

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 58

## SARCOMES D'EWING

A PROPOS DE 05 CAS

### THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mlle. Souhaïla KARMOUN

Née le 07 Juillet 1990 à Tanger

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES** : Sarcome d'Ewing – Compartiments osseux – Compartiments extra osseux.

### JURY

**Mr. F. ZOUAIDIA**

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

**Mr. M. MAHFOUD**

Professeur de Traumatologie Orthopédie

RAPPORTEUR

**Mr. A. EL BARDOUNI**

Professeur de Traumatologie Orthopédie

**Mr. M. KHARMAZ**

Professeur de Traumatologie Orthopédie

JUGES

**Mr. M. A. DENDANE**

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا  
إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

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

**Mai et Novembre 1982**

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
|-------------------------|----------------------|

**Novembre 1983**

|                               |              |
|-------------------------------|--------------|
| Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |
|-------------------------------|--------------|

**Décembre 1984**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz    | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                   |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | pathologie Chirurgicale                   |

**Novembre et Décembre 1985**

|                                       |                         |
|---------------------------------------|-------------------------|
| Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie             |
| Pr. BENSALD Younes                    | Pathologie Chirurgicale |
| Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie              |

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*

Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

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

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie

Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamy  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique

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

#### **Avril 2013**

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

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

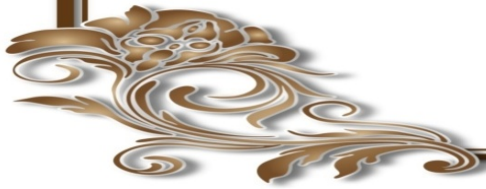
|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia              | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima           | Biochimie – chimie                     |
| Pr. ALAOUI KATIM                 | Pharmacologie              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

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

- 9 JAN 2015



# *DEDICACES*





### *A la mémoire de mon père*

*A l'homme de ma vie. A celui que j'aime le plus au monde. A la source de laquelle j'ai toujours puisé soutien, courage et persévérance...*

*Il y a deux ans que tu es parti, et nous sommes toujours en vie. Nous pensons à toi qui n'est plus, aux nombreuses années vécues Ensemble, calme, souriant, serein*

*Tu demeures vivant dans nos pensées, Et de tout cœur, papa le très aimé Nous te remercions humblement.*

*Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...*

*Ton visage gai et souriant... Ton image et ton sourire étaient et resteront toujours devant mes yeux,*

*Ta tendresse infinie...*

*Et ton amour incomparable...*

*Resteront à jamais gravés dans mon cœur...*

*Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé ensemble, pour tous les secrets que nous avons partagés moi et toi seuls!*

*J'aurais tant souhaité t'avoir à mes côtés,*

*mais Dieu en a voulu autrement.*

*Je te remercie pour m'avoir appris à prendre des décisions dans la vie...*

*Je te remercie pour ton grand amour...*

*J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...*

*Mais le destin en a décidé autrement...*

*J'espère que tu es fier de moi et je ferai de mon mieux pour que tu le sera pour toujours*

*Que ton âme repose en paix...*





*A ma très chère mère RAHMA SAIBARI*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon coeur.*

*Aucune expression, aussi élaborées qu'elles soient,  
ne pourrait traduire ma profonde gratitude  
et ma reconnaissance pour toutes ces années,  
tant de sacrifices et dévouement .*

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon  
parcours.*

*Tes prières et tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien.*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa Juste valeur,  
l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour toi.*

*Depuis le jour où je suis née*

*Tu n'as pas cessé de m'aimer*

*Mais c'est pareil pour moi*

*Je ne peux pas vivre sans toi*

*Puisse "ALLAH" le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie  
afin que je puisse te combler à mon tour.*

*Je t'aime maman*





*A Mon cher frère Ayoub*

*L'amour que je vous porte est sans égal,*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance, et la profonde affection.*

*Puisse notre esprit de famille se fortifier au cours des années et notre fraternité demeure toujours intacte*

*Que Dieu vous protège et vous assure bonne santé et une longue et heureuse vie.*

*A mes oncles : mohammed, hbibou, mohammed, ahmed et ayachi.....*

*A mes tantes : rachida, sakina, zohra, mina, fatima, fatima zbinej, malika, badiaa , fathia.....*

*A mes cousins et cousines : simohammed, bouchra, sarah, chaimaa, asmae....*

*à mes grands parents*

*et à toi sarah*

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces années*

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

*Je vous aime*





*A mes cheres amies d'internat et de tous les temps : soukaina, chaimae khairoun,  
jiji, manal, ikram, fatimazohra, loulou, mariam, zineb drissia, sarah  
bouhalia, mahaty, chaimae, farah, kawtar, hanae, zahra, zakia l'ancienna, la  
fameuse aziza, mouna...*

*Aucun mot, aucune dedicace ne saurait à la hauteur pour exprimer mes  
sentiments.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*« Aucune route n'est longue aux côtés d'un ami », vous étiez et vous le  
serez pour toujours.*

*Si vos noms sont là c'est que vous comptez pour moi.*

*Je vous aime toutes comme vous etes.*





*A mes nouvelles amies de service : yousra, hajar, hind, rokja*

*J'espère passé nchalah de bons moments ensemble*

*A mes chers amis de promotion d'internat : habib, zakaria, achraf, amine, karim,  
batal, yassine, karim, hamza, ayman, saouli, youssef, la star hamza berg, titou,  
ktiri ...*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble,*

*veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes  
sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne  
santé*





*A toutes les anciennes internes superbes et gentilles : chaimae nekro, safy...*

*A tous les anciens serviabiles et exemplaires : amine azirar, omar (traduction), abdelilah (matériels et méthodes)...*

*Je vous remercies pour tout aide de votre part j'en serai toujours reconnaissante.*

*A mes jeunes internes directes : talal, hassna, sofia, narjiss merci pour vos encouragement pour la pédiatrie*

*A mes meilleurs bizuts de 2015 : hind, omar, elhaouzi, ilyass, zakaria, afrikh, brahim, khadija, imane, moustapha, maroua, aziz, ayoub, yahya, youness, soukaina...*

*«Que Dieu, vous protège et vous garde pour tous ceux qui vous aiment»*

*A mes amies que j'aime : mariama, mariam, wafae, zainab, nahla, sara, sara otmani, sara d'enfance...*

*Et enfin a tout ceux qui ont aimé souhaila ☺*



# *REMERCIEMENTS*





*A notre maître et Président de thèse*

*MR. F.ZOUIDIA*

*Professeur d'anatomopathologie*

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*





*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Mr M.MAHFOUD*

*Professeur de Traumatologie – orthopédie*

*Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir superviser ce travail et nous tenons à vous exprimer nos plus vifs remerciements, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre profonde et sincère reconnaissance.*





*A notre maître et juge de thèse*

*Mr. A. EL BARDOUNI*

*Professeur de Traumatologie – orthopédie*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionné par vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.*





*A notre maître et juge de thèse*

*Mr M. KHARMAZ*

*Professeur de Traumatologie – orthopédie*

*Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.*

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

*Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.*





*A notre maître et juge de thèse*

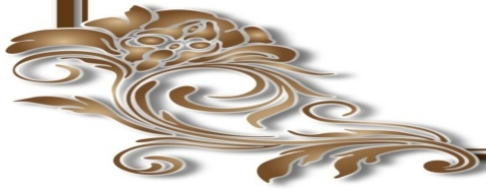
*professeur M.A DENDANE*

*Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre respect.*



# *SOMMAIRE*



|   |    |
|---|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                 | 1  |
| <b>DEFINITION</b> .....                   | 5  |
| <b>MATERIELS ET METHODES</b> .....        | 8  |
| <b>RESULTATS</b> .....                    | 17 |
| 1.AGE .....                               | 18 |
| 2.SEXE .....                              | 19 |
| 3.TOPOGRAPHIE .....                       | 20 |
| 4.SIGNE REVELATEURS .....                 | 20 |
| 5.IMAGERIE .....                          | 21 |
| 6.ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE .....         | 21 |
| 7.BILAN D'EXTENSION .....                 | 21 |
| 8.DELAI DIAGNOSTIQUE .....                | 21 |
| 9.TRAITEMENT .....                        | 22 |
| 10.EVOLUTION .....                        | 22 |
| A.RAPPEL ET EPIDEMIOLOGIE .....           | 24 |
| 1.Rappel histologique et biologique ..... | 24 |
| 2.Rappel épidémiologique .....            | 28 |
| 3.Age .....                               | 30 |
| 4.Sexe .....                              | 31 |
| 5.Localisation.....                       | 32 |
| 6.Associations de pathologies .....       | 35 |
| 7.Facteurs étiologiques .....             | 35 |
| B-DIAGNOSTIC DE SARCOME D'EWING .....     | 36 |

|   |    |
|---|----|
| 1.Etude clinique .....  | 36 |
| 2.Etude radiologique .....                                    | 39 |
| 2-1-La radiographie standard .....                            | 39 |
| 2-2-la tomodensitométrie : (TDM).....                         | 43 |
| 2-3-l'imagerie par résonance magnétique (IRM) .....           | 45 |
| 2-4-La scintigraphie osseuse .....                            | 48 |
| 2-5-Autres formes radiologiques .....                         | 49 |
| 3-Diagnostic positif .....                                    | 51 |
| 3-1-Biopsie chirurgicale .....                                | 52 |
| 3-2-Anatomo-pathologie .....                                  | 53 |
| 3-3-Immunohistochimie .....                                   | 57 |
| 3-4-La cytogénétique et biologie moléculaire .....            | 58 |
| C-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....                               | 62 |
| 1.Diagnostic différentiel radio-clinique .....                | 62 |
| 2.Diagnostic différentiel histologique et cytogénétique ..... | 63 |
| D.BILAN D'EXTENSION .....                                     | 66 |
| 1-Extension locorégionale.....                                | 67 |
| 2-Extension générale .....                                    | 68 |
| E.EVOLUTION .....   | 69 |
| F-FACTEURS PRONOSTIQUES .....                                 | 71 |
| 1-Le volume tumoral .....                                     | 71 |
| 2-Le site initial de la tumeur .....                          | 72 |
| 3-L'âge du patient .....                                      | 74 |
| 4-L'existence de métastases au moment du diagnostic .....     | 75 |

|  |     |
|--|-----|
| 5-La réponse histologique a la chimiothérapie .....  | 76  |
| <b>G-LE TRAITEMENT</b> .....   | 78  |
| 1-Le traitement local .....  | 79  |
| 1-1-La chirurgie .....   | 79  |
| a-Les objectifs .....  | 79  |
| b-Les techniques .....   | 79  |
| c-les principales contres indications .....  | 86  |
| 1-2-la radiothérapie .....   | 87  |
| a-les indications .....  | 87  |
| b-les techniques.....  | 88  |
| c-Les complications .....  | 91  |
| 1-3 Les résultats comparatifs de chirurgie versus radiothérapie pour la<br>survie et le contrôle local de la maladie ..... | 95  |
| 2-Le traitement général par chimiothérapie .....   | 99  |
| 2-1 Les drogues utilisées et leurs taux de réponse .....   | 99  |
| 2-2 Les protocole et leurs résultats dans la maladie localisée .....   | 101 |
| 2-3 Les protocoles et leurs résultats dans la maladie métastatique : .....   | 109 |
| <b>H- SURVEILLANCE</b> .....   | 113 |
| 1-Avant la chirurgie .....   | 113 |
| 2-Après la chirurgie .....   | 114 |
| <b>I- COMPLICATIONS DU TRAITEMENT</b> .....  | 115 |
| <b>CONCLUSION</b> .....  | 121 |
| <b>RESUME</b> .....  | 124 |
| <b>REFERENCE</b> .....   | 128 |



*INTRODUCTION*

La tumeur d'Ewing (TE) est une tumeur essentiellement osseuse, maligne, primitive, correspondant à la forme indifférenciée des tumeurs neuro-ectodermiques primitives périphériques.

Le terme de sarcome est actuellement peu approprié :

- Il s'agit d'une tumeur dérivée du neuro-ectoderme et non pas du tissu mésenchymateux
- Cette tumeur n'est pas une entité en soit mais une forme de différenciation du groupe des « tumeurs neuro-ectodermiques ».

Ceci était déjà soupçonné sur l'histologie et la cytogénétique est venue confirmer que toutes ces tumeurs forment une même entité.

La tumeur d'Ewing est une tumeur osseuse primitive maligne, qui atteint préférentiellement l'enfant et l'adolescent, et fait partie de la famille des tumeurs neuro-ectodermiques. Il peut atteindre tous les os du squelette, et plus rarement se développer exclusivement dans les parties molles.

Elle représente 6 à 10% des tumeurs malignes primitives de l'os.

C'est la deuxième tumeur osseuse maligne du sujet jeune après l'ostéosarcome et la plus fréquente entre l'âge de 5ans et 10ans.

Cette tumeur est exceptionnelle avant 5 ans et rare au-delà de 25 ans.

Le mécanisme physiopathologique du sarcome d'Ewing est maintenant bien connu. Le mécanisme le plus souvent retrouvé est une translocation t(11,22) responsable de l'apparition d'une protéine de fusion nommée EWS-FLI1.

Cette anomalie est retrouvée dans 85 % des tumeurs d'Ewing. Pour les 15 % restantes, il s'agit d'une translocation t(21;22) donnant lieu à la synthèse d'une protéine anormale EWS-ERG.

Dans les deux cas la protéine anormale entraîne une activation continue du récepteur membranaire IGF-1, responsable de la prolifération cellulaire.

Les tumeurs peuvent se développer partout dans le corps, mais c'est principalement au niveau des os des membres inférieurs (fémur, tibia, péroné) ou dans le bassin qu'elles apparaissent. L'humérus et les côtes sont d'autres os particulièrement touchés.

Les symptômes les plus fréquents sont la tuméfaction, ou gonflement de la zone touchée, ainsi que des douleurs à la marche. Lorsque la tumeur est située sur les côtes, le patient se plaint d'une masse douloureuse.

30 % des patients, lorsque le cancer est détecté, présentent déjà des métastases au niveau des poumons et de la moelle osseuse.

Sur le plan radiologique, c'est une lésion lytique, d'aspect agressif, avec un développement souvent important dans les parties molles, bien visible en imagerie par résonance magnétique.

Le traitement actuel repose sur l'association d'une chimiothérapie et d'un traitement local chirurgical, parfois complété d'une radiothérapie.

En l'absence de traitement, l'évolution fatale est habituellement rapide, avec apparition de métastases à distance, pulmonaires ou osseuses.

Les protocoles les plus récents tentent, grâce à des chimiothérapies à hautes doses avec greffe de cellules souches périphériques, d'améliorer ces résultats dans les formes de mauvais pronostic.

C'est grâce à cette chimiothérapie pré et post-opératoire que le pronostic de ce cancer s'est complètement transformé.

La survie du patient à 5ans est passée de 10 à 70%.

Au-delà des aspects biologiques ou du traitement d'une tumeur, le traitement d'un patient requiert la prise en charge des handicaps et des impacts psychologiques et sociaux de la maladie, élargissant ainsi les ressources et les connaissances du médecin: de la biologie moléculaire de la tumeur à la prise en charge globale du patient.

Les progrès de la biologie moléculaire peuvent faire espérer de nouveaux traitements dans l'avenir.



*DEFINITION*

Le sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse maligne primitive, formée de petites cellules rondes.

Il appartient au groupe des tumeurs neuro-ectodermiques primitives.

Cette tumeur de l'os de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte, survient suite à l'apparition d'une erreur génétique dans les cellules du mésenchyme.

Le sarcome d'Ewing de l'os a été, initialement, identifié par James Ewing en 1921 comme une tumeur des os longs différente de l'ostéosarcome, sensible à l'irradiation et possiblement d'origine endothéliale [1].

Par la suite, il a été décrit, non seulement, dans tous les types d'os, mais également, dans les tissus mous par Tefft et Al en 1969 devant l'observation des tumeurs para vertébrales dont l'aspect histologique évoquait un sarcome d'Ewing sans atteinte osseuse [2,3].

En 1928, Oberlin formula l'hypothèse selon laquelle cette tumeur aurait son origine dans les cellules mésenchymateuses primitives.

Willis, en 1940, mis en discussion l'individualité nosologique du sarcome d'Ewing, or il a, longtemps, estimé que cette tumeur avait une histogénèse mésenchymateuse ou réticulo-endothélial.

Les données récentes concernant son histogénèse suggèrent, fortement, que son origine est neurale. Cette origine probable le relie à une tumeur plus différenciée, connue sous le nom de neuro-épithéliome, ou tumeur périphérique, d'origine neuro-ectodermale définitive.

Ce lien est renforcé par l'observation que ces deux tumeurs présentent la même translocation chromosomique. Ce marqueur génétique constitue, ainsi, le critère d'unification d'un groupe de tumeurs d'Ewing. Etant donné l'origine neurale probable de ces cancers, l'expression tumeur d'Ewing apparaît plus appropriée que le terme de sarcome, évocateur d'une origine mésenchymateuse [1].

*MATERIELS  
ET METHODES*

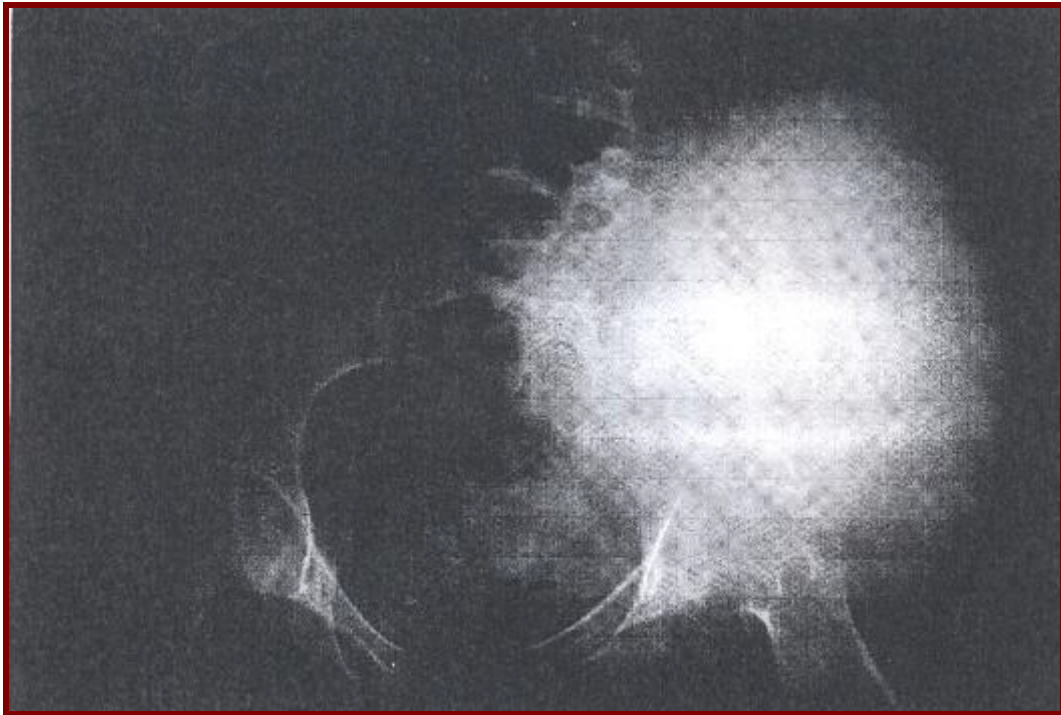


Notre travail est une étude rétrospective portant sur 05 cas colligés au service de traumatologie-orthopédie hôpital Avicenne rabat sur une période s'étalant sur 4 ans allant du 2011 jusqu'au 2014.

Nous analysons les différents aspects cliniques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs de cette affection à travers nos malades.

| Patient | Age et sexe         | ATCD                    | Signe clinique   | Exam Physique   | Imagerie   | Bilan biologique |
|---------|---------------------|-------------------------|--|---|--|------------------|
| N°1     | Femme âgée de 18ANS | Pas d ATCD Pathologique | Tuméfaction douloureuse constatée il y a 6 mois au niveau de la fesse gauche | Tuméfaction au niveau de la fesse gauche ferme douloureuse avec altération de l'état général. | R S : image floconneuse de l'os iliaque gauche avec des opacités à limite flou des parties molles. TDM : processus tumoral occupant l'os iliaque gauche et envahissent les parties molles avoisinants. | normal           |

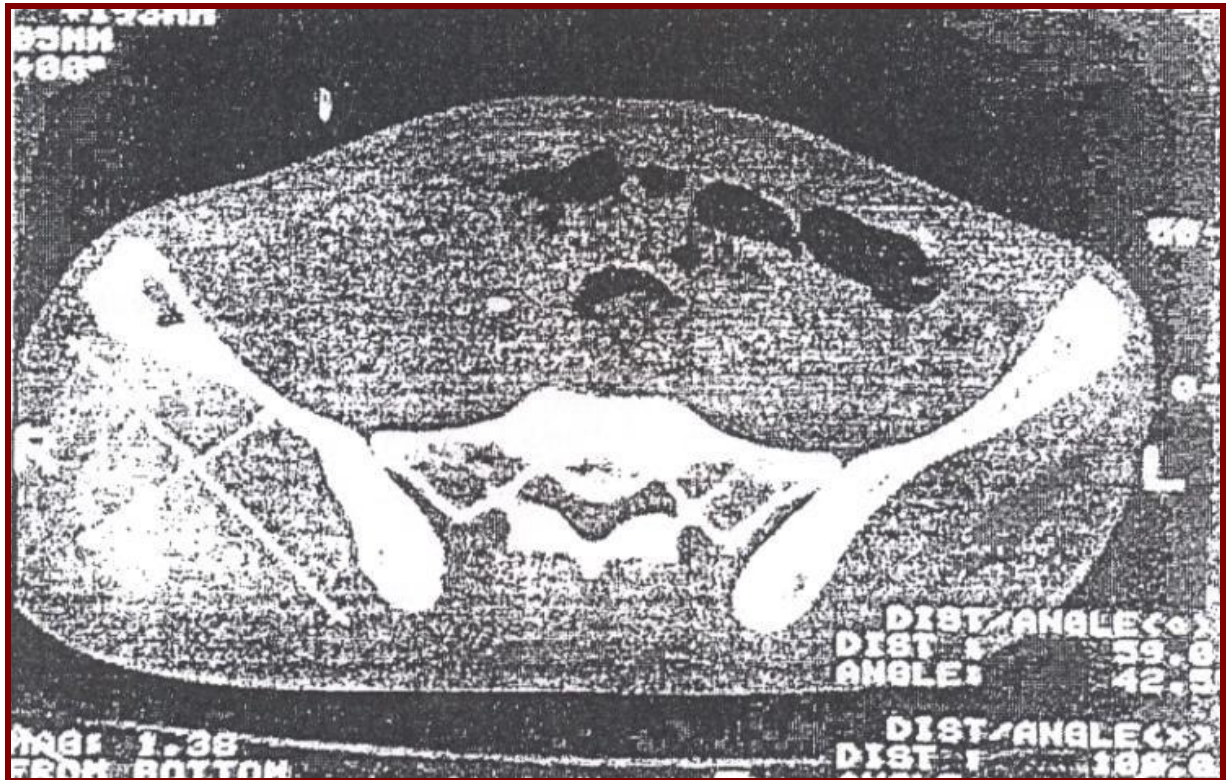
| Etude anatomopathologique                                  | Bilan d'extension | Traitement  | Evolution                        |
|--|-------------------|---|----------------------------------|
| Après biopsie le diagnostic de sarcome d'Ewing a été porté | Normal            | Poly-chimiothérapie initiale Résection large après 2mois. | 1 an plus tard pas de récurrence |



**Figure1** : la radiographie standard de la hanche montre une image floconneuse de l'os iliaque gauche avec une opacité à limite floue des parties molles.

| Patient | Age et sexe          | ATCD                    | Signe clinique  | Examen physique                                       | imagerie  | Bilan biologique |
|---------|----------------------|-------------------------|---|---|---|------------------|
| N°2     | Femme âgée de 24 ANS | Pas d ATCD Pathologique | Tuméfaction douloureuse au niveau de la fesse droite. | Tuméfaction douloureuse au niveau de la fesse droite. | R S : normale<br>TDM : processus expansif hypo dense développé au sein des muscles fessiers droits et sans ostéolyse en regard. | normal           |

| Etude anatomopathologique   | Bilan d'extension | Traitement  | Evolution  |
|---|-------------------|---|--|
| étude anatomopathologique, effectuée après biopsie chirurgicale de la masse, confirme le diagnostic du sarcome d'Ewing extra-osseux (parties molles). | Normal            | Poly-chimiothérapie initiale<br>Résection large après 2mois plus tard | Evolution immédiate a été marquée par une infection postopératoire qui a été jugulée par une antibiothérapie adaptée et soins locaux<br>La surveillance pendant 1an n'a révélée<br>Aucune récidence. |



**Figure 2** : la tomodensitométrie du bassin visualise un processus expansif de la fosse droite.

| Patient | Age et sexe              | ATCD                       | Signe clinique  | Examen physique  | imagerie   | Bilan biologique |
|---------|--------------------------|----------------------------|---|--|--|------------------|
| N°3     | Une femme âgée de 27 ANS | Pas d ATCD<br>Pathologique | Présente depuis 5 ans une tuméfaction douloureuse du bras gauche ayant augmenté de volume progressivement. Altération de l'état général | Masse, ferme, du tiers moyen de l'humérus ; sans signe inflammatoire et les aires ganglionnaires sont libres | RS : sarcome d'Ewing de l'humérus supérieur Aspect de réaction périostée perpendiculaire au grand axe de l'os. | normal           |

| Etude anatomopathologique   | Bilan d'extension   | Traitement                              | Evolution   |
|---|---|---|---|
| Après biopsie a confirmé le diagnostic de sarcome d'Ewing osseux. | TDM thoraco-abdominopelvienne : Métastase pulmonaire et hépatique | Chimiothérapie (adriamycine et endoxan) | Décès par insuffisance respiratoire et surinfection pulmonaire en milieu de réanimation est survenue avant la fin de sa cure. |



**Figure 3** : Sarcome d'Ewing de l'humérus supérieur.

*Aspect de réaction périostée, perpendiculaire au grand axe de l'os.*

| Patient | Age et sexe          | ATCD                    | Signe clinique   | Examen physique  | Imagerie   | Bilan biologique |
|---------|----------------------|-------------------------|--|--|--|------------------|
| N°4     | Jeune homme de 26ans | Pas d'ATCD pathologique | Présente depuis 2ans une tuméfaction de face antéro-latérale de la jambe gauche augmentant progressivement de volume | Tuméfaction de la face latérale de la jambe gauche non douloureuse à la palpation faisant 8cm/3cm, pas de déficit sensitivo-moteur | IRM avant injection de produit de contraste: présence de processus tissulaire de la moitié supérieure du péroné, en hyposignal T1 et hypersignal T2 et envahissant des parties molles en regard<br>Après injection de produit de contraste : processus se rehaussant de façon intense et hétérogène après l'injection et renferme des logettes en hyposignal T1 se rehaussant en périphérie évoquant des collections abcédés | normal           |

| Etude anatomopathologique  | Bilan d'extension | Traitement   | Evolution    |
|--|-------------------|--|--------------|
| Après la biopsie : sarcome d'Ewing osseux envahissant les parties molles | Normal            | Poly-chimiothérapie initiale suivie d'une résection large. | Perdu de vue |

| Patient | Age et sexe           | ATCD                    | Signe clinique  | Examen physique                               | Imagerie  | Bilan biologique |
|---------|-----------------------|-------------------------|---|---|---|------------------|
| N°5     | Jeune homme de 20 ans | Pas d'ATCD pathologique | Présente depuis 02ans une tuméfaction douloureuse du genou droit avec raideur matinale durant 10min | Tuméfaction du genou droit faisant 04cm/03 cm | IRM : Présence d'un processus tissulaire du condyle fémorale droit en hyposignal T1 et hypersignal hétérogène T2 mesurant 31×34mm associé à une infiltration hétérogène des parties molles en regard<br>Epanchement intra-articulaire de petite abondance | normal           |

| Etude anatomopathologique              | Bilan d'extension | Traitement  | Evolution        |
|--|-------------------|---|------------------|
| Biopsie de la tumeur : sarcome d'Ewing | Normal            | Polychimiothérapie initiale suivie d'une résection large. | Bonne après 1 an |



*RESULTATS*

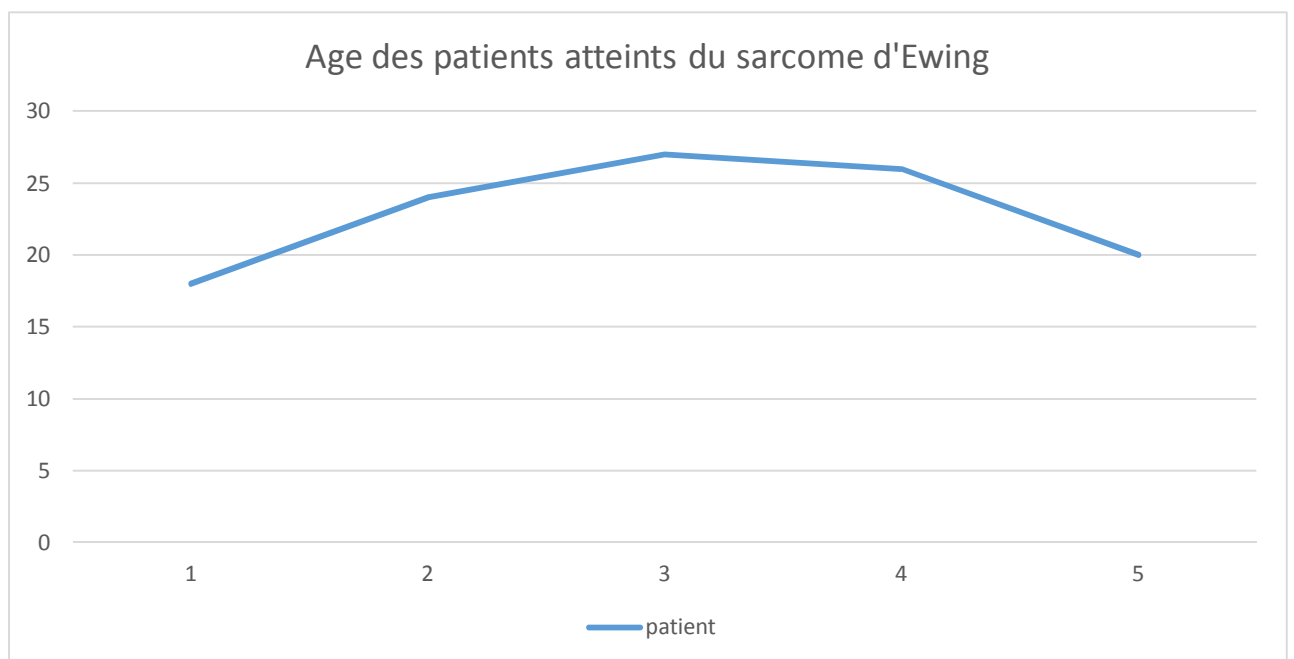
Notre étude porte sur 5 malade atteint de sarcome d'Ewing durant la période allant de janvier 2011 jusqu'au juin 2014.

Ces 5 malades ce repartissent en :

- 1 cas de sarcome d'Ewing extra-osseux (parties molles).
- 4 cas de sarcome d'Ewing osseux :
  - o 2 cas sans envahissement des parties molles (sarcome d'Ewing osseux).
  - o 2 cas avec envahissement des parties molles

### **1 .AGE: (Graphique 1)**

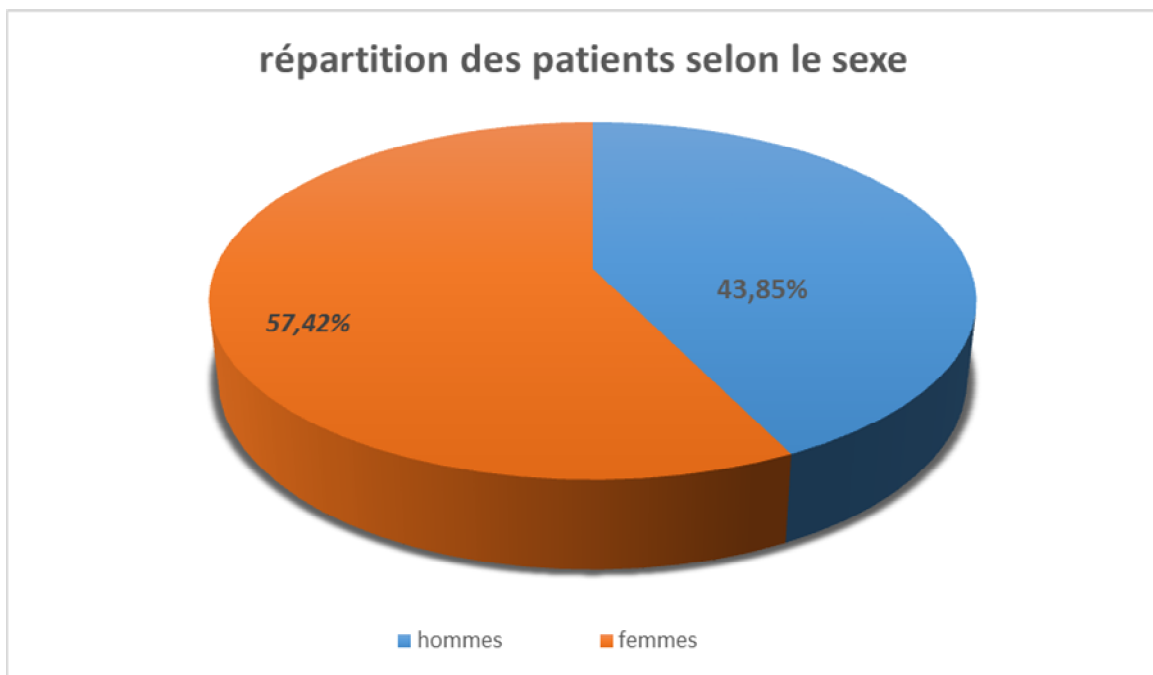
L'âge moyen de nos patients était de 22 ans avec des extrêmes allant de 18 ans à 27 ans.



Par ailleurs on constate que le cas du sarcome d'Ewing extra-osseux a touché une jeune femme de 24 ans, alors que l'âge des patients atteints du sarcome d'Ewing osseux variait entre 18 et 27 ans.

## 2. SEXE : (Graphique 2)

Notre série comporte 5 patients qui se répartissent en 2 hommes et 3 femmes, le sexe masculin représente 42.85 % de nos patients contre 57.42% pour le sexe féminin, le sexe ratio était de 1.33 femme pour 1 homme.

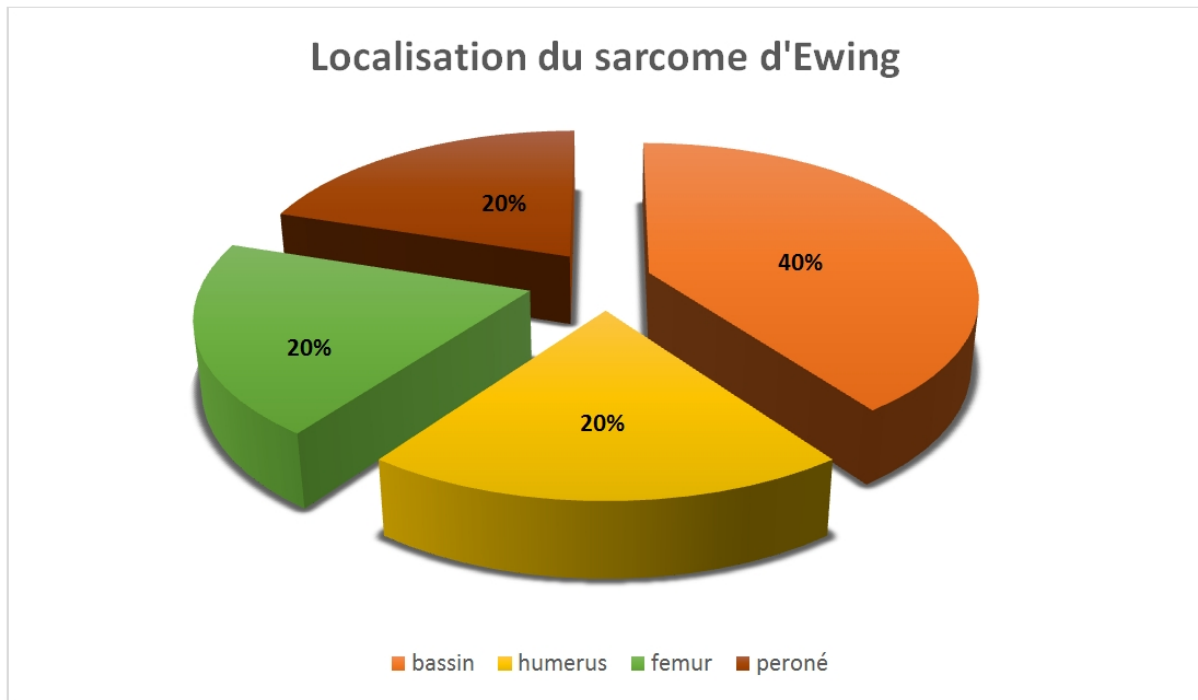


Dans notre série on constate également que :

- Le sarcome d'Ewing extra-osseux touchait une seule femme.
- Le sarcome d'Ewing osseux touchait 2 hommes.
- Le sarcome d'Ewing osseux avec envahissement des parties molles touchait de façon égale les 2 sexes (1 femme et 1 homme).

### **3. TOPOGRAPHIE: (Graphique 3)**

Dans notre série la localisation était variable intéressant : Bassin (2 cas) ; Humérus (1 cas) ; Fémur (1 cas) ; péroné (1 cas).



### **4. SIGNE REVELATEURS :**

La tuméfaction a été le signe d'alarme quasi constant chez nos malades, elle était de volume variable, isolée ou associée à la douleur.

## **5. IMAGERIE :**

- La radio standard : était systématiquement réalisé chez tous nos malades
- La TDM / IRM : TDM (2 malades) ; IRM (2 malades), ce qui nous a permis de nous apporter des renseignements précises pour la tumeur et son bilan d'extension.

## **6. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :**

Le diagnostic de certitude est apporté par l'examen anatomopathologique pour tous nos patient sans recours ni à la cytogénétique ni à l'immunohistochimie.

## **7. BILAN D'EXTENSION :**

Basé sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne + scintigraphie osseuse.

Il était normal, chez tous nos malades sauf pour un seul cas (observation 3) ou la TDM a objectivé des métastases pulmonaire et hépatique.

## **8. DELAI DIAGNOSTIQUE :**

Le délai diagnostique était souvent tardif, avec une moyenne de 12 mois.

## **9. TRAITEMENT :**

Tous nos patients ont bénéficié d'une poly-chimiothérapie associant le cyclophosphamide et l'adriamycine.

La place de la chirurgie dans la stratégie thérapeutique du sarcome d'Ewing constitue un complément au traitement médical.

Dans notre étude 4 patients (85%) ont bénéficié d'intervention d'exérèse.

Une chirurgie conservatrice a été réalisée chez 4 de nos patients elle avait consisté à une résection large de la tumeur.

## **10. EVOLUTION :**

Pour notre série, la surveillance était dans la plus part des cas courte de 12 mois en moyenne, rendant difficile le jugement définitif de point de vue pronostic.

Parmi nos 5 cas de sarcome d'Ewing, 1 seul cas de décès signalé chez un patient qui avait les métastases pulmonaire et hépatique.

La surveillance chez les 4 autres patients n'a révélé aucune récurrence après 12 mois, mais le recul est insuffisant pour pouvoir juger le pronostic à long terme.



*DISCUSSION*

## **A. RAPPEL ET EPIDEMIOLOGIE :**

Le sarcome d'Ewing est une tumeur rare qui représente 16% des tumeurs osseuses malignes [5].

Selon Dahlin [6], il représente environ 6% de l'ensemble des tumeurs osseuses primitives.

Le sarcome d'Ewing extra osseux est très rare puisque seulement 150 cas avaient été décrits en 1988 [7].

C'est la deuxième tumeur osseuse maligne du sujet jeune après l'ostéosarcome et la plus fréquente entre 5 et 10 ans.

La tumeur d'Ewing est ainsi principalement une tumeur osseuse touchant l'adolescent ou l'adulte jeune. Elle peut cependant parfois être extra-osseuse et toucher des enfants plus jeunes ou au contraire des adultes.

Le sarcome d'Ewing est une tumeur rare. Il représente 1 à 3% des tumeurs malignes de l'enfant. Après l'ostéosarcome, c'est la plus fréquente des tumeurs osseuses malignes du sujet jeune (48).

### **1. Rappel histologique et biologique:**

Dans son article princeps de 1921, James Ewing, pathologiste américain, propose, au terme d'une description histologique extrêmement fine et détaillée, que cette tumeur, qu'il nomme initialement endothélium de tissu osseux et qui deviendra plus tard la tumeur ou sarcome d'Ewing, constitue une entité particulière distincte de l'ostéosarcome et dont l'origine proposée est endothéliale [4].

Cette entité tumorale a suscité de nombreuses discussions quant à sa nosologie. Le groupe des sarcomes osseux semblant dériver du « système réticuloendothélial » a été appelé sarcome d'Ewing.

Sur le plan histologique, la prolifération est constituée de nappes de cellules identiques entre elles, au cytoplasme peu abondant renfermant souvent du glycogène, et à chromatine et membrane nucléaire fines.

Ces plages denses et compactes de petites cellules rondes sont souvent remaniées par de la nécrose ou de l'hémorragie réalisant des images dites en pseudo-rosettes.

La tumeur appartient à la catégorie des tumeurs de l'enfant à petites cellules rondes bleutées, qui regroupe les métastases de neuroblastome, les rhabdomyosarcomes, les lymphomes et leucoses, les tumeurs neuroectodermiques primitives périphériques (pPNET).

Le sarcome d'Ewing a longtemps été un diagnostic d'élimination du fait de l'absence de marqueurs morphologiques distinctifs des autres tumeurs de l'enfant à petites cellules rondes.

En 1983, Aurias et al. décrivent la présence d'une translocation chromosomique équilibrée retrouvée dans 83 % des sarcomes d'Ewing. La translocation  $t(11;22)(q24;q12)$  devient un marqueur cytogénétique spécifique de cette entité tumorale [10]. L'année suivante, elle est identifiée dans les cellules de pPNET [11].

Le séquençage moléculaire de l'ADN révèle que la translocation entraîne de façon constante la fusion du gène *EWS* porté par le chromosome 22 avec l'homologue humain du gène *FLII* de la souris, porté sur le chromosome 11 [12].

Il faut attendre 1994 pour que soit mis en évidence par RT-PCR (*Reverse transcriptase polymerase chain reaction*) le transcrit de fusion issu de l'expression du gène chimère *EWS-FLII*. Retrouvé dans plus de 95% des cellules d'Ewing et de pPNET, l'ARNm d'*EWS-FLII* devient un marqueur génétique très spécifique. La translocation t(11;22)(q24;q12) est la plus fréquente, aboutissant au gène de fusion *EWS-FLII* (90 %).

Il existe deux variants de fusion chimérique principaux, correspondant aux différents points de cassure : la forme commune (60 %), dite de type 1, et le type 2, correspondant à 25 % des cas.

L'oncogénicité probable de la protéine chimérique peut être expliquée par la vocation des deux gènes impliqués dans la translocation.

Le gène *EWS* en 22q12 est un gène d'expression ubiquitaire, codant pour un cofacteur de la transactivation (« allumage » de gènes cibles par activité transcriptionnelle).

Le gène *FLII* en 11q24, lui, code pour un facteur de transcription dont l'expression est essentiellement, et normalement, limitée aux stades précoces de l'hématopoïèse, de l'angiogenèse et du développement neuroectodermique.

Ainsi, l'oncogénicité du transcrit chimérique peut être imputable à l'expression ubiquitaire de *FLII* sous l'effet du promoteur d'*EWS*, notamment dans des tissus inappropriés, lors d'étapes de la différenciation accidentellement

intéressées, et exerçant son action de facteur de transcription sur des gènes cibles inhabituels.

Parallèlement, à la fin des années 1980, d'autres auteurs mettent en évidence, au sein des cellules tumorales d'Ewing, des antigènes de différenciation neuronale et dérivant du neuroectoderme [13].

En 1990, Kovar et al. découvrent une liaison génétique supplémentaire partagée par la TE et le pPNET : ces deux entités néoplasiques surexpriment de façon constante le gène *MIC2* codant pour la protéine transmembranaire CD99 [14].

La tumeur d'Ewing n'est donc que la forme indifférenciée des tumeurs neuro-ectodermiques, dont le neuro-épithéliome représente la forme différenciée.

La famille des tumeurs *d'Ewing* devient alors une famille de tumeurs neuro-ectodermiques regroupant l'ancien « sarcome » d'Ewing, le pPNET, la tumeur d'Askin, et les quelques TE à localisations « extraosseuses ». Elle est caractérisée par la présence d'un transcrite de fusion issu de l'expression génique de la t(11;22)(q24;q12).

Plusieurs travaux récents suggèrent ainsi que la tumeur d'Ewing est issue de cellules souches mésenchymateuses. Ces cellules souches mésenchymateuses peuvent être isolées à partir de la moelle osseuse, du tissu gras ou du sang de cordon.

Elles sont pluripotentes et peuvent se différencier dans les différentes lignées du tissu mésenchymateux, en particulier adipocytaires, ostéocytaires, chondrocytaires et cellules stromales de la moelle.

La différenciation de ces cellules dans d'autres tissus, en particulier le tissu neuronal, reste un sujet de controverse.

Des publications très récentes ont cependant indiqué que certaines cellules souches mésenchymateuses pouvaient dériver de cellules de crêtes neurales [15,16].

En ce qui concerne la tumeur d'Ewing, les découvertes récentes permettent de mieux appréhender la biologie de cette tumeur et ses aspects cliniques. Sa localisation principale au niveau de l'os rend compte du fait que ce tissu constitue une source très importante de cellules souches mésenchymateuses.

Sa survenue principale à l'âge de l'adolescence peut être mise sur le compte du rôle de EWS-FLI-1 dans l'activation de la signalisation par l'IGF1, signalisation déjà particulièrement active à cette période de la vie.

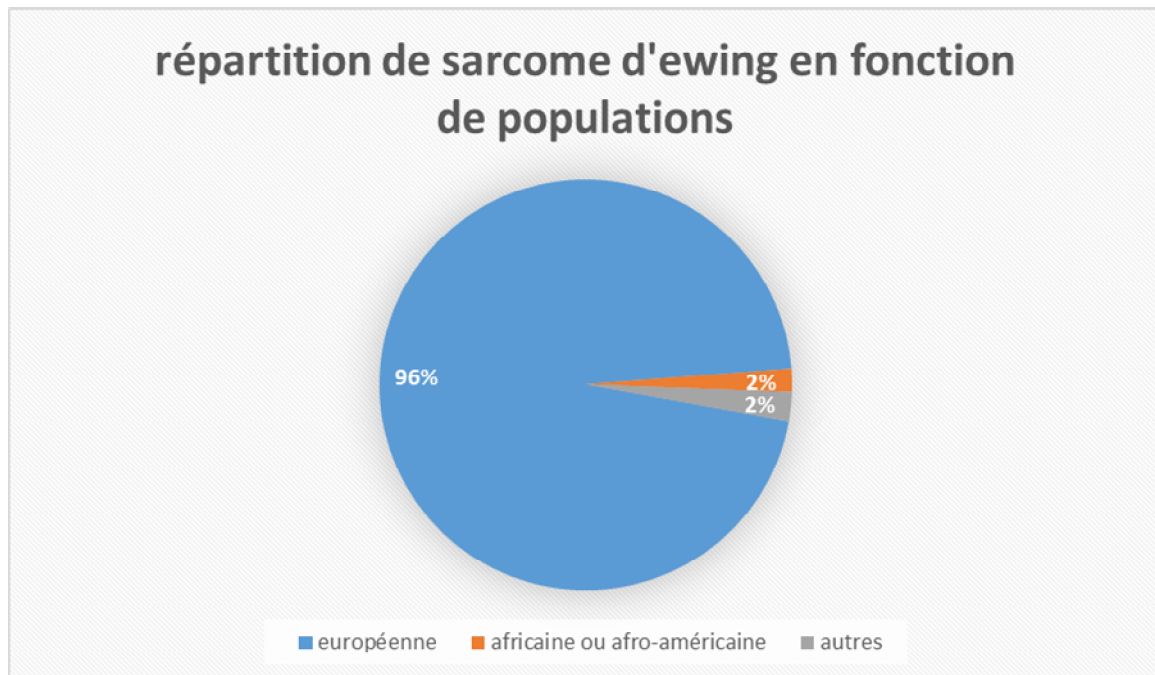
Il est vraisemblable que, dans les prochaines années, la double connaissance de l'événement génétique majeur à l'origine du développement tumoral, la fusion EWS-FLI-1 et celle du contexte cellulaire de la tumeur d'Ewing sera un élément très important pour établir de nouveaux modèles cellulaires (et éventuellement animaux) pertinents, pour comprendre la biologie de cette tumeur et proposer des interventions thérapeutiques nouvelles ciblant la ou les voie(s) de signalisation perturbées par EWS-FLI-1.

## **2. Rappel épidémiologique :**

Elle présente une caractéristique épidémiologique particulière. En effet, elle touche principalement les populations caucasiennes et est très rarement observée dans les populations africaines ou afro-américaines.

La répartition est différente selon les populations.

Il est plus fréquent chez les sujets d'origine européenne, qui représentent environ 96 % des cas et il est exceptionnel chez les sujets d'origine africaine ou afro-américaine (1,8 %) ou d'autres origines (2,2 %) [17, 18 , 19] ( graphique 1).



Le sarcome d'Ewing touche surtout les enfants ou les adolescents et il est rare chez l'adulte après 30 ans.

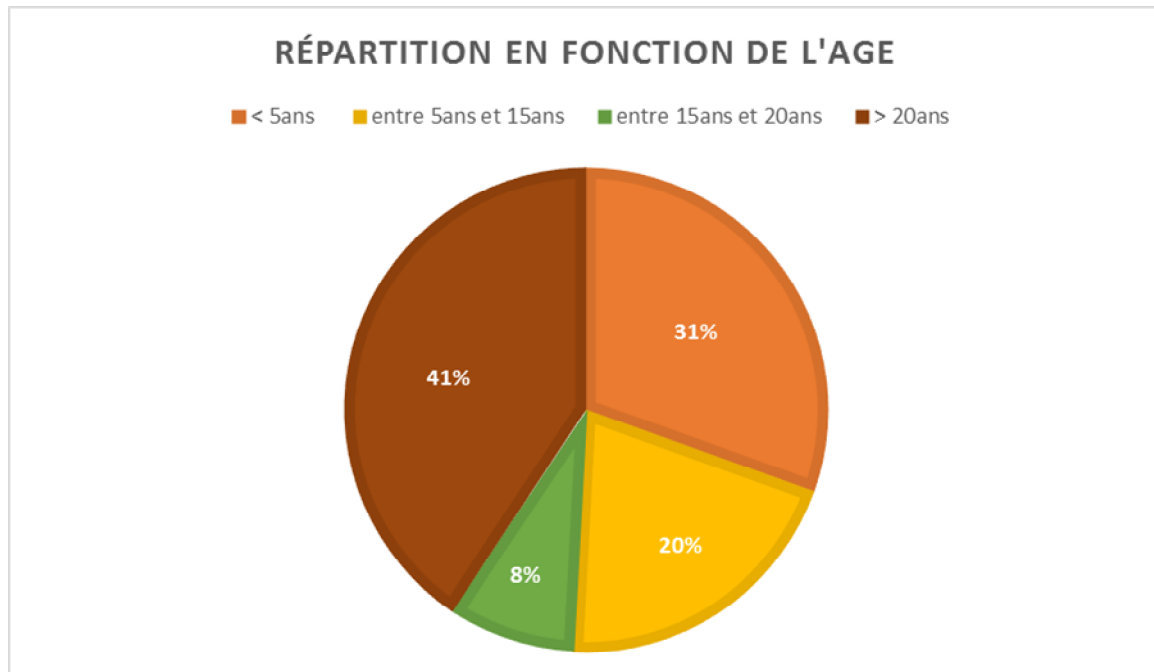
Le patient le plus jeune rapporté avait 5 mois et le plus âgé avait 83 ans [20]. Le pic d'incidence se situe entre 5 et 9 ans chez les filles et entre 10 e 14 ans chez les garçons. Environ 80 % des cas surviennent dans la seconde décennie.

Les garçons sont plus souvent atteints que les filles, avec un sex-ratio d'environ 6 pour 4 [19, 21, 22].

### 3. Age :

Le sarcome d'Ewing osseux survient dans 90% des cas entre l'âge de 5 à 30 ans, avec un pic dans la 2ème décennie de la vie (entre 10 et 15 ans).

Une étude américaine de l'Intergroupe Ewing's sarcoma study (IESS) montre la répartition suivante en fonction de l'âge [4] :

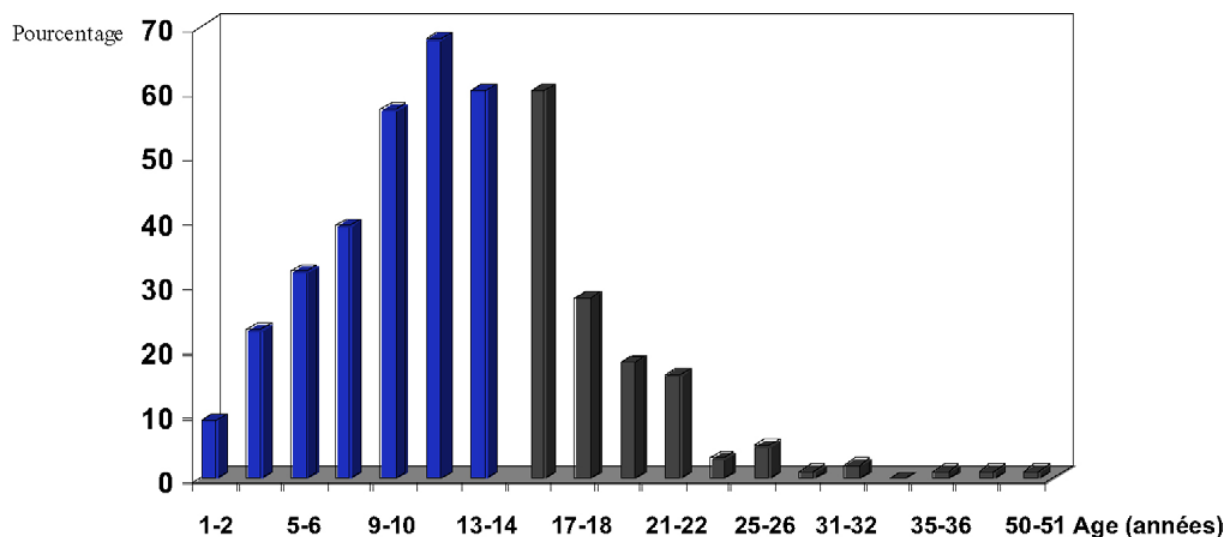


Ainsi le sarcome d'Ewing osseux est une pathologie fréquente chez l'enfant et rare chez l'adulte.

Contrairement au sarcome d'Ewing extra osseux (des parties molles) qui est une pathologie de l'adulte jeune avec une moyenne d'âge de 22 ans et les deux tiers de tumeur diagnostiquées surviennent avant la troisième décennie [7,9].

Avant l'âge de 20 ans, c'est la seconde tumeur osseuse maligne la plus fréquente (30%des cas) derrière l'ostéosarcome (60%des cas) [23].

Son incidence est de deux à trois nouveaux cas par an et par million d'enfants de moins de 15 ans en France avec un pic entre 10 et 20 ans (Fig. 1) [24].



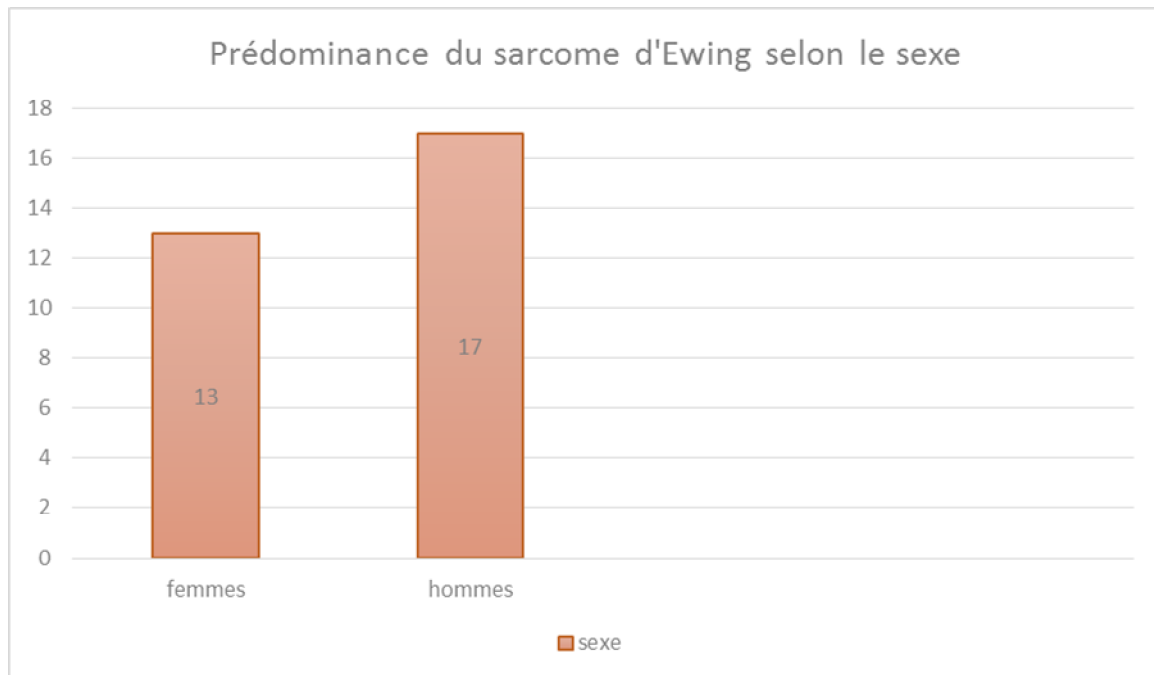
**Fig. 1.** Histogramme de l'âge au diagnostic de la tumeur d'Ewing : d'après [24].

Cette analyse concorde avec notre série : la patiente porteuse de sarcome d'Ewing extra osseux est âgée de 24ans tandis que l'âge des patients présentant le sarcome d'Ewing osseux varie entre 18 ans et 27 ans.

#### **4. Sexe :**

Le sarcome d'Ewing osseux est plus fréquent chez le sexe masculin contrairement au sarcome d'Ewing des parties molles qui atteint de façon égale les deux sexes.

Selon la même étude de l'institut Curie, pour les 30 cas étudiés, la maladie a concerné 17 hommes et 13 femmes [25].



- Pour O'keeffe, le sexe ratio est de 1,5 sur une série de 22 cas [7].

- De notre part la maladie a touché 2 hommes et 3 femmes.

## **5. Localisation:**

### **a. Sur le squelette :**

Le sarcome d'Ewing peut atteindre tous les os du squelette, avec une légère préférence pour les os longs, touchés dans 50 à 60 % des cas.

Le fémur est atteint dans environ 15 à 27 % de l'ensemble des cas, puis le tibia, l'humérus et le péroné. Le membre inférieur est plus souvent atteint.

Lors d'atteinte des os plats, le bassin est le plus souvent concerné, avec 20% de l'ensemble des cas, puis plus rarement les côtes (troisième localisation en fréquence), l'omoplate ou les vertèbres.

Des cas d'atteintes du pied, ou plus exceptionnellement de la main et du crâne, peuvent aussi se voir. Dans les lésions des os du crâne, la mandibule est plus souvent atteinte que le maxillaire ou la base du crâne [18, 19, 22].

Le sarcome d'Ewing osseux est de siège variable : tableau 1

**Tableau 1 : localisation de sarcome d'Ewing osseux sur les os longs selon Mirra [26] :**

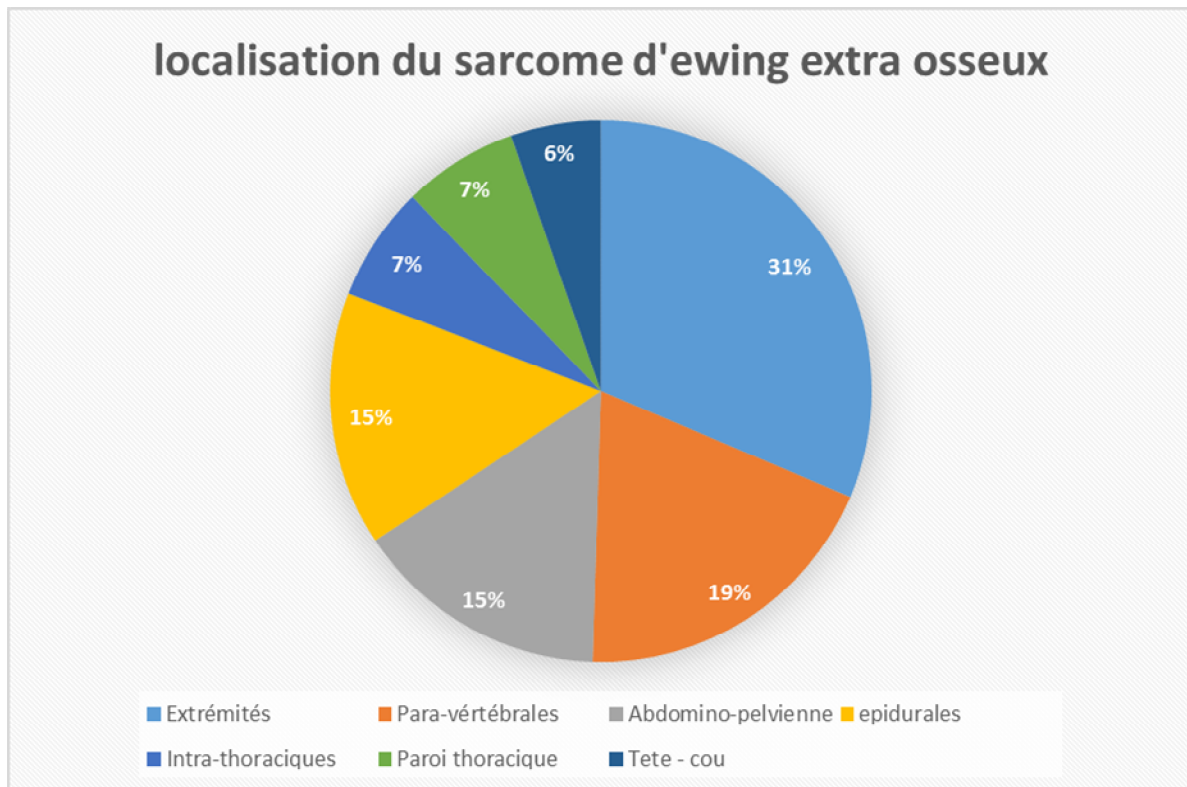
| <b>La localisation</b>     | <b>Le pourcentage</b> |
|----------------------------|-----------------------|
| <b>Diaphysaire moyenne</b> | <b>33% des cas</b>    |
| <b>Méta-diaphysaire</b>    | <b>44% des cas</b>    |
| <b>Métaphysaire</b>        | <b>15% des cas</b>    |
| <b>Méta-épiphysaire</b>    | <b>6% des cas</b>     |
| <b>Epiphysaire</b>         | <b>2% des cas</b>     |

Le sarcome d'Ewing est plus souvent localisé dans la zone diaphysaire des os longs que les autres tumeurs osseuses primitives, mais il atteint préférentiellement la zone métaphysaire et particulièrement diaphyso-métaphysaire.

Avant fermeture du cartilage de croissance, l'atteinte épiphysaire est exceptionnelle [18, 19, 22].

**b. Le sarcome d'Ewing des parties molles :** ubiquitaire, mais il atteint préférentiellement les extrémités plutôt inférieures que supérieures, la région para vertébrale, la paroi thoracique, le retro péritoine, mais également la tête, le larynx et les fosses nasales [27, 28, 29]. (graphique 2)

Des sarcomes d'Ewing des parties molles sans aucune connexion squelettique peuvent exister, ainsi que des sarcomes d'Ewing de la peau [1, 18, 30].



**Graphique 2 : les principales localisations du sarcome d'Ewing extra osseux**

Dans notre série la localisation de la maladie était variable intéressant :

- ✓ Le bassin (2cas dont 1cas d'extra-osseux)
- ✓ L'humérus (1 cas)
- ✓ Le fémur (1cas)
- ✓ Le péroné (1 cas).

## **6. Associations de pathologies :**

Le sarcome d'Ewing n'a, jusqu'à présent, jamais été dans un syndrome particulier et il n'est pas non plus associé à des malformations congénitales spécifiques.

## **7. facteurs étiologiques :**

L'étiologie précise du sarcome d'Ewing n'est pas encore connue, mais il existe probablement des facteurs héréditaires.

Le mécanisme physiopathologique du sarcome d'Ewing est un échange accidentel de matériel génétique entre deux chromosomes 11 et 22, entraînant une translocation  $t(11,22)$ . Cette altération entraîne la formation d'un gène muté produisant une protéine anormale baptisée.

EWS/FLI-1 cette protéine serait à l'origine de la transformation de cellules mésenchymateuses normales en cellules tumorales malignes formant ainsi le sarcome d'Ewing.

## **B- DIAGNOSTIC DE SARCOME D'EWING :**

### **1. Etude clinique :**

+ Forme habituelle :

- Le symptôme révélateur habituel du sarcome d'Ewing est la douleur, presque toujours présente.
- Cette douleur est souvent localisée au site tumoral mais peut être projetée. Elle est d'abord intermittente, puis devient persistante au repos, pouvant être d'intensité progressivement croissante sur plusieurs semaines.
- Son rythme est variable, il peut être mécanique et/ou inflammatoire [31,32].
- Le caractère banal de la douleur retarde souvent le diagnostic du sarcome d'Ewing.
- Il n'est pas rare de voir des patients après plusieurs mois d'évolution [19, 33].
- Le deuxième symptôme pouvant motiver la consultation est l'existence d'une tuméfaction, de taille rapidement croissante, qui peut devenir très importante [18, 19, 33].
- La tuméfaction existe de façon quasi constante, elle est de volume variable et souvent associée à des signes inflammatoires locaux.
- Pour la majorité de nos patients le signe d'alarme était une tuméfaction douloureuse constatée par le malade lui-même. [32, 34]



**i. Tuméfaction de la cuisse droite**

Les signes généraux : fièvre des métastases

- La fièvre est présente dans 10% des cas. Il s'agit d'un élément péjoratif. Son existence doit faire rechercher des métastases, en particulier, médullaires [35].

- Une altération de l'état général peut apparaître après un certain temps d'évolution.

- Donc le syndrome inflammatoire (fièvre, asthénie, altération de l'état général) peut être présent dans 15 à 20% des cas de sarcome d'Ewing et souvent lorsque le sarcome siège au niveau du pelvis et en cas de métastases.

Fractures pathologiques :

- La fracture pathologique est rarement révélatrice d'un sarcome d'Ewing.

Métastases :

▪ Dans 30% des cas, le sarcome d'Ewing se révèle déjà par une métastase. Les métastases siègent essentiellement au niveau des poumons. Elles peuvent siéger aussi au niveau de la moelle osseuse.

+ Forme particulières :

• Du fait des multiples localisations possibles et de l'importance fréquente de l'envahissement des parties molles au cours de l'évolution des sarcomes d'Ewing, les circonstances de diagnostic sont extrêmement variables et trompeuses [33].

• Les localisations pelviennes sont souvent muettes longtemps et le diagnostic est alors fait tardivement avec des lésions très volumineuses.

• Des localisations pelviennes profondes peuvent entraîner une symptomatologie urologique par compression de la vessie, voir par retentissement sur les cavités hautes. Des troubles vésico-sphinctériens peuvent aussi être en rapport avec l'envahissement du plexus sacré.

• Les sarcomes d'Ewing du sacrum ou de la sacro-iliaque peuvent être révélés par une sciatalgie [36].

• Les localisations rachidiennes peuvent se manifester par une attitude scoliotique dont le caractère raide et douloureux doit alerter. Le premier symptôme peut aussi être une paraplégie.

•Le sarcome d'Ewing est, avec le granulome éosinophile, l'une des plus fréquentes lésions tumorales des côtes chez l'enfant [37]. Elle peut se révéler de façon atypique par une symptomatologie respiratoire en rapport avec un épanchement pleural.

•Habituellement, les formes costales se révèlent par une tuméfaction douloureuse. Dans les formes à développement intra-thoracique, il peut ne pas y avoir de tuméfaction palpable [37, 38].

•Le caractère inflammatoire de la tumeur, les douleurs, l'existence d'une fièvre, peuvent faire penser à une ostéomyélite ou une ostéo-arthrite, d'autant qu'un syndrome inflammatoire biologique peut se voir [19, 33, 36].

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

## **2. Etude radiologique :**

- L'imagerie est essentielle. Non seulement elle est importante pour le diagnostic et le bilan d'extension, mais elle permet aussi l'évaluation de l'efficacité du traitement et la détection de récurrences.

- Les signes radiologiques de sarcome d'Ewing ne sont pas spécifiques.

### **2 1- La radiographie standard : [26, 39]**

•Les signes radiologiques sont, au début, minimes et peuvent échapper à l'interprétation. Les clichés doivent être d'excellente qualité afin de bien montrer les anomalies osseuses et/ou périostes, ainsi que les parties molles.

•L'aspect radiologique du sarcome d'Ewing est variable, mais prend habituellement les caractéristiques d'une tumeur maligne agressive.

•La forme typique (qui n'est pas la plus fréquente), siégeant sur les os longs, est celle d'une lésion lytique, entourée d'une réaction périostée fusiforme en fines lamelles parallèles au grand axe de l'os, réalisant une image en « bulbe d'oignon » (*fig 1A*).

•La lyse osseuse est mal limitée, irrégulière, donnant un aspect vermoulu, avec des corticales apparaissant mouchetées [40, 19, 22]. L'éperon de Codman est inconstant.

•Certaines lésions, en particulier métaphysaires, peuvent aussi avoir un aspect plutôt condensant, inhomogène, avec une réaction périostée souvent pluri-lamellaire et spiculée, irrégulière, pouvant être associée à une masse dans les parties molles (*fig 2A*).

•Dans les lésions métaphysaires, le cartilage de croissance, quand il est ouvert, est habituellement respecté.

•Tous les aspects peuvent se voir, mais un élément très caractéristique est le volume de la tumeur des parties molles, souvent radio-transparente, qui contraste avec une atteinte osseuse souvent discrète (*fig 2A, 3A, 4A*). Cet aspect se voit souvent dans les lésions des os plats.

•Dans les atteintes des côtes, les radiographies de gril costal sont parfois difficiles à lire, montrant mal la lyse osseuse, alors que la radiographie de thorax de face montre une masse arrondie ou ovalaire à développement intra-thoracique, avec parfois un épanchement pleural associé (*fig 5*) [41, 42]

Fig 1A



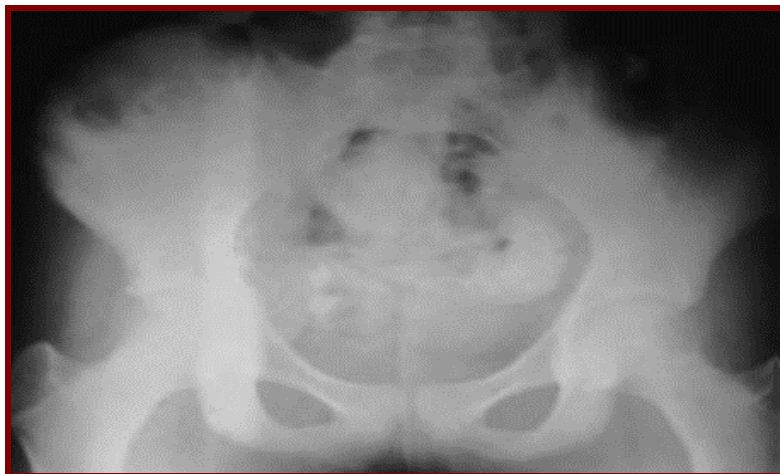
*Sarcome d'Ewing de la diaphyse du fémur, chez un garçon de 9 ans. Aspect typique en radiographie conventionnelle, avec réaction périostée en « pelure d'oignon ».*

Fig 2A



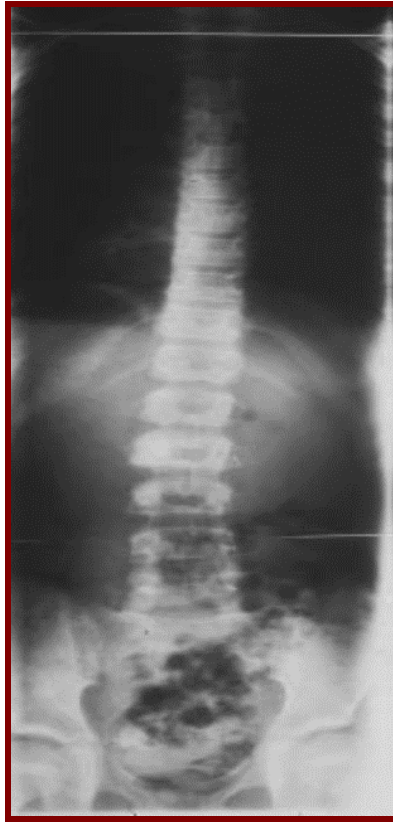
*Sarcome d'Ewing métaphysaire du tibia supérieur chez une jeune fille de 15ans, avec un aspect condensant.*

Fig 3A



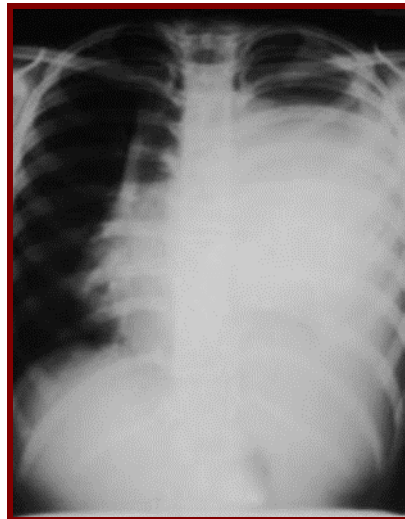
*Sarcome d'Ewing de l'aile iliaque droite chez une fille de 15ans. Image discrète en radiographie conventionnelle.*

Fig 4A



*Sarcome d'Ewing de la deuxième vertèbre lombaire. Attitude scoliotique discrète et condensation du corps vertébral.*

Fig 5



*Sarcome d'Ewing de la huitième côte gauche, chez une fille de 10 ans. Importance de la masse des parties molles et de l'épanchement pleural.*

•Il existe, dans 90% des cas, une tumeur des parties molles. Elle est souvent importante, en particulier, au niveau des os plats et des ceintures. Elle peut être prédominante et masquer même la lésion osseuse sous-jacente. Elle peut être peu visible et doit être alors recherchée par TDM et/ou IRM.

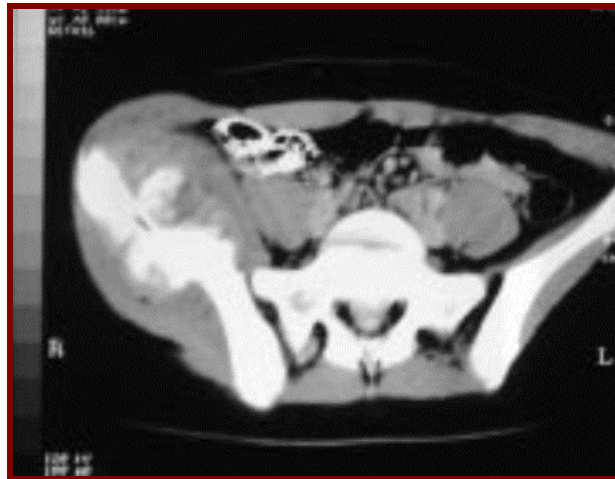


ii. ostéolyse de la diaphyse fémorale

Des fractures pathologiques surviennent chez 5 à 10% des patients.

### **2-2- la tomodensitométrie : (TDM)**

•L'examen tomodensitométrique (TDM) n'est pas le meilleur examen dans les atteintes des os longs périphériques. Il précise mal l'envahissement intramédullaire, ainsi que l'atteinte des parties molles dans lesquelles il n'y a habituellement pas de calcifications (*fig 1B*).



**Fig 1B** : Aspect en tomodensitométrie montrant l'atteinte de la sacro-iliaque

- On lui préfère d'emblée l'imagerie par résonance magnétique (IRM), même si cette dernière donne de moins bonnes images de l'atteinte osseuse corticale [40].

- La TDM est plus intéressante dans les lésions des côtes (*fig 2B*) où la masse des parties molles contraste avec le parenchyme pulmonaire [41, 42].



**Fig 2B** : Aspect tomodensitométrique montrant l'importance de la masse des parties molles et de l'épanchement pleural.

•Lors des atteintes rachidiennes, la TDM va montrer l'existence d'une atteinte osseuse, souvent lytique, et l'éventuel envahissement intra-canalair. Cet examen est parfois demandé dans le cadre du bilan d'une radiculalgie et il permet alors d'en rapporter la cause à une lésion tumorale et non discale.

•Dans les lésions pelviennes, la TDM peut préciser une image douteuse en radiologie conventionnelle, en montrant un aspect spiculé, mité, irrégulier de la corticale osseuse et en montrant l'atteinte des parties molles (*fig 3A*).

### **2-3- l'imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

C'est l'examen actuellement le plus performant, il vient remplacer ou compléter la TDM, il permet de mieux caractériser les éléments tumoraux et leur environnement, sa définition est plus fine pour l'exploration du cartilage, du canal médullaire et pour la recherche des lésions de petite taille [43, 44].

Dans les formes diaphysaires ou métaphyso-diaphysaires, l'IRM montre en T1 une atteinte intra-médullaire souvent plus importante que ne le laisserait supposer la radiologie conventionnelle (*fig 1C,2C, 3C, 4C, 5C*)



Fig 1B



Fig 2B



Fig 3C

**Fig 1B** : Aspect en imagerie par résonance magnétique montrant l'importance de l'envahissement intra-médullaire et l'extension dans les parties molles.

**Fig 2B** : Aspect en imagerie par résonance magnétique d'un sarcome d'Ewing métaphysaire du tibia supérieur chez une jeune fille de 15 ans

**Fig 3C** : Aspect en imagerie par résonance magnétique montrant l'importance de l'envahissement des parties molles lors d'un Sarcome d'Ewing de l'aile iliaque droite chez une fille de 15 ans

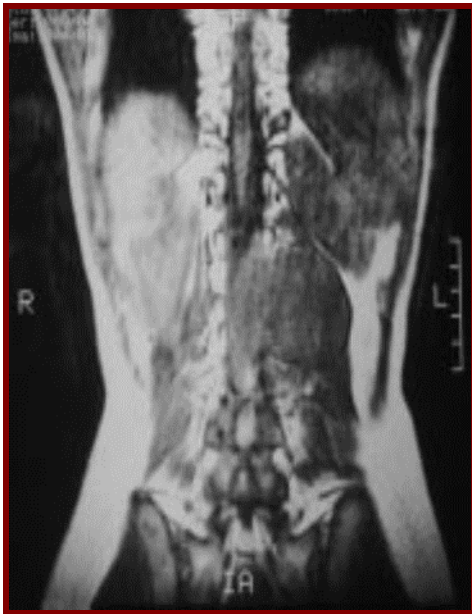


Fig 4C



Fig 5C

**Fig 4C** : Aspect en imagerie par résonance magnétique montrant de la tumeur des parties molles lors d'un Sarcome d'Ewing de la deuxième vertèbre lombaire. Attitude scoliotique discrète et condensation du corps vertébral

**Fig 5C** : Aspect en imagerie par résonance magnétique montrant l'importance de l'extension de la tumeur dans les parties molles.

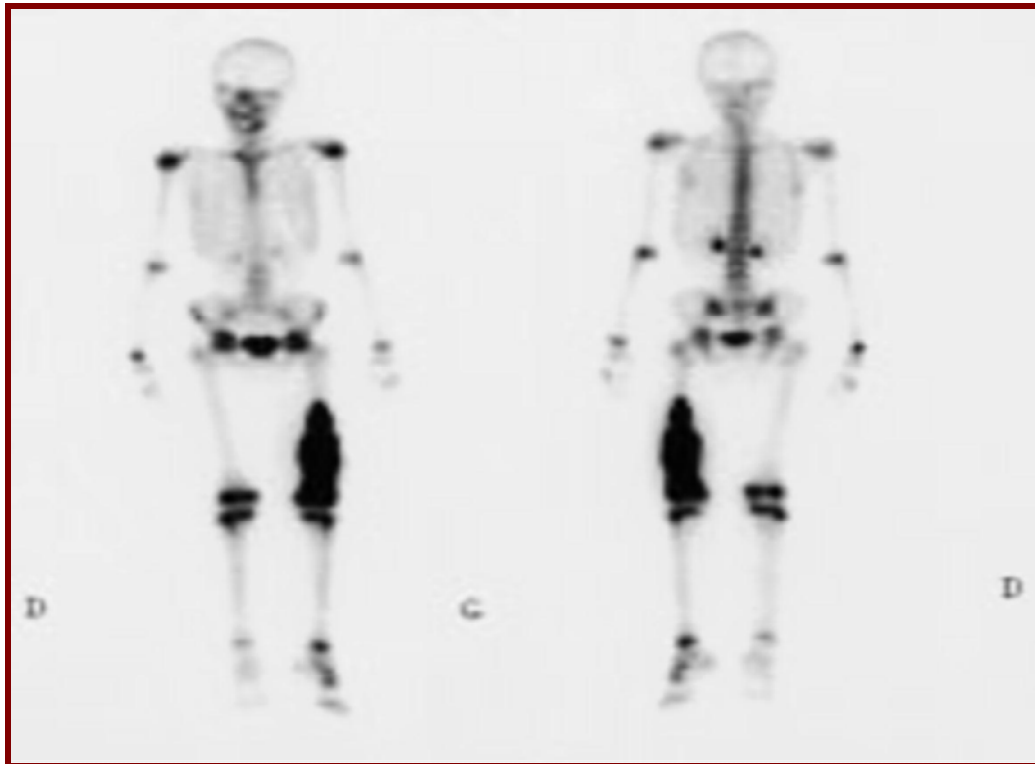
En T2, il existe un renforcement hétérogène du signal de la masse tumorale qui permet de bien montrer l'atteinte des parties molles. Lors de l'injection de gadolinium, la prise de contraste est habituellement intense.

Les images en T1, en haut contraste à saturation de graisse, donnent des images encore plus précises de l'atteinte des parties molles [45]. Le contraste entre l'importance de la masse des parties molles visible en IRM et une atteinte radiologique parfois discrète est assez caractéristique du sarcome d'Ewing.

Cependant des hémorragies intra-tumorales peuvent en modifier le signal, se traduisant alors le plus souvent par un signal d'intensité élevée dans toutes les séquences [46]. L'injection du gadolinium lors de la séquence pondérée en T1, idéalement associée d'une saturation du signal de la graisse permet la meilleure analyse des vaisseaux et de la nécrose éventuelle [47].

#### **2-4- La scintigraphie osseuse :**

En scintigraphie au technétium, le sarcome d'Ewing s'accompagne d'une hyperfixation du traceur radioactif, non spécifique (*fig 7D*). Hormis le bilan d'extension, cet examen n'a d'intérêt que pour localiser une zone pathologique mal visible en radiologie conventionnelle et orienter d'autres examens.



**Fig 7D** : scintigraphie osseuse Hyperfixation au niveau du fémur gauche. [47]

### **2-5- AUTRES FORMES RADIOLOGIQUES :**

Au début, les lésions radiographiques sont parfois très discrètes et ne sont reconnues que rétrospectivement. Dans ces cas, seules la scintigraphie, la TDM ou l'IRM permettent des diagnostics précoces.

À côté des atteintes diaphysaires centrales typiques, des formes diaphysaires corticales peuvent se voir, avec une lyse corticale excentrée, à type de saucérisation, et un développement prédominant dans les parties molles, sans extension intra-médullaire (*fig 6A*) [19].



**Fig 6A** : Sarcome d'Ewing de la diaphyse de l'humérus gauche, chez une fille de 14 ans.  
Aspect de saucérisation corticale.

Des formes purement condensantes peuvent rarement se voir, dans certaines localisations métaphysaires, ou parfois au bassin (*fig 7A, 8A*).



Fig 7A

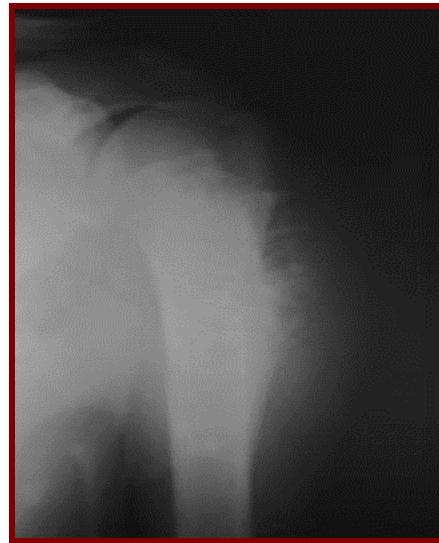


Fig 8A

**Fig 7A** : Sarcome d'Ewing du fémur chez un garçon de 19 mois

**Fig 8A** : Sarcome d'Ewing de l'humérus supérieur. Aspect de réaction périostée, perpendiculaire au grand axe de l'os.

Les sarcomes d'Ewing des parties molles, sans atteinte osseuse, nécessitent d'emblée le recours à l'IRM (*fig 6C*), même si dans certains cas le premier examen demandé a été une échographie.



**Fig 6C : Sarcome d'Ewing des parties molles du pied. Aspect en imagerie par résonance magnétique, montrant l'absence d'image d'envahissement osseux.**

En conclusion, le recours à des examens complémentaires notamment TDM et/ou IRM est indispensable avant de faire une biopsie pour restreindre les hypothèses diagnostiques et orienter la prise de biopsie en repérant les zones les plus favorables au prélèvement en évitant, en particulier, les zones nécrotiques.

### **3- Diagnostic positif :**

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique.

Le sarcome d'Ewing appartient au groupe des «tumeurs à petites cellules rondes» groupe constitué d'entités bien définies sur le plan biologique et évolutif mais aux caractéristiques histologiques proches [48].

Le diagnostic histologique est, souvent, difficile d'où l'importance de l'apport des techniques d'études cytogénétiques actuelles.

### **3-1- Biopsie chirurgicale :**

La biopsie chirurgicale est l'un des temps principaux du diagnostic.

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

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

Le choix de type de biopsie osseuse se fait en fonction essentiellement de la localisation de la tumeur.

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

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

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

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

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

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

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

### **3-2- Anatomo-pathologie :**

#### ***a- Macroscopie :***

Le sarcome d'Ewing possède la propriété de traverser la corticale mais parfois la surface osseuse est, seulement, dépolie et un prélèvement biopsique correct nécessite une trépanation osseuse.

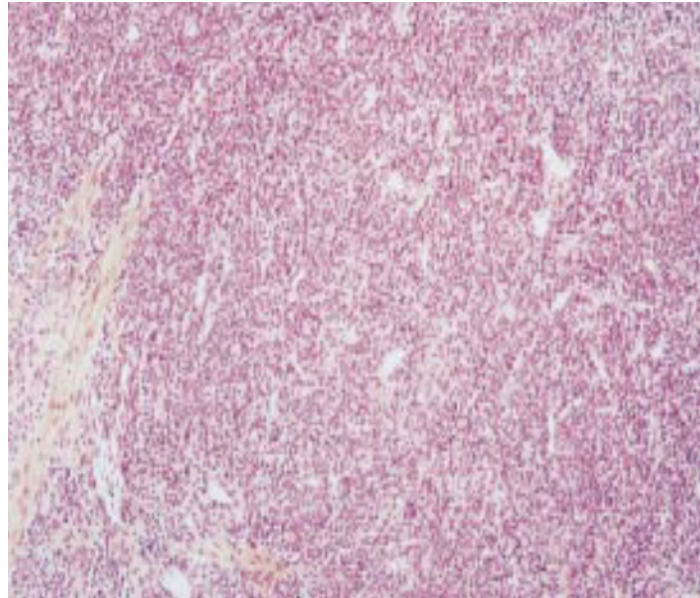
Une tumeur de départ intra-osseux infiltrant la moelle ; peu ostéogène, souvent nécrosée, voire punctiforme, son agressivité explique le franchissement rapide de la corticale et des parties molles.

La tumeur est souvent blanchâtre, multi lobulée, friable, infiltrant et détruisant tous les plans d'une région. Parfois on note la présence de plaques hémorragiques et nécrotiques.

#### ***b- Microscopie :***

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

Le sarcome d'Ewing est, dans sa forme classique, constitué de petites cellules tumorales agencées en larges travées séparées par un abondant tissu fibreux (fig 7).



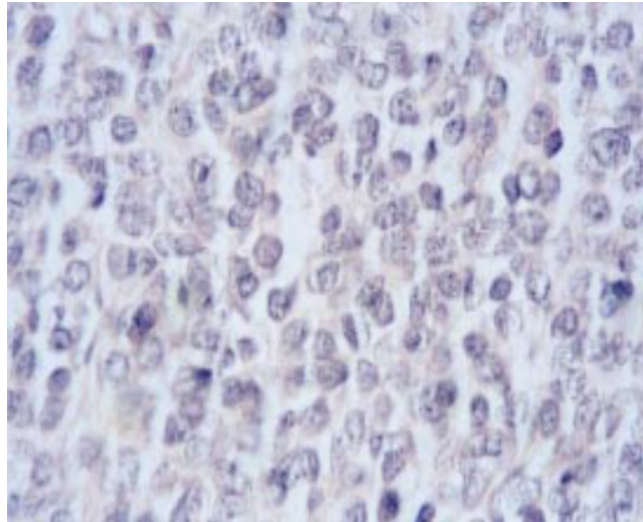
**Fig 7** : Biopsie chirurgicale. La tumeur, agencée en larges plages, est homogène, constituée de cellules de même taille et forme. Coloration HES, grossissement  $\times 100$ .

•**Cytologie** :

Les cellules sont identiques entre elles, arrondies, mesurant entre 12 et 14  $\mu\text{m}$ . Leur noyau, ovalaire ou arrondi, est pourvu d'une chromatine dense mais dispersée, et délimité par une fine membrane nucléaire (*fig 8*).

L'activité mitotique est variable, souvent faible. Les cytoplasmes sont pâles et très peu abondants, aux limites floues. Ils comportent du glycogène, identifiable par les colorations complémentaires, acide périodique Schiff (PAS) et carmin de Best [50].

Des cellules plus sombres, appelées *dark cells*, ont été décrites comme le second type cellulaire du sarcome d'Ewing. Il s'agit en fait de cellules tumorales altérées spontanément ou lors de la biopsie.



**Fig 8 : Biopsie chirurgicale. Détail des cellules tumorales au fort grossissement, arrondies, à noyau ovalaire bien délimité par une fine membrane. Les cytoplasmes sont extrêmement réduits en taille. Coloration PAS, grossissement  $\times 640$ .**

• **Architecture :**

Le plus souvent, les cellules forment de larges travées ou des plages de très forte densité en cellules tumorales, sans agencement particulier (*fig 7*). Il existe parfois des images de pseudo-rosette liées à des nécroses cellulaires, sans neurofibrille. Les cellules se regroupent parfois autour de petits capillaires.

Plus rarement, les cellules s'agencent en lobules, en alvéoles, ou constituent de fines travées séparées par de larges trousseaux de fibres de collagène, disposition appelée « *filigree pattern* ». Cette disposition s'observe à

la périphérie de la tumeur et correspond à l'infiltration du tissu musculo-aponévrotique [51].

Le réseau de fibres de réticuline apparaît très peu abondant entre les cellules tumorales, alors qu'il est très dense autour des vaisseaux. Les placards tumoraux sont par ailleurs entourés par un abondant tissu hyalin.

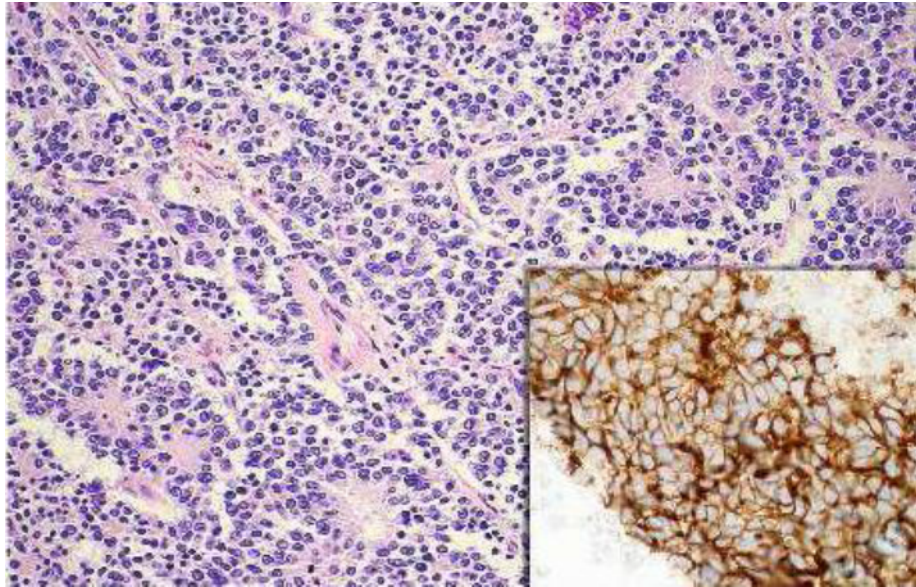
***Remaniements :***

Ils sont extrêmement fréquents, liés à la fragilité des cellules, associant hémorragies et surtout nécrose de coagulation. Leur importance peut être telle qu'ils rendent impossible un diagnostic de certitude. S'observent aussi très fréquemment, en périphérie des plages tumorales, des cellules aux noyaux étirés ou écrasés, altérations généralement induites par le geste biopsique.

Le diagnostic repose sur l'association d'arguments négatifs et positifs (52, 53, 54).

✓ Arguments négatifs : absence de marqueurs tissulaires (desmine, antigènes leucocytaires, protéine S100), l'absence de différenciation neurale.

✓ Arguments positifs : aspect morphologique typique en microscopie électronique, avec en cytogénétique un réarrangement du chromosome 22 et en immunohistochimie une positivité CD99(Mic2). (Figure 9)



**Fig 9 : démonstration immunohistochimique du CD99. (102)**

Certains anatomopathologistes les considèrent comme une entité tumorale unique, pour d'autres, il s'agit d'une évolution tumorale différente d'une même cellule [55].

### **3-3- Immunohistochimie :**

Elle est décisive car l'aspect cytologique et la disposition architecturale ne sont pas toujours spécifiques. Son rôle est double.

- Éliminer les diagnostics différentiels :

- Pour une majorité d'entre eux, des marqueurs spécifiques sont disponibles, comme le CD 45 et les marqueurs T et B pour les lymphomes. Toutefois, avec le développement de techniques immuno-histochimiques plus sensibles et l'emploi du démasquage antigénique, des expressions aberrantes de

ces marqueurs s'observent dans des sarcomes d'Ewing, comme la cytokératine ou la desmine. Elles sont généralement focales et peu intenses [56].

- Apporter des éléments de diagnostic positif :

- La protéine p30/32 codée par le gène *Mic2* est exprimée en grande quantité dans les sarcomes d'Ewing et les PNET [57, 58]. Son marquage est membranaire. Son expression s'observe aussi dans un grand nombre de cellules normales de l'organisme, comme les fibroblastes, ainsi que dans différentes tumeurs comme certains carcinomes, etc.

- Parmi les tumeurs à petites cellules rondes, les PNET sont l'une des seules à l'exprimer de façon intense et diffuse [58]. Toutefois, d'autres tumeurs à petites cellules ont été trouvées positives pour le *Mic2*, lymphome lymphoblastique, chondrosarcome méenchymateux, ostéosarcome à petites cellules, rhabdomyosarcome alvéolaire et embryonnaire, mais aucune tumeur nerveuse ne semble l'exprimer.

Sa signification doit donc impérativement être corrélée à l'aspect histologique et aux données cliniques et radiologiques. L'expression par la tumeur des marqueurs nerveux (NSE, neurofilaments, leu-7, etc) est plus rare.

De nouvelles techniques de recherche de la translocation et du transcrit de fusion à partir de tissus fixés et inclus en paraffine se développent et sont très prometteuses.

### **3-4- La cytogénétique et biologie moléculaire :**

En 1983, deux chercheurs français, Alain Aurias et Claude Turc-Carel, décrivent une translocation chromosomique équilibrée t(11 ; 22)(q24 ; q12),

retrouvée dans une majorité de lignées cellulaires et de tumeurs primitives [59,60].

Dans un nombre plus restreint de cas, cette translocation n'est pas observée, mais des translocations variantes sont mises en évidence présentant la caractéristique de toujours impliquer le chromosome 22.

Près de dix ans plus tard et suite à un travail de cartographie physique du chromosome 22, nous caractérisons sur le plan moléculaire cette translocation qui fusionne le gène EWS, qui code pour une protéine présentant des domaines de liaison à l'ARN, et FLI-1 qui code pour un facteur de transcription de la famille ETS [61].

Très rapidement, il est montré que le gène de fusion EWS-FLI-1 est transformant sur les cellules NIH3T3 confirmant ainsi sa nature oncogène [62].

Rapidement aussi, il est montré que dans les 10–15 % de cas ne présentant pas de fusion EWS-FLI-1, des fusions entre EWS et d'autres gènes de la famille ETS sont observées, en particulier avec les partenaires ERG, E1AF, ETV1 ou FEV [63, 64].

L'identification des gènes cibles du facteur de transcription aberrant EWS-FLI-1 constitue un axe de recherche très important. Cette recherche de gènes cibles a été effectuée en suivant principalement deux approches : l'une consiste à exprimer EWS-FLI-1 dans différents types cellulaires, en particulier le système NIH3T3, et à rechercher les gènes cellulaires régulés par EWS-FLI-1 dans ces modèles.

Il est très rapidement apparu que les gènes effectivement modulés par EWS-FLI-1 dans ces systèmes ne correspondaient pas toujours, loin de là, à ceux modulés par EWS-FLI-1 dans la tumeur d'Ewing.

Pour tenter d'identifier des gènes cibles plus pertinents dans le système humain, une autre approche a consisté à inhiber l'expression de EWS-FLI-1 par ARN interférence dans des cellules d'Ewing, puis à analyser le pattern d'expression génétique des cellules ainsi modifiées. À ce jour, de nombreux gènes cibles importants de EWS-FLI-1 ont été identifiés [65].

Ils indiquent que EWS-FLI-1 joue un rôle pléiotropique au niveau cellulaire, étant susceptible de réguler différentes voies de signalisation, en particulier celle du TGF $\beta$ , de l'IGF1 et du PDGF.

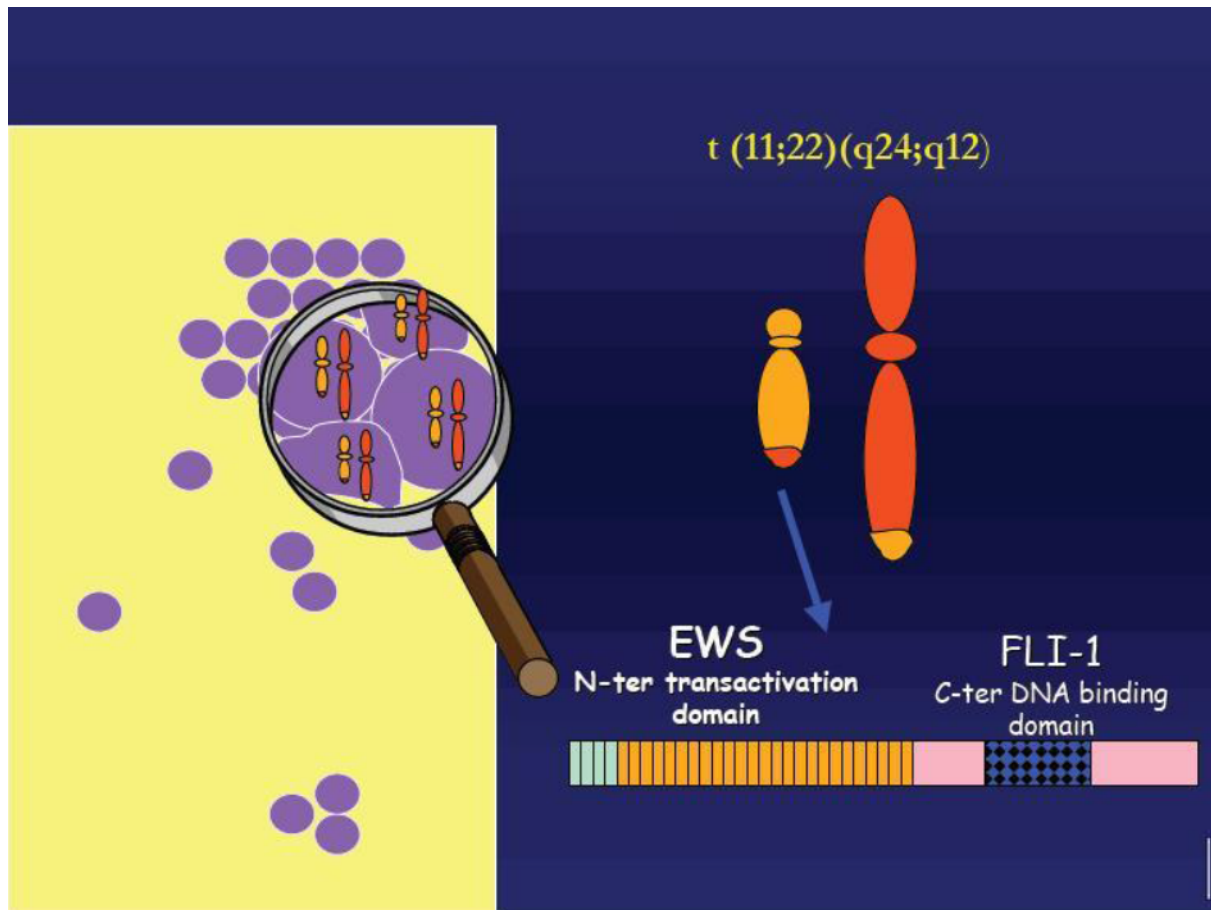
EWS-FLI-1 est également capable de réguler directement un certain nombre d'acteurs du cycle cellulaire, en particulier, la cycline D1, C-myc, ID2 ainsi que les gènes p21CIP1 et P57kip2.

Enfin, EWS-FLI-1 régule de nombreuses autres cibles dont le rôle dans le développement tumoral est important, mais dont le mécanisme d'action reste encore incertain, citons le gène NKX2-2, le gène DAX, la protéine tyrosine phosphatase 1 (PTPL1), la phospholipase D2 (PLD2). . .

Un autre mécanisme d'action de EWS-FLI-1 est suspecté, mais son étude est plus difficile. Il s'agit d'un éventuel rôle dominant négatif sur EWS.

EWS a été retrouvé dans de nombreux complexes, en particulier des complexes d'épissage, des complexes transcriptionnels, le complexe microprocesseur. . .

À l'heure actuelle, cependant, la fonction de EWS au sein de ces différents complexes n'est pas connue. Certaines études préliminaires semblent indiquer que EWS-FLI-1 pourrait perturber la fonction de EWS au niveau de l'épissage.



**Fig 10** : La translocation réciproque entre les chromosomes 11 et 22. [66]

Pour tous nos patient le diagnostic de sarcome d'Ewing était anatomopathologique sans recours ni à la cytogénétique ni à l'immunohistochimie.

## **C-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :**

### **1. Diagnostic différentiel radio-clinique :**

Le sarcome d'Ewing osseux peut poser un problème de diagnostic différentiel radiologique avec :

#### **a- L'ostéomyélite :**

L'existence de douleurs ostéo-articulaires associées à une tuméfaction inflammatoire et à une fièvre peut évoquer une ostéomyélite.

Radiologiquement, l'ostéomyélite réalise une ostéolyse plus étendue, franchissant le cartilage de conjugaison et envahissant l'épiphyse. La réaction périostée est moins intense et sans spéculation.

L'évolution est plus aigüe avec un syndrome infectieux quasi-constant [67].

#### **b- l'ostéosarcome :**

Il est difficile de faire une distinction entre le sarcome d'Ewing osseux et l'ostéosarcome en cas de localisation métaphysaire ou épiphysaire, surtout lorsque une ostéogénèse réactionnelle s'y associe.

L'aspect radiologique souvent proche mais avec une extension dans les parties molles classiquement moindre.

Seule l'histologie pourra les différencier.

#### **c- le granulome éosinophile :**

Il fait penser au sarcome d'Ewing osseux devant une ostéolyse étendue avec rupture de la corticale [68].

Le sarcome d'Ewing extra-osseux pose un problème de diagnostic différentiel radiologique avec d'autres sarcomes des parties molles notamment :

- ✓ Rhabdomyosarcome
- ✓ Fibrosarcome
- ✓ Liposarcome
- ✓ Angiosarcome
- ✓ Leiomyosarcome

Seules les caractères histologiques pourront les différencier (seront détaillés plus tard).

## **2. Diagnostic différentiel histologique et cytogénétique :**

En se basant sur des critères anatomopathologiques et immuno-histochimiques, on distingue 3 groupes [69] :

- ✓ Tumeurs d'origine neuro-ectodermique (neuroblastome, neuro-épithéliome, tumeur d'Askin et tumeurs neuro-ectodermiques primitives PNET).
- ✓ Tumeurs d'origine myoblastique (rhabdomyosarcome)
- ✓ Tumeurs d'origine hématopoïétique (lymphome).

Dans le cadre des tumeurs totalement indifférenciées, on a recours à la cytogénétique ou la biologie moléculaire.

## a- Diagnostic différentiel histo-cytologique : [32] (Tableau 3, 4)

**Tableau 3** : éléments du diagnostic différentiel histo-cytologique

|                           | <i>EWING</i> | <i>NEUROEPITHELIOME</i> | <i>LYMPHOME</i> | <i>RHABDOMYOSARCOME</i> |
|---------------------------|--------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|
| <b>Architecture</b>       |              |                         |                 |                         |
| Cohésive                  | +            | +                       | -               | -                       |
| Alvéolaire                | -            | +/-                     | -               | +                       |
| <b>Rosette</b>            |              |                         |                 |                         |
| Pseudo                    | +/-          | -                       | -               | -                       |
| Vraie                     | -            | +/-                     | -               | -                       |
| <b>Cytologie</b>          |              |                         |                 |                         |
| Substance Intercellulaire | -            | -                       | -               | -                       |
| Cytoplasme Eosinophile    | -            | -                       | -               | +                       |
| <b>Immuno-histologie</b>  |              |                         |                 |                         |
| NSE                       | +/-          | +/-                     | -               | -                       |
| HNK                       | +/-          | +/-                     | -               | -                       |
| CLA                       | -            | -                       | +               | -                       |
| Myoglobine                | -            | -                       | -               | +                       |

**NSE** : Neurone Specific Enolase

**HNK** : Human Natural Killer

**CLA**: Commun Leucocyt Antigen

**Tableau 4 : caractères histologique des sarcomes des parties molles posant problèmes du diagnostic différentiel avec le sarcome d'Ewing extra-osseux.**

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

## b- Diagnostic différentiel cytogénétique : [70 , 69 ,71]

**Tableau 5 : Remaniements cytogénétiques des différentes tumeurs**

| TUMEUR                        | TYPES DE REMANIEMENTS CYTOGENETIQUES                                       |
|-------------------------------|--|
| Ewing                         | t[11, 22] (q24, q12) dans 83% des cas                                      |
| Neuroépithéliome              | t[11, 22] (q24, q12)   |
| Neuroblastome                 | Anomalie sur le bras court du chromosome 1<br>50% Délétion / Translocation |
| Tumeur d'Askin                | T [11, 22] (q24, q12)  |
| Rhabdomyosarcome Embryonnaire | Pas de remaniements  |
| Rhabdomyosarcome Alvéolaire   | T [2, 13] (q37, q14) dans 70% des cas                                      |
| Lymphome malin non hodgkinien | Varié  |

**D.BILAN D'EXTENSION :**

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

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

## **1- Extension locorégionale**

La stratégie thérapeutique locale dépend de cette évaluation locorégionale.

Le meilleur examen pour évaluer l'extension locale est l'IRM qui donne des images précises dans les plans frontal et sagittal et permet de mesurer le volume tumoral. Elle est actuellement indispensable et doit être faite avant la biopsie.

Comme dans toute tumeur maligne, l'IRM doit comprendre l'os atteint en entier, avec des mensurations précises de l'envahissement intramédullaire.

L'IRM précise au mieux l'envahissement dans les parties molles, sur les séquences en T2, ou en T1 et saturation de graisse (*fat sat*) et les rapports avec les principaux troncs nerveux et vasculaires [72].

L'IRM peut également montrer un envahissement intra-articulaire. Les rapports de la tumeur et du cartilage de conjugaison sont bien visibles. Cette IRM est répétée au cours de la chimiothérapie, car les modifications du volume tumoral donnent une idée de l'efficacité du traitement sur la lésion (*fig 4B, C*) [73].

Une IRM préopératoire est indispensable, car parfois l'envahissement intra-osseux peut avoir augmenté en cours de chimiothérapie.

Dans les localisations de la paroi thoracique, la TDM donne des renseignements comparables à l'IRM du fait du contraste offert par le poumon (*fig 5B*).

L'envahissement intra-osseux est mal évalué par l'IRM, du fait de l'obliquité des côtes et des petites dimensions du canal médullaire. Les localisations costales ont la particularité de donner des métastases pleurales et tout épanchement pleural doit être ponctionné à la recherche de cellules tumorales.

Il est également indispensable de rechercher une extension postérieure vers le canal rachidien au travers du trou de conjugaison.

Les localisations rachidiennes peuvent donner des métastases à tout le névraxe, dont l'exploration complète par IRM est indispensable.

Une ponction lombaire, si elle est possible, peut aider à rechercher un envahissement de l'axe cérébro-rachidien.

Les reconstructions permises par la TDM sont parfois utiles pour imaginer la configuration tridimensionnelle de la tumeur.

L'artériographie paraît intéressante dans les localisations où une dissection vasculaire est nécessaire. Elle n'est pas demandée par toutes les équipes chirurgicales, sauf avant reconstruction par greffon vascularisé. Dans ce cas précis, l'artériographie est aussi nécessaire pour vérifier la présence d'une anatomie vasculaire normale du site donneur [74].

## **2-Extension générale :**

Le bilan d'extension à distance comporte systématiquement une scintigraphie au technétium, à la recherche de métastases osseuses. Des radiographies des zones fixant à la scintigraphie ou douloureuses, même en l'absence de fixation, sont nécessaires.

En cas de doute, une IRM est demandée, et si l'imagerie n'est pas suffisante, on peut faire des biopsies orientées pour préciser l'existence ou l'absence de métastases.

Le bilan d'extension doit comporter des radiographies de face et de profil ainsi qu'un examen TDM du thorax, à la recherche de localisations pulmonaires.

Le bilan comporte systématiquement une recherche d'extension à la moelle hématopoïétique, par biopsie au trocart et ponctions médullaires multiples. La recherche de transcrite de fusion 11-22 ou 21-22 par *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) sur un *pool* de ponctions médullaires permet d'affirmer l'existence d'une diffusion micro-métastatique [75, 76].

## **E. EVOLUTION :**

### **1. Type d'évolution :**

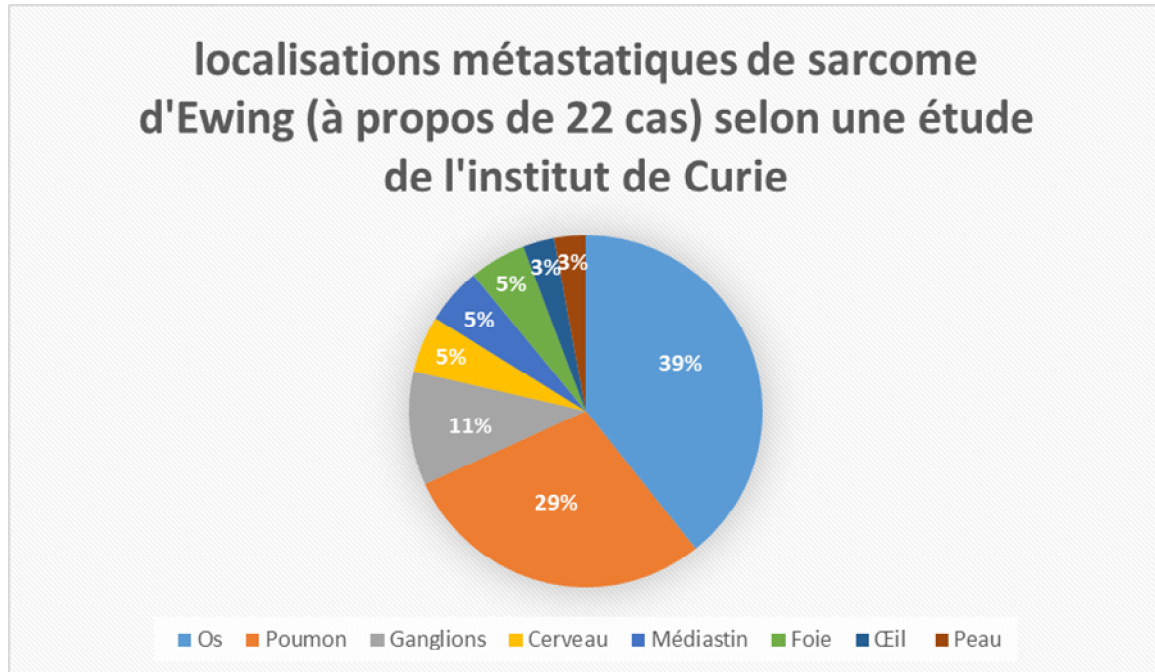
Dans la majorité des cas le sarcome d'Ewing est une lésion à évolution rapide. Mais, dans de rares cas, cette évolution est lente.

### **2. Extension tumorale :**

Extension locale : localement, le sarcome d'Ewing envahit les parties molles de façon très importante, ainsi que la cavité médullaire de l'os atteint.

Extension à distance : à distance, le SE a une très forte tendance à donner des métastases par voie hématogène, ce qui en fait le pronostic. Environ 20 à 30% des patients ont déjà porteurs de métastases au diagnostic initial. Les principaux sites de diffusion métastatique sont le poumon (38%), l'os (31%), la moelle hématopoïétique (11%), et le rachis. L'envahissement lymphatique est rare. Il est présent dans moins de 10% des cas.

Selon une étude de l'institut de Curie intéressant 22 cas de sarcome d'Ewing métastatique, les localisations métastatiques intéressaient essentiellement l'os (15 cas), poumon (11 cas), ganglions (4 cas), cerveau (2 cas), médiastin (2 cas), foie (2 cas), œil (1 cas), peau (1 cas).



### **3. Récidive :**

Le risque de rechute pèse lourd dans le pronostic de tout cancer. Dans le sarcome d'Ewing, le délai médian est habituellement court. Il est environ de 18 mois pour les formes localisées et inférieur à 10 mois pour les formes métastatiques.

Cependant, une particularité du SE est l'existence de rare récurrences très tardives. Au-delà de 10 ans, ces récurrences ne sont pas exceptionnelles dans le SE et nécessitent une surveillance prolongée.

Le risque de récurrence dépend surtout de la réponse du SE à la chimiothérapie. Ainsi, le délai avant récurrence est plus long chez 51% de bons répondeurs alors qu'il n'est que 32% chez le mauvais.

La récurrence est plus fréquente lorsque le sarcome d'Ewing est volumineux que lorsqu'il est de petite taille.

Elle est aussi plus fréquente dans le sarcome d'Ewing est volumineux que lorsqu'il est de petite taille. Elle est aussi plus fréquente dans SE du tronc et des os plats, notamment dans les localisations pelviennes.

Le sarcome d'Ewing métastatique d'emblée rechute dans plus de 70% des cas.

## **F- FACTEURS PRONOSTIQUES :**

Les stratégies thérapeutiques actuelles de la TE reposent en premier lieu sur la répartition des patients dans des groupes de pronostic homogène afin de leur proposer un traitement d'intensité adaptée [39].

### **1- Le volume tumoral :**

Plusieurs études ont montré qu'un grand volume tumoral est un facteur pronostique péjoratif :

Dans l'étude CESS 81[77, 78], le volume tumoral a pu être calculé chez 89 patients, il était inférieur à 100 ml chez 51 patients. Le taux de survie sans récurrence à 3 ans est de 80 % pour un volume inférieur à 100 ml, contre 32% pour les volumes supérieurs ou égaux à 100 ml.

Dans l'étude de l'Institut Rizzoli [79], les résultats ont montré une chance de guérison de 33% pour les tumeurs volumineuses contre 57% pour les plus petites tumeurs.

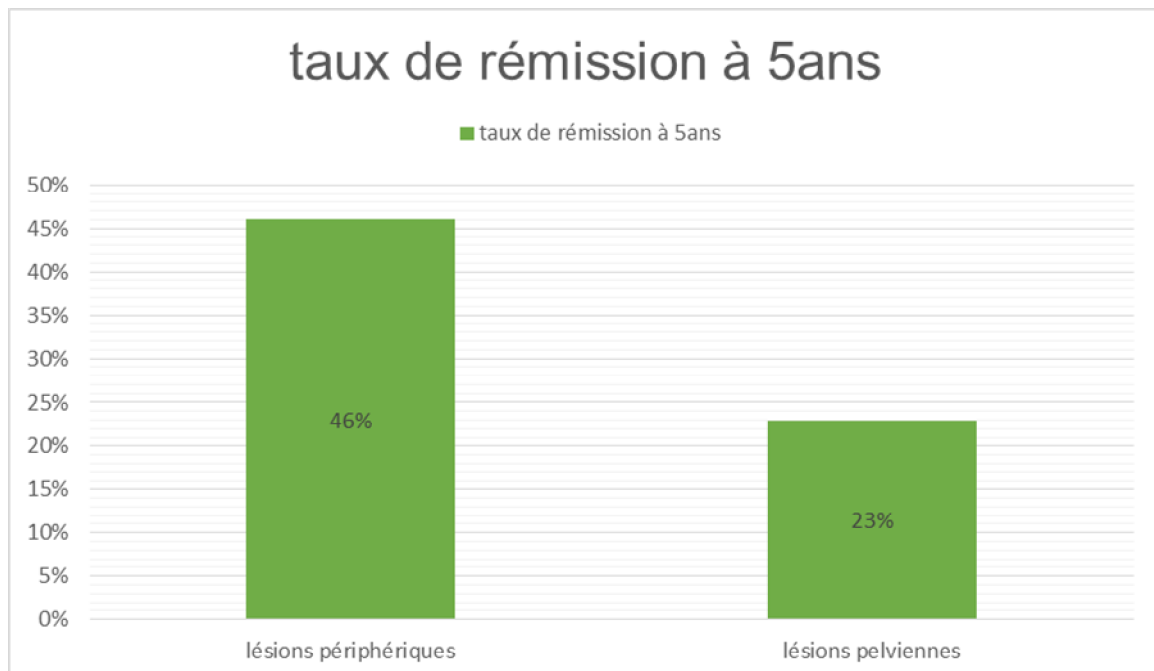
Dans une étude plus récente, il semblerait qu'un volume seuil de 200ml soit plus discriminant [80].

## **2- Le site initial de la tumeur :**

Selon les différentes études, le pronostic semble meilleur pour les patients présentant une localisation tumorale primaire périphérique que pour ceux porteurs d'une localisation axiale :

L'étude de l'Institut Curie confirme le pronostic péjoratif du siège axial avec un taux de survie nul dans ce dernier cas [81].

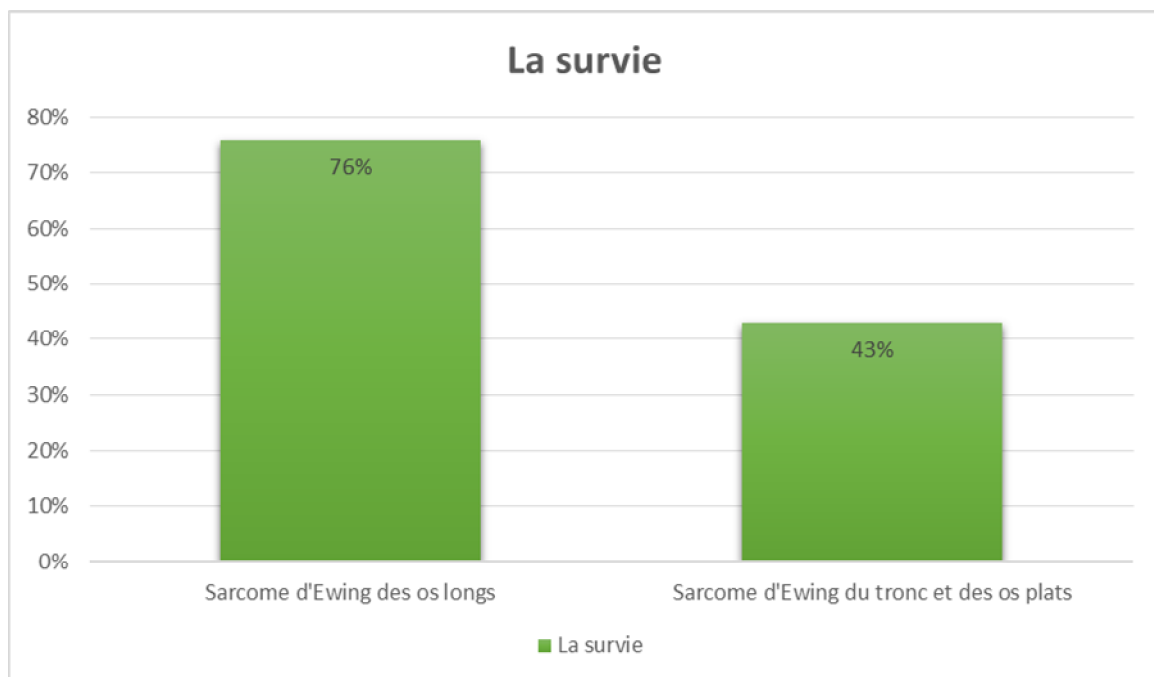
L'étude de Bacci montre un taux de rémission à 5 ans à 46% pour les lésions périphériques contre 23% pour les lésions pelviennes [82].



On peut supposer que les différences évolutives importantes observées entre les tumeurs axiales et périphériques reflètent les différences de volume tumoral initial, et, par voie de conséquence, d'accessibilité à une chirurgie d'exérèse complète.

La survie est meilleure pour les atteintes des os longs par rapport à ceux sur le tronc et les os plats. Elle est meilleure pour les atteintes distales que pour les atteintes proximales.

La survie atteint 76% pour les SE des os longs contre 43% pour les atteintes du tronc et des os plats.



L'existence d'une fracture pathologique n'est pas en soi un facteur de mauvais pronostic si le traitement est correctement conduit.

### **3- L'âge du patient :**

La valeur pronostique de l'âge est controversée.

#### **3-1-Etude ne retenant pas l'âge comme facteur pronostique :**

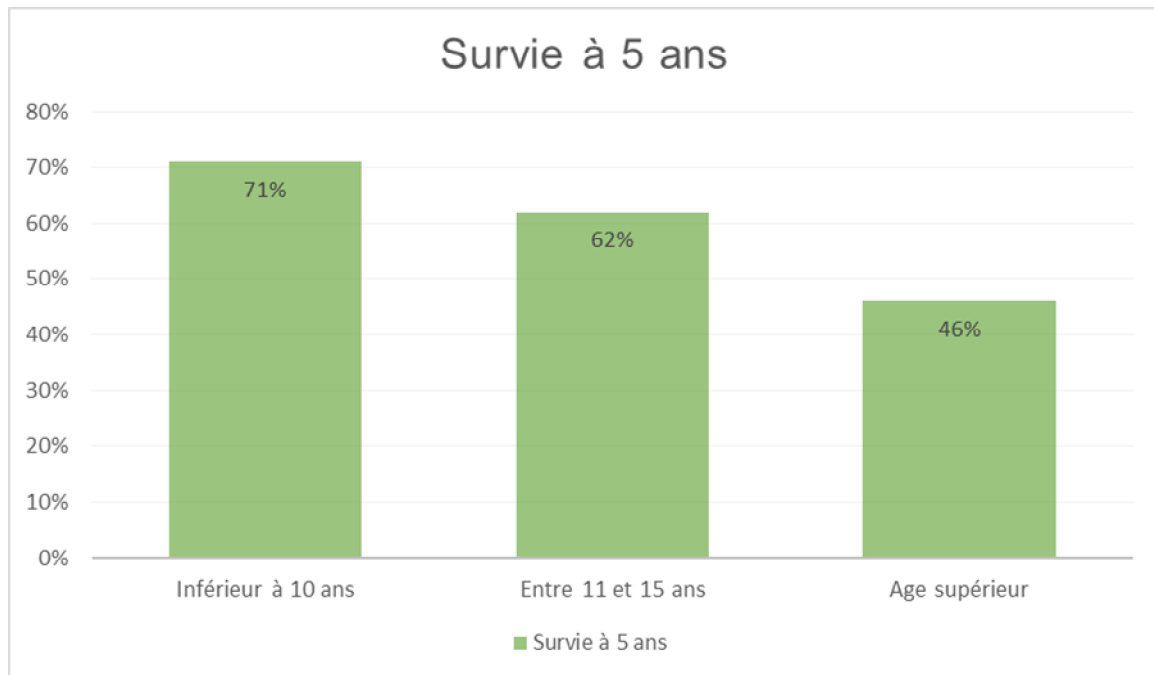
Dans l'étude publiée par Bacci [83], aucune différence pronostique entre les sarcomes d'Ewing de l'adulte et ceux de l'enfant, n'est rapportée ; la survie globale sans maladie apparente est de 42% après un suivi moyen de 9 ans.

L'étude de l'équipe du Dr Verrill a porté sur 59 patients ayant un âge moyen de 24 ans et traités entre 1980 et 1995. La survie globale à 5 ans a été estimée à 38% chez l'ensemble des patients. Elle est de 52% après avoir exclu les patients porteurs de métastases.

D'après l'ensemble de leurs résultats, il qu'il n'y ait pas de différence entre le devenir de la maladie chez l'adulte et chez l'enfant et donc que l'âge n'influencerait pas le pronostic.

#### **3-2-Etudes retenant l'âge comme facteur pronostic :**

Selon IESSI [84], l'âge intervient comme facteur pronostique et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :



L'équipe du Docteur Delepine s'est intéressée au rôle de l'âge comme facteur pronostique chez 39 patients âgés de 0 à 35 ans, présentant sarcome d'Ewing localisé de nombre 1985 à juin 1995. En effet, chez les patients âgés de moins de 18 ans, le taux de survie sans événement est de 84 %, alors qu'il est évalué à 38% chez les patients plus âgés [85].

#### **4- L'existence de métastases au moment du diagnostic : [86, 87]**

La présence de métastases constitue pour la majorité des auteurs le premier facteur pronostic péjoratif.

Dans l'ensemble des études, les taux de survie à 2 et 5 ans varient entre 10% et 30%.

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

Les principaux sites métastatiques retrouvés sont les poumons et les os.

Les métastases pulmonaires isolées seraient moins défavorables que les autres localisations.

Dans cette recherche métastatique, des nouvelles techniques de biologie moléculaire sont à l'étude, en complément de l'imagerie, pour rechercher des métastases dans la moelle osseuse.

### **5- La réponse histologique a la chimiothérapie**

Selon plusieurs études, la réponse histologique à la chimiothérapie constitue un facteur pronostique important. Elle permet aussi de décider la poursuite de la prise en charge thérapeutique du patient.

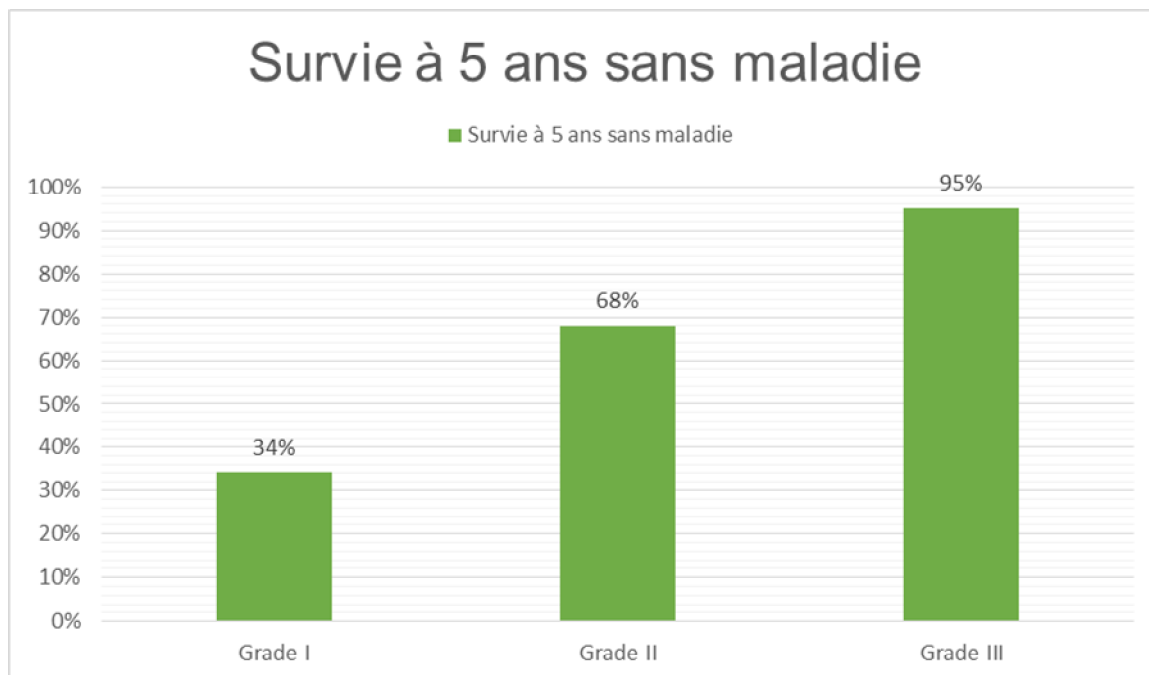
Nous citerons quelques études :

L'étude de l'Institut Rizzoli a été réalisée de juin 1983 à 1993 et a suivi 118 patients traités par protocole de chimiothérapie préopératoire.

Les réponses histologiques ont été classées en trois groupes [88, 89]

- ✓ Grade I : Persistance de nodules macroscopiques
- ✓ Grade II : Persistance de nodules microscopiques
- ✓ Grade III : Absence de cellules viables résiduelles.

La survie sans maladie à 5 ans a été évaluée respectivement pour les grades I, II et III à 34 %, 68% et 95%.



l'étude SFOP EW 88 a abouti aux résultats suivants : [90]

| <b>LA REPONSE HISTOLOGIQUE :</b><br>Le pourcentage de cellules tumorales<br>dans la pièce d'exérèse. | <b>SURVIE A 5ANS</b> |
|--|----------------------|
| Inférieur à 5%   | 75%                  |
| Entre 5 à 30%  | 40%                  |
| Supérieur à 30%  | 13%                  |

## **G- LE TRAITEMENT :**

Lorsque l'amputation ou la radiothérapie constituaient le traitement exclusif, l'évolution de sarcome d'Ewing était gravissime.

Un protocole européen commun de traitement des sarcomes d'Ewing et tumeurs apparentées existe depuis 1999, mais reste encore en cours d'évaluation. Ce protocole, appelé Euro-Ewing 99 pour European Ewing tumour Working Initiative of National Groups, est identique pour les enfants et pour les adultes [91].

Le traitement jusqu'à présent utilisé chez l'enfant, en France, était le protocole Ewing 93 de la Société française d'oncologie pédiatrique. Chez l'adulte, certains utilisent aussi le protocole EICESS 92 (European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study) [92].

Depuis l'emploi de polychimiothérapie intensive, la survie avoisine 50 à 60% à 5 ans [93].

Il a été montré qu'un traitement local associant radiothérapie et chirurgie était, significativement, plus efficace en terme de survie globale qu'un traitement local caractérisé par une irradiation seule. Globalement la radiothérapie seule permettait d'obtenir un contrôle local dans 50% à 75% des cas, alors qu'il est estimé de 75% à 92% lorsque la radiothérapie est associée à la chirurgie [94].

Le sarcome d'Ewing a bénéficié au plus haut point des progrès de la chimiothérapie et de la chirurgie conservatrice qui le rend potentiellement curable.

## **1- Le traitement local:**

### **1-1- La chirurgie :**

C'est un acte à la fois diagnostique et thérapeutique.

Son but final est de réaliser une intervention carcinologiquement satisfaisante passant en tout point en tissu sain.

#### ***a- Les objectifs :***

la diminution du risque de récurrence locale.

la réduction des doses d'irradiation.

l'analyse de la réponse histologique à la chimiothérapie.

#### ***b- Les techniques : [95]***

##### ***b-1- La chirurgie conservatrice : (Figure 11)***

Grace au progrès de la chimiothérapie, la chirurgie est redevenue de nos jours le traitement local de référence du SE. Actuellement, il est admis que la chirurgie doit être conservatrice, tout en répondant aux impératifs de la chirurgie carcinologique, car le pronostic est plus général que local.

Le traitement conservateur consiste à réséquer la tumeur en bloc et reconstruire le membre en comblant la perte de substance provoquée par l'exérèse. Pour ceci certaines techniques sont utilisées :

✓ **Enucléation tumorale :** emportant la tumeur et sa pseudo-capsule, elle peut être considérée comme un geste diagnostique.

✓ **Exérèse large** : c'est une exérèse qui passe quelques centimètres au large de la masse tumorale palpée. Des résidus microscopiques peuvent persister ce qui explique le taux de récurrence qui excède 50% [96]. (Figure 12)

✓ **Exérèse radicale** : devra être effectuée en monobloc avec extraction en une seule pièce du tissu osseux, des muscles envahis ainsi que la cicatrice de la biopsie et du trajet du drainage éventuel. L'ensemble devra être entouré de tissu sain, dont l'épaisseur permettra d'évaluer la valeur carcinologique de l'exérèse. [97, 93]

✓ **La reconstitution** : est nécessaire dans près de 80% des cas. Elle doit être envisagée en fonction de l'âge de patient, du siège tumoral et de l'étendue de la résection. L'usage éclectique d'allogreffes massives, de prothèses en titane longue queue sur mesure et de montage composite assure un résultat fonctionnel satisfaisant. [98, 93]. (Figure 13)

La chirurgie conservatrice doit permettre de réaliser une exérèse totale et carcinologique de la lésion tumorale tout en conservant une fonction normale ou subnormale du membre en faisant appel à des techniques de reconstruction complexes.

Cette chirurgie conservatrice est de plus en plus utilisée grâce aux progrès de la chimiothérapie.

Elle doit être précédée des examens d'imagerie qui permettent de préciser la taille exacte de la tumeur, ses limites, ses rapports avec tous les éléments musculaires et vasculo-nerveux de voisinage.

Avant l'exérèse chirurgicale, il faut établir un plan opératoire détaillé à partir de l'IRM précisant les limites de la résection osseuse qui doit passer 3 à 5 cm au-delà de la tumeur. Souvent, la dissection entraîne des sacrifices musculaires, de façon à rester toujours en tissu parfaitement sain.

Dans certaines localisations, la résection tumorale ne nécessite aucune reconstruction, car elle n'entraîne pas de retentissement fonctionnel important. Ailleurs, il faudra prévoir à l'avance une reconstruction osseuse ou ostéo-articulaire.

La reconstruction des localisations métaphysaires avec atteinte épiphysaire, au genou ou à l'humérus et au fémur proximal, se fait par prothèse massive. La seule particularité de ces reconstructions est le jeune âge des patients qui peut nécessiter le recours à des prothèses de croissance, télescopiques, destinées à compenser le sacrifice du cartilage de croissance [99].

Dans les lésions des os longs, le sarcome d'Ewing est souvent purement diaphysaire ou métaphyso-diaphysaire, permettant la conservation des épiphyses et des cartilages de croissance. La reconstruction fait alors appel soit à un segment d'allogreffe diaphysaire, soit de préférence à un greffon de péroné vascularisé que certaines équipes associent à une allogreffe. Les résultats de ces reconstructions par péroné vascularisé sont spectaculaires chez l'enfant [100].

La résection du péroné proximal peut nécessiter le sacrifice du nerf fibulaire commun, imposant alors le transfert secondaire du tendon tibial postérieur pour compenser la paralysie des releveurs du pied. En cas de résection diaphysaire, il faut parfois stabiliser la malléole externe par vis.

Au pied ou à la main, des résections carcinologiques sont parfois possibles, mais l'amputation est souvent préférée [101, 102].

Dans les lésions costales, les limites précises de l'envahissement intra-osseux sont difficiles à mesurer sur l'imagerie. La résection doit donc intéresser toute la côte qui est désarticulée du rachis en arrière et du cartilage en avant, avec l'espace intercostal sus- et sous-jacent.

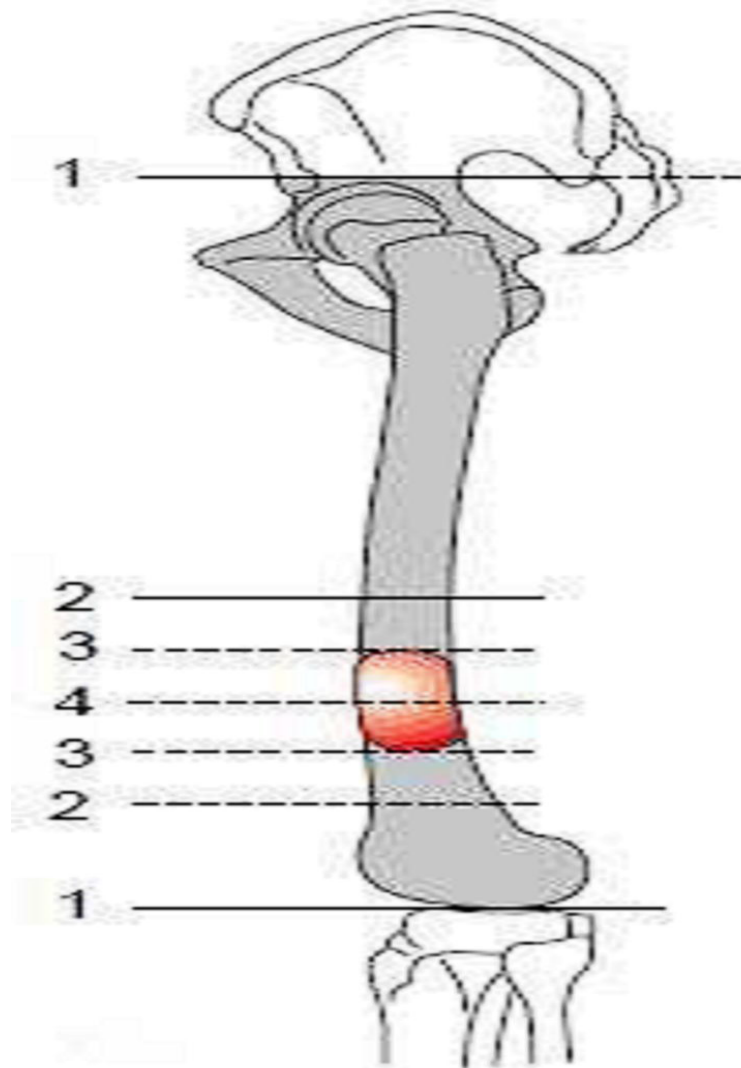
La reconstruction consiste dans le rapprochement des deux côtes voisines avec fermeture simple des plans sus-jacents. Parfois, on fait appel à des plaques de tissu résorbable, voire à des lambeaux musculaires de rotation [103]. Dans les lésions postérieures de la côte, la résection emporte l'apophyse transverse en bloc avec la côte, et parfois même une partie du corps vertébral.

Les procédés de reconstruction, dans les localisations pelviennes ou rachidiennes, n'ont pas de particularité. Le principal problème est d'évaluer précisément avant et pendant l'intervention les limites de la résection [104]. Au rachis, une résection large, en bloc, est rarement possible du fait de la présence du canal vertébral et de la moelle ou du sac dural et des racines, rendant une irradiation souvent nécessaire [105, 106].

Les lésions de l'omoplate sont traitées par scapulectomie et la reconstruction peut se faire par simple suspension de l'humérus à la clavicule.

Les sarcomes d'Ewing du crâne et du massif maxillo-facial peuvent rarement bénéficier d'une résection large, hormis les lésions de la mandibule qui sont accessibles à un traitement chirurgical avec reconstruction par greffe, de péroné vascularisé par exemple [107].

Les sarcomes d'Ewing des parties molles doivent être traités comme ceux d'autres localisations, par résection large [108, 109].



**Figure 11:** [110]

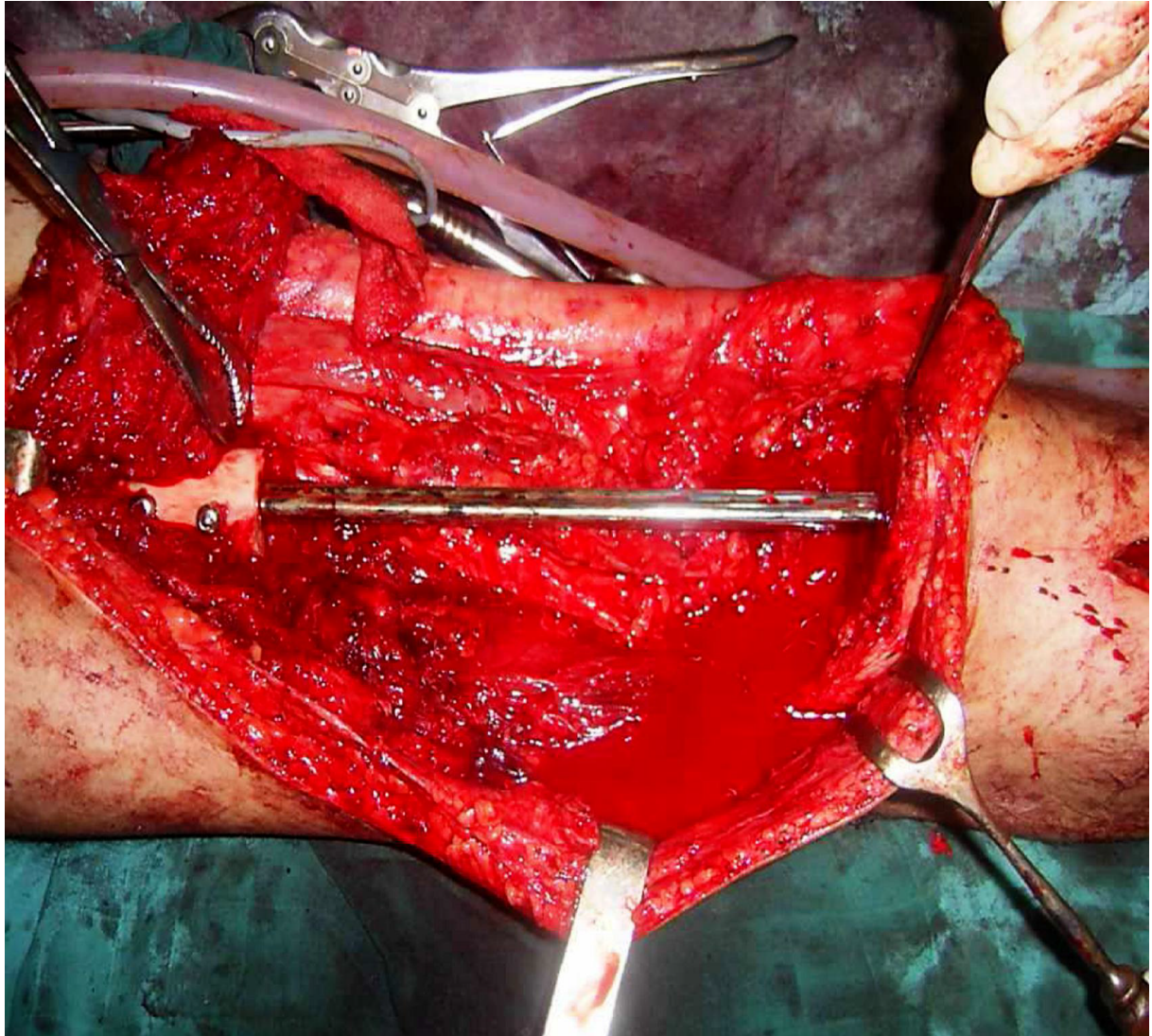
**Types d'exérèses de la tumeur osseuse**

**(1) : radicale**

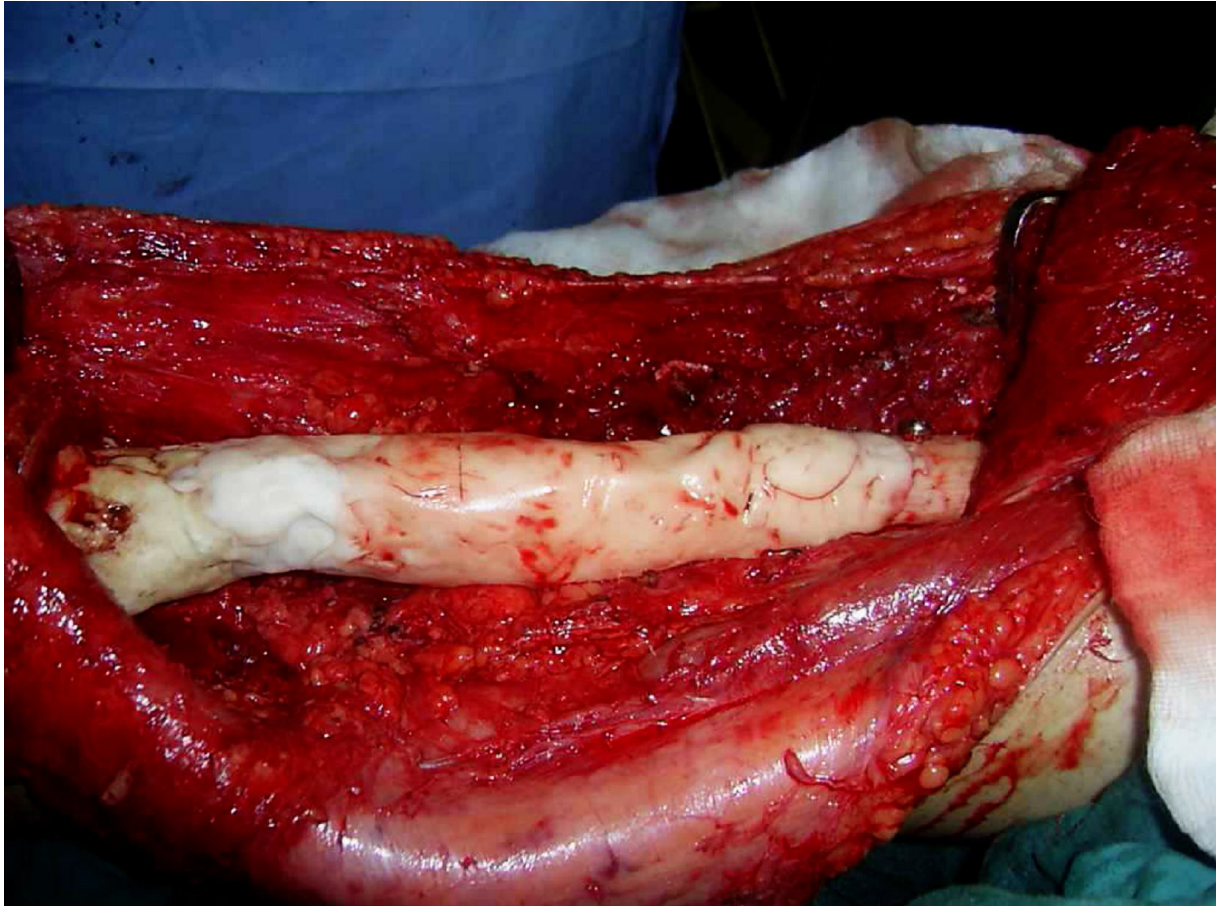
**(2) : large**

**(3) : marginal**

**(4) : intra lésionnelle**



**Figure 12** : Résection de la tumeur et ostéosynthèse par clou fémoro-tibial. [110]



**Figure13 : Renforcement par le ciment acrylique. [110]**

***b-2- La chirurgie radicale : Amputation***

Elle conserve les indications qui découlent des contres indications de la chirurgie conservatrice :

- ✓ Tumeur ouverte pendant l'intervention
- ✓ Siège de la biopsie non résécable en bloc
- ✓ Infection du site opératoire
- ✓ Envahissement de la peau
- ✓ Chimiothérapie inefficace
- ✓ Chirurgie conservatrice plus handicapante que l'amputation
- ✓ Les localisations des extrémités distales
- ✓ Les tumeurs des très jeunes enfants
- ✓ Les tumeurs impossibles à réséquer du fait des séquelles fonctionnelles.

***c- les principales contres indications :***

La chirurgie peut être différée dans les cas suivant :

- ✓ un stade évolué de la maladie dont l'acte chirurgical n'apporterait aucun bénéfice au patient.
- ✓ Les tumeurs dont le volume reste important malgré une chimiothérapie première et une éventuelle radiothérapie.

Certaines localisations qui ne sont pas compatibles avec une résection chirurgicale telles que les tumeurs de rocher.

Les publications ont montré une amélioration du pronostic grâce au recours à la chirurgie conservatrice, tout en répondant aux impératifs de la chirurgie carcinologique, dans le traitement local par rapport à la radiothérapie seule [111,112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119]

### **1-2- la radiothérapie :**

La radiosensibilité de la TE est connue depuis les années 1940 [120].

Dès 1921, Ewing avait insisté sur la grande radiosensibilité de la tumeur qu'il décrivait.

La radiothérapie est restée longtemps le traitement local de choix du sarcome d'Ewing, mais laissait de lourdes séquelles que les techniques modernes tentent de limiter [121, 122].

Le champ doit inclure toute la tumeur, le trajet de la biopsie, ou la voie d'abord chirurgicale, mais doit éviter d'irradier des tissus sains. Les marges de sécurité sont réduites à 2 cm. Les rayons X de haute énergie, qui ont une meilleure pénétration, sont plus volontiers utilisés que les rayonnements classiques.

#### ***a- les indications :***

La radiothérapie sera envisagée en fonction de :

##### **a-1- Stade de la maladie :**

La radiothérapie peut être exclusive chez des patients présentant un sarcome d'Ewing au stade métastatique et pour lequel un traitement chirurgical n'est pas indiqué et n'apporterait aucun bénéfice. [123, 124, 125]

**a-2- Siège de la tumeur :**

La radiothérapie seule peut être indiquée pour certaines localisations tumorales inopérables soient par leurs sièges ou par leurs volumes. [126]

**a-3- l'exérèse chirurgicale et l'analyse histologique post-chimiothérapie : [127]**

Si l'histologie ne retrouve aucune cellule maligne résiduelle ou moins de 5% des cellules groupées en un ou deux ilots avec des limites de résection passant en zone saine. Dans ce cas, l'irradiation à priori est inutile.

Si l'exérèse chirurgicale est incomplète. Il y a donc l'indication à réaliser une radiothérapie afin de limiter le risque de récurrence locale.

Si l'exérèse chirurgicale est complète, mais l'analyse histologique de la pièce opératoire retrouve un taux de cellules tumorales résiduelles supérieur à 5%. Une radiothérapie complémentaire est indiquée.

**b- les techniques : [128, 129, 130]**

La radiothérapie a comme objectif de délivrer des doses suffisantes tout en préservant les tissus sains avoisinant, notamment, les organes sensibles pour éviter les complications.

**b-1- le volume cible :**

Il faut, dans un premier temps, déterminer le volume cible anatomo-clinique qui inclut la tumeur, ses extensions infra-cliniques et les éventuelles chaînes ganglionnaires satellites.

Le champ d'irradiation devait tenir compte, en plus de l'extension intra et extra-osseuse, des organes critiques : parenchyme pulmonaire, intestin, moelle épinière dans les localisations centrales, cartilages de conjugaison des gros os longs des membres

L'irradiation doit préserver les épiphyses, ce qui diminue son retentissement sur la croissance chez l'enfant.

Lors des irradiations pelviennes, on peut transposer chirurgicalement les ovaires et implanter des prothèses pour écarter la vessie ou les intestins [131]. Chez le garçon, la protection des testicules est systématique.

### **b-2- le positionnement du malade :**

Le positionnement du malade dépend de plusieurs facteurs dont, notamment, le siège tumoral.

La reproductibilité du positionnement doit être satisfaisante et il doit exister un confort suffisant pour éviter les mouvements intempestifs pendant les séances.

Si certaines positions sont difficiles à maintenir ou inconfortables, des moyens de contention sont utilisés.

### **b-3- les doses délivrées :**

La dose efficace semble se situer entre 55 et 60 grays.

L'irradiation est délivrée sur une période de 5 à 7 semaines avec un fractionnement classique d'environ 2 grays par séance et 5 séances par semaine.

Une dose de 35 grays sera délivrée en cas d'une chirurgie complète mais avec plus de 5% de cellules viables dans la pièce opératoire.

La dose délivrée en cas d'une chirurgie incomplète sera identique à la dose délivrée en cas d'absence de temps chirurgical.

En cas de radiothérapie postopératoire, la dose recommandée dans le protocole Euro-Ewing 99 est de 44 à 54 Gy. Pour les patients non opérés, la dose recommandée est de 54 Gy, avec surimpression jusqu'à 60 ou 64 Gy en fonction de l'âge et de la localisation.

Au rachis, la dose maximale tolérable par la moelle épinière est de 45 Gy. L'existence d'un épanchement pleural tumoral dans les lésions de la paroi thoracique ou d'une atteinte du liquide céphalorachidien est une indication d'irradiation de l'hémi-thorax ou de l'ensemble du névraxe.

Il est décrit des irradiations hyper-fractionnées, et selon l'étude de docteur Marcus le recours à la radiothérapie hyper-fractionnée permettrait d'obtenir un bon contrôle local de la maladie et d'améliorer le pronostic fonctionnel en comparaison avec la radiothérapie traditionnelle [132].

On peut avoir recours à la curiethérapie interstitielle qui est une technique simple et élégante permettant d'introduire au moyen de gaines vectrices des éléments radioactifs tels que des fils d'iridium 192, ce qui permet de délivrer au niveau du lit tumoral une dose plus ou moins curative.

Ses indications sont des tumeurs accessibles de petite taille ou en cas de récurrences tumorales inopérables [111].

La radiothérapie est administrée 2 à 4 semaines après la chirurgie en cas de chimiothérapie conventionnelle, et 8 à 10 semaines en cas de chimiothérapie à hautes doses.

***c- Les complications :***

Les complications de la radiothérapie sont devenues évidentes dès que les chimiothérapies efficaces ont permis une survie prolongée à la majorité des malades.

***c-1- les complications fonctionnelles : [112]***

Ces complications dépendent de :

- ✓ L'âge de malade
- ✓ Siège de la tumeur
- ✓ Volume de la tumeur
- ✓ La dose administrée

Les complications aiguës de la radiothérapie les plus fréquentes touchent essentiellement : la peau (érythème, desquamation, phlyctènes), l'intestin et surtout le rectum (rectite radique avec douleur, rectorragie, diarrhée), l'appareil urinaire (cystite radique), la moelle épinière (myélite, favorisée par des traumatismes locaux chirurgicaux ou toxiques).

Plusieurs moyens existent pour limiter l'irradiation des organes de voisinage et éviter les complications précédentes et les effets indésirables tardifs [72] :

- ✓ Les champs croisés permettent d'exclure du volume traité les organes fragiles et non atteints
- ✓ Le déplacement des organes hors du champ dont l'exemple majeur est l'ovaripexie

- ✓ La mise en place d'un ballon par voie périnéale pouvant être gonflé au sérum physiologique par un cathéter transcutané, qui repousse les organes abdominaux ou périnéaux hors du champ (vessie, sigmoïde et rectum) [103].

Les complications fonctionnelles de la radiothérapie sont la conséquence de la sclérose des tissus mous, de la stérilisation des cartilages de conjugaison et de la fragilisation osseuse, et sont :

- ✓ La fibrose cutanée
- ✓ L'atrophie musculaire constante
- ✓ L'insuffisance du retour veineux
- ✓ Les raideurs articulaires
- ✓ Les attitudes vicieuses
- ✓ Les désaxations et les raccourcissements
- ✓ Les fractures radiales

Les complications aiguës ou chroniques peuvent être potentialisées par l'administration concomitante d'agents radio-sensibilisants, comme l'actinomycine. L'irradiation thoracique peut entraîner une fibrose pulmonaire et retentit sur la croissance du poumon et de la cage thoracique. Elle peut également intéresser le cœur et potentialise l'effet cardio-toxique de la doxorubicine.

Éviter les irradiations circonférentielles aux membres permet de ne plus rencontrer l'effet de garrot.

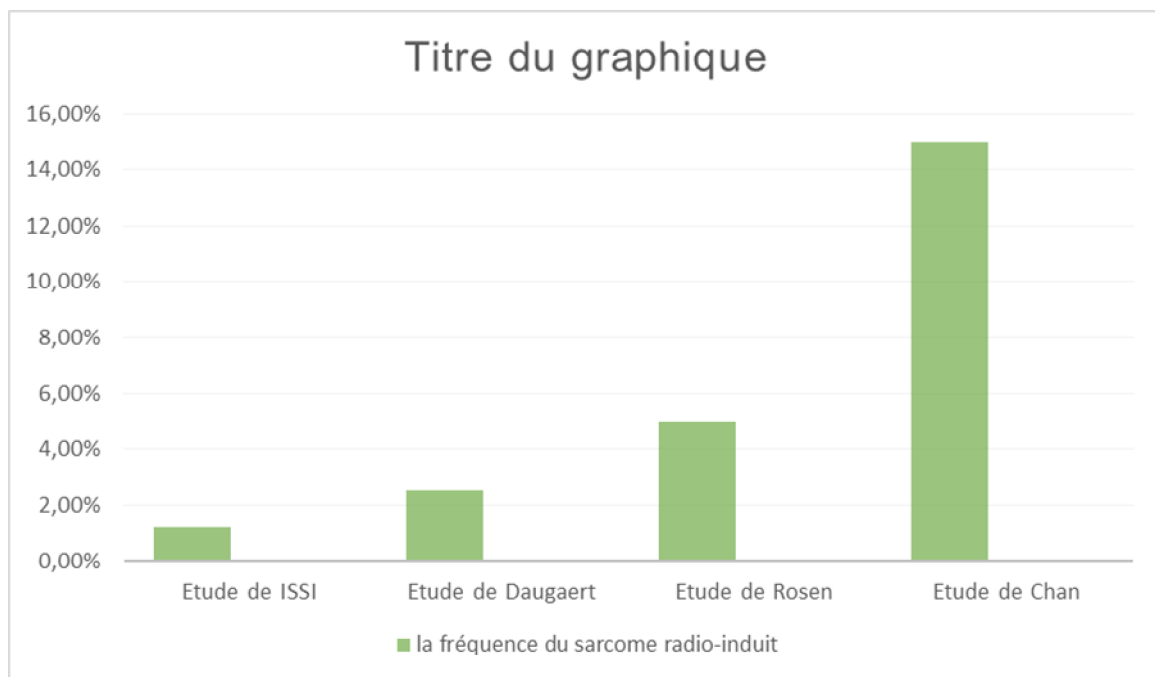
**c-2- les complications liées l'association chimiothérapie-radiothérapie : [124]**

Il est nécessaire de prendre en compte les interactions possibles entre l'administration simultanée de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Il existe, notamment, une toxicité accrue sur les tissus sains dépendant de l'organe irradié et des cytotoxiques utilisées.

Dans le cadre du sarcome d'Ewing, les cytotoxique radio-sensibilisants en cause sont les anthracyclines.

**c-3- la survenue de sarcome radio-induit :**

Le risque de survenue du sarcome radio-induit a été évalué par plusieurs études, et les résultats sont résumés dans le graphique suivant [112] :

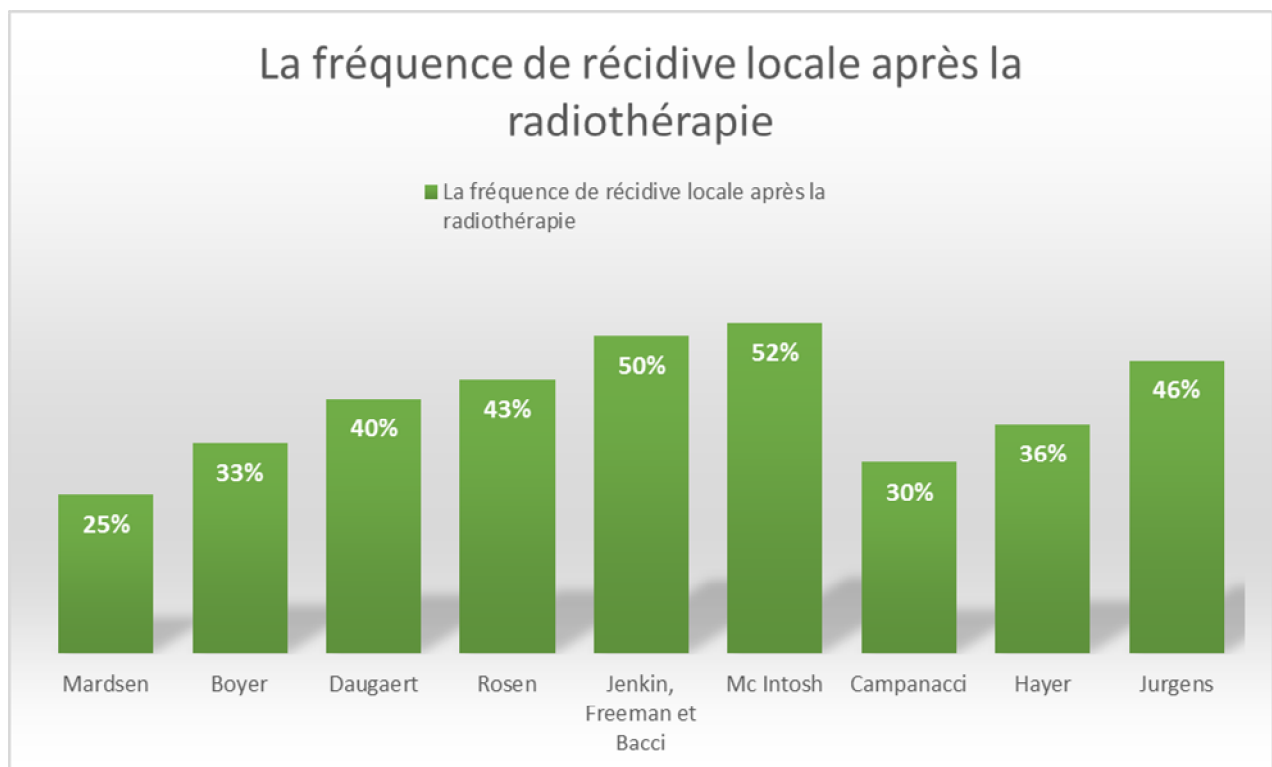


L'étude de SAILER a montré la survenue d'un ostéosarcome en zone irradiée chez 1 patient sur 45,64 mois après avoir reçu une irradiation de 66 grays [133].

**c-4- les récurrences locales après la radiothérapie : [112]**

Les récurrences locales après la radiothérapie naissent au centre de la tumeur, malgré le surdosage habituel.

Ces récurrences sont souvent précoces.



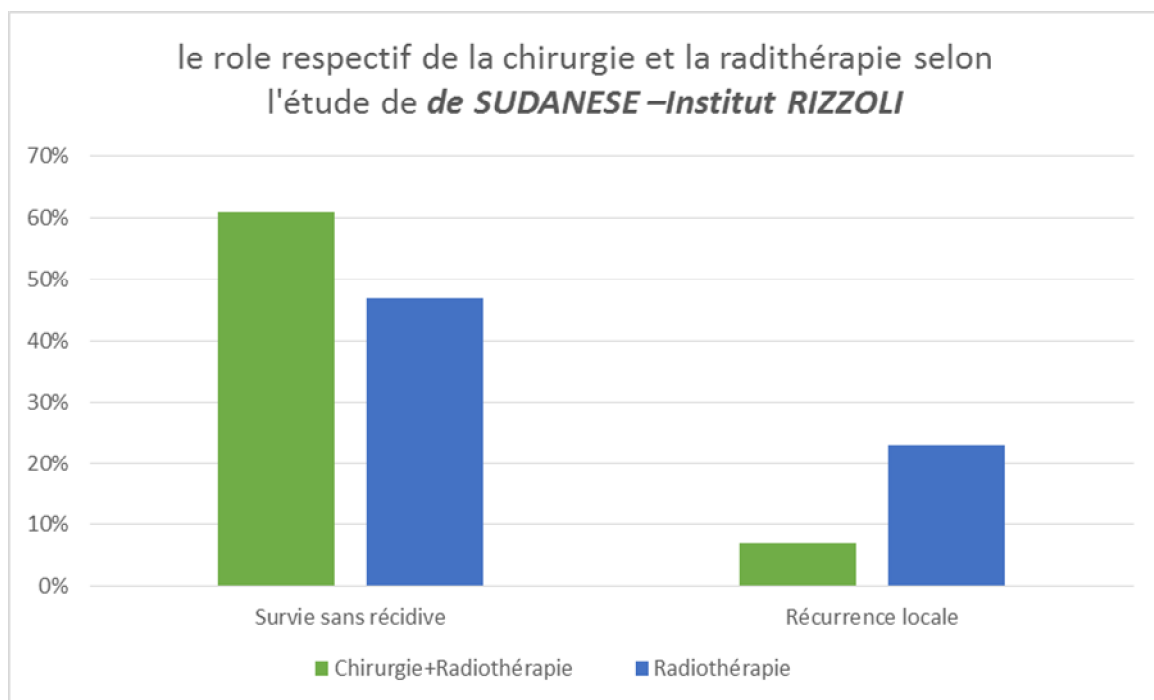
### 1-3 Les résultats comparatifs de chirurgie versus radiothérapie pour la survie et le contrôle local de la maladie :

#### *a- Etude de SUDANESE –Institut RIZZOLI : [113]*

Cette étude portait sur 196 patients ne présentant pas de métastases au diagnostic.

L'âge des patients varie de 0 à 50 ans dont 55% entre 11 et 20 ans et 2% entre 31 et 40 ans.

Trois protocoles différents de chimiothérapie ont été mis en place. Mais afin d'établir le rôle respectif de la chirurgie et de la radiothérapie, seul un protocole a été retenu.

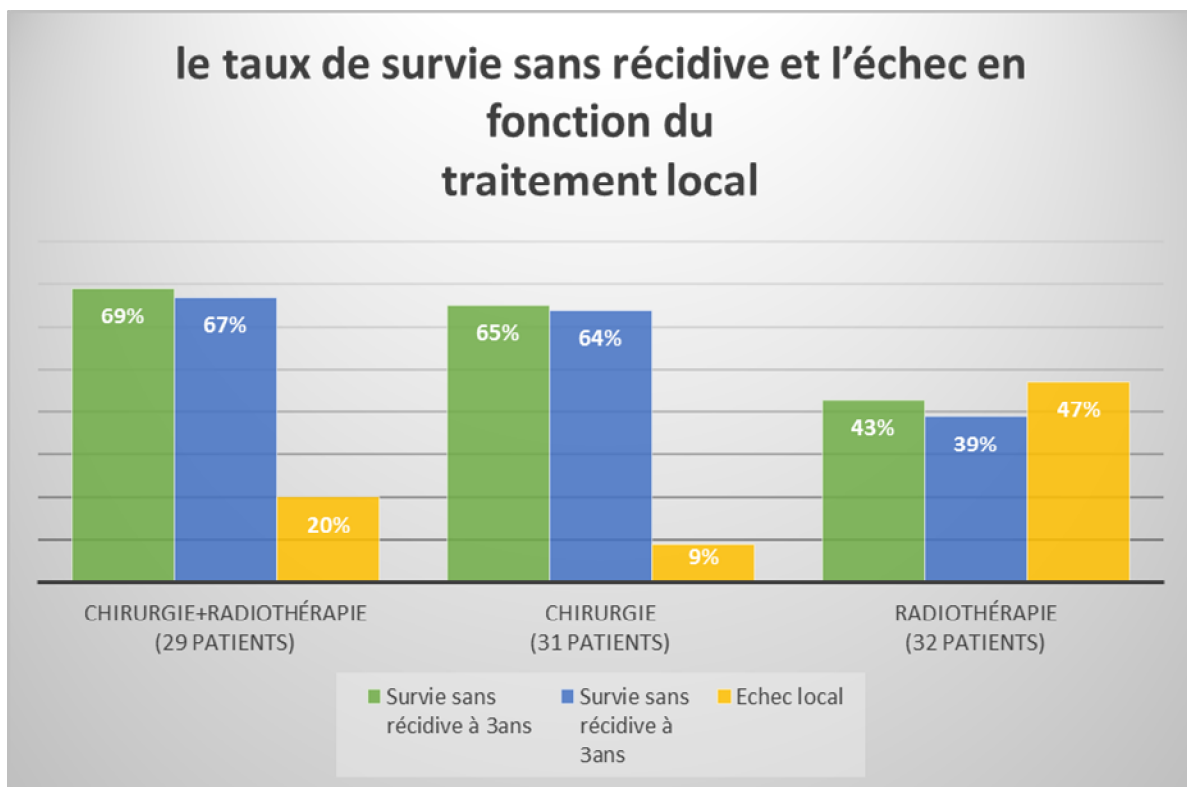


Les résultats montrent un avantage à l'utilisation de la chirurgie associée à la radiothérapie.

***b- Etude CESS 81 : [77]***

Cette étude met en évidence un avantage à l'utilisation de la chirurgie associée à la radiothérapie avec une absence de récurrence dans 69% des cas à 3 ans contre 43% avec l'utilisation de la radiothérapie seule.

Ce graphique montre le taux de survie sans récurrence et l'échec en fonction du traitement local :

***b- Etudes de BARBIERI- Université de BOLOGNE : [79]***

L'étude a porté sur 182 patients présentant un sarcome d'Ewing localisé traité par chimiothérapie pendant 15 à 18 mois.

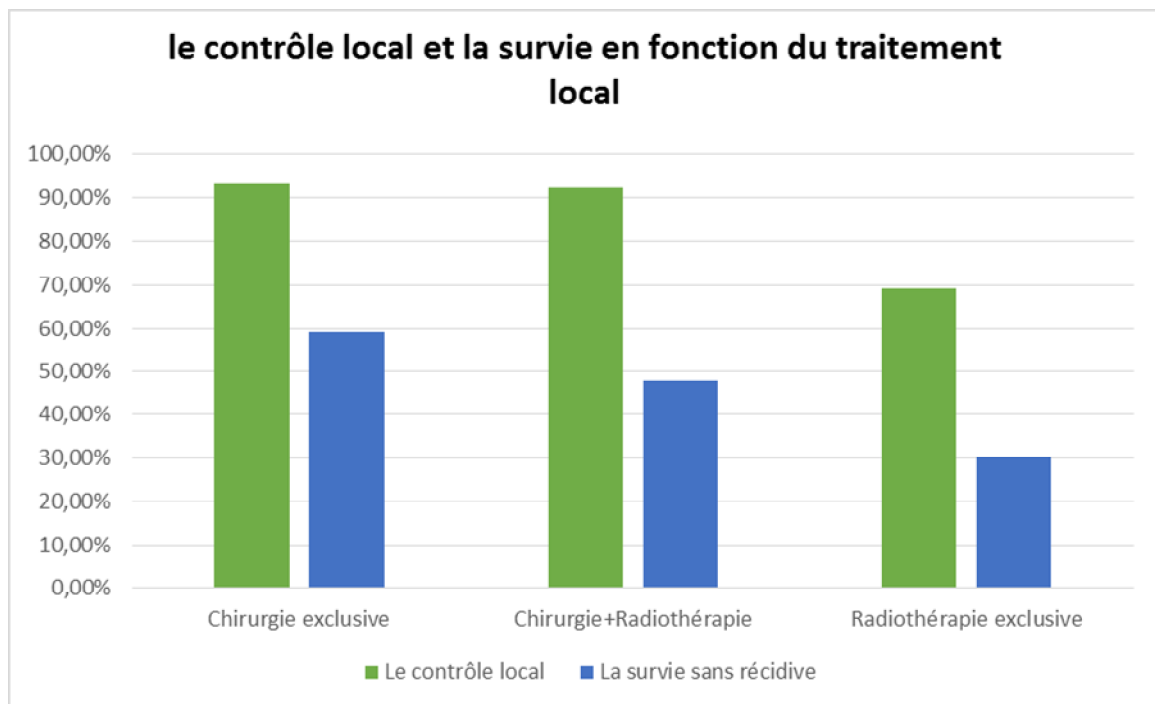
Le traitement local pouvait être :

- ✓ Une radiothérapie seule avec des doses allant de 45 à 65 grays
- ✓ Une chirurgie seule
- ✓ L'association chirurgie-radiothérapie

Les résultats tendaient à montrer qu'il existait un meilleur contrôle local de la maladie lorsque le patient avait bénéficié d'un traitement chirurgical.

L'étude des taux de survie en rémission permet d'aboutir aux mêmes conclusions.

Ce graphique montre le contrôle local et la survie en fonction du traitement local :



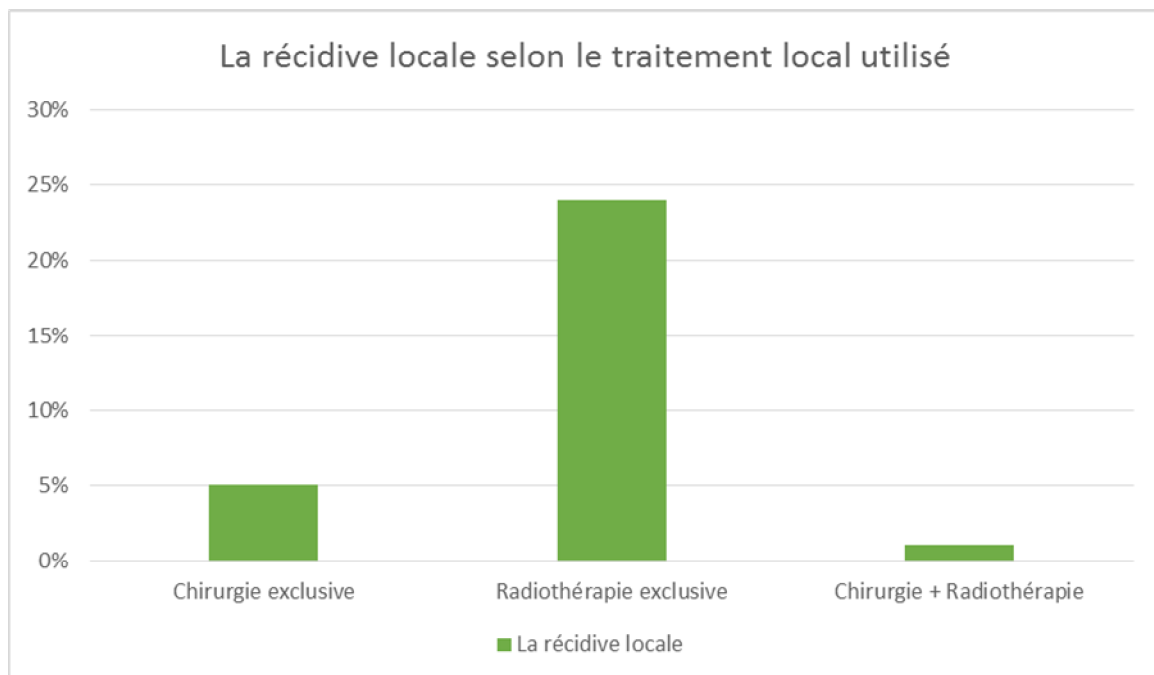
Cependant, ces résultats doivent être pris avec réserve en sachant que les patients bénéficiant d'une chirurgie sont des patients présentant un pronostic favorable avec une tumeur de petite taille ainsi qu'une localisation distale.

D'autre part, l'importance du taux de récurrence locale dans le groupe traité par radiothérapie seule est due au pourcentage élevé de patients de cette série présentant une tumeur de localisation pelvienne.

***c- Etude réalisée par l'équipe du Docteur TONI : [134]***

Cette étude a suivi 131 patients présentant un sarcome d'Ewing : 13 patients ont été traités par amputation, 56 patients ont bénéficié d'une résection locale dont 31 ont nécessité une radiothérapie complémentaire, 62 patients ont été traités par radiothérapie exclusive.

Les résultats sont résumés dans le graphique suivant :



**En conclusion :**

L'ensemble de ces études tend à démontrer l'intérêt d'associer la chirurgie à la radiothérapie dans le cadre du traitement local pour améliorer les taux de survie et diminuer les récurrences locales.

**2- Le traitement général par chimiothérapie :**

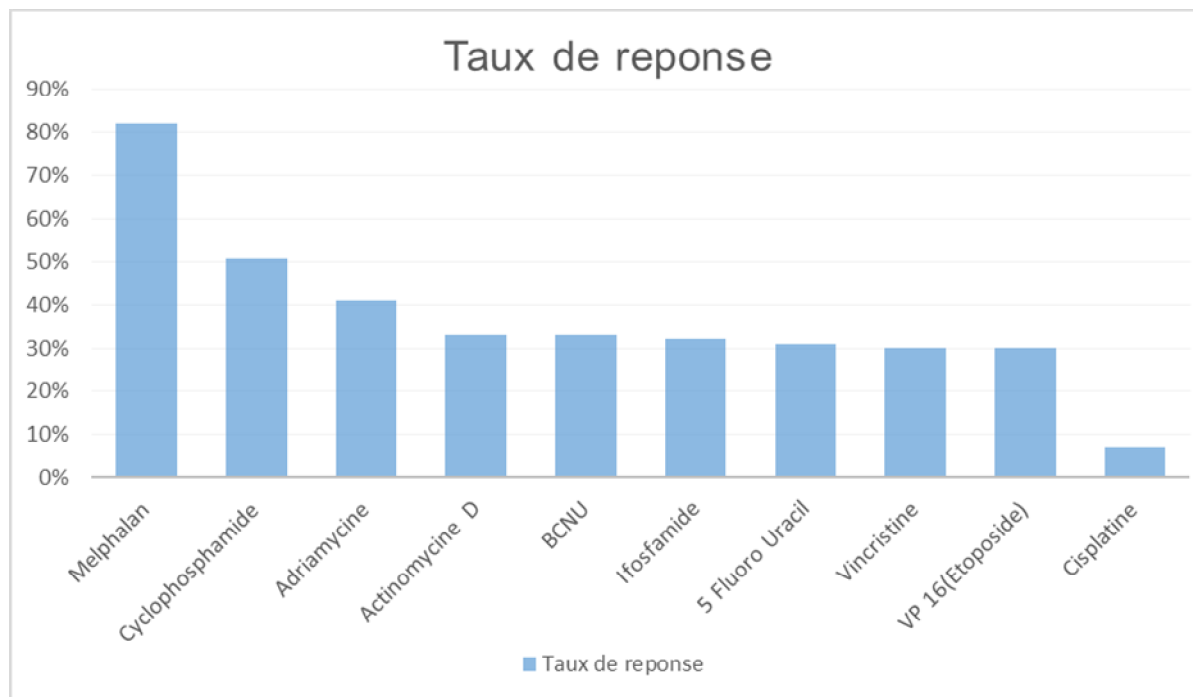
Le sarcome d'Ewing étant une maladie diffuse d'emblée dans près de 90 % des cas, la cible thérapeutique prioritaire reste la maladie générale, son stade occulte le moment privilégié d'efficacité thérapeutique et la chimiothérapie l'arme principale.

Toutes les décisions autour de la stratégie thérapeutique ne peuvent être prises que dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire en centre spécialisé. La chimiothérapie d'induction, ou néoadjuvante, est donnée dès le bilan diagnostique et d'extension réalisée.

**2-1 Les drogues utilisées et leurs taux de réponse :**

***a- En monothérapie : [5, 135, 128]***

- Voici un graphique récapitulatif des principales drogues anticancéreuses utilisées en monothérapie et leurs taux de réponse :



La poly-chimiothérapie consiste à associer les drogues les plus actives afin de potentialiser leurs effets sans augmenter leur toxicité.

Le tableau suivant montre les principales drogues anticancéreuses en association et leurs taux de réponse :

| Association des drogues        | Taux de réponse                     |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| Busulfan + Melphalan           | 46%                                 |
| Ifosfamide + Vépéside          | 50 % en rechute / 96% en 1ère ligne |
| Cyclophosphamide + Adriamycine | 83% en 1ère ligne                   |

## **2-2 Les protocoles et leurs résultats dans la maladie localisée :**

### ***a- Etude de l'Institut RIZZOLI : [82]***

Il s'agit d'une étude en deux temps réalisée sur 144 patients présentant un sarcome d'Ewing localisé. Le traitement local a consisté en une amputation dans 10 cas, une résection suivie d'une radiothérapie dans 48 cas et une radiothérapie exclusive dans 86 cas. La chimiothérapie était standardisée et deux protocoles ont été réalisés :

#### **Protocole 1(VAC) :**

- ✓ Vincristine
- ✓ Adriamycine
- ✓ Cyclophosphamide

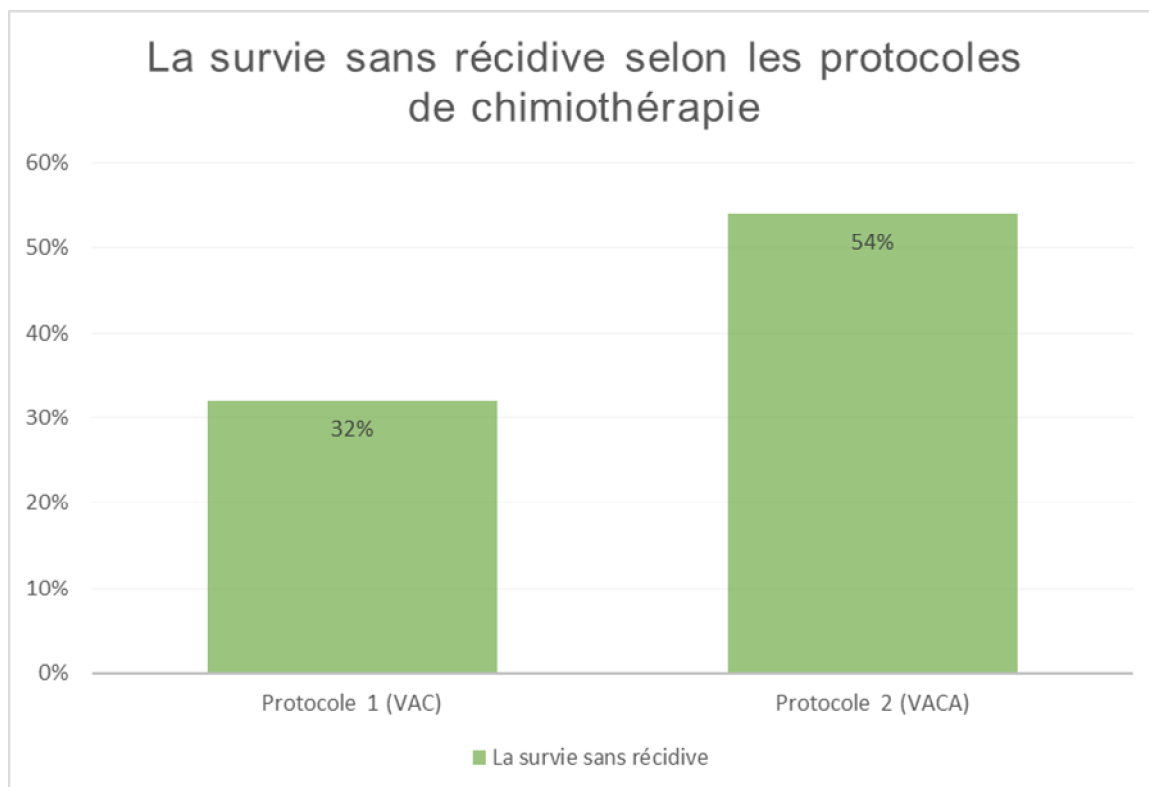
Ce protocole est appliqué à 85 patients de 1972 à 1978.

#### **Protocole 2 (VACA) :**

- ✓ Vincristine
- ✓ Adriamycine
- ✓ Cyclophosphamide
- ✓ Actinomycine D

Ce protocole est appliqué à 59 patients de 1972 à 1982 .Il préconisait deux attitudes différentes selon qu'il s'agissait d'un sarcome d'Ewing avec localisation pelvienne ou périphérique.

Les résultats sont les suivants :



Cette étude permet de conclure l'intérêt d'une chimiothérapie utilisant quatre drogues.

***b- Etude CESS 81 : [77]***

L'étude a été réalisée de janvier 1981 à février 1985, elle a incluse 93 patients dont l'âge inférieur à 25 ans et pour lesquels un sarcome d'Ewing sans métastase, lors du diagnostic, a été retrouvé.

Les patients ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante de 18 semaines de VACA (Vincristine, Adriamycine, Cyclophosphamide, et Actinomycine D) suivie du traitement local et de 18 semaines complémentaires de la même chimiothérapie.

Résultats : le taux de rémission complète à 5 ans est de 55 %.

Les échecs du CESS 81 proviennent essentiellement des récurrences locales des malades encore traités par radiothérapie exclusive et l'absence de renforcement de la chimiothérapie chez les malades mauvais répondeurs à la chimiothérapie d'induction.

***c- Etude CESS 86 : [115]***

Cette étude a été menée de janvier 1986 à novembre 1989 sur 137 patients dont les caractéristiques sont identiques à celles de l'étude CESS 81.

Les patients ont reçu un nombre total de quatre cycles de chimiothérapie, chaque cure s'étalant sur 9 semaines. Le traitement local est débuté ici après la première cure de chimiothérapie.

La chimiothérapie est de type :

✓ VACA : Vincristine, Adriamycine, Cyclophosphamide et Actinomycine D.

Ou

✓ VAIA : Vincristine, Adriamycine, Ifosfamide et Actinomycine D.

Le protocole VAIA est administré aux patients estimés à haut risque.

**Résultats** : le taux de survie sans récurrence à 5 ans est de 69%.

Cette étude montre, par rapport à l'étude CESS 81, l'intérêt de l'addition de l'Ifosfamide avec des taux de survie légèrement supérieurs.

***d- Le protocole de Docteur Hayes : [112]***

Dans ce protocole ont été inclus 50 patients, d'âge moyen de 15 ans (2ans à 21 ans) et présentant un sarcome d'Ewing diagnostiqué entre novembre 1978 et Juillet 1986.

Les patients ont reçu une chimiothérapie d'induction à base de :

- ✓ Cyclophosphamide per os : 150mg/m<sup>2</sup>/jour, pendant 7 jours de suite.
- ✓ Adriamycine : 35 mg/m<sup>2</sup> le 8ème jour.

Après 5 cures de cette chimiothérapie un traitement local conservateur a été pratiqué, le plus souvent chirurgical.

A l'issue du traitement local une chimiothérapie d'entretien est débutée associant :

➤ La 1ère phase :

- ✓ Vincristine
- ✓ BCNU
- ✓ Actinomycine D

➤ La 2ème phase : reprenant les mêmes drogues que la chimiothérapie d'induction à raison de 6 cures à 3 semaines d'intervalles.

Les résultats sont résumés dans ce tableau :

| <b>La survie des patients</b>  | <b>Pourcentage</b> |
|--|--------------------|
| Le taux de survie sans maladie à 5 ans   | 67%                |
| La survie sans maladie pour les patients présentant une tumeur inférieure à 8 cm | 82%                |
| La survie sans maladie pour les tumeurs supérieures à 8 cm.                      | 64 %               |

***e- Un tableau récapitulatif des différentes études :***

Le tableau suivant présente une récapitulation des différentes études avec leurs résultats concernant la poly-chimiothérapie du sarcome d'Ewing :

| <b>Etude</b> | <b>Nombre de patients</b> | <b>Protocole</b>   | <b>Survie sans anomalie</b> |
|--------------|---------------------------|--|-----------------------------|
| RIZZOLI      | 144                       | P1 : VAC<br>P2 : VACA  | 32%<br>54%                  |
| CESS 81      | 93                        | 2cures VACA<br>Traitement local<br>3 cures VACA ou VAIA  | 55% à 5ans                  |
| CESS 86      | 137                       | 1 cure VACA ou VAIA<br>Traitement local<br>3 cures VACA ou VAIA  | 69 % à 5 ans                |
| HAYES        | 50                        | Chimio d'induction : 5 cures<br>Cyclophosphamide +<br>Adriamycine<br>Traitement local<br>Chimio d'entretien :<br>1) Vincristine<br>+BCNU+Actinomycine<br>2) Identique à la chimio<br>d'induction | 67% à 5 ans                 |

D'après ce tableau, la chimiothérapie a, considérablement, amélioré le pronostic de la maladie.

Les différentes études montrent l'intérêt d'avoir recours à des poly-chimiothérapies utilisant des drogues telles que Vincristine, Actinomycine, Cyclophosphamide et Adriamycine.

***f- Protocole de la société Française d'Oncologie Pédiatrique pour des tumeurs localisées EW93 : [127, 116]***

L'étude a été menée de janvier 1993 à février 1996 sur 142 patients âgés de 3 à 28 ans.

Nous n'intéresserons ici qu'aux 74 patients présentant une tumeur localisée.

Le protocole choisi est inspiré du protocole de Hayes.

La chimiothérapie initiale : elle est caractérisée par 3 cures associant :

- ✓ Cyclophosphamide de J1 à J7
- ✓ Adriamycine à J8

Après ces 3 cures, un bilan clinique et radiologique est pratiqué. A l'issue de ce dernier, il y a deux situations :

➤ 1ère situation : une bonne réponse avec une régression volumétrique de la tumeur, dans ce cas la même chimiothérapie sera poursuivie avec deux cures.

Un nouveau bilan est réalisé pour apprécier, à la fois, la réponse ainsi que l'opérabilité de la tumeur.

• En cas de bonne réponse : (régression tumorale des parties molles > 50%), le traitement local sera décidé et on optera pour une chirurgie et/ou radiothérapie.

• En cas d'échec : le patient bénéficiera d'une chimiothérapie de second linge décrite par la suite.

➤ 2ème situation : un échec caractérisé par une stabilité de la tumeur des parties molles ou par une reprise des signes d'évolutivité, le traitement est modifié avec l'introduction d'une chimiothérapie dite de seconde ligne qui associe :

- ✓ VP 16 (Etoposide)
- ✓ Ifosfamide

Cette chimiothérapie est administrée avec un minimum de 2 cures et à 3 semaines d'intervalles.

Après ces 2 cures, une nouvelle évaluation est faite : Si le patient est un bon répondeur, la chirurgie peut être envisagée et le traitement ultérieur dépendra de la réponse histologique à la chimiothérapie :

➤ Soit il existe moins 5 % de cellules résiduelles et on aura recours à une chimiothérapie d'entretien du type suivant :

- 3 cures de Vincristine et Actinomycine
- 3 cures de VP16 et Ifosfamide
- 3 cures de Vincristine et Actinomycine
- 1 cure de VP16 et Ifosfamide

➤ Soit l'histologie retrouve plus de 5 % de cellules résiduelles, les patients ont, alors, une consolidation par une chimiothérapie à haute dose basée sur l'association de Misulban et Melphalan, une greffe de cellules souches périphériques ou de moelle.

❖ **La chimiothérapie d'entretien** : les patients sont répartis en deux groupes et bénéficient de 2 chimiothérapies différentes.

➤ Le 1er groupe : concerne les patientes ayant été opérés et présentant une bonne réponse histologique ou bien les patients présentant une petite tumeur inopérable.

✓ Une première phase va comporter 6 cures de Vincristine et d'Actinomycine D, toutes les deux semaines. Elle est débutée environ une semaine après la chirurgie ou contemporanément de la radiothérapie.

✓ Une deuxième phase débute 15 jours après la dernière injection d'Actinomycine D et comporte 3 cures semblables à la chimiothérapie initiale, répétées toutes les 3 semaines.

➤ Le second groupe : concerne les répondeurs intermédiaires (entre 5% et 30% des cellules résiduelles) ou bien les grosses tumeurs inopérables ayant répondu cliniquement à la chimiothérapie. Celle-ci comporte, cette fois 12 cures:

- 3 cures d'Actinomycine et Vincristine à 15 jours d'intervalle
- 3 cures de VP16 et Ifosfamide.
- 3 cures d'Actinomycine et Vincristine.
- 3 cures de VP16 et Ifosfamide.

**Résultats :**

Sur 74 patients suivis :

- ✓ 14 n'ont pas été opérés
- ✓ 60 ont été opérés dont :
  - 15 mauvais répondeurs
  - 11 intermédiaires
  - 34 bons répondeurs

**2-3 Les protocoles et leurs résultats dans la maladie métastatique :**

Les différents protocoles de chimiothérapie utilisés dans la maladie métastatique sont complexes et composés de plusieurs phases.

Nous citerons quelques-uns :

***a- Etude IESS MD1/MD : [86]***

Deux groupes d'études ont été réalisés avec des patients présentant un sarcome d'Ewing métastatique lors du diagnostic (métastases pulmonaires, osseuses ou multiples).

➤ Groupe IESS MD1 :

53 patients suivis de 1975 à 1977, âgés de 0 à 16 ans, ont eu un protocole thérapeutique associant :

- ✓ Une chimiothérapie de type VACA (Vincristine, Adriamycine, Cyclophosphamide, Actinomycine D)
- ✓ Une radiothérapie de tous les sites métastatiques.

➤ Groupe IESS MD2 :

Cette étude porte sur 69 patients âgés de 0 à 16 ans suivis pendant 3 ans (1980 -1983) et rapporte les résultats obtenus après adjonction d'une nouvelle drogue le 5 FU (Fluoro Uracil) au protocole habituel VACA.

Les résultats sont les suivants :

| <b>Le groupe</b> | <b>La survie à 5 ans</b> |
|------------------|--------------------------|
| IESS MD1         | 30 %                     |
| IESS MD2         | 28%                      |

D'après ce tableau, il apparaît qu'il n'y a pas de différences significatives entre les deux protocoles et ainsi l'adjonction de 5-Fluoro-Uracil n'améliore pas les résultats.

***b- Etude de l'équipe de Docteur BURDACH : [117]***

Le protocole de cette étude associe :

- Une radiothérapie hyper-fractionnée de 12 grays sur l'ensemble du corps.
- Une chimiothérapie à haute dose comprenant de :
  - Mephalan
  - Etoposide
  - +ou – Carboplatine
- Une greffe de cellules souches périphériques ou de moelle autologue ou allogénique.

Cette étude n'a porté que sur 17 patients se trouvant soit à un stade métastatique de la maladie, soit en rechute.

Les résultats obtenus sont, cependant, très favorables avec un taux de survie sans rechute à 6 ans de 45% contre 2% pour la chimiothérapie conventionnelle dans une série historique de 41 patients.

Ces résultats sont encourageants, mais il faut tenir compte du haut degré de toxicité de ce protocole.

***c- Protocole SFOP 93 : [101, 127, 136]***

Cette étude a porté sur 54 patients d'âge moyen 12 ans (2 à 28 ans) sur une période allant du 1er janvier 1991 à février 1996. Lors du diagnostic, les patients se trouvaient au stade métastatique de la maladie.

Ils ont bénéficié de :

- **une chimiothérapie conventionnelle** c'est à dire identique à celle des stades localisés.

- **Une chimiothérapie de consolidation** était basée sur l'association de Misulban + Melphalan avec greffe de cellules souches périphériques ou de moelle osseuse.

Les résultats montrent une survie sans récurrence à 3 ans de 44% et une survie globale de 55%.

***d- Etude de l'Université de Bologne : [137]***

Cette étude a pour but de montrer l'intérêt de la chimiothérapie intensive chez les patients présentant un sarcome d'Ewing métastatique ou ayant une volumineuse tumeur pelvienne.

Le protocole comprend :

- ✓ cures de :
  - Vincristine (2 mg/m<sup>2</sup>)
  - Adriamycine (45 mg/m<sup>2</sup> pendant 2 jours)
  - Cyclophosphamide (2200 mg/m<sup>2</sup>) à haute dose en alternance avec du Cyclophosphamide (4 g/m<sup>2</sup>)
  - VP 16 (200 mg/m<sup>2</sup>) pendant 3 jours
  - Le facteur de croissance est administré à chaque cycle de chimiothérapie.
- ✓ Une chirurgie ou une radiothérapie
- ✓ Une chimiothérapie à dose standard de type VAC en alternance avec Ifosfamide et VP16, cela pendant 4 cycles.
  - Par la suite, les patients ayant une bonne réponse partielle ou une réponse complète bénéficient de :
    - ✓ Une haute dose de
      - Busulfan (4 mg/kg pendant 4 jours)
      - VP 16 (600 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours)
      - Thiothépa (300 mg/m<sup>2</sup>)
    - ✓ Un prélèvement de souches périphériques
    - ✓ L'administration de facteurs de croissance

33 patients sont inclus dans cette étude, ils sont âgés de 14 à 35 ans.

## **Résultats**

L'association de chimiothérapie haute dose et de greffe de cellules souches a permis dans cette étude d'obtenir des résultats satisfaisants chez des patients dont le pronostic était, initialement, mauvais.

Cependant, il est nécessaire d'avoir un suivi plus long, et que d'autres études soient réalisées pour confirmer si ce type de protocole permettra d'améliorer le taux de guérison chez ces patients.

## **H- SURVEILLANCE :**

La surveillance est absolument nécessaire, elle est faite tout au long du traitement.

### **1- Avant la chirurgie :**

- Beaucoup de tumeurs sont traitées par la chimiothérapie pré-opératoire c'est à-dire avant l'exérèse chirurgicale.

- Il serait utile de disposer, en plus de l'examen clinique, d'un examen fiable pour juger de l'efficacité de cette chimiothérapie

- La méthode idéale n'est pas encore disponible et aucun examen d'imagerie ne permet de prédire quels seront les bons répondeurs.

- Si une augmentation de la tumeur est bien corrélée avec une mauvaise réponse de la chimiothérapie, la régression à l'imagerie, par contre, est un indicateur non fiable de bonne réponse.

❖ La radiographie standard : permet de montrer des signes d'évolution avec augmentation de la taille de la lésion et de l'ostéolyse chez les mauvais répondeurs et la tomodensitométrie apporte des éléments de même nature.

❖ Les scintigraphies osseuses : au technétium, même avec quantification, ne sont pas très performantes. Certaines équipes préconisent l'utilisation de la scintigraphie au thallium pour évaluer l'effet de la chimiothérapie.

❖ L'IRM : permet de suivre l'évolution du volume tumoral. Dans le sarcome d'Ewing, la réduction du volume tumoral et le pourcentage résiduel de tumeur extra-médullaire sont les meilleurs indicateurs de réponse au traitement que le signal tumoral [138].

❖ Les régions sous périostées et, de manière moins fréquente, les tissus mous et les compartiments intra-médullaires sont les sites de prédilection pour des résidus microscopiques [139].

## **2- Après la chirurgie :**

Après la chirurgie, la surveillance locale se fera par :

- La radiographie standard et/ou les tomodensitométries
- On pourra avoir recours à l'échographie en cas d'anomalie clinique.
- L'IRM est gênée en cas de prothèses massives, elle garde toute son efficacité pour des évolutions tumorales qui se font en dehors de zone où il risque d'y avoir des artefacts.
- La tomographie par émission de positrons peut, également, être utile pour la caractérisation des masses qui apparaissent après le traitement ou qui persistent [140].
- Les biopsies percutanées sur des suspicions de récurrence peuvent être réalisées.

Dans le sarcome d'Ewing, il peut y avoir, en même temps que des métastases pulmonaires, des métastases osseuses et viscérales que l'on recherchera avec les moyens d'imagerie habituels.

Il n'y a pas, actuellement, de consensus dans la littérature sur les modalités et le rythme de surveillance des sarcomes d'Ewing.

## **I- COMPLICATIONS DU TRAITEMENT :**

### **1. Complications précoces du traitement**

#### **❖ Complications de la chimiothérapie :**

-Elles sont essentiellement hématologiques, infectieuses (aplasie), et muqueuses (mucites, diarrhée).

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

#### **❖ Complications de la chirurgie :**

-L'objectif du traitement chirurgical est d'assurer une exérèse complète et de conserver une qualité de vie satisfaisante grâce à des techniques chirurgicales de plus en plus sophistiquées.

-Les tumeurs infectées ou envahissant la peau peuvent bénéficier de techniques de lambeaux de peau, et celles envahissant les gros vaisseaux de reconstruction avec pontages vasculaires.

- La reconstruction de la paroi thoracique, lors de la résection d'une tumeur d'Ewing touchant plusieurs côtes, pourra faire appel à des lambeaux et à des plaques de tissu résorbables ou non.

- Une atteinte de la hanche, comme du genou ou de l'épaule, impose à la chirurgie réparatrice d'être fonctionnellement acceptable. Le recours à une prothèse est souvent nécessaire. La taille des prothèses est très variable selon l'âge et la maturation de l'enfant, et les prothèses adultes, souvent trop volumineuses, font préférer un appareillage sur mesure.

- L'inconvénient majeur de ces dispositifs mécaniques reste leur tenue à long terme.

- Les complications secondaires immédiates et tardives, favorisées par la chimiothérapie, sont fréquentes (infections, hématomes, fracture du greffon ou de la prothèse) et le taux de ré-opération peut atteindre 2,5 par patient [141]. La prise en compte de la croissance de l'enfant est aussi un problème à part entière, et en particulier la croissance des os longs.

- La résection du fémur distal chez un enfant pré-pubère risque d'entraîner une inégalité de longueur d'au moins 7 cm en fin de croissance. Certaines équipes ont recours à des prothèses télescopiques qu'ils allongent progressivement pour compenser cette inégalité [142].

- Les reconstructions diaphysaires peuvent être réalisées par des greffons osseux autologues ou allogreffes.

- Malgré les progrès techniques constants, l'amputation d'un membre est parfois préférable pour des raisons oncologiques ou fonctionnelles. Dans tous les cas, l'enfant et ses parents doivent être informés de la possibilité d'une

amputation même si tout indique, a priori, qu'un traitement conservateur sera possible.

❖ **Complications aiguës de la radiothérapie et prévention :**

- Les complications aiguës de la radiothérapie les plus fréquentes touchent essentiellement : la peau, l'intestin et surtout le rectum, l'appareil urinaire, la moelle épinière.

- Plusieurs moyens existent pour limiter l'irradiation des organes de voisinage et éviter les complications précédentes et les effets indésirables tardifs.

❖ **Complications tardives et qualité de vie :**

- L'augmentation du nombre de patients guéris justifie l'étude de leur devenir à l'âge adulte. L'évaluation des événements tardifs est difficile.

- Il existe peu d'études de suivi à plus de dix ans et il s'agit d'études rétrospectives, sans oublier que les complications observées chez les adultes d'aujourd'hui sont le reflet des traitements appliqués il y a 10 ou 20 ans, souvent considérés comme dépassés aujourd'hui.

❖ **Récidives et cancers secondaires :**

- Le risque de rechute pèse lourd dans le pronostic de tout cancer. Dans la tumeur d'Ewing, le délai médian est habituellement court, inférieur à dix mois pour les formes métastatiques et environ 18 mois pour les formes localisées [143].

- Cependant, une particularité de tumeur d'Ewing est l'existence de rares mais indiscutables récidives très tardives.

- Plusieurs études montrent, chez des patients suivis au-delà de dix ans, que les risques de récurrence de la tumeur d'Ewing et d'apparition de tumeur secondaire sont comparables.

- La survenue d'une deuxième tumeur est la complication la plus redoutée de la radiothérapie. Certes, le défaut de croissance et les rétractions musculotendineuses secondaires à la radiothérapie sont à craindre d'autant plus que l'enfant est jeune, de même que les fractures et les problèmes de consolidations sur un os irradié.

- Cependant, le risque de deuxième tumeur à 20 ans varie de 5 à 35 % selon les études [144].

- Il existe une relation entre la dose de radiothérapie reçue (notamment pour des doses supérieures à 60 Gy), l'association d'une chimiothérapie par agents alkylants et l'augmentation de l'incidence des sarcomes secondaires. Les leucémies secondaires (leucémie aiguë myéloblastique, myélo-dysplasie) surviennent surtout dans les dix ans suivant le diagnostic et sont essentiellement liées à la chimiothérapie.

- Même si leur incidence est faible (2 %), leur pronostic est mauvais [144,145].

❖ **Fertilité et descendance :**

- Les traitements anticancéreux (notamment les agents alkylants et la radiothérapie) diminuent la fertilité, même s'ils sont administrés chez un enfant pré-pubère.

- La fertilité relative des survivants des tumeurs osseuses (tous traitements confondus) est de 85% par rapport aux couples normaux [146].

- Chez le garçon, il existe une atteinte préférentielle de la spermatogenèse. L'atteinte des cellules germinales induit une stérilité parfois définitive.

- Chez la fille, une diminution du stock des follicules peut survenir avec un risque de ménopause précoce ; réel problème, étant donnée l'augmentation de l'âge de la première grossesse de nos jours.

- Les fortes doses de busulfan, utilisées chez les sujets à haut risque, induisent une insuffisance ovarienne profonde et prolongée nécessitant une hormonothérapie substitutive [147].

- Les mesures de protection de la fertilité doivent être prises tôt, autant que possible avant le début du traitement. Il est parfois difficile d'aborder ce sujet lors de l'annonce du diagnostic, néanmoins il faut proposer un recueil de sperme avec cryo-préservation pour le garçon pubère et prévoir une ovaripexie chez la fille, si une irradiation pelvienne est nécessaire.

- Malgré les possibles dommages causés par le traitement au niveau des cellules germinales il n'a pas été démontré, dans la descendance des patients guéris et fertiles, une incidence de maladies génétiques sporadiques ou de cancers « non-héréditaires » supérieure à celle de la population générale [148].

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

❖ **Qualité de vie et devenir psychosocial :**

- Le devenir psychosocial est le résultat des interactions complexes entre les traitements subis, les mesures sociales et le stade de maturité physique et émotionnelle du patient au moment du diagnostic.

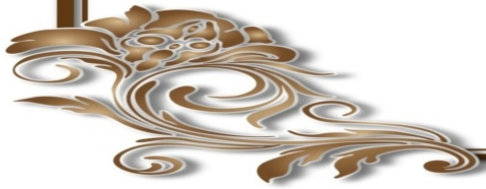
- Une étude américaine de 694 survivants de tumeurs des membres inférieurs et du pelvis attire l'attention sur un groupe à risque : les enfants traités après l'âge de 12 ans et ayant subi une amputation. Ces patients ont plus de difficultés que les témoins pour trouver un travail ou terminer leurs études.

- En revanche, il n'a pas été démontré d'excès de troubles psychiatriques [149].

- L'analyse des questionnaires d'autoévaluation des 9535 survivants des cancers pédiatriques fait ressortir une altération globale de l'état de santé en cas de tumeur osseuse par rapport aux leucémies.

- Il ne faut donc pas négliger les difficultés quotidiennes des adultes guéris d'une tumeur d'Ewing liées aux séquelles du traitement ou de la maladie comme la paraplégie, la scoliose paralytique... Quoiqu'il en soit, une très grande majorité des anciens malades considèrent leur état de santé comme bon [150].

*CONCLUSION*



Le sarcome d'Ewing reste une maladie relativement rare.

Le sarcome d'Ewing est une tumeur maligne qui se développe fréquemment dans le tissu osseux et rarement dans les parties molles.

Il s'agit d'une pathologie de l'enfant dans sa localisation osseuse et de l'adulte jeune dans sa localisation extra osseuse.

Son diagnostic repose actuellement sur l'histologie et sur les données de la biologie moléculaire.

Devant l'apparition des signes cliniques (la douleur et/ou la tuméfaction), le recours à l'imagerie moderne doit se faire le plus tôt possible pour orienter rapidement la biopsie qu'est l'élément clé de diagnostic.

Il est nécessaire de faire un diagnostic précoce avant le stade métastatique et d'instaurer un traitement adéquat dans le but d'améliorer le pronostic de la maladie.

Son pronostic a été significativement amélioré grâce aux thérapeutiques modernes. Son traitement repose sur l'association d'une chimiothérapie entourant la résection chirurgicale complète de la tumeur.

La radiothérapie doit rester réservée à quelques indications particulières en raison de ses complications.

Le but des traitements actuels est de diminuer les séquelles directement liées aux thérapeutiques dans les formes dites de bon pronostic et d'améliorer les résultats du traitement des formes dites de mauvais pronostic, dont les taux de survie restent actuellement décevants.

Beaucoup de patients, cependant, meurent encore de l'évolution de leur tumeur. Il faut donc, non seulement, sensibiliser les médecins pour que le diagnostic soit aussi précoce que possible, mais aussi continuer à améliorer les traitements.



*RESUME*

## **Résumé :**

**Titre:** Sarcome d'Ewing

**Auteur:** KARMOUN SOUHAILA

**Rapporteur:** Pr. MAHFOUD

**Mots clés:** Sarcome d'Ewing, compartiments osseux et compartiments extra osseux.

**INTRODUCTION:** La tumeur d'Ewing est une tumeur essentiellement osseuse, maligne, primitive, correspondant à la forme indifférenciée des tumeurs neuro-ectodermiques périphériques. C'est la seconde tumeur osseuse maligne la plus fréquente derrière l'ostéosarcome.

**Matériels et Méthodes:** Notre travail est une étude rétrospective portant sur 05 cas colligés au service de traumatologie-orthopédie hôpital Avicenne Rabat sur une période s'étalant sur 4 ans allant de 2011 jusqu'au 2014.

L'étude a intéressé les différents aspects cliniques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs de cette affection à travers nos malades.

**Résultats :** L'âge moyen de nos patients était de 22 ans. Une prédominance féminine avec un sexe ratio de 1,33. Les 5 malades de notre série se répartissaient en : 1 cas de sarcome d'Ewing extra-osseux (parties molles) et 4 cas de sarcome d'Ewing osseux.

La démarche diagnostique était identique, basée sur les données cliniques et radiologiques. La preuve du sarcome d'Ewing était histologique chez les 05 patients. Le traitement reposait sur la poly-chimiothérapie associée à une exérèse chirurgicale de la tumeur.

**Discussion:** Le sarcome d'Ewing est une tumeur maligne qui siège préférentiellement au niveau des os plats et s'accompagne souvent d'une importante extension dans les tissus mous. Tous les os de l'organisme peuvent être atteints, avec une nette prédominance du membre inférieur (60% des atteintes). L'imagerie est essentielle pour le diagnostic ainsi que pour le bilan d'extension. Le traitement actuel comprend un traitement général, la chimiothérapie, et un traitement local, chirurgie et radiothérapie.

**Conclusion:** Le sarcome d'Ewing reste une maladie relativement rare. Son diagnostic repose actuellement sur l'histologie et sur les données de la biologie moléculaire. Son pronostic a été significativement amélioré en associant la poly-chimiothérapie à la chirurgie.

**Abstract:**

**Title:** Ewing sarcoma

**Author:** KARMOUN SOUHAILA

**Supervisor:** Pr. MAHFOUD

**Keywords:** Ewing sarcoma, bone compartments and extra-bone compartments

**INTRODUCTION:** Ewing's sarcoma is a bone tumor essentially, malignant, primitive, corresponding to the undifferentiated form of neuroectodermal tumors. It is the second most common malignant bone tumor after osteosarcoma.

**MATERIALS AND METHODS:** Our work is a retrospective study of 05 cases collected at the Traumatology – orthopedic department of Avicenne hospital, over a period of four years from 2011 to 2014.

This study has included various clinical, radiological, treatment and evolution aspects of this affection throughout our patients.

**RESULTS:** The average age of our patients was 22 years. There is a female predominance with a sex rate of 1, 33. The 5 patients in our series were divided into two categories: 1 case of extra- bone Ewing sarcoma (soft tissue), and 4 cases of bone Ewing sarcoma.

The diagnostic approach was the same, based on clinical and radiological data. Proof of Ewing's sarcoma was histologically in 05 patients. The treatment was based on the poly-chemotherapy with surgical excision of the tumor.

**DISCUSSION:** Ewing's sarcoma is a malignant tumor which preferentially occur at flat bones and is often accompanied by a significant expansion in soft tissue. All the body bones can be touched, with a clear predominance of the lower limb (60% damage). The imagery is essential for diagnosis and for staging. Current treatment includes a general treatment, chemotherapy and local therapy, surgery and radiotherapy.

**CONCLUSION:** Ewing's sarcoma remains a relatively rare disease. Its diagnosis is currently based on histology and the data of molecular biology. Its prognosis has been significantly improved by combining the poly- chemotherapy to surgery.

## ملخص

العنوان : غرن ايوينغ بصدد 05 حالات

من طرف : كرمون سهيلة

المشرف : الأستاذ محفوظ مصطفى

الكلمات الأساسية : غرن ايوينغ، الحيز العظمي والغير العظمي

يعتبر غرن ايوينغ ورم عظمي أولي خبيث ، وينتمي إلى مجموعة الأورام الأديمية الظاهرية ، والذي يعد الورم الأكثر تواترا بعد الغرن العظمي.

هذا العمل عبارة عن دراسة بأثر رجعي تخص خمس حالات تمت العناية بها في مصلحة جراحة العظام والمفاصل بمستشفى ابن سينا بالرباط.

من خلال هذه الدراسة ، تطرقنا لخصائص هذا الورم السريرية، الإشعاعية، العلاجية والتطورية.

متوسط العمر بالنسبة لمرضانا هو 22 سنة.

من بين الحالات الخمس اللذين قمنا بدراستهم تبين لنا أن مريضا واحدا يعاني من غرن ايوينغ الغير العظمي في حين أن الحالات الأخرى كانت تعاني من غرن ايوينغ العظمي.

لتشخيص المرض إعتدنا على المعطيات السريرية والإشعاعية، ولإثباته لجأنا لدراسة الأنسجة. وعلاج الورم كان علاجا كيميائيا وجراحيا.

يعد غرن ايوينغ ورم خبيث يظهر في العظام المسطحة و الذي بإمكانه الإنتشار في الأنسجة المرخوة

غالبا هذا الورم يصيب الأطراف السفلى (60% من الحالات) لكن بإمكانه أن يصيب جميع أطراف الجسم

دور الفحص بالأشعة يتمثل أساسا في تشخيص المرض ومعرفة مدى إنتشاره في الجسم.

يتم علاج غرن ايوينغ بالتكامل ما بين الأشعة والعلاج الكيماوي والجراحة.

يبقى غرن ايوينغ مرضا نادرا يعتمد تشخيصه على دراسة الأنسجة والبيولوجيا الجزيئية.

وبفضل التكامل بين العلاج الكيماوي والجراحة تم تحسين إنذاره في العقود الأخيرة.



*REFERENCE*

- [1] **DELATRE O, DAUPHINOT L**  
Famille des tumeurs d'Ewing  
MTP, Mars – Avril 1998 : 2.
- [2] **ALLAM K.SZE G.MR**  
Of primary extra osseous  
Ewing sarcoma. AJNR 1994 ; 15 : 305-7
- [3] **ANGERVALL L, ENZINGER FM.**  
Extraskeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma  
Cancer 1975; 36 : 240-51
- [4] **Ewing J. Diffuse endothelioma of bone.**  
Proc NY  
Pathol Soc 1921;21: 17–24.
- [5] **POUILLART P, SASTRE X, OLLIVER L, TOMENO B.**  
la tumeur d'Ewing.  
Rev Prat 1992, 42 : 827-837
- [6] **UNNI KK .**  
Ewing tumor. In : Unni k ed. Dahlin's bone tumors. General aspects  
and data on 11, 187 cases. Philadelphia lipincott-Raven: 1996: 249-261.
- [7] **O'KEFFE F, LORIGAN JG, WALLACE S.**  
Radiological features of extra skeletal Ewing's sarcoma.  
Br J Radiol 1990; 63:456-60.

- [8] **POUILLART P, SASTRE X, OLLIVIER L, TOMENO B.**  
Les tumeurs d'ewing. Rev prat (paris) 1992,42, 7 :827-837 .
- [9] **RANEY RB, ASMAR L, NEWTON WA JR, BAGWELL C, CRISTW et AL.**  
Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood : a report from the intergroup Rhabdomyosarcoma study, 1972 to 1991.  
J Clin Oncol 1997 ; 15 : 572-82
- [10] **Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, et al.**  
Chromosomal translocations in Ewing Sarcoma.  
N Engl J Med 1983;309:496–8.
- [11] **Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, et al.**  
Chromosome translocation in peripheral neuroepithelioma.  
N Engl J Med 1984;311:584–5.
- [12] **Delattre O, Zucman J, Melot T, et al.**  
The Ewing family of tumors – a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts.  
N Engl J Med 1994;331:294–9.
- [13] **Denny CT.**  
Ewing's sarcoma: a clinical enigma coming into focus.  
J Pediatr Hematol Oncol 1998;20:421–5.

- [14] **Kovar H, Dworzak M, Strehl S, et al. Overexpression of the pseudoautosomal gene MIC2 in Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor.**  
Oncogene 1990;5:1067–70.
- [15] **Suit H. Ewing's sarcoma – Treatment by radiation therapy.**  
In: Tumors of Bone and Soft Tissue. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1949. p. 191–200 (ed.).
- [16] **Dahlin DC, Coventry MB, Scanlon PW.**  
Ewing's sarcoma. A critical analysis of 165 cases.  
Am J Orthop 1961;43:185–92.  
Bull cancer 1992, 79 : 167-167.
- [17] **De Alava E, Gerald WL.**  
Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family.  
*J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 204-213
- [18] **Horowitz ME, Malawer MM, Woo SY, Hicks MJ.**  
Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors.  
In : Pediatric oncology. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 : 831-863

- [19] **Huvos AG. Ewing's sarcoma.**  
In : Huvos AG ed.  
Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis.  
Philadelphia :WB Saunders, 1991 : 523-552
- [20] **Strege DW, Hanel DP, Vogler C, Schajowicz F.**  
Ewing sarcoma in a phalanx of an infant's finger. A case report.  
*J Bone Joint Surg Am* 1989 ; 71 : 1262-1265
- [21] **Maygarden SJ, Askin FB, Siegal GP, Gilula LA, Schoppe J, Foulkes Met al.**  
Ewing sarcoma of bone in infants and toddlers. A clinicopathologic report from the Intergroup Ewing's study.  
*Cancer* 1993 ; 71 : 2109-2118
- [22] **Unni KK. Ewing's tumor. In : Unni K ed. Dahlin's bone tumors.**  
General aspects and data on 11, 087 cases.  
Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996 : 249-261
- [23] **Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, et al.**  
Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group.  
*Cancer* 1998;83:1440-8.

- [24] **Ries LAG, Smith LA, Gurney JG.**  
Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda: NIH Pub; 1999.
- [25] **KLAASSEN R, SASTRE-GARAU X, AURIAS et AL.**  
Sarcome d'Ewing osseux de l'adulte : étude anatomoclinique de 30 observations.  
Bull cancer 1992, 79 : 167-167.
- [26] **MIRRA JM, PICCI P.**  
Ewing's sarcoma. In: MIRRA JM, PICCI, GOLD RH.  
Bone tumors. Clinical, radiologie, and pathologic correlations.  
Lea & Febiger, Philadelphia, 1989: 1088-1116.
- [27] **RUD NP, REIHMAN HM, PRITCHARD DJ, FRASSICA FJ, SMITHOM WA.** Extraosseous Ewing's sarcoma. A study of 42 cases.  
Cancer 1989 ; 64: 1548-53
- [28] **SHIMADA H, NEWTON WA, SOULE EH, QUALMAN SJ, AOYAMA C, MAURER HM**  
Pathologic features of extra osseous Ewing's sarcoma : a report from the intergroup rhabdomyosarcoma study.  
Hum Pthol 1988; 19: 442-53.

- [29] **STUART – HARRIS R.C, HARPER P.G, PARSON C.A, WILTHAWE.**  
High-dose alkylation advanced soft tissue sarcomas.  
Cancer Chemother Pharmacol 1983; 11: 69-72. therapy using ifosfamide infusion with mesna in the treatment of adult.
- [30] **Rud NP, Reiman HM, Pritchard DJ, Frassica FJ, Smithson WA.**  
Extraosseous Ewing's sarcoma. A study of 42 cases  
*Cancer* 1989 ; 64 : 1548-1553
- [31] **POUILLART P, SASTRE X, OLLIVER L, TOMENO B.**  
la tumeur d'Ewing.  
Rev Prat 1992, 42 : 827-837
- [32] **KALIFA C, OBERLIN O, CONTESSO G et AL.**  
Tumeurs osseuses malignes. In : LERMELE J.  
Encyclopédie des cancers ; Cancers de l'enfant.  
Flammarion Medecine Sciences, Paris 1989 : 481-515.
- [33] **Widhe B, Widhe T.**  
Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma.  
*J Bone Joint Surg Am* 2000 ; 82 : 667-674
- [34] **BERNARD JL, SCHEINER C, GENTET JC, RAYBAYD C.**  
Les difficultés de diagnostic de sarcome d'Ewing.  
Sem Hop Paris 1984, 60 n°48-49 : 3307-3314.

- [35] **ELSEVIER Traitement des tumeurs osseuses malignes de l'enfant : ostéosarcome et sarcome d'Ewing.**  
Bull Cancer/Radiothérapie 1994, 81 : 402-408
- [36] **Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni KK.**  
Ewing's sarcoma of bone.  
Experience with 140 patients.  
*Cancer* 1986 ; 58 : 2551-2555
- [37] **Kozlowski K, Campbell J, Morris L, Sprague P, Taccone A, Beluffi Get al.**  
Primary rib tumours in children. (Report of 27 cases with short literature review).  
*Australas Radiol* 1989 ; 33 : 210
- [38] **Marchal AL, Hoeffel JC, Bocquillon H, Brasse F, Olive D.**  
Atteintes pleurales par contiguïté ou métastases dans les tumeurs osseuses malignes primitives de l'enfant.  
*J Radiol* 1986 ; 67 : 303-307
- [39] **UNNI KK.**  
Ewing's tumor In : UNNI KK  
Dahlin's bone tumors – General aspects and Data on 11, 087 cases. 5 th ed.  
Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996: 249-261.

- [40] **Frouge C, Vanel D, Coffre C, Couanet D, Contesso G, Sarrazin D.**  
The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of Ewing sarcoma.  
A report of 27 cases. *Skeletal Radiol* 1988 ; 17 : 387-392
- [41] **Kozlowski K, Campbell J, Morris L, Sprague P, Taccone A, Beluffi G et al.**  
Primary rib tumours in children. (Report of 27 cases with short literature review).  
*Australas Radiol* 1989 ; 33 : 210-222
- [42] **Marchal AL, Hoeffel JC, Bocquillon H, Brasse F, Olive D.**  
Atteintes pleurales par contiguïté ou métastases dans les tumeurs osseuses malignes primitives de l'enfant.  
*J Radiol* 1986 ; 67 : 303-307
- [43] **VANEL D, SHAPEERO L.**  
Bone In: VANEL D, STARK D.  
Imaging strategies in oncology.  
Marin Dunitz, London 1993: 375-407.
- [44] **BREQUIST TH.**  
Magnetic resonance Imaging of primary skeletal neoplasms.  
Radio – Clin – North – Am. 1993  
Mars, 31 (2) : 411-24

- [45] **Gronemeyer SA, Kauffman WM, Rocha MS, Steen RG, Fletcher BD. Fat-saturated contrast-enhanced T1-weighted MRI in evaluation of osteosarcoma and Ewing's sarcoma.**  
*J Magn Reson Imaging* 1997 ; 7 : 585-589
- [46] **SCHLEITER M, ADAM G, CASSER G, FUZESI L.**  
Extraossares Ewing –Sarkom.  
*Fortschr Rontgenstr* 1995: 162: 447-9.
- [47] **KARANDORF MJ, MARPHY MD.**  
Imaging of soft tissue tumors.  
Philadelphia: WB Saunders. 1997: 264-73.
- [48] **Llombart-Bosch A, Contesso G, Peydro-Olaya A.**  
Histology, immunohistochemistry, and electron microscopy of small round cell tumors of bone.  
*Semin Diagn Pathol* 1996 ; 13 : 153-170
- [49] **Grier HE.**  
The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors.  
*Pediatr Clin North Am* 1997;44:991–1004.
- [50] **Mazabraud A. Sarcome d'Ewing, neuro-épithéliome et tumeur d'Askin.**  
In : Mazabraud A éd. Anatomie pathologique osseuse tumorale.  
Paris : Springer-Verlag, 1994 :199-217

- [51] **Coindre JM. Ewing's sarcoma. In : ForestMed.**  
Orthopedic surgical pathology.  
Edinburgh : Churchill Livingstone, 1997 : 441-459.
- [52] **DELATTRE O, ZUCMAN J, MELOT T, SASTRE GARAU X ,  
ZUCKE JM, LENOIR G, et al**  
The Ewing's family of tumors: a subgroup of small round cell tumors  
defined by specific chimeric transcripts.  
N Engl J Med 1994;331: 294-299
- [53] **AURIAS A, RIMBAUT C, BUFFE D, ZUCKER JM,  
MAZABRAUD A.**  
TRANSLOCATION INVOLVING CHROMOSOME 22 IN EWING'S  
SARCOMA. A cytogenetic study of four fresh tumors.  
Cancer Genet Cytogenet 1984; 12: 21- 25.
- [54] **(HOFFER FA, GIANTURCO LE, FLETCHER JA.**  
Percutaneous biopsy of peripheral primitive neuroectodermal tumors  
and Ewing's sarcomas for cytogenetic analysis.  
AJR Am Roentgenol 1994; 162: 1141-1152.
- [55] **Gronemeyer SA, KauffmanWM,Rocha MS, Steen RG, Fletcher  
BD.**  
Fat-saturated contrast-enhanced T1-weighted MRI in evaluation of  
osteosarcoma and Ewing's sarcoma.  
*J Magn Reson Imaging* 1997 ; 7 : 585-589

- [56] **Gu M, Antonescu CR, Guiter G, Huvos AG, Ladanyi M, Zakowski MF.**  
Cytokeratin immunoreactivity in Ewing's sarcoma: prevalence in 50 cases confirmed by molecular diagnostic studies.  
*Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 410-416
- [57] **Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, Kovar H, Gadner H, Salzer-Kuntschik M.**  
MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors.  
*Cancer* 1991 ; 67 : 1886-1893
- [58] **Fellinger EJ, Garin-Chesa P, Triche TJ, Huvos AG, Rettig WJ.**  
Immunohistochemical analysis of Ewing's sarcoma cell surface antigen p30/32MIC2.  
*Am J Pathol* 1991 ; 139 : 317-325
- [59] **Aurias A, Rimbaut A, Buffe D, Dubousset J, Mazabraud A.**  
Chromosomal translocation in Ewing's sarcoma.  
*N Engl J Med* 1983;309:496-7.
- [60] **Turc-Carel C, Philip I, Berger MP, Lenoir G.**  
Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma.  
*N Engl J Med* 1983;309:497-8.

- [61] **Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmaze C, Melot T, Peter M, et al.**  
Gene fusion with an ETS domain caused by chromosome translocation in human tumours.  
Nature 1992; 359: 162–5.
- [62] **MayWA, Gishizky ML, Lessnick SL, Lunsford LB, Lewis BC, Delattre O, et al.**  
Ewing sarcoma 11;22 translocation produces a chimeric transcription factor that requires the DNA-binding domain encoded by FLI1 for transformation.  
Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:5752–6.
- [63] **Zucman J, Melot T, Desmaze C, Ghysdael J, Plougastel B, Peter M, et al.**  
Combinatorial generation of variable fusion proteins in the Ewing family of tumours.  
EMBO J 1993;12:4481–7.
- [64] **Jeon IS, Davis JN, Braun BS, Sublett JE, Roussel MF, et al. A variant**  
Ewing's sarcoma translocation (7;22) fuses the EWS gene to the ETS gene ETV1.  
Oncogene 1995;10(6):1229–34.

- [65] **Riggi N, Stamenkovic I.**  
The biology of Ewing sarcoma.  
Cancer Lett 2007;254:1–10.
- [66] **ANRACT PH.**  
Sarcomes d'Ewing.  
Hopital Cochin, Paris 1999.
- [67] **EGGLI KD, QUIOGUET T, MOSER RP.**  
Ewing's sarcoma  
Radiol Clin North Am 1993, 31 : 325-337.
- [68] **HANNA SL, FLETCHER BD, KASTE SC, FAIRLOUGH DL,  
PARHAM DM.**  
Increased confidence of diagnosis of Ewing sarcoma using T2  
Weighted M Images.  
Magn-Reso-Imaging 1994, 12 (4): 559-68
- [69] **TRUC-CAREL CS**  
Apport de la cytogénétique au diagnostic du sarcome d'Ewing et des  
tumeurs à petites cellules rondes.  
Bull Cancer 1991, 78: 77-84 ;
- [70] **CUVELIER A, L'HER P, SCHILL H et AL.**  
Sarcomes d'Ewing et tumeurs neuro-ectodermiques peripheriques.  
Rev Pneumol Clin 1990, 46 : 116-122.

- [71] **VAGNER-CAPODANO AM, POITOUT D**  
Cytogénétique des sarcomes d'Ewing.  
Chirurgie 1994-1995, 120: 188 – 192
- [72] **Gronemeyer SA, Kauffman WM, Rocha MS, Steen RG, Fletcher BD.**  
Fat-saturated contrast-enhanced T1-weighted MRI in evaluation of osteosarcoma and Ewing's sarcoma.  
*J Magn Reson Imaging* 1997 ; 7 : 585-589
- [73] **Van Der Woude HJ, Bloem JL, Holscher HC, Nooy MA, Taminiau AH, Hermans J et al.**  
Monitoring the effect of chemotherapy in Ewing's sarcoma of bone with MR imaging.  
*Skeletal Radiol* 1994 ; 23 : 493-500
- [74] **Germain MA, Dubouset JF, Mascard E, Missenard G, Kalifa C.**  
Reconstruction des os longs des membres chez l'enfant par transplant libre vascularisé du péroné après résection pour sarcome.  
*Bull Acad Natl Méd* 1996 ; 180 : 1125-1145
- [75] **Fagnou C, Michon J, Peter M, Bernoux A, Oberlin O, Zucker JM et al.**  
Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor.  
Société Française d'Oncologie Pédiatrique.  
*J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1707-1711

- [76] **Zoubek A, Ladenstein R, Windhager R, Amann G, Fischmeister G, Kager L et al.**  
Predictive potential of testing for bone marrow involvement in Ewing's tumor patients by RT-PCR: a preliminary evaluation.  
*Int J Cancer* 1998 ; 79 : 56-60
- [77] **JURGENS H, EXNER U, GADNER H et AL**  
Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of European Cooperative Trial  
*Cancer* 1988, 61: 23-32
- [78] **O'CONNOR MI, PRITCHARD DJ**  
Ewing's sarcoma, Prognostic factors, disease control, and the reemerging  
Role of surgical treatment  
*Clinical orthopedics and related research* 1991, 262: 78-78
- [79] **BARBIERI E, EMILLIANI E, ZINI G et AL**  
Combined therapy of localized Ewing's sarcoma of bone: analysis of results in 100 patients  
*Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1990, 19: 1165-1170
- [80] **FAGNOU C, MICHON J**  
Tumeurs d'Ewing  
*SANDOZ Oncologia* 1996/ 12/13-20

- [81] **KLAASSEN R, SASTRE-GARAU X, AURIAS et AL.**  
Sarcome d'Ewing osseux de l'adulte : étude anatomoclinique de 30 observations.  
Bull cancer 1992, 79 : 167-167.
- [82] **BACCI G, TONI A, AVELLA M et AL**  
Long-Term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy  
Cancer 1989, 63: 1477-1486
- [83] **BACCI G, PICCI P, GITELIS S, BORGHI A, CAMPANNACCI M**  
The treatment of localized Ewing's sarcoma. The experience at the Institutot Ortopedico Rizzoli in 163 caes treated with and without Adjuvant chemotherapy  
Cancer 1982, 49 : 1561-1570
- [84] **NESBIT ME, GEHAN EA, BURGERT EO et AL**  
Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone/ a long-term follow-up of the frist intergroup study  
J Clin Oncol 1990, 8: 1664-1674
- [85] **DELEPINE N, DELEPINE G, CORNILLE H, et AL**  
Is age a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma treated by Multidrug regimens and systematic surgert  
Proceedings of ASCO 1997, 16: 525a

- [86] **CANGIR A, VIETTI TJ, GEHAN EA et AL**  
Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis: Results and comparison of two Intergroup Ewing's Sarcoma Studies  
Cancer 1990, 66: 887-893
- [87] **MRUEL J, ROSELLE R, LORENZO JC**  
Poor prognosis Ewing's sarcoma and peripheral primitive Neuroectodermal tumours (PNET)  
Cancer traitement revieuws 1996, 22 : 425 – 436
- [88] **PICCI P, ROUGRAFF BT, BACCI G et AL**  
Pronostic significance of histopathologic response to chemotherapy in Nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities  
J Clin Oncol 1993, 11 : 1763-1769
- [89] **PCCI P, BOHLING T, BACCI G et AL**  
Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognosis factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities  
J Clin Oncol 1997, 15: 1553-1559
- [90] **ETUDE SFOP SUR LE SARCOME D'EWING**  
Protocole EW 88 MEMPHIS  
Mise à jour Novembre 1995
- [91] **Oberlin O, Habrand JL.**  
Sarcomes d'Ewing. Vers un protocole commun pour les adultes et les enfants.  
*Cancer/Radiother* 2000 ; 4 : 1-4

- [92] **Hoffmann C, Ahrens S, Dunst J, Hillmann A, Winkelmann W, Craft A et al.** Pelvic Ewing's sarcoma: a retrospective analysis of 241 cases.  
*Cancer* 1999 ; 85 : 869-877
- [93] **DEMEPINE N, DELPINE G, DESBOIS JC**  
Pronostic et traitement actuel de sarcome d'Ewing  
*Cah Oncol* 1994, 3 / 149-157
- [94] **GROUPE D'ETUDE DES TUMEURS OSSEUSES (CETO)**  
Paris, 17 – 18 octobre 1997  
Livre des résumés
- [95] **TURRISI A.T., D'ANGIO G.J**  
Soft tissue and bone sarcomas in adults In: bone tumours and soft tissue sarcomas  
Edward Arnold Publishers Ltd, London 1985
- [96] **SIMON M.A, ENNEKING W.F**  
The management of soft tissue sarcomas of the extremities  
*J. Bone Joint Surg [AM]* 1976, 58:317
- [97] **STANDARS, OPTIONS et RECOMMANDATIONS.**  
Sarcomes des tissus mous et ostéosarcomes.  
Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer.  
Volume 1. Arnette Blaskwell, 1995.

- [98] **ELSEVIER**  
Traitement des tumeurs osseuses malignes de l'enfant : ostéosarcome et sarcome d'Ewing.  
Bull Cancer/Radiothérapie 1994, 81 : 402-408
- [99] **Eckardt JJ, Kabo JM, Kelley CM, Ward WG, Asavamongkolkul A, Wirganowicz PZ et al.**  
Expandable end prosthesis reconstruction in skeletally immature patients with tumors.  
Clin Orthop 2000 ; 373 : 51-61
- [100] **Germain MA, Dubousset JF, Mascard E, Missenard G, Kalifa C.**  
Reconstruction des os longs des membres chez l'enfant par transplant libre vascularisé du péroné après résection pour sarcome.  
Bull Acad Natl Méd 1996; 180 : 1125-1145
- [101] **Strege DW, Hanel DP, Vogler C, Schajowicz F.**  
Ewing sarcoma in a phalanx of an infant's finger. A case report.  
*J Bone Joint Surg Am* 1989; 71 : 1262-1265
- [102] **Yamaguchi T, Tamai K, Saotome K, Hoshino T, Masawa N.**  
Ewing's sarcoma of the thumb.  
*Skeletal Radiol* 1997; 26: 725-728

- [103] **Grosfeld JL, Rescorla FJ, West KW, Vane DW, Derosa GP, Provisor AJ et al.**  
Chestwall resection and reconstruction for malignant conditions in childhood.  
*J Pediatr Surg* 1988; 23: 667-673
- [104] **Sucato DJ, Rougraff B, McGrath BE, Sizinski J, Davis M, Papandonatos Get al.**  
Ewing's sarcoma of the pelvis. Long term survival and functional outcome.  
*Clin Orthop* 2000; 373: 193-201
- [105] **Baldini EH, Demetri GD, Fletcher CD, Foran J, Marcus KC, Singer S.**  
Adults with Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: adverse effect of older age and primary extraosseous disease on outcome.  
*Ann Surg* 1999; 230: 79-86
- [106] **Boriani S, Biagini R, De Lure F, Bertoni F, Malaguti MC, Di Fiore M et al.**  
En Bloc resections of bone tumors of the thoracolumbar spine.  
*Spine* 1996; 21: 1927-1931

- [107] **Daw NC, Mahmoud HH, Meyer WH, Jenkins JJ, Kaste SC, Poquette CA et al.**  
Bone sarcomas of the head and neck in children: the St Jude Children's Research Hospital experience.  
*Cancer* 2000; 88: 2172-2180
- [108] **Ahmad R, Mayol BR, Davis M, Rougraff BT.**  
Extraskeletal Ewing's sarcoma.  
*Cancer* 1999; 85: 725-731
- [109] **Rud NP, Reiman HM, Pritchard DJ, Frassica FJ, Smithson WA.**  
Extraosseous Ewing's sarcoma. A study of 42 cases.  
*Cancer* 1989; 64: 1548-1553
- [110] **MUSTAPHA MAHFOUD.**  
Cancer de l'os. Tumeurs malignes des membres, première édition 2009
- [111] **DEMEOCOQ F, CARTON P, PATTE C, OBERLIN O, SARRAZIN D, LEMERLE J.**  
Traitement du sarcome d'Ewing par chimiothérapie initiale intensive. Premier bilan d'un protocole multicentrique pédiatrique français.  
*Press Méd* 1984; 13: 717-721
- [112] **ROSEN G, CAPPAROS B, NIREMBERG A, MARCOVE RC, HUVOS AG, KOSLOFF C, et al.**  
Ewing's sarcoma: ten years' experience with adjuvant chemotherapy.  
*Cancer* 1981; 47: 2204-2213

- [113] **COTTERILL SJ, AHRENS S, PAULUSSEN M, JURGENS HF, VOUTE PA, GARDNER Het al.**

Prognosis factors in Ewing's sarcoma of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group.

J Clin Oncol 2000; 18: 3108-3114

- [114] **BACCI G, FERRARI S, BERTONI F, RIMONDINI S, LONGHI A, BACCIHNI P et al.**

Prognosis factors in non-metastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the instituto Orthopedico Rizzoli.

J Clin Oncol 2000; 18: 4-11

- [115] **SUCATO DJ, ROUGRAFF B, MCGRATH BE, SIZINSKI J, DAVIS M, PAPANDONATOS G et al Ewing's sarcoma of pelvis.**

Long-term survival and functional out come.

Clin Orthop 2000; 373: 193-201

- [116] **CARRIE C, MASCARD E, GOMEZ F, HABRAND JL, ALAPETITE C, ONERLIN O et al.**

Nonmetastatic pelivic Ewing's sarcoma : report of the French society of pediatric oncology.

Med Pediatr Oncol 1999; 33: 444-449

- [117] **O'CONNOR MI, PRITCHARD DJ.**  
Ewing's sarcoma. Prognosis factors, disease control, and the re-emerging role of surgical treatment.  
*Clin Orthop* 1991; 262: 78-87
- [118] **PRITCHARD DJ.**  
Surgical experience in the management of Ewing's sarcoma of bone.  
*Natl Cancer Inst Monogr* 1981; 56: 169-171
- [119] **TONI A, NEFF JR, SUDANESE A, CIARONI D, BACCI G, PICCI P et al.**  
The role of surgical therapy in patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma of the limbs.  
*Clin Orthop* 1993; 286: 225-240
- [120] **Suit H. Ewing's sarcoma – Treatment by radiation therapy.**  
In: *Tumors of Bone and Soft Tissue.*  
Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1949. p. 191–200 (ed.).
- [121] **Chan RC, Sutow WW, Lindberg RD, Samuels ML, Murray JA, Johnston DA.**  
Management and results of localized Ewing's sarcoma.  
*Cancer* 1979; 43: 1001-1006
- [122] **Lewis RJ, Marcove RC, Rosen G.**  
Ewing's sarcoma: functional effects of radiation therapy.  
*J Bone Joint Surg Am* 1977; 59: 325-331

- [123] **PANICEK DM, GATSONIS C, ROSENTHAL DI et AL.**  
CT and MR imaging the local staging of primary malignant  
Musculoskeletal neoplasms: report of the radiology diagnostic  
oncology group  
Radiology 1997, 202: 237-246
- [124] **MAZERON JJ, LOCOCHE T, MAUGIS A**  
Techniques d'irradiation des cancers  
Vigot, Paris, 1992
- [125] **LEWIS RJ, MARCOVE RC, ROSEN G**  
Ewing's sarcoma – Functional effects of radiation therapy  
J. Bone Joint Surg 1997, 59 A: 352-331
- [126] **FRASSICA FJ, FRASSICA DA, PRITCHARD DJ, SCHOMBERG  
PJ, WOLD LE, SIM FH**  
Ewing's sarcoma of the pelvis  
J Bone Joint Surg 1993, 75A: 1475 – 1464
- [127] **OBERLING O**  
Protocole d'étude des tumeurs osseuses à petites cellules rondes  
Novembre 1992.  
Etude EW93
- [128] **GROUPE D'ETUDE DES TUMEURS OSSEUSES (CETO)**  
Paris, 17 – 18 octobre 1997  
Livre des résumés

- [129] **MAZERON JJ, LOCOCHE T, MAUGIS A**  
Techniques d'irradiation des cancers  
Vigot, Paris, 1992
- [130] **LE BOURGOIS JP, CHAVAUDRA J, ESCHWEGE F**  
Radiothérapie oncologique  
Hermann, éditeurs des sciences et des arts, Paris 1992
- [131] **Helardot PG, Wakim A, Benammar S, Habrand JL.**  
Use of expanders for protection of viscera during irradiation of pelvic tumors in children.  
Eur J Pediatr Surg 1995; 5: 27-29
- [132] **MARCUS RB, CANTOR A, HEARE TC et AL**  
Local control and function after twice-a-day radiotherapy for Ewing's sarcoma of bone  
Int J Radiation Oncology Biol Phys 1991, 21: 1509-1515
- [133] **O'CONNOR MI, PRITCHARD DJ**  
Ewing's sarcoma, Prognostic factors, disease control, and the reemerging Role of surgical treatment  
Clinical orthopedics and related research 1991, 262: 78-78
- [134] **TONI A, NEFF JR, SUDANESE A et AL**  
The role of surgical therapy in patients with non-metastatic Ewing's sarcoma of the limbs  
Clinical orthopedics and related research 1993, 286: 225-240

- [135] **FIZAZI K, SPIELMENN M, LE CESNE A**  
Sarcome d'Ewing et tumeurs neuro-ectodermiques primitives (PNET)  
Cancérologie aujourd'hui 1996, 5: 16-25.
- [136] **ETUDE SFOP SUR LE SARCOME D'EWING**  
Resultats du protocole EW 93  
Mise à jour Février 1997
- [137] **TIENGGHI A, VERTOGEN B, ROSTI G et AL**  
Intensive mobilizing induction chemotherapy followed by high-dose  
Chemotherapy with PBSC rescue in tong adults with high-risk Ewing's  
sarcoma  
Proceeding of ASCO 1997, 16: 498a
- [138] **VAN DER WOUDE HJ, BLOEM JL, HOLSCHER HC et AL**  
Monitoring the effect of chemotherapy in Ewing's sarcoma of bone  
with MR imaging  
Skeletal Radiol 1994, 23: 493 – 500
- [139] **VAN DER WOUDE HJ, BLOEM JL, TAMINIAU AHM, NOOY  
MA, HOGENDOORN PCW**  
Classification of histopathologic changes following chemotherapy In  
Ewing's sarcoma of bone  
Skeletal Radiol 1994, 23: 501 – 507
- [140] **KIM EE, CHUNG SK, HAYNIE TP et AL**  
Differentiation of residual or recurrent tumors from post-treatment  
Changes with F-18 FDG PET Radiographics 1992, 12: 269-279

- [141] **Schwameis E, Dminkus M, Krepler P, et al.**  
Reconstruction of the pelvis after tumor resection in children and adolescent.  
Clin Ortho Rel Res 2002; 402: 220–35.
- [142] **Tillman RM, Grimer RJ, Carter SR, et al.**  
Growing endoprostheses for primary malignant bone tumors.  
Semin Surg Oncol 1997; 13: 41–8.
- [143] **McLean TW, Hertel C, Young ML, et al.**  
Late events in pediatric patients with Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: The Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Experience.  
J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21: 486–93.
- [144] **Dunst J, Ahrens S, Paulussen M, et al.**  
Second malignancies after treatment for Ewing's sarcoma: a report of the CESS-studies.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 379–84.
- [145] **Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al.**  
Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood.  
Int J Cancer 1998; 77: 370–7.

- [146] **Byrne J, Mulvi hill JJ, Myers MH, et al.**  
Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1315–21.
- [147] **Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, et al.**  
Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 989–94.
- [148] **Sankila R, Olsen JH, Anderson H, et al.**  
Risk of cancer among off spring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *N Engl J Med* 1998; 338: 1339–44.
- [149] **Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, et al.**  
Education, employment, insurance, and marital status among 694 survivors of pediatric lower extremity bone tumors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer* 2003; 97: 2554–64.
- [150] **Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, et al.**  
Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood cancer survivor study. *JAMA* 2003; 290: 1583–92.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 58

سنة : 2016

## غرن إيوينغ

بصدد 05 حالات

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**الآنسة: سهيلة كرمون**

المزودة في 07 يوليوز 1990 بطنجة

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: غرن إيوينغ – الحيز العظمي – الحيز الغير العظمي.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: فؤاد الزويدية

أستاذ في علم التشريح الدقيق

مشرف

السيد: مصطفى محفوظ

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

السيد: أحمد البردوني

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

أعضاء

السيد: محمد خرماز

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

السيد: محمد أنور دندان

أستاذ في جراحة الأطفال