30 minutes.

Carboplatine: 250 mg/m²/jour en 1 heure le jour 4 et 5 lorsqu'il est administré avec le topotécan, le jour 1 et 2 lorsqu'il est administré avec VP16 (dose totale de 500 mg/m² par cure.

Cyclophosphamide: 1500 mg/m² / jour, le jour 1 et 2 (dose totale 3000 mg/m² par cure)en 4 heures.

VP16: 100 mg/m²/jour, le jour 1 à 3 (dose totale 300 mg/m²par cures) en 1 heure.

Le schéma doxo-carbo :

	Doxo Carbo	Doxo Carbo	<i>Good Response</i>	Doxo Cyclo	Doxo Carbo	Doxo Cyclo	Doxo Carbo
weeks	1	4	↑	7	10	13	16
<i>Tumour response evaluation</i>							

Doxorubicine: 60 mg/m²/jour, le jour 1 (dose totale de 60 mg/m²/cure) 1 à 6 heures selon les habitudes.

Carboplatine: 250 mg/m²/jour, les jours 1 et 2 (dose totale de 500 mg/m² par cure en 1 heure.

Cyclophosphamide: 1500 mg/m² / jour, les jours 1 et 2 (dose totale 3000 mg/m² par cure en 4 heures.

Rechute :

Les expériences des études MMT 84 ET MMT 89 ont montré qu'une proportion significative des patients qui rechutent localement peut être guérie par la reprise de la Chimiothérapie et du traitement locale. La chimiothérapie dépend du traitement reçu initialement.

Les patients qui rechutent après le protocole 95.1 (VA) doivent recevoir une chimiothérapie sous formes de cures alternées de CEV et IVE .

Les patients qui rechutent après le protocole 95. 2 et 95.3–bras A(si le patient a déjà reçu les combinaisons de 6 drogues) doivent recevoir une chimiothérapie sous formes de cures alternées de CEV et de Vincapir(modifié)(vincristine , carboplatine, VP16),seconde ligne de MMT89.

E. ELEMENTS PRONOSTIQUE :

Les facteurs pronostics des rhabdomyosarcomes, incluent de nombreuses variables dont notamment le stade tumoral au moment du diagnostic et suivant la réponse au traitement, le type histologique et les caractères histologiques qui lui sont liés, et également l'âge des patients.

De façon générale, la localisation RMS des membres est considérée comme une des localisations, a priori, de moindre gravité versus d'autres localisations comme la tête et le cou ou les localisations paraméningées.

a. Le stade clinique

Le groupe clinique a été identifié comme l'un des plus important prédicteur d'échec thérapeutique et de rechute tumorale [114, 115]. Il est certes facile de comprendre que le pronostic sera d'autant meilleur que la tumeur sera localisée, sans envahissement ganglionnaire ou a fortiori métastase, de taille égale ou inférieure à 5 cm et qu'elle sera d'abord chirurgical facile. Les taux de survie sans rechute à 3 ans sont de 86% pour le stade I, 80% pour le stade II et 68% pour le stade III [65].

b. Le type histologique

Le type histologique semble l'élément déterminant de l'analyse pronostique mis en avant dans de nombreuses publications [116, 117, 114]. Selon la classification

internationale de 1989 [118], il existe 3 groupes histologiques de pronostic différent:

Bon pronostic : botryoïde et léiomyomateux

Pronostic intermédiaire: formes embryonnaires

Mauvais pronostic: alvéolaire

Cette classification mérite d'être nuancée surtout en ce qui concerne le type embryonnaire, souvent considéré comme un type histologique favorable [118].

c. L'âge

L'âge intervient indiscutablement dans le pronostic de ces tumeurs. Il est admis qu'un âge inférieur à 10 ans, toutes autres variables prises en compte, représente un élément de bon pronostic. Notamment les patients âgés de 10 ans ou plus ont un risque plus élevé de rechute [109]. Ainsi, d'après Meza et al , les patients âgés de moins de un an ou de plus de 10 ans ont un taux de survie sans rechute à 5 ans de 56% en cas de tumeur invasive (T2) alors que ceux au même stade âgés entre 1 et 9 ans ont une survie sans rechute de 75% [118]. De même, en cas de tumeur non invasive, les malades âgés de moins de 1 an ou de plus de 10 ans ont un taux de survie sans rechute à 5 ans de 73%, alors que ceux âgés de 1 an à 9 ans ont un taux de survie sans rechute à 5 ans de 90%. De même, les patients ayant plus de 10 ans, comme ceux avec des ganglions augmentés de volume, ont une plus grande incidence d'avoir un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic [119].

CONCLUSION

Les rhabdomyosarcomes des membres sont des tumeurs rares qui représentent de nombreuses difficultés diagnostiques et thérapeutiques.

Ils touchent l'adulte jeune (moyenne d'âge dans notre étude était 26.2) et siègent électivement au niveau des membres inférieurs notamment la cuisse.

Les RMS furent décrits pour la première fois par weber en 1854.

L'IRM, avec notamment des séquences pondérées en T1 sans et après saturation du signal graisseux et des séquences avec injection de gadolinium, reste l'examen de choix pour distinguer les RMS des autres types de tumeurs des parties molles.

L'analyse histologique a un rôle important dans diagnostic de certitude qu'on peut compléter par les nouvelles techniques d'immunohistochimie qui permettent d'affirmer le diagnostic de RMS notamment pour le sous-type embryonnaire et alvéolaire :

Embryonnaire : caractérisé par la perte d'hétérozygotie sur le chromosome 11p15.5

Alvéolaire : associé à une translocation t(2;13), qui fusionne le gène PAX3 avec le gène FOXO1 (FKHR) et t(1;13), qui fusionne le gène PAX7 avec le gène FOXO1 (FKHR)

Les sarcomes des parties molles sont de pronostic sombre, ce qui nécessite une prise en charge pluridisciplinaire pour guider la stratégie thérapeutique, basée sur la

La taille de la tumeur, l'histologie, le site primaire, le grade et la présence d'une maladie métastatique sont les facteurs pronostiques les plus importants dans le traitement des RMS.

RESUME

RESUME

Le rhabdomyosarcome (RMS) des extrémités constitue le 6ème sarcome des tissus mous en fréquence et représente 5% de l'ensemble des tumeurs malignes des tissus mous.

Le diagnostic de ces tumeurs peut être posé par imagerie médicale. En effet, l'IRM constitue l'examen de choix dans l'exploration des RMS des extrémités. D'où son intérêt diagnostique et dans le bilan d'extension locorégional cependant le diagnostic de certitude repose plutôt sur les données anatomopathologiques et essentiellement moléculaires.

Les RMS sont des tumeurs rares, de mauvais pronostic, dont le diagnostic de confirmation est histologique.

La chirurgie représente la principale arme thérapeutique alors que la radiothérapie permet un meilleur contrôle local.

Le but de ce travail est d'évaluer le profil épidémiologique, Déterminer les caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques, déterminer les caractéristiques thérapeutiques et pronostiques des rhabdomyosarcomes des extrémités.

C'est une étude rétrospective menée dans le service de traumatologie orthopédie II du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

Pour réaliser ce travail, nous avons exploité les cas de rhabdomyosarcomes des membres, explorés par IRM, opérés et confirmés histologiquement au service entre 2016 et 2021 pour un total de 4 patients.

L'âge de nos patients varie entre 15 ans et 45 ans, avec un âge moyen de 26.5 ans, dont 75% sont des hommes, et 25% sont des femmes.

Les rhabdomyosarcomes sont plus fréquents au niveau du membre inférieur qu'au niveau du membre supérieur et plus particulièrement la cuisse.

Le type histologique le plus fréquent est le rhabdomyosarcome embryonnaire avec 2 cas, puis le rhabdomyosarcome alvéolaire avec 1 cas et rhabdomyosarcome pléomorphe avec 1 cas.

Dans notre série Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont bénéficié, d'une chimiothérapie, 1 patient bénéficié de radiothérapie, traitement chirurgical radical refuse par 1 patient,

L'étude anatomopathologique de la pièce d'exérèse a été faite chez tous nos patients avec étude immunohistochimique et cytogénétique quand elles étaient nécessaires.

ABSTRACT

Rhabdomyosarcoma (RMS) of the extremities is the 6th most common soft tissue sarcoma and accounts for 5% of all soft tissue malignant tumours.

The diagnosis of these tumors can be made by medical imaging. Indeed, MRI is the exam of choice when scanning extremity RMS. Hence its diagnostic interest and in the balance of locoregional extension however the diagnosis of certainty is based rather on anatomopathological and essentially molecular data.

RMS are rare tumours with poor prognosis and a histological confirmation diagnosis.

Surgery is the main therapeutic weapon while radiotherapy provides better local control.

The purpose of this work is to assess the epidemiological profile, Determine the clinical, radiological and histological characteristics, determine the therapeutic and prognostic characteristics of rhabdomyosarcomas of the extremities.

It is a retrospective study conducted in the orthopaedic trauma service II of the Hassan II university hospital of Fez.

To carry out this work, we exploited the cases of rhabdomyosarcomas of the limbs, explored by MRI, operated and confirmed histologically in the service between 2016 and 2021 for a total of 4 patients.

The age of our patients varies between 15 and 45 years, with an average age of 26.5 years, of which 75% are men, and 25% are women. Rhabdomyosarcomas are more common in the lower limb than in the upper limb, especially the thigh.

The most common histological type is embryonic rhabdomyosarcoma with 2

cases, then alveolar rhabdomyosarcoma with 1 case and pleomorphic rhabdomyosarcoma with 1 case.

In our series Therapeutically, all patients received chemotherapy, 1 patient received radiotherapy, 1 patient refused radical surgical treatment.

The anatomopathological study of the excision room was done in all our patients with immunohistochemical and cytogenetic study when they were needed.

ملخص

غرن العضل المخطط هو سادس أكثر أنواع ساركوما الأنسجة الرخوة شيوع ويمثل 5 % من كل الأورام الخبيثة في الأنسجة الرخوة.

الفحص بالتصوير الرنين المغناطيسي يساعد في تشخيص هذا المرض وبيان حجمه وامتداداته ولكن يبقى تحليل العينة بالتشريح الطبي الدقيق والتحليل الجزيئي هو أساس التشخيص اليقين بالمرض.

غرن العضل المخطط هو ورم عضال نادر تشخيصه يركز أساسا على التشريح الطبي الدقيق للأنسجة الجراحة هي الحل العلاجي الرئيسي ومن أجل ضمان عدم ظهور الورم من جديد نعرز الجراحة بالإشعاعي الغرض من هذا البحث هو تقييم الوضع الوبائي ، وتحديد الخصائص السريرية والإشعاعية للورم ، وكذا تحديد الخصائص العلاجية لهذا المرض الفئاك في دراسة بأثر رجعي أجريت في قسم جراحة العظام والمفاصل الثاني في مستشفى الحسن الثاني الجامعي بفاس.

البحث اعتمد على دراسة أربع حالات لمرض غرن العضل المخطط التي تم تشخيصها بواسطة تقنية التصوير الرنين المغناطيسي و التشريح الطبي الدقيق بقسم جراحة العظام و المفاصل في الفترة الممتد ما بين 2016 و 2021

يتراوح عمر مرضانا بين 15 و 45 عاماً ، حيث يبلغ متوسط العمر 26.5 عاماً ، 75 % منهم من الرجال ، و 25% من النساء.

هذا الورم يصيب عدة أعضاء، في ما يخص الأطراف فهو يتركز أساسا في الرجلين و بالخصوص في الفخذ و يعتبر غرن العضل المخطط الجنيني النوع الأكثر شيوعا يليه غرن العضل المخطط السنخي و المتعدد.

حيث أنه في دراستنا وجدنا حالتان من غرن العضل المخطط جنيني و حالة لغرن العضل المخطط سنخي و حالة لغرن العضل المخطط المتعدد.

في سلسلتنا العلاجية ، جميع المرضى تلقوا العلاج الكيميائي ، المريض 1 تلقى العلاج الإشعاعي ، المريض 1 رفض العلاج الجراحي الجذري .

ANNEXES

ANNEXE 1 : déclaration d'Helsinki [58]

Adoptée par la 18e Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendée par les :

29e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon, Octobre 1975

35e Assemblée générale de l'AMM, Venise, Italie, Octobre 1983

41e Assemblée générale de l'AMM, Hong Kong, Septembre 1989

48e Assemblée générale de l'AMM, Somerset West, Afrique du Sud, Octobre 1996

52e Assemblée générale de l'AMM, Edimbourg, Ecosse, Octobre 2000

53e Assemblée générale de l'AMM, Washington DC, Etats-Unis d'Amérique, Octobre 2002 (ajout d'une note de clarification)

55e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon, Octobre 2004 (ajout d'une note de clarification)

59e Assemblée générale de l'AMM, Séoul, République de Corée, Octobre 2008

64e Assemblée générale de l'AMM, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013

Préambule

1. L'Association Médicale Mondiale (AMM) a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.

La Déclaration est conçue comme un tout indissociable. Chaque paragraphe doit être appliqué en tenant compte de tous les autres paragraphes pertinents.

2. Conformément au mandat de l'AMM, cette Déclaration s'adresse en priorité aux médecins. L'AMM invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

Principes généraux

3. La Déclaration de Genève de l'AMM engage les médecins en ces termes: «La santé de mon patient prévaudra sur toutes les autres considérations » et le Code International d'Ethique Médicale déclare qu'un «médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne».
4. Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé, le bien-être et les droits des patients, y compris ceux des personnes impliquées dans la recherche médicale. Le médecin consacre son savoir et sa conscience à l'accomplissement de ce devoir.
5. Le progrès médical est basé sur la recherche qui, en fin de compte, doit impliquer des êtres humains.
6. L'objectif premier de la recherche médicale impliquant des êtres humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les meilleures interventions éprouvées doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité.
7. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent et assurent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits.
8. Si l'objectif premier de la recherche médicale est de générer de nouvelles connaissances, cet objectif ne doit jamais prévaloir sur les droits et les intérêts des personnes impliquées dans la recherche.
9. Il est du devoir des médecins engagés dans la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l'intégrité, le droit à l'autodétermination, la vie privée et la

confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche. La responsabilité de protéger les personnes impliquées dans la recherche doit toujours incomber à un médecin ou à un autre professionnel de santé, et jamais aux personnes impliquées dans la recherche même si celles-ci ont donné leur consentement.

10. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins doivent tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux. Les protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale.
11. La recherche médicale devrait être conduite de sorte qu'elle réduise au minimum les nuisances éventuelles à l'environnement.
12. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes ayant acquis une éducation, une formation et des qualifications appropriées en éthique et en science. La recherche impliquant des patients ou des volontaires en bonne santé nécessite la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé qualifié et compétent.
13. Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux groupes qui y sont sous-représentés.
14. Les médecins qui associent la recherche médicale à des soins médicaux devraient impliquer leurs patients dans une recherche uniquement dans la mesure où elle se justifie par sa valeur potentielle en matière de prévention, de diagnostic ou de traitement et si les médecins ont de bonnes raisons de penser que la participation à la recherche ne portera pas atteinte à la santé des patients concernés.

15. Une compensation et un traitement adéquats doivent être garantis pour les personnes qui auraient subi un préjudice en raison de leur participation à une recherche.

Risques, contraintes et avantages

16. Dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients.

Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients pour les personnes impliquées.

17. Toute recherche médicale impliquant des êtres humains doit préalablement faire l'objet d'une évaluation soigneuse des risques et des inconvénients prévisibles pour les personnes et les groupes impliqués, par rapport aux bénéfices prévisibles pour eux et les autres personnes ou groupes affectés par la pathologie étudiée.

Toutes les mesures destinées à réduire les risques doivent être mises en œuvre. Les risques doivent être constamment surveillés, évalués et documentés par le chercheur.

18. Les médecins ne peuvent pas s'engager dans une recherche impliquant des êtres humains sans avoir la certitude que les risques ont été correctement évalués et pourront être gérés de manière satisfaisante.

Lorsque les risques s'avèrent dépasser les bénéfices potentiels ou dès l'instant où des conclusions définitives ont été démontrées, les médecins doivent évaluer s'ils continuent, modifient ou cessent immédiatement une recherche.

Populations et personnes vulnérables

18. Certains groupes ou personnes faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et peuvent avoir une plus forte probabilité d'être abusés ou de subir un préjudice additionnel.

Tous les groupes et personnes vulnérables devraient bénéficier d'une protection adaptée.

19. La recherche médicale impliquant un groupe vulnérable se justifie uniquement si elle répond aux besoins ou aux priorités sanitaires de ce groupe et qu'elle ne peut être effectuée sur un groupe non vulnérable. En outre, ce groupe devrait bénéficier des connaissances, des pratiques ou interventions qui en résultent.

Exigences scientifiques et protocoles de recherche

20. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés, se baser sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique, sur d'autres sources pertinentes d'informations et sur des expériences appropriées en laboratoire et, le cas échéant, sur les animaux. Le bien-être des animaux utilisés dans la recherche doit être respecté.

21. La conception et la conduite de toutes les recherches impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites et justifiées dans un protocole de recherche.

Ce protocole devrait contenir une déclaration sur les enjeux éthiques en question et indiquer comment les principes de la présente Déclaration ont été pris en considération. Le protocole devrait inclure des informations concernant le financement, les promoteurs, les affiliations institutionnelles, les conflits d'intérêts potentiels, les incitations pour les personnes impliquées dans la recherche et des informations concernant les mesures prévues pour soigner et/ou dédommager celles ayant subi un préjudice en raison de leur participation à la recherche.

Dans les essais cliniques, le protocole doit également mentionner les dispositions appropriées prévues pour l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique.

Comités d'éthique de la recherche

22. Le protocole de recherche doit être soumis au comité d'éthique de la recherche concerné pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que la recherche ne commence. Ce comité doit être transparent dans son fonctionnement, doit être indépendant du chercheur, du promoteur et de toute autre influence induite et doit être dûment qualifié. Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux, mais ceux-ci ne doivent pas permettre de restreindre ou exclure l'une des protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche.

Le comité doit avoir un droit de suivi sur les recherches en cours. Le chercheur doit fournir au comité des informations sur le suivi, notamment concernant tout événement indésirable grave. Aucune modification ne peut être apportée au protocole sans évaluation et approbation par le comité. A la fin de la recherche, les chercheurs doivent soumettre au comité un rapport final contenant un résumé des découvertes et des conclusions de celle-ci.

Vie privée et confidentialité

23. Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche.

Consentement éclairé

24. La participation de personnes capables de donner un consentement éclairé à une recherche médicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les responsables de la communauté, aucune personne capable de donner un consentement éclairé ne peut être impliquée dans

une recherche sans avoir donné son consentement libre et éclairé.

25. Dans la recherche médicale impliquant des personnes capables de donner un consentement éclairé, toute personne pouvant potentiellement être impliquée doit être correctement informée des objectifs, des méthodes, des sources de financement, de tout éventuel conflit d'intérêts, des affiliations institutionnelles du chercheur, des bénéfices escomptés et des risques potentiels de la recherche, des désagréments qu'elle peut engendrer, des mesures qui seront prises après à l'essai clinique et de tout autre aspect pertinent de la recherche. La personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche doit être informée de son droit de refuser d'y participer ou de s'en retirer à tout moment sans mesure de rétorsion. Une attention particulière devrait être accordée aux besoins d'informations spécifiques de chaque personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche ainsi qu'aux méthodes adoptées pour fournir les informations. Lorsque le médecin ou une autre personne qualifiée en la matière a la certitude que la personne concernée a compris les informations, il doit alors solliciter son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Si le consentement ne peut pas être donné par écrit, le consentement non écrit doit être formellement documenté en présence d'un témoin.

Toutes les personnes impliquées dans des recherches médicales devraient avoir le choix d'être informées des conclusions générales et des résultats de celles-ci.

26. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne pour sa participation à une recherche, le médecin doit être particulièrement attentif lorsque cette dernière est dans une relation de dépendance avec lui ou pourrait donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement éclairé doit être sollicité par une personne qualifiée en la matière et complètement indépendante de cette relation.

27. Lorsque la recherche implique une personne incapable de donner un consentement éclairé, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de son représentant légal. Les personnes incapables ne doivent pas être incluses dans une recherche qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si celle-ci vise à améliorer la santé du groupe qu'elles représentent, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables de donner un consentement éclairé et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes.
28. Lorsqu'une personne considérée comme incapable de donner un consentement éclairé est en mesure de donner son assentiment concernant sa participation à la recherche, le médecin doit solliciter cet assentiment en complément du consentement de son représentant légal. Le refus de la personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche devrait être respecté.
29. La recherche impliquant des personnes physiquement ou mentalement incapables de donner leur consentement, par exemple des patients inconscients, peut être menée uniquement si l'état physique ou mental empêchant de donner un consentement éclairé est une caractéristique nécessaire du groupe sur lequel porte cette recherche.

Dans de telles circonstances, le médecin doit solliciter le consentement éclairé du représentant légal. En l'absence d'un représentant légal et si la recherche ne peut pas être retardée, celle-ci peut être lancée sans le consentement éclairé. Dans ce cas, le protocole de recherche doit mentionner les raisons spécifiques d'impliquer des personnes dont l'état les rend incapables de donner leur consentement éclairé et la recherche doit être approuvée par le comité d'éthique de la recherche concerné. Le consentement pour maintenir la personne concernée dans la recherche doit, dès que possible, être obtenu de la personne elle-même ou de son représentant légal.

30. Le médecin doit fournir des informations complètes au patient sur la nature des soins liés à la recherche. Le refus d'un patient de participer à une recherche ou sa décision de s'en retirer ne doit jamais nuire à la relation patient-médecin.

31. Pour la recherche médicale utilisant des tissus ou des données d'origine humaine, telles que les recherches sur tissus et données contenues dans les biobanques ou des dépôts similaires, les médecins doivent solliciter le consentement éclairé pour leur analyse, stockage et/ou réutilisation. Il peut se présenter des situations exceptionnelles où il est impraticable, voire impossible d'obtenir le consentement. Dans de telles situations, la recherche peut être entreprise uniquement après évaluation et approbation du comité d'éthique de la recherche concerné.

Utilisation de placebo

32. Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées, sauf dans les circonstances suivantes :

Lorsqu'il n'existe pas d'intervention avérée, l'utilisation de placebo, ou la non-intervention, est acceptable ; ou

Lorsque pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées l'utilisation de toute intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, l'utilisation d'un placebo, ou la non-intervention, est nécessaire afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention, et lorsque les patients recevant une intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, un placebo, ou une non-intervention, ne courent pas de risques supplémentaires de préjudices graves ou irréversibles du fait de n'avoir pas reçu la meilleure intervention éprouvée.

Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option.

Conditions de l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique

33. En prévision d'un essai clinique, les promoteurs, les chercheurs et les gouvernements des pays d'accueil devraient prévoir des dispositions pour que tous les participants qui ont encore besoin d'une intervention identifiée comme bénéfique dans l'essai puissent y accéder après celui-ci. Cette information doit également être communiquée aux participants au cours du processus de consentement éclairé.

Enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats

34. Toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche.

35. Les chercheurs, auteurs, promoteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication et la dissémination des résultats de la recherche. Les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. Toutes les parties ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication doit mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication.

Interventions non avérées dans la pratique clinique

36. Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils

d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations doivent être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques.

N° d'entrée : Date d'entrée : / /

Sexe : Masculin Féminin

Mode de début : Rapide Subaigu Chronique

– Masse : Oui Non

– Douleur : Oui Non

Maladies générales :

– HTA : Oui Non

– Diabète : Oui Non

- Autres :

Traumatisme au niveau du site de la tumeur :

Antécédent de néoplasme :

- Pulmonaire :

- Sein :

– Autres :

Habitudes toxiques :

Autres :

D– SIGNES CLINIQUES :

Caractères de la tuméfaction :

– Localisation :

– Taille en cm :

– Contours : Bien limités Irréguliers Mal limités

– Consistance : Molle Dure Pierreuse

– Sensibilité : Douleuruse Non douleuruse

– Mobilité :

Mobile : Plan superficiel Plan profond Plan superficiel &
Profond

Fixe : Plan superficiel Plan profond Plan superficiel &
Profond

Signes inflammatoires (œdème, gonflement, chaleur) : Oui Non

– Autres signes :

E– EXAMENS PARACLINIQUES :

Radiographie standard : Oui Non

Echographie : Oui Non

Tomodensitométrie : Oui Non

Imagerie par résonance magnétique :

– Timing par rapport à la biopsie : Avant biopsie Après biopsie

– Taille de la lésion :

– Nature de la lésion : Graisseuse Tissulaire Kystique

Étude épidémiologique, radiologique et thérapeutique

– Limites de la lésion : Bien limitée Limites floues

– Extension à l'os adjacent :

Contact avec la corticale Anomalie de signal osseux Lyse

– Autres extensions :

Articulaire

Autre localisation dans la même pièce : Skip métastases

– HYPOTHESE DIAGNOSCTIQUE :

– Autres

Anatomopathologie :

Bilan d'extension :

– Clinique :

– Paraclinique :

Radiographie thoracique face	Oui	Non
------------------------------	-----	-----

Scanner thoracique :	Oui	Non
----------------------	-----	-----

Scanner abdominal :	Oui	Non
---------------------	-----	-----

Scintigraphie osseuse	Oui	Non
-----------------------	-----	-----

PET–scanner	Oui	Non
-------------	-----	-----

Autres

Traitement :

Chirurgical :	Oui	Non
---------------	-----	-----

Radical :	Oui	Non
-----------	-----	-----

Conservateur :	Oui	Non
----------------	-----	-----

Radiothérapie :	Oui	Non
-----------------	-----	-----

Chimiothérapie :	Oui	Non
------------------	-----	-----

Evolution :

– Rémission :	Oui	Non
– Récidive :	Oui	Non
– Métastases :	Oui	Non
Si oui, métastases :	Locales	À distance
– Mortalité :	Oui	Non

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Ducimetière, A, Lurkin, D, Ranchère-Vince, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing PLoS One, 6 (2011), p. e20294
- [2]. ALVEGARD TA, BERG NO, BALDETORP B et al . Cellular DNA content and prognosis of high-grade soft tissue sarcoma : the Scandinavian Sarcoma Group Experience. J Clin Oncol 1990, 8, p:538-47.
- [3]. BELL RS, O'SULLIVAN B, LIU FF, et al . The surgical margin in soft tissue sarcoma. J Bone Joint Surgery 1989, 71,p: 370-5.
- [4]. COINDRE JM, TERRIER P, BUI NB et al . Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study on 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma group. J Clin Oncol 1996, 14,p:869-77.
- [5]. COLLIN C, GODBOLD J, HAJDU S, BRENNAN M. Localized extremity soft tissue sarcoma : an analysis of factors affecting survival. J Clin Oncol 1987, 5, 601 – 12.
- [6]. GAYNOR JJ, TAN CC, CASPER ES et al . Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity : a study of 423 adults. J. Clin. Oncol 1992, 10, p:1317-29.
- [7]. HASHIMOTO H, DAIMARU Y, TAKESHITA S, TSUNEYOSHI M, ENJOJI M . Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas. Cancer 1992, 70, p:2816-22.
- [8]. MARKHEDE G, ANGERVALL L, STENER B. A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft tissue tumors. Cancer 1982, 49,p: 1721-33.

- [9]. RAVAUD A, BUI NB, COINDRE JM, et al. Prognostic variables for the selection of patients with operable soft tissue sarcomas to be considered in adjuvant chemotherapy trials. Br J Cancer 1992, 66, p:961–9.
- [10]. ROOSER BO, ATTEWEL R, BERG NO, RYDHOLM A. Prgonostication in soft tissue sarcoma. A model with four risk factors. Cancer 1988, 61,p: 817–23
- [11]. RYDHOLM A, BERG NO, GULLBERG BO, PERSSON BM, THORNEREN KG : Prognosis for soft–tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population–based follow–up study of 237 patients. Acta Path Microbiol Immunol Scand (A) 1984, 92, 375–86.
- [12]. SADDEGH MK, LINDHOLM J, LUNDBERG A, NILSONNE U, KREICBERGS A. Staging of soft tissue sarcomas. Prognostic analysis of clinical and pathological features. J Bone Joint Surgery 1992, 74, 495–500.
- [13]. STOTTER AT, A'HERN RP, FISHER C, MOTT AF, FALLOWFIELD ME, WESTBURRY G : The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. Cancer 1990, 65, 1119–29.
- [14]. TROJANI M, CONTESSO G, COINDRE JM, et al. Soft–tissue sarcomas of adults ; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. Int J Cancer 1984, 33, 37–42.
- [15]. TSUJIMOTO M, AOZASA K, UEDA T, MORIMURA Y, KOMATSUBARA Y, DOI T. Multivariate analysis for histologic prognostic factors in soft tissue sarcomas. Cancer 1988, 62, 994–8.
- [16]. UEDA T, AOZASA K, TSUJIMOTO M, et al . Multivariate analysis for clinical prognostic factors in 163 patients with soft tissue sarcoma. Cancer 1988, 62, 1444–50.

- [17]. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Colin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers. Sarcoma Group Grading Systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. Clin Oncol 1997;15(1):350–62.
- [18]. RUSSELL WO, COHEN T, ENZINGER F, et al : A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. Cancer 1977, 40, 1562–70.
- [19]. UICC. TNM Classification des tumeurs malignes. 4ème éd. Springer-Verlag, 1988.
- [20]. SOBIN LH, WITTEKIND C : UICC. TNM. Classification of malignant tumours. Wiley-Liss, Fifth Edition, 1997, p 101–9.
- [21]. Epidemiological Aspects of Soft Tissue Sarcomas (STS) Consequences for the Design of Clinical STS Trials* P.H.A. Nijhuis, 1 M. Schaapveld, 2 R. Otter, 2 W.M. Molenaar, 3 W.T.A. van der Graaf 4 and H.J. Hoekstra
- [22]. Peterson JJ, Kransdorf MJ, Bancroft LW, O'Connor MI. Malignant fatty tumors: classification, clinical course, imaging appearance and treatment. Skeletal Radiol 2003;32:493—503
- [23]. Peter LM, Lee MJ, Janzen D, Connell DG, et al. Lipoma and liposarcoma: evaluation using CT and MR imaging. AJR 1997;169:589
- [24]. Sung MS, Kang HS, Lee HG, et al. Myxoid liposarcoma: appearance at MR imaging with histologic correlation. Radiographics 2000;20:1007—19.
- [25]. Jelinek JS, Kransdorf MJ, Shmookler BM, Aboulatifa AJ, Malawer MM. Liposarcoma of the extremities: MR and CT findings in the histologic subtypes. Radiology 1993;186:455—9.
- [26]. Soulié D, Boyer B, Lescop J, Pujol A, Le friant G, Cordoliani YS. Liposarcome myxoïde. J Radiol 1995;76(1):29—36
-

- [27]. Par [Renee Gresh](#) , DO, Nemours A.I. duPont Hospital for Children Dernière révision totale juil. 2019| Dernière modification du contenu juil. 2019
- [28]. Suit and al. Clinical and histopathology parameter and response to treatment Sarcoma of soft tissue. Cancer 1975:1478– 1483
- [29]. Société américaine du cancer. « Taux de survie pour le sarcome des tissus mous. » Dernière consultation 13/07/2020.
- [30]. Société américaine d'oncologie clinique. « Sarcome des tissus mous: Statistiques » Dernière consultation 13/07/2020.
- [31]. Institut national du cancer «Traitement du sarcome des tissus mous adultes». Dernière consultation 13/07/2020.
- [32]. Association espagnole contre le cancer. « Informations sur le sarcome des tissus mous. » Dernière consultation 13/07/2020.
- [33]. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. CA Cancer J Clin 1998, 48, 6±29.
- [34]. Marina NM, Krance R, Ribeiro RC, Crist WM. Diagnosis and treatment of the most common solid tumours in childhood. Primary Care 1992, 19, 871±889.
- [35]. Flamant F, Habrand J-L, Lacombe MJ, Revillon Y. Malignant mesenchymal tumours in childhood. In Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U, eds. Oxford Textbook of Oncology. Oxford, Oxford University Press, 1995, 1939±1953.
- [36]. Torosian MH, Friedrich C, Godbold J, Hajdu SI, Brennan F. Soft-tissue sarcoma: initial characteristics and prognostic factors in patients with and without metastatic disease. Semin Surg Oncol 1988, 4, 13±19.
- [37]. Gustafson P. Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. Acta Orthop Scand 1994, 65(Suppl. 259), 1±31

- [38]. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of limb sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982; 196:305– 15
- [39]. SR Babin, P Simon, JP Bergerat, GM Jung, JC Dosch, L Marcellin: Tumeurs des tissus mous des membres. EMC 14-030-L-10 ; 1999
- [40]. R. Capanna : Le traitement des sarcomes des tissus mous Cahiers d'enseignement de la SOFCOT, 1998, Vol. 66, 175–189
- [41]. M.Bui Nguyen Binh : Comparaison entre immunophénotype et altérations génétiques caractérisant les sarcomes des tissus mous : expression de MDM2, CDK4, C-JUN, RB1 et hcaldesmon dans une série de 100 cas Thèse N°1074, 2004, faculté de médecine Pitie Salpêtrière
- [42]. A. Babinet : Prise en charge des sarcomes des tissus mous Maîtrise orthopédique N°136– Août–Septembre 2004
- [43]. JC. Yang, EJ. Glatstein, SA. Rosenberg, KH. Antman: Sarcomas of soft tissue. In : De Vita VT, S. Hellman, SA. Rosenberg, editors. *Cancer : Principales and practice of oncology* (4th ed) Philadelphia : JB. Lipincott Co ; 1993. p. 1436– 8
- [44]. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003; 97(10):2530– 43.

- [45]. C. Dreyer, E. Raymond, S. Faivre. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. La Revue de médecine interne 30 – p (416–424)– 2009
- [46]. Aspects Thérapeutiques des Tumeurs des tissus mous – Groupe Sarcomes FNCLCC Tome II – 2004, page 60– 100.
- [47]. Hohenberger P, Allenberg JR, Sclag P, Reichardt P. Results of surgery and multimodal therapy for patients with soft tissue sarcoma invading to vascular structures. Cancer 1999;85;:396– 408
- [48]. Y. Milbéo, G. Kantor, H. Lahaie, P. Lagarde, E. Stoeckle, F. Bonichon, L. Thomas, V. Brouste, B. N. Bui. Radiothérapie adjuvante des sarcomes des tissus mous des membres: analyse du contrôle local en fonction des volumes irradiés et de la dose. Cancer. Radiothérapie 9(2005):293– 303
- [49]. GROUPE SARCOMES FNCLCC Tumeurs des tissus mous tome II 2004 "Facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous.
- [50]. B. BUT, J. BLAY, F. BONICHON, A. LE CESNE, P. MORICE, I. RAY-COQVARD, C. LE PECHOUX, S. TAIEB, S. STOECKLE . Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients adultes atteints des sarcomes des tissus mous.
- [51]. GROUPE SARCOMES FNCLCC Tumeurs des tissus mous tome II 2004 "Facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous.
- [52]. ENNEKING.WF, DUNHAN.W, GEBHARD MC, MALAWAR.M, PRITCHARD DJ Systems for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system clin orthop 1993;286:241–246.

- [53]. Babin SR, Simon P, Bengerat JP, JVNGJC, GM DOSH L, Marcellin. Tumeurs des tissus mous des membres. EMC appareil locomoteur, 1999, Elsevier, Paris.
- [54]. R. CAPANA Le traitement des STM Conférences d'enseignement de la Sofcot 1998, vol 66 P : 175–189. [39]: ACKERMAN AND PEGATO'S Sarcoma of the soft tissue Cancer, chapter 20, 917–936
- [55]. S. BONVALOT, D. VANEL, P. TERRIER, C. LE PECHOUX, A. LE CESNE Principes de traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte. EMC rhumatologie orthopédie 1 2004 p: 521–541.
- [56]. S. Bonvalot, D. Vanel, P. Terrier, C. Le Pechoux, A. Le Cesne. Principes du traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte. EMC–Rhumatologie orthopédie 1 (2004): 521–541.
- [57]. BELL RS, O'SULLIVAN B, LIU FF, et al. The surgical margin in soft tissue sarcoma. J Bone Joint Surgery 1989, 71, p: 370–5.
- [58]. DÉCLARATION D'HELSINKI DE L'AMM – PRINCIPES ÉTHIQUES APPLICABLES À LA RECHERCHE MÉDICALE IMPLIQUANT DES ÊTRES HUMAINS
- [59]. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins rhabdomyosarcome
- [60]. Ferrari A, Dileo P, Casanova M, et al. Rhabdomyosarcoma in adults: A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. Cancer 2003; 98:571–580.
- [61]. Hawkins, WG, Hoos A, Antonescu C, et al. Clinicopathologic analysis of patients with adult rhabdomyosarcoma. Cancer 2001; 91:794–803
- [62]. Rhabdomyosarcome. Orphanet. Dernière mise à jour Février 2009

- [63]. Contesso G, Llombart-Bosch A, Terrier P, Peydro-Olaya A, Henry Amar M, Oberlin O et al.
"Does malignant small round cell tumor of the thoracopulmonary region (Askin tumor) constitute a clinicopathologic entity?"
Cancer; 1992; 69; 4: 1012–1020.
- [64]. Dufrane D, Oswald P, Ninane J. "La génétique du cancer de l'enfant et ses implications cliniques. 2. L'exemple du rhabdomyosarcome" Louvain Med; 1999; 118; 359–363
- [65]. Enzinger FM, Weiss SW. "Soft tissue tumor" The CV Mosby Company. Third edition 1995
- [66]. Parham DM, Pinto A., Talling G, Novak RW. "Rhabdomyosarcoma mimicking acute leukemia" Arch Pathol Lab Med; 1998; 122; 12: 1047
- [67]. Binet Jean-Louis et Groupe de Travail constitué de Rouëssé J, Dubousset J, Blay J.M., Bonvallot S., Coindre J.M. et Coll.: Académie Nationale de Médecine: 'Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine concernant le traitement des tumeurs des tissus mous"
- [68]. Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Molenaar WM, van der Graaf WT, Hoekstra HJ. "Epidemiology aspects of soft tissue sarcomas (STS)– consequence for the design of clinical STS trials" Eur J Cancer; 1999; 35; 12: 1705–171
- [69]. Merlino G, Helman LJ. "Rhabdomyosarcoma–working out the pathways" Oncogene; 1999; 18; 38: 5340–5348
- [70]. Chen Y, Takita J, Mizuguchi M, Tanaka K, Ida K, Koh K, Igarashi T, Hanada R, Tanaka Y, Park MJ, Hayashi Y. "Mutation and expression analyses of the MET and CDKN2A genes in rhabdomyosarcoma with emphasis on MET overexpression" Genes Chromosomes Cancer; 2007; 46; 4: 348–358.

- [71]. Sublett JE, Jeon IS, Shapiro DN. " The alveolar rhabdomyosarcoma PAX3/FKHR fusion protein is a transcriptional activator" *Oncogene*; 1995; 11; 3: 545–552.
- [72]. Kenet g, Sharon N, Rosner E, Toren A, Neumann Y, Mandel M, Kaplinsky C, Gipsh N, Berman S, Rechavi G. " Chromosomal translocation (1:13) in a case of alveolar rhabdomyosarcoma" *J Pediatr Hematol Oncol*; 1998; 20; 1: 86–87.
- [73]. Keleti J, Ouezado MM, Abaza MM, Raffeld M, Tsokos M. " Rhe MDM2 oncoprotein is overexpressed in rhabdomyosarcoma cell lines and stabilizes wild type p53 protein" *Am J Pathol*; 1996; 149; 1: 143–151.
- [74]. Casola S, Pedone PV, Cavazzana AO, Basso G, Luksch R, d'Amore ES, Carli M, Bruni CB, Riccio A. " Expression and parental imprinting of the H19 gene in human rhabdomyosarcoma" *Oncogene*; 1997; 14; 12: 1503–1510.
- [75]. Visser M, Sijmons C, Bras J, Arceci RJ, Godfried M, Valentijn LJ, Voûte PA, Baas F. " Allelotype of pediatric rhabdomyosarcoma" *Oncogene*; 1997; 15; 11: 1309–1314.
- [76]. Pressey JG, Mroczek–Musulman E, Murata–Collins JL, Saito JM, Hammers Y. " Embryonal rhabdomyosarcoma with a novel t(2;6)(p23;p21.1) *Cancer Genet Cytogenet*; 2008; 187; 1: 39–42
- [77]. Meloni–Ehrig A, Smith B, Zgoda J, Greenberg J, Perdahl–Wallace E, Zaman S, Mowrey P. " Translocation (2;8)(q35;q13): a recurrent abnormality in congenital embryonal rhabdomyosarcoma" *Cancer Genet Cytogenet*; 2009; 191; 1: 43–45.
- [78]. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, Tirabosco R, Lim JF, Maurer HM, Bridge JA, Crist WM, Triche TJ, Barr FG. " PAX3–FKHR and PAX7–FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group" *J Clin Oncol*; 2002; 20; 11: 2672–2679
-

- [79]. Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A, Casanova M, D'Angelo P, Pierani P, Zanetti I, Alaggio R, cecchetto G, Carli M. " Soft-tissue sarcoma in children and adolescents with neurofibromatosis type 1" *Cancer*; 2007; 109; 7: 1406–1412.
- [80]. Li FP, Fraumeni JF. Jr. " Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome" *J Natl Cancer inst*; 1969; 43; 6: 1365–1373.
- [81]. Birch JM. " Li-Fraumeni syndrome" *Eur J cancer*; 1994; 30A; 13: 1935–1941
- [82]. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Santibanez-Koref M, Keley AM, Trickr KJ, vans G, Birch JM. "Germ-line mutations ofTP5 in Li-Fraumeni families: an extended study of 39 families" *Cancer Res*; 1997; 57; 15: 3245–3252.
- [83]. Kleihes P, Schäubl B, Zur-Hausen A, Estève J, Ohgaki H " Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families" *Am Pathol*; 1997;150; 1: 1–13.
- [84]. Gorlin RJ. " Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome" *Genet Med*; 2004; 6; 6: 530–539
- [85]. Hahn H, Wojnowski L, Specht K, Kappler R, Calzada-Wack J, Potter D, Zimmer A, Müller U, Samson E, Quintanilla-Martinez L, Zimmer A. " Patched target Igf2 is indisoendable for the formation of medulloblastoma and rhabdomyosarcoma" *J Bio; Chem*; 2000; 275; 37: 28341–28344.
- [86]. Ferrari A, Dileo P, Casanova M, et al. Rhabdomyosarcoma in adults: A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003; 98:571–580.
- [87]. Abadjian G.epathologies.com/sem/tismou04/pro/MR01D

- [88]. Cavazzana AO, Schmidt D, Ninfo V, Harms D, Tollot M, Carli M, Treuner J, Betto R, Salviati G. " Spindle cell rhabdomyosarcoma. A pronostically favourable variant of rhabdomyosarcoma" Am J Sur Pathol; 1992; 16; 3: 229–235.
- [89]. Leuschner I, Newton W, Schmidt D et al. "Spindle celle variants of embryonal rhabdomyosarcoma in the paratesticular region. A report of the intergroup rhabdomyosarcoma study" Am J Surg Pathol; 1993; 17; 3: 221–230
- [90]. Kodet R, Newton WA, Hamoudi AB, Asmar L, Jacobs DL, Maurer HM. " Childhood rhabdomyosarcoma with anaplastic (pleomorphic) features. A report of the Intergroup Rhbdomyosarcoma Study" Am J Surg Pathol; 1993; 17; 5: 443–453
- [91]. Furlong MA, Mentzel T, Fanburg–Smith JC. "Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adult: a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle specific markers" Mod Pathol; 2001; 14;
- [92]. Chantal Kalifa, Odile Oberlin, Fran9ois Pein, Olivier Hartmann, Jean Lemerle. Cancer de l'enfant , 200
- [93]. Louise galmiche. Prise en charge anatomo–pathologique des tumeurs pédiatriques, 2017
- [94]. Molenaar,W.M., Oosterhuis,J.W., Oosterhuis,A.M., and Ramaekers,F.C. Mesenchymal and muscle specific intermediate filaments (vimentin and desmin) in relation to differentiation in childhood rhabdomyosarcomas. Hum. Pathol. 16, 838–843. (1985).
- [95]. Kumar,S., Perlman,E., Harris,C.A., Raffeld,M., and Tsokos,M. Myogenin is a specific marker for rhabdomyosarcoma: an immunohistochemical study in paraffin embedded tissues. Mod.Pathol.13,988–993. (2000).
-

- [96]. Sommelet D, Pinkerton R, Brunat-Mentigny M, Farsi F et al. Standards, options and recommendations (SOR) for clinical care of rhabdomyosarcoma (RMS) and other soft tissue sarcoma in children. Federation of the French Cancer Centers. French Society of Pediatric Oncology. Bull Cancer 1998; 85: 1015–42.
- [97]. Raffaella A. Morotti, Kathleen K. Nicol, David M. Parham et al. An Immunohistochemical Algorithm to Facilitate Diagnosis and Subtyping of Rhabdomyosarcoma: The Children's Oncology Group Experience Am J Surg Pathol 2006; 30:962–968
- [98]. Bonvalot S. Sarcome des tissus mous de l'adulte : état des lieux Convergence Edition, avril 2013
- [99]. Pollock L, Rampling D, Greenwald E, Malon M. " Desmin expression in rhabdomyosarcoma: influence of the desmin clone and immunohistochemical method" J Clin Pathol; 1995; 48; 6: 535–538.
- [100]. Dias P, Chen B, Dilday B, Palmer H, Hosoi H, Singh S, Li X, Thompson J et al. " Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass". Am J Pathol; 2000; 156; 2: 399–408
- [101]. Kumar S, Perlman E, Harris CA, Raffeld M, Tsokos M. " Myogenin is a specific marker for rhabdomyosarcoma: an immunohistochemical study in paraffin-embedded tissues" Mod Pathol; 2000; 13; 9: 988–993.
- [102]. Pinto A, Tallini G, Novak RW, Bowen T, Parham DM. "Undifferentiated rhabdomyosarcoma with lymphoid phenotype expression" Med Pediatr Oncol; 1997; 28; 3: 165–170.

- [103]. Koyabashi M, Sjöberg G, Söderhäll S, Lendhal U, Sandstedt B, Seiersen I. "Pediatric rhabdomyosarcomas express the intermediate filament nestin" *Pediatr Res*; 1998; 43; 3: 386-392.
- [104]. American Cancer Society. A Guide to Radiation Therapy. 2015.
- [105]. QUESTIONS DE COMPTOIR : RTP hypofractionnée Auteur(s) : Yolande Gauthier*, Anne Drouadaine**, Sylviane Le Craz***
- [106]. Pôle d'Imagerie médicale, radiologie et cancérologie sur Lille – Clinique du Pont Saint Vaast
- [107]. Koscielniak E., Jürgens H., Winkler K., Bürger D, Herbst M, Bernhard G, Treuner J. " Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study" *Cancer*; 1992; 70; 10: 2557–2567.
- [108]. Gamba PG, Cecchetto G, Katende M, Carli M, Sotti G, Guglielmi M. "Paratesticular rhabdomyosarcoma (5RMS) and paraaortic lymphadenectomy" *Eur J Pediatr Surg*; 1994; 4; 3: 158–160.
- [109]. Stewart R.J., Martelli H, Oberlin O, Rey A, Bouvet N, Spicer R.D., Godzinski J, Stevens M.C.G. " Treatment of children with nonmetastatic paratesticular rhabdomyosarcoma: Results of the malignant mesenchymal tumors studies (MMT 84 and MMT 89) of the International Society of Pediatric Oncology" *J Clin Oncol*; 2003; 21; 5: 793–798.
- [110]. INC– Essais Cliniques: "Registre des essais cliniques en cancérologie"
http://www.ecancer.fr/v1/index.php?option=com_etudecliniquev2&Itemid=738&task=detailec1&idec=170&lang=1&vers=1

- [111]. Effets secondaires – Chimiothérapie – Institut National Du Cance
- [112]. Christophe Bergeron, Dominique Ranchere–Vince, Perrine Berard–Marec. Actualités sur le rhabdomyosarcome chez l'enfant. Bulletin de cancer. 2002 Janvier; 89 (1): 108–112
- [113]. Rodary C, Flamant F, Rey A. et al. A report of common critères in childhood rhabdomyosarcoma. J.Clin.Oncol 1987 ; 6 :324–325
- [114]. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH, Children's Oncology Group. " Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III et IV: The children's oncology Group" J Clin Oncol; 2006; 24; 24: 3844–3851.
- [115]. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ, Wiener ES, Maurer HM, Crist WM. " Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V" J Pediatr Hematol Oncol; 2001; 23; 4: 215–220.
- [116]. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, Breneman J, Qualman SJ, Wiener E et al. " Intergroup rhabdomyosarcoma study IV: results for patients with nonmetastatic disease" J Clin Oncol; 2001; 19; 12: 3091 – 3102.
- [117]. Smith LM, Anderson JR, Qualman SJ, Crist WM, Paidas CN, Teot LA, Pappo AS, Link MP, Grier HE et al. " Which patients with microscopic disease and rhabdomyosarcoma experience relapse after therapy? A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group" J Clin Oncol; 2001; 19; 20: 4058–4064.

- [118]. Tsokos M, Webber BL, Parham DM, Wesley RA, Miser A, Miser JS, Etcubanas E, Kinsella T, Grayson J, Glatsein E et al. " Rhabdomyosarcoma. A new classification scheme related to prognosis" Arch Pathol Lab Med; 1992; 116; 8: 847–855.
- [119]. Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, Lobe TE, paidas C, Andrassy RJ, Raney RB, Qualman SJ, Donaldson SS, Maurer HM et al. " Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma ?" Semin Pediatr Surg; 2001; 10; 3: 146–152.
- [120]. Wharam MD, Hanfelt JJ, Tefft MC, Johnston J, Ensign IG, Breneman J, Donaldson SS, Fryer C, Gehan EA, Raney RB, Maurer HM. " Radiation therapy for rhabdomyosarcoma: local failure risk for Clinical Group III patients on intergroup rhabdomyosarcoma study II" Int J Radiat Oncol Biol Phys; 1997; 38; 4: 797–804.
- [121]. Crist W, Gehan E.A., Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Herrmann J, Heyn R et al. " The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study" J Clin Oncol; 1995; 13; 3: 610–630.
- [122]. Breneman JC, Lyden E, pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM, Qualman SJ, Wharam MD, Donaldson SS, Maurer HM et al. " Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma– A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. J Clin Oncol; 2003; 21; 1: 78–84.
- [123]. Aline Schindele. Les Anticorps Monoclonaux, de la Production à l'utilisation en Oncologie. Sciences pharmaceutiques. 2009. ffhal-01739115f

[124]. Pappo A, Lyden E, Breneman J, et al.

Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: an intergroup rhabdomyosarcoma study.

J Clin Oncol 2001;19: 213–219.

[125]. Lager J, Lyden E, Anderson J, et al.

Pooled analysis of phase II window studies in children with contemporary high-risk metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2006;24: 3415–3422.

[126]. Carli M, Colombatti R, Oberlin O, et al.

European Intergroup Studies (MMT4–89 and MMT4–91) on Childhood Metastatic rhabdomyosarcoma: Final Results and Analysis of Prognostic Factors. J Clin Oncol 2004;22: 4787–4794.

[127]. Koscielniak E, Rodary C, Flamant F, et al.

Metastatic rhabdomyosarcoma and histologically similar tumors in childhood: a retrospective

European multi-center analysis.

Med Pediatr Oncol 1992;20: 209–214.

[128]. Breneman J, Lyden E, Pappo A, et al.

Prognostic Factors and Clinical Outcomes in Children and Adolescents With Metastatic

Rhabdomyosarcoma – A Report From the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. J Clin Oncol 2003;21: 78–84

- [129]. Odile Oberlin, Annie Rey, Elizabeth Lyden, Gianni Bisogno, Michael Stevens, William Meyer, Modesto Carli, James Anderson.
Prognostic Factors in Metastatic Rhabdomyosarcomas. The results of a pooled analyze from US and European cooperative groups. Submitted to J Clin Oncol,
- [130]. M. Stevens, A. Rey, N. Bouvet, C. Ellershaw, J. Sanchez de Toledo, O. Oberlin; University of Bristol, Bristol, United Kingdom; Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; United Kingdom Children's Cancer Study Group, Leicester, United Kingdom; Hospital Materno Infantil, Vall d'Hebron, Barcelona, Spain "SIOP MMT 95: Intensified (6 drug) versus standard (IVA) chemotherapy for high risk non metastatic rhabdomyosarcoma (RMS)"



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵓⴰⵎⴰⵔⴰⵢⵜ ⵉⵎⴰⵔⴰⵢⵜ ⵉⵎⴰⵔⴰⵢⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/309

سنة 2021

المتابعة بالمنظار عند الأطفال الذين عُلجوا من رتق المريء
(حول 44 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/12/08

من طرف

السيد محمد علي المنصر
المزاد في 10 أكتوبر 1994 بالمرسى تونس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

رتق المريء - صعوبة البلع - التضيق المريئي - التوسيع بالمنظار

اللجنة

السيد المصطفى حيدة..... الرئيس و المشرف
أستاذ في طب الأطفال
السيد يوسف بو عبد الله.....
أستاذ في جراحة الأطفال
السيدة لخضر إدريسي منية.....
أستاذة في طب الأطفال
السيدة احمامي فوزية.....
أستاذة مبرزة في طب الأطفال

Thèse N° 309/21

LE SUIVI ENDOSCOPIQUE DES ENFANTS OPÉRÉS D'UNE ATRÉSIE DE L'ŒSOPHAGE

M. Mansar Mohamed Ali



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵓⴰⵎⴰⵔⴰⵢⵜ ⵉⵎⴰⵔⴰⵢⵜ ⵉⵎⴰⵔⴰⵢⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 309/21

LE SUIVI ENDOSCOPIQUE DES ENFANTS OPÉRÉS D'UNE ATRÉSIE DE L'ŒSOPHAGE
(à propos de 44 CAS)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/12/2021

PAR

M. Mansar Mohamed Ali

Né le 10 Octobre 1994 à LA MARSA-TUNISIE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Atrésie de l'œsophage - Dysphagie - Sténose anastomotique - Dilatation endoscopique

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA PRÉSIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie
M. BOUABDALLAH YOUSSEF
Professeur de chirurgie pédiatrique
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA JUGES
Professeur de pédiatrie
Mme. HMAMI FOUZIA.....
Professeur de Pédiatrie

M. BOUABDALLAH YOUSSEF
Professeur de chirurgie pédiatrique
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA Juges
Professeur de pédiatrie
Mme. HMAMI FOUZIA.....
Professeur de Pédiatrie



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+045001+ 1 +015115+ 8 +00000+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/309

سنة 2021

المتابعة بالمنظار عند الأطفال الذين غلجوا من رتق المريء
(حول 44 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/12/08

من طرف

السيد محمد علي المنصر

المزداد في 10 أكتوبر 1994 بالمرسى تونس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

اللجنة

الرئيس و المشرف	السيد المصطفى حيدة..... أستاذ في طب الأطفال
أعضاء	السيد يوسف بو عبد الله..... أستاذ في جراحة الأطفال
	السيدة لخضر إدريسي منية..... أستاذة في طب الأطفال
	السيدة احمامي فوزية..... أستاذة مبرزة في طب الأطفال



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N°312/21
Soutenue le 29/12/2021

PAR
Mr. YACINE HAMID-ALLAH
Né le 02 Octobre 1995 à Missour

RHABDOMYOSARCOME DES MEMBRES :
Étude épidémiologique, radiologique et thérapeutique
(À propos de 04 cas)

Année 2021



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N°312/21
Soutenue le 29/12/2021

PAR
Mr. YACINE HAMID-ALLAH
Né le 02 Octobre 1995 à Missour

RHABDOMYOSARCOME DES MEMBRES :
Étude épidémiologique, radiologique et thérapeutique
(À propos de 04 cas)

Année 2021



كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/312

سنة 2021

غرن العضل المخطط للأطراف

دراسة وبائية سريرية إشعاعية علاجية
(بصدد 04 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/12/29

من طرف

السيد ياسين حميد الله

المزداد في 02 أكتوبر 1995 بميسور

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

غرن العضل المخطط - ساركوما الأنسجة الرخوة - التشريح الدقيق - علاج

اللجنة

الرئيس والمشرف	{	السيد عبد المجيد المريني	أستاذ في علم الجروح والتجبير
		السيد عبد الحليم الإبراهيمي	أستاذ في علم الجروح والتجبير
		السيدة ليلي شباني	أستاذة في علم التشريح المرضي
		السيد محمد الإدريسي	أستاذ مبرز في علم الجروح والتجبير

Thèse N° 312/21

RHABDOMYOSARCOME DES MEMBRES

Mr. YACINE HAMID-ALLAH



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°312/21

RHABDOMYOSARCOME DES MEMBRES :

Étude épidémiologique, radiologique et thérapeutique (A propos de 04 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/12/2021

PAR

Mr. YACINE HAMID-ALLAH

Né le 02 Octobre 1995 à Missouri

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Rhabdomyosarcome – Sarcomes des tissus mous – Diagnostic–Traitement

JURY

M. EL MRINI ABDELMAJI	PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Traumatologie–orthopédie	
M. EL IBRAHIMI ABDELHALIM	} JUGES
Professeur de Traumatologie–orthopédie	
Mme. CHBANI LAILA	
Professeur d’Anatomie pathologique	
M. EL IDRISI MOHAMMED	
Professeur agrégé de Traumatologie–orthopédie	

JURY

M. EL MRINI ABDELMAJI..... PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR

Professeur de Traumatologie-orthopédie

M. EL IBRAHIMI ABDELHALIM

Professeur de Traumatologie-orthopédie

Mme. CHBANI LAILA..... JUGES

Professeur d'Anatomie pathologique

M. EL IDRISI MOHAMMED.....

Professeur agrégé de Traumatologie-orthopédie

Thèse N° 312/21

Mr. YACINE HAMID-ALLAH Rhabdomyosarcome des membres



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 312/21

RHABDOMYOSARCOME DES MEMBRES : Étude épidémiologique, radiologique et thérapeutique (A propos de 04 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/12/2021

PAR

Mr. YACINE HAMID-ALLAH

Né le 02 Octobre 1995 à Missour

MOTS-CLES :

Rhabdomyosarcome – Sarcomes des tissus mous – Diagnostic-Traitement



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°312/21

RHABDOMYOSARCOME DES MEMBRES :

Étude épidémiologique, radiologique et thérapeutique

(A propos de 04 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/12/2021

PAR

Mr. YACINE HAMID-ALLAH

Né le 02 Octobre 1995 à Missour

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Rhabdomyosarcome – Sarcomes des tissus mous – Diagnostic–Traitement

JURY

M. EL MRINI ABDELMAJI..... PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR

Professeur de Traumatologie-orthopédie

M. EL IBRAHIMI ABDELHALIM

Professeur de Traumatologie-orthopédie

Mme. CHBANI LAILA.....

Professeur d'Anatomie pathologique

M. EL IDRISSE MOHAMMED.....

Professeur agrégé de Traumatologie-orthopédie

JUGES

أطروحة رقم 21/312

سنة 2021

غرن العضل المخطط للأطراف

دراسة وبائية سريرية إشعاعية علاجية
(بصدد 04 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/12/29

من طرف

السيد ياسين حميد الله
المزداد في 02 أكتوبر 1995 بميسور

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

غرن العضل المخطط - ساركوما الأنسجة الرخوة - التشريح الدقيق - علاج

اللجنة

الرئيس والمشرف	السيد عبد المجيد المريني
	أستاذ في علم الجروح والتجبير
أعضاء	السيد عبد الحليم الإبراهيمي
	أستاذ في علم الجروح والتجبير
	السيدة ليلى شباني
	أستاذة في علم التشريح المرضي
	السيد محمد الإدريسي
	أستاذ مبرز في علم الجروح والتجبير